

# Methodenreport

## zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes 2011

**Herausgeber:** S. Matthaei, M. Kellerer

**Autoren des Methodenreports:**

- Thomas Langer, Dipl.-Soz.Wiss.
- Dr. Monika Nothacker, MPH
- Dr. med. Susanne Weinbrenner

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Berlin – Gemeinsame Einrichtung von  
Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung



**Deutsche Diabetes Gesellschaft**

# 1. Impressum

Die Erstellung der evidenzbasierten Leitlinie erfolgte im Auftrag der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)

Präsident DDG: Prof. Dr. med. Stephan Matthaei (2011-2013)

## **Vom Vorstand der DDG benannte Expertengruppe:**

- Prof. Dr. Manfred Dreyer, Hamburg (Koordinator)
- Prof. Dr. Bernhard O. Böhm, Ulm
- Dr. Stefan Gölz, Esslingen
- Prof. Dr. Andreas Fritsche, Tübingen
- PD Dr. Martin Füchtenbusch, München
- Prof. Dr. Stephan Martin, Düsseldorf

## **Vertreter weiterer Organisationen, die die Empfehlungen abgestimmt haben und die Leitlinie inhaltlich kommentierten:**

- Evelyn Drobinski (bis 01/2011) und Elisabeth Schnellbacher (ab 01/2011) Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschlands (VDBD)
- Prof. Dr. Harald Klein, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Prof. Dr. Claudia Spies, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
- Dr. Til Uebel, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)
- Kai Woltering, Deutscher Diabetiker Bund (DDB)

## **Methodische Bearbeitung (Literaturrecherche/Evidenzaufarbeitung/Methodenreport/Konsensuskonferenz/Moderation), Redaktion und Organisation:**

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin – Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung

- Dr. Monika Nothacker, MPH
- Thomas Langer, Dipl.-Soz.Wiss.
- Marga Cox, Dipl.-Soz.Päd.
- Dana Rütters, Informationswissenschaftlerin
- Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH
- Prof. Dr. Dr. Günter Ollenschläger

---

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>1.</b>  | <b>Impressum</b>  | <b>2</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>Adressaten der Leitlinie</b>   | <b>5</b>  |
| <b>3.</b>  | <b>Zielsetzung der Leitlinie</b>  | <b>5</b>  |
| <b>4.</b>  | <b>Zusammensetzung der Leitliniengruppe</b>                                     | <b>5</b>  |
|            | 4.1. DDG-Expertengruppe   | 6         |
|            | 4.2. Weitere beteiligte Organisationen  | 6         |
| <b>5.</b>  | <b>Patientenbeteiligung</b>   | <b>7</b>  |
| <b>6.</b>  | <b>Fragestellungen und Gliederung</b>   | <b>7</b>  |
| <b>7.</b>  | <b>Quellen, systematische Recherchen</b>  | <b>9</b>  |
|            | 7.1. Systematische Literaturrecherchen  | 9         |
|            | 7.2. Systematische Leitlinienrecherche  | 10        |
| <b>8.</b>  | <b>Bewertung der zugrunde liegenden Evidenz</b>                                 | <b>12</b> |
|            | 8.1. Evidenzklassifizierung   | 12        |
|            | 8.2. Empfehlungsgraduierung   | 13        |
| <b>9.</b>  | <b>Zeitlicher Ablauf der Leitlinienaktualisierung</b>                           | <b>13</b> |
| <b>10.</b> | <b>Konsensuskonferenzen: Methodik, Beteiligte und Ergebnisse</b>                | <b>14</b> |
| <b>11.</b> | <b>Beteiligung weiterer Organisationen: Methodik, Beteiligte und Ergebnisse</b> | <b>15</b> |
|            | 11.1. Erste DELPHI-Runde (August – November 2010)                               | 15        |
|            | 11.2. Zweite DELPHI-Runde ( Dezember 2010 - Februar 2011)                       | 25        |
|            | 11.3. Konsensstärke der Empfehlungen/Sonder- und Minderheitsvoten               | 25        |
| <b>12.</b> | <b>Öffentliche Konsultation</b>   | <b>26</b> |
| <b>13.</b> | <b>Redaktionelle Unabhängigkeit/Interessenkonflikte</b>                         | <b>53</b> |
| <b>14.</b> | <b>Gültigkeit der Leitlinie, Zuständigkeit für die Aktualisierung</b>           | <b>58</b> |
| <b>15.</b> | <b>Anwendung/Verbreitung der Leitlinie</b>                                      | <b>58</b> |
| <b>16.</b> | <b>Evidenztabelle</b>   | <b>59</b> |
|            | 16.1. Kapitel: Anliegen und Hintergrund   | 59        |
|            | 16.2. Kapitel: Definition und Klassifikation                                    | 59        |
|            | 16.3. Kapitel: Therapieziele  | 64        |
|            | 16.4. Kapitel: Therapie des Typ-1-Diabetes                                      | 73        |
|            | 16.4.1. Individueller Insulinbedarf   | 73        |
|            | 16.4.2. Therapiestrategie   | 80        |
|            | 16.4.3. Insulinpumpe/Kontinuierliche subkutane Insulininjektion(CSII)           | 89        |
|            | 16.4.4. Insulinarten  | 106       |
|            | 16.4.5. Spritz-Ess-Abstand  | 124       |
|            | 16.4.6. Lokale Nebenwirkungen der Insulintherapie                               | 132       |
|            | 16.4.7. Schulung  | 141       |
|            | 16.5. Therapie in Sondersituationen   | 148       |
|            | 16.6. Weitere Therapieformen  | 155       |
|            | 16.7. Therapie diabetesassoziierter Spätkomplikationen                          | 164       |
|            | 16.8. Akutkomplikationen  | 165       |
|            | 16.9. Verlaufskontrolle   | 171       |

---

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| <b>17.</b> | <b>Anlagen</b>  | <b>188</b> |
|            | Anlage 1: Qualitätsbewertungen der berücksichtigten umfassenden Leitlinien                          | 188        |
|            | Anlage 2: Stellungnahme der DEGAM   | 195        |
|            | Anlage 3: unpublizierte Daten zur HyPOS-Studie (Angaben der Autoren)                                | 200        |
|            | Anlage 4: Erklärung über Interessenkonflikte  | 202        |
|            | Anlage 5: Recherchestrategien und Ergebnisse der systematischen Literatur- und Leitlinienrecherchen | 205        |

## 2. Adressaten der Leitlinie

Die Leitlinie richtet sich an alle Menschen mit Typ-1-Diabetes sowie alle Berufsgruppen, die Menschen mit Typ-1-Diabetes betreuen, vor allem:

- niedergelassene Diabetologen,
- Allgemeinärzte und Internisten,
- im Krankenhaus tätige Ärzte (Diabetesspezialisten, Anästhesisten, Chirurgen, Radiologen),
- Pflegende (im OP-Bereich, auf den Stationen oder im Bereich der Diagnostik),
- ambulant oder stationär tätige DiabetesberaterInnen.

Darüber hinaus richtet sich die Leitlinie an übergeordnete Institutionen, wie Krankenkassen oder medizinische Dienste.

## 3. Zielsetzung der Leitlinie

Durch die vorliegende Leitlinie soll eine adäquate Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sichergestellt werden. Ziel ist es, die Rate an diabetesassoziierten Komplikationen und diabetesassoziierten Folgeschäden zu senken und die Lebensqualität zu verbessern. Durch Sicherstellen der korrekten Behandlung von Akutkomplikationen soll das Risiko vermindert werden, durch die Behandlung selbst Komplikationen zu verursachen. Darüber hinaus soll die Erkennung von Lipohypertrophien verbessert werden. Die Leitlinie soll auch zu einer angemessenen Versorgung von Menschen mit Typ-1-Diabetes im Krankenhaus sowohl auf Normalstationen als auch auf Intensivstationen beitragen. Im ambulanten Bereich soll besonders die adäquate Schulung von Menschen mit Typ-1-Diabetes stärker verankert werden.

## 4. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe setzte sich zunächst aus Mitgliedern der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) zusammen, die von der Leitlinienbeauftragten der DDG Frau Prof. Kellerer benannt wurden. Um eine repräsentative Interdisziplinarität zu erreichen, wurden zur formalen Abstimmung der Empfehlungen und zur Kommentierung der Hintergrundtexte weitere Organisationen angefragt, die an der Betreuung und Behandlung von Menschen mit Typ-1-Diabetes unmittelbar beteiligt sind.

## 4.1. DDG-Expertengruppe

**Tabelle 1: DDG-Experten-Gruppe**

| Benanntes Mitglied der Leitliniengruppe   | Beruflicher Hintergrund/Qualifikation   |
|---|---|
| Prof. Dr. med. Bernhard O. Böhm, Ulm      | Facharzt für Innere Medizin, Zusatzweiterbildungen: Endokrinologie, Diabetologe DDG, Leiter Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel, Leiter Exzellenzzentrum Stoffwechselerkrankungen |
| Prof. Dr. med. Manfred Dreyer, Hamburg    | Facharzt für Innere Medizin, Zusatzweiterbildungen: Diabetologie, Diabetologe DDG, Geriatrie  |
| Prof. Dr. med. Andreas Fritsche, Tübingen | Facharzt für Innere Medizin, Zusatzweiterbildungen: Diabetologie, Ernährungsmedizin, Präventionsmedizin, Diabetologe DDG  |
| PD Dr. med. Martin Fuchtenbusch, München  | Facharzt für Innere Medizin, Zusatzweiterbildungen: Endokrinologie und Diabetologie, Diabetologe DDG  |
| Dr. med. Stefan Götz, Esslingen           | Facharzt für Innere Medizin, Zusatzweiterbildung Diabetologie, Diabetologe DDG  |
| Prof. Dr. med. Stephan Martin, Düsseldorf | Facharzt für Innere Medizin, Zusatzweiterbildungen: Endokrinologie und Diabetologie, Diabetologe DDG  |

## 4.2. Weitere beteiligte Organisationen

Die benannten Mitglieder der im Folgenden aufgeführten Organisationen haben die Empfehlungen der Leitlinie schriftlich abgestimmt und die Leitlinie inhaltlich kommentiert. Die Einschätzungen wurden in einer Telefonkonferenz diskutiert. Die Änderungen, die aus den Abstimmungen und Kommentaren resultierten, sind dem Abschnitt 10.10 zu entnehmen.

**Tabelle 2: Experten der weiteren beteiligten Organisationen**

| Benanntes Mitglied / Qualifikation  | Organisation/Fachgesellschaft   |
|---|---|
| Evelyn Drobinski (bis 01.2011) / Elisabeth Schnellbacher (ab 01.2011)<br>Vorsitzende, Diabetesberaterinnen DDG  | Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschlands e.V. (VDBD) |
| Prof. Dr. Harald Klein<br>Facharzt für Innere Medizin; Zusatzweiterbildung internistische Intensivmedizin, Endokrinologie und Diabetologie, Diabetologe DDG<br>Fachkunde Labor im Gebiet Innere Medizin | Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)                             |
| Prof. Dr. Claudia Spies<br>Fachärztin für Anästhesiologie und Intensivmedizin;<br>Zusatzweiterbildung Intensivmedizin   | Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)        |
| Dr. Til Uebel<br>Facharzt für Allgemeinmedizin, Notfallmedizin und Diabetologie<br>kardiovaskuläre Präventivmedizin (DGPR)<br>Sprecher der Arbeitsgruppe Diabetes der DEGAM                             | Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)      |
| Kai Woltering<br>Stellvertretender Vorsitzender und Bundesjugendreferent  | Deutscher Diabetiker Bund e.V. (DDB)  |

## 5. Patientenbeteiligung

Der vom Deutschen Diabetiker Bund benannte Patientenvertreter Hr. Kai Woltering war an der Abstimmung der Empfehlungen durch ein formales schriftliches Abstimmungsverfahren direkt beteiligt. Die inhaltliche Kommentierung der Leitlinie wurde entsprechend berücksichtigt (siehe Kapitel 10).

## 6. Fragestellungen und Gliederung

Die Gliederung der aktualisierten Leitlinie orientierte sich an der Struktur der bestehenden Leitlinie (Therapie des Typ-1-Diabetes, Update 2007 [Scherbaum et al. 2007 EK IV]) und wurde um einige Abschnitte erweitert. In Tabelle 3 sind die in dieser Leitlinie adressierten Fragestellungen sowie im Zuge der Aktualisierung 2010 neu bearbeitete Themen (mit einem \* markiert) dargestellt.

**Tabelle 3: Übersicht der den Empfehlungen der Leitlinie zugrundeliegende Fragestellungen**

| Kapitel   | Fragestellungen   |
|-----------|---|
| Kapitel 2 | Wie wird der Typ-1-Diabetes definiert?<br>Welche Subtypen werden innerhalb der Kategorie Typ-1-Diabetes unterschieden?  |
| Kapitel 3 | Welches Therapieziel soll hinsichtlich des HbA1c-Wertes bei Menschen mit Typ-1-Diabetes angestrebt werden?<br>Welches Therapieziel soll hinsichtlich der Blutglukosewerte bei Menschen mit Typ-1-Diabetes angestrebt werden?<br>Welchen Stellenwert hat die postprandiale Glukosemessung bei Menschen mit Typ-1-Diabetes?   |
| Kapitel 4 | Welche Faktoren beeinflussen den individuellen Insulinbedarf bei Menschen mit Typ-1-Diabetes?<br>Welche Strategie der Insulintherapie ist für Menschen mit Typ-1-Diabetes empfehlenswert?<br>Ist eine intensivierete Insulintherapie mittels Insulinpumpe für Menschen mit Typ-1-Diabetes vorteilhaft?<br>Hat eine Insulintherapie mit Insulinanaloga Vorzüge für Menschen mit Typ-1-Diabetes gegenüber einer Insulintherapie mit Humaninsulinen?<br>Was ist bei der Insulinapplikation zu beachten?<br>Muss ein Spritz-Ess-Abstand vor der Humaninsulinapplikation berücksichtigt werden?* |
| Kapitel 5 | Wie können Lipodystrophien als lokale Nebenwirkungen der Insulintherapie vermieden und behandelt werden?*   |
| Kapitel 5 | Was sollte bei Menschen mit Typ-1-Diabetes während einer stationären Behandlung, berücksichtigt werden?*  |
| Kapitel 5 | Was ist bei Menschen mit Typ-1-Diabetes, die operiert werden müssen, zu berücksichtigen?<br>Welche Therapiemöglichkeiten gibt es bei übergewichtigen und adipösen Menschen mit Typ-1-Diabetes?*   |
| Kapitel 5 | Ist eine Therapie mit Metformin bei diesen Menschen vorteilhaft?*   |
| Kapitel 5 | Was sollten Menschen mit Typ-1-Diabetes, die verreisen, berücksichtigen?  |
| Kapitel 6 | Welchen Stellenwert haben derzeit kausale Therapieansätze in der Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes?  |
| Kapitel 8 | Wie sollen Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer diabetischen Ketoazidose behandelt werden?<br>Wie sollen Menschen mit Typ-1-Diabetes und hyperosmolarem, hyperglykämischem Syndrom (HHS) behandelt werden?*  |
| Kapitel 8 | Wie sollen Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Hypoglykämie behandelt werden?   |

| Kapitel   | Fragestellungen  |
|---|--|
|   | Führen Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-1-Diabetes zu kognitiven Schädigungen?   |
| Kapitel 9:  | Welche Kontrollen der Stoffwechseleinstellung sind bei Menschen mit Typ-1-Diabetes empfehlenswert? Welchen Stellenwert haben dabei die Blutglukoseselbstmessung, die kontinuierliche Glukosemessung und die Messung des HbA1c-Wertes? Welche Kontrollen werden für die Früherkennung von diabetesassoziierten Folgekomplikationen empfohlen? |
| * = Abschnitte, die im Zuge der Aktualisierung der Leitlinie neu bearbeitet wurden. |  |

## 7. Quellen, systematische Recherchen

Die Grundlage für die Aktualisierung der Leitlinie bildete eine systematische Leitlinienrecherche sowie insgesamt 13 systematische Literaturrecherchen zu priorisierten Themen. Weiterhin wurden Publikationen berücksichtigt, die den Autoren und Beteiligten bekannt waren, sowie Publikationen, die in Literaturdatenbanken (z. B. Pubmed) durch Freihandsuche oder in Literaturverzeichnissen bekannter Publikationen identifiziert wurden.

### 7.1. Systematische Literaturrecherchen

Tabelle 4 zeigt die priorisierten Themen und die Nummern der aus den systematischen Recherchen entwickelten Empfehlungen. In den systematischen Recherchen wurden als patientenrelevante Endpunkte Mortalität, Morbidität und Lebensqualität berücksichtigt. Die systematischen Recherchen erfolgten in den Datenbanken Medline (Pubmed), Embase und Cochrane Library.

**Tabelle 4: Priorisierte Themen für systematische Literaturrecherchen**

| Themen   | Nr. der Empfehlungen zu den recherchierten Themen                  |
|--|--|
| 1. Einflußfaktoren auf den individuellen Insulinbedarf   | 4-1  |
| 2. Nutzen von konventioneller versus intensivierter Insulintherapie bei Typ-1-Diabetes hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte  | 4-2  |
| 3. Nutzen von Intensivierter Insulintherapie mit Insulinpumpe (CSII) vs. intensivierter Insulintherapie ohne Insulinpumpe (CSII) bei Typ-1-Diabetes hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte | 4-5<br>4-6<br>4-7  |
| 4. Nutzen von Insulinanaloga vs. Humaninsulin bei Typ-1-Diabetes hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte  | 4-8a<br>4-8b   |
| 5. Erfordernis eines Spritz-Ess-Abstands bei Humaninsulin  | 4-10   |
| 6. Inzidenz, Ursachen und Folgen von Lipodystrophie bei insulinpflichtigem Diabetes sowie Therapieansätze und deren Wirksamkeit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte                     | 4-11<br>4-12<br>4-13<br>4-14                                       |
| 7. Nutzen von Schulungsprogrammen für Menschen mit Typ-1-Diabetes hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte   | 4-18<br>4-19   |
| 8. Nutzen von Insulintherapie mit Metformin vs. Insulintherapie ohne Metformin bei Typ-1-Diabetes hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte   | Keine Empfehlung, Erläuterungen zur Evidenzlage im Hintergrundtext |
| 9. Nutzen von immunmodulierenden Therapieoptionen zur Erhaltung der Beta-Zellfunktion hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte   | 6-1  |
| 10. Kognitive Spätfolgen von Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetes  | Keine Empfehlung, Erläuterungen zur Evidenzlage im Hintergrundtext |
| 11. Nutzen der Blutglukoseselbstmessung bei Typ-1-Diabetes hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte  | 9-1<br>9-2   |
| 12. Nutzen der kontinuierlichen Glukosemessung bei Typ-1-Diabetes hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte   | 9-3  |

| Themen   | Nr. der Empfehlungen zu den recherchierten Themen |
|--|---|
| 13. Nutzen einer Verlaufskontrolle des HbA1c-Wertes bei Typ-1-Diabetes | 9-4   |

Die Recherchestrategien, Einschlusskriterien und Ergebnisse der einzelnen Recherchen sind in der Anlage 5 aufgeführt. Für Fragen die bereits in der Leitlinie adressiert waren, wurde entsprechend der letzten Aktualisierung (2007) ab dem Jahr 2006 gesucht. Für in der Leitlinie wenig bis kaum aufgearbeitete Themen wurden die Recherchen auf den Zeitraum ab 2000 ausgedehnt. Für das Thema Lipodystrophie wurde auf eine zeitliche Einschränkung der Recherche verzichtet bei insgesamt wenigen erwarteten Publikationen. Eine Übersicht der der im Volltext gesichteten und nicht berücksichtigten Volltextpublikationen für die jeweiligen Literaturrecherchen kann beim ÄZQ angefordert werden.

## 7.2. Systematische Leitlinienrecherche

Die systematische Leitlinienrecherche erfolgte im August 2009. Die Leitlinienrecherche umfasste eine systematische Recherche in der Literaturlatenbank Pubmed und eine Suche in fachübergreifenden und fachspezifischen Leitliniendatenbanken. In der Anlage 5 sind die im Rahmen der systematischen Leitlinienrecherche durchsuchten fachübergreifenden oder fachspezifischen Datenbanken und die Trefferzahlen sowie die Suchstrategie für die Leitlinienrecherche in Pubmed dargelegt.

Insgesamt ergab die Leitlinienrecherche 223 Treffer, die auf Titel und Abstractebene gescreent wurden. 87 Treffer wurden anschließend im Volltext gesichtet. Die im Volltext gesichteten ausgeschlossenen Treffer sowie die Gründe für den Ausschluss können beim ÄZQ angefordert werden. Die Recherche ergab zehn potentiell relevante Leitlinien (siehe Tabelle 5). Aus der Gruppe der potentiell relevanten Leitlinien wurden die thematisch umfassenden Leitlinien der Canadian Diabetes Association (CDA) und der American Diabetes Association (ADA) ausgewählt, deren Empfehlungen bei der Aktualisierung aller Kapitel strukturiert extrahiert wurden (siehe Kapitel 15 „Evidenztabelle“). Die Leitlinie der CDA wurde aufgrund ihrer vergleichsweise hohen methodischen Qualität ausgewählt (siehe DELBI-Bewertungen in Anlagen

Anlage 1). Die Leitlinie der ADA wurde trotz einer geringen methodischen Qualität aufgrund der höheren Aktualität (jährliches Update) und des hohen Ansehens bzw. Einflusses innerhalb der Diabetologie als Quelle berücksichtigt.

**Tabelle 5: Im Rahmen der systematischen Leitlinienrecherche identifizierte potentiell relevante Leitlinien**

|  |
|--|
| <b>American Association of Clinical Endocrinologists:</b>  |
| American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Diabetes management in the hospital setting., 2007 |
| <b>National Academy of Clinical Biochemistry (USA):</b>  |
| Diagnosis and management of diabetes mellitus. Laboratory medicine practice guidelines: evidence-based practice for point-of-care testing., 2006                                       |
| <b>National Institute for Health and Clinical Excellence (GB):</b>   |
| Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus., 2008   |
| Allogeneic pancreatic islet cell transplantation for type 1 diabetes mellitus, 2008  |
| <b>Wisconsin Diabetes Prevention and Control Program:</b>  |
| Wisconsin essential diabetes mellitus care guidelines., 2008   |
| <b>University of Warwick (GB):</b>   |

|  |
|--|
| Glycaemic emergencies in adults, 2007  |
| <b>Canadian Diabetes Association:</b>  |
| Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines  |
| <b>American Diabetes Association:</b>  |
| 2009 Clinical Practice Recommendations (PDF), 2009   |
| <b>American Association of Diabetes Educators:</b>   |
| Insulin Pump Therapy: Guidelines for Successful Outcomes (PDF), 2008                                     |
| AADE Guidelines for the Practice of Diabetes Self-Management Education and Training (DSME/T) (PDF), 2009 |

In den folgenden Abschnitten wurden zusätzlich identifizierte spezifische Leitlinien als Quellen herangezogen:

- Kapitel 4.1 Insulintherapie: Leitlinie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 [Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2009 EK IV] für die Tabelle zu den Wirkeigenschaften, unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Interaktionen der verschiedenen Insulinarten.
- Kapitel 4.2 Ernährung: Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) zu Evidenz-basierten Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus [Toeller 2005 EK IV] für die Frage nach dem Nutzen von speziellen Diabetikerprodukten.
- Kapitel 5 Therapie in Sondersituationen: Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) zu Evidenz-basierten Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus [Toeller 2005 EK IV] für die Frage nach dem Nutzen einer Gewichtsreduktion bei Übergewicht und Adipositas.
- Kapitel 6 Weitere Therapieformen: Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2010 EK IV] für die Indikation einer (kombinierten-) Nieren-/Pankreastransplantation.
- Kapitel 6 Weitere Therapieformen: Leitlinie des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) zur Inselzelltransplantation [National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008 EK IV] für den Hinweis, dass diese Operation in anderen Ländern als Option empfohlen wird.
- Kapitel 8 Akutkomplikationen: Leitlinie der American Diabetes Association (ADA) zu hyperglykämischen Krisen [Kitabchi et al. 2009 EK IV] für den Abschnitt zur diabetischen Ketoazidose und zum Hyperosmolaren Hyperglykämischen Syndrom (HHS).
- Kapitel 8 Akutkomplikationen: Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) zu Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter [Haak et al. 2009 EK IV] für die Symptomatik der diabetischen Ketoazidose, den Hinweis auf die besondere Gefährdung von Kindern durch eine zu schnelle Normalisierung der Blutglukose und Adaptation einer Empfehlung zur Aufklärung über die Anwendung von Sofortmaßnahmen bei Hypoglykämien.
- Kapitel 9.2. Kontrolle auf diabetesassoziierte Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren: Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2010 EK IV], Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie, Nationale VersorgungsLeitlinie zu Therapie und Prävention von Fußkomplikationen bei Diabetes mellitus [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2006 EK IV] und Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) zu Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus [Scherbaum et al. 2006 EK IV] für Hinweise auf Kontrollintervalle.

## 8. Bewertung der zugrunde liegenden Evidenz

### 8.1. Evidenzklassifizierung

Für die Evidenzbewertung wurde das der bisherigen Leitlinie zugrunde liegende Evidenzbewertungssystem weitergeführt.

**Tabelle 6: Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen**

| Evidenzklassen (EK) [modifiziert nach AHCPR, 1992; SIGN, 1996] |  |
|--|--|
| <b>Ia</b>  | Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien   |
| <b>Ib</b>  | Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie  |
| <b>IIa</b>   | Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation   |
| <b>IIb</b>   | Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht randomisierten und nicht kontrollierten klinischen Studie, z. B. Kohortenstudie                  |
| <b>III</b>   | Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien |
| <b>IV</b>  | Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten                      |

Die aufgeführte Evidenzklassifizierung wird in den Evidenztabelle als „Evidenzniveau DDG“ geführt.

Die methodische Güte einer Studie wird nicht nur von dem zugrunde liegenden Studiendesign bestimmt. Die aktuelle Evidenzklassifikation des Scottish Colleague International Network (SIGN) erlaubt darüber hinaus eine weitergehende Beurteilung von Studien der Evidenzklasse 1 und 2 im Hinblick auf ihr Risiko, eine systematische Verzerrung zu beinhalten (Bias). Diese Klassifikation wurde deshalb parallel zu der oben genannten bestimmt und wird in den Evidenztabelle als „Evidenzniveau SIGN“ geführt (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: Evidenzbewertung nach SIGN**

| Grading system for recommendations in evidence based guidelines –<br>Levels of evidence   |
|---|
| <i>1++ High quality metaanalyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</i>  |
| <i>1+ Well conducted metaanalyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias</i>  |
| <i>1- Metaanalyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias</i>  |
| <i>2++ High quality systematic reviews of casecontrol or cohort studies or High quality casecontrol or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal</i> |
| <i>2+ Well conducted casecontrol or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal</i>   |
| <i>2- Casecontrol or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal</i>   |
| <i>3 Nonanalytic studies, eg case reports, case series</i>  |

## 4 Expert opinion

Im laufenden Text wurden Zitate aus den Referenzleitlinien mit dem Evidenzbewertungssystem gemäß Tabelle 6 bewertet.

## 8.2. Empfehlungsgraduierung

Die Nomenklatur und Graduierung der Empfehlungen wurde entsprechend dem Vorgehen bei Nationalen Versorgungsleitlinien [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2010 EK IV] angewandt.

**Tabelle 8: Empfehlungsgraduierung**

| Nomenklatur | Beschreibung      | Empfehlungsgrad |
|-------------|-------------------|-----------------|
| 'soll'      | Starke Empfehlung | <b>A</b>        |
| 'sollte'    | Empfehlung        | <b>B</b>        |
| 'kann'      | offen             | <b>0</b>        |

Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie. Die Empfehlungsgrade der Empfehlungen werden durch die Mitglieder der Leitliniengruppe im Rahmen des formalen Konsensverfahrens festgelegt. Die Empfehlungsgrade drücken den Grad der Sicherheit aus, dass der beobachtete Nutzen der Intervention den möglichen Schaden aufwiegt (Netto-Nutzen) und dass die beobachteten positiven Effekte ein für die Patienten relevantes Ausmaß erreichen.

Der Empfehlungsgrad einer Empfehlung wird unter Berücksichtigung des Evidenzgrads der für die Empfehlung berücksichtigten Studien festgelegt. Eine hohe Evidenzklasse (1a, 1b bzw. 1++, 1+ oder all-or-none) wird in der Regel zu einer starken Empfehlung führen. In die Vergabe der Empfehlungsgrade gehen neben der zugrunde liegenden Evidenz aber auch weitere Aspekte ein, wie die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Effektstärken und Konsistenz der Studienergebnisse; Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag oder ethische Verpflichtungen. Auch Patientenpräferenzen werden berücksichtigt. Die Gründe für die Stärke einer Empfehlung im Verhältnis zum Evidenzgrad werden in den Hintergrundtexten erläutert.

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens konsentiert und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

## 9. Zeitlicher Ablauf der Leitlinienaktualisierung

Die Organisation und Ausführung der Literaturrecherche, -bewertung und -extraktion erfolgte, unter Beteiligung der Leitlinienautoren, am ÄZQ. Die Expertengruppe wurde im August und September 2009 von der DDG benannt. Von August bis Ende November 2009 erfolgte eine systematische Leitlinienrecherche und nach Auswahl von Quell-Leitlinien die Erstellung einer umfassenden Leitliniensynopse.

Im Dezember 2009 wurden im Rahmen einer ersten Telefonkonferenz mit der Expertengruppe der DDG die Gliederung, zusätzliche Themengebiete sowie die Themen für systematische Literaturrecherchen von den Leitlinienautoren konsentiert. Weiterhin bestimmte die Leitliniengruppe verantwortliche Autoren für die Erstellung der einzelnen Kapitelentwürfe.

Aufgrund der begrenzten zeitlichen Kapazitäten entschieden sich die Leitlinienautoren dazu, die Kapitel in Telefonkonferenzen und per Email-Umlauf zu erarbeiten. Ein Teil der Empfehlungen wurde schriftlich mittels eines formalen Konsensusverfahrens (Delphi-Verfahren) abgestimmt.

Der Großteil der erarbeiteten Empfehlungen wurde in einer Konsensuskonferenz am 30.4.2010 diskutiert und formal abgestimmt. Für die noch ausstehenden Empfehlungen erfolgte eine zusätzliche formale Konsentierung im schriftlichen Umlaufverfahren (Delphi-Verfahren) bis Juni 2010.

Nach der Fertigstellung der Entwurfsfassung der aktualisierten Leitlinie Ende Juli 2010 wurden sechs weitere Organisationen beteiligt, die direkt mit der Betreuung und Behandlung von Menschen mit Typ-1-Diabetes befasst sind. Dabei wurde um Abstimmung der Empfehlungen sowie um Kommentierung der Leitlinie gebeten. Die Ergebnisse lagen Ende Oktober vor (siehe Kapitel 10).

Auf Grundlage der Abstimmungen und Kommentierungen der weiteren beteiligten Organisationen wurde die Leitlinie in Abstimmung mit den DDG-Experten und den Experten der weiteren Organisationen überarbeitet und anschließend im Rahmen eines weiteren Delphi-Verfahrens im Dezember und Januar 2011 konsentiert.

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die zeitliche Abfolge des Aktualisierungsprozesses.

**Tabelle 9: Zeitliche Abfolge der Leitlinien-Aktualisierung**

| Tätigkeit   | Zeitraum/Datum             |
|---|----------------------------|
| Festlegen der Expertengruppe DDG  | August/September 2009      |
| Leitlinienrecherche und Synopse der Quelleitlinien  | August-November 2009       |
| 1. Telefonkonferenz zur Gliederung, zusätzlichen Themen, systematische Literaturrecherchen und Kapitelautoren   | 07. Dezember 2009          |
| Aktualisieren der Kapitel 2–9 mit Durchführen von 12 Recherchen, Evidenzauswahl und -bewertung, Formulieren von Empfehlungen und Hintergrundtexten mit insgesamt 7 Telefonkonferenzen | Dezember bis Juli 2010     |
| 1. schriftliche Abstimmung (Kapitel 2–4)  | April 2010                 |
| Konsensuskonferenz zum Abstimmen der Empfehlungen (Kapitel 4–9)   | 30.4.2010                  |
| 2. schriftliche Abstimmung der geänderten oder ergänzten Empfehlungen   | Juni 2010                  |
| Fertigstellung der Entwurfsfassung  | 29.07.2010                 |
| Delphi-Verfahren – Abstimmung und Kommentierung der weiteren Organisationen   | August – Ende Oktober 2010 |
| Diskussion (Telefonkonferenzen) und Einarbeiten der Änderungen  | November bis Dezember 2010 |
| Fertigstellen der vorläufigen Version (Konsultationsfassung)  | 21.12.2010                 |
| Abschließender Umlauf zur Zustimmung  | 22.12.2010-22.01.2011      |
| Konsultationsphase  | bis Mai 2011               |
| Diskussion der eingegangenen Kommentare und Überarbeitung der Leitlinie   | bis September 2011         |
| Abschluss des Aktualisierungsprozesses  | September 2011             |

## 10. Konsensuskonferenzen: Methodik, Beteiligte und Ergebnisse

Die Mehrzahl der in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen wurde in einer Konsensuskonferenz (30.04.2010) von der DDG-Konsensgruppe besprochen und formal abgestimmt. Die Abstimmung

erfolgte anhand der Methodik des nominalen Gruppenprozesses, der durch den folgenden Ablauf gekennzeichnet ist:

- stille Durchsicht des Leitlinienmanuskripts und
- Gelegenheit zu Notizen zu den Schlüsselempfehlungen und der vorgeschlagenen Graduierung,
- Registrierung der Stellungnahmen und Alternativvorschläge zu allen Empfehlungen im Einzelumlaufverfahren durch die Moderatorin, dabei Rednerbeiträge nur zur Klarstellung,
- Vorherabstimmung aller Empfehlungsgrade und der genannten Alternativen,
- Diskussion der Punkte, für die im ersten Durchgang kein „starker Konsens“ erzielt werden konnte,
- endgültige Abstimmung.

Die Konsensuskonferenz wurden durch Dr. M. Nothacker, MPH (ÄZQ) moderiert.

Teilnehmer diese Konsensuskonferenz waren:

- Prof. Böhm
- Prof. Dreyer
- PD Dr. Füchtenbusch
- Dr. Götz

Prof. Fritsche und Prof. Martin konnten kurzfristig nicht an der Konferenz teilnehmen und stimmten die Empfehlungen nach der Konferenz schriftlich ab.

Es wurden Empfehlungen zu folgenden Kapiteln konsentiert:

- Kapitel 4: Therapie des Typ-1-Diabetes
- Kapitel 5: Therapie in Sondersituationen
- Kapitel 6: Weitere Therapieformen (kausale Therapieansätze)
- Kapitel 8: Akutkomplikationen

Das Ergebnisprotokoll der Sitzung sowie die schriftlichen Abstimmungen und erzielten Ergebnisse können per E-Mail unter [info@azq.de](mailto:info@azq.de) angefordert werden.

Die Empfehlungen der Kapitel 2, 3 und 9 wurden mittels schriftlichem Umlaufverfahren konsentiert. Dabei wurden zunächst Empfehlungsvorschläge in Telefonkonferenzen entwickelt und später schriftlich abgestimmt. Bei unterschiedlichen Meinungen der Autoren wurde eine nochmalige Diskussion (per Telefonkonferenz oder E-Mail) und erneute schriftliche Abstimmung durchgeführt.

Die Empfehlungen wurden vornehmlich einstimmig verabschiedet. Für die Empfehlung zu den Insulinanaloga (Empfehlung 4-8) wurde bei einer ausreichenden Zustimmung von 83 % (Konsens) die Dokumentation eines Minderheitsvotums in Form einer Empfehlung beschlossen, um die unterschiedlichen Interpretationen der Evidenzlage bei diesem Thema für den Leser transparent zu machen. Hierzu siehe Kapitel 10.3.

## **11. Beteiligung weiterer Organisationen: Methodik, Beteiligte und Ergebnisse**

### **11.1. Erste DELPHI-Runde (August – November 2010)**

Nach Fertigstellung der Entwurfsfassung durch die Experten der DDG wurden weitere Organisationen kontaktiert. Ziel war es, die Empfehlungen der Leitlinie mit einer interdisziplinären bzw. multiprofessionellen Basis zu begründen. Die Auswahl der Organisationen folgte dem Kriterium der direkten Beteiligung an der Betreuung von Menschen mit Typ-1-Diabetes. Des Weiteren wurde eine Patientenorganisation kontaktiert.

Die Entwurfsfassung der Leitlinie und ein Dokument mit den Empfehlungen zur schriftlichen Abstimmung und Kommentierung wurden den folgenden Organisationen übermittelt:

- Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG)

- Deutscher Diabetiker Bund (DDB)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Verband der Diabetes Beratungs- und Schulungsberufe (VDBD)

Die Abstimmung und Kommentierung wurde von allen Organisationen mit Ausnahme der Deutschen Adipositas Gesellschaft durchgeführt. Die Deutsche Adipositas Gesellschaft äußerte sich nicht zu der Leitlinie.

Die deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) stimmte nur zu den sie direkt betreffenden Kapiteln (Krankenhausaufenthalte, Operationen sowie Akutkomplikationen) ab. Weiterhin enthielt sich die DEGAM zu den Empfehlungen 3-6 (jetzt 3-5), 4-1, 5-6 und zu den Empfehlungen 8-1 bis 8-5. Insgesamt wurden 18 Empfehlungen bzw. Statements von einer oder zwei der weiteren Organisationen nach der ersten DELPHI-Runde abgelehnt (siehe Tabelle 10).

**Tabelle 10: Ablehnung von Empfehlungen durch die weiteren beteiligten Organisationen nach der ersten DELPHI-Runde**

| Empfehlung / Statement | Ablehnung durch | Empfehlung / Statement | Ablehnung durch |
|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| 3-1                    | DEGAM           | 4-9                    | DEGAM, DGIM     |
| 3-2                    | DEGAM           | 4-12                   | DEGAM           |
| 3-5 später gestrichen  | DEGAM           | 4-20                   | DEGAM           |
| 3-6 jetzt 3-5          | DDB             | 6-2                    | DEGAM           |
| 4-3                    | DEGAM           | 8-1                    | DEGAM, DDB      |
| 4-4                    | DEGAM           | 8-8                    | DEGAM           |
| 4-6                    | DEGAM           | 9-1                    | DEGAM           |
| 4-8a                   | DEGAM           | 9-3                    | DEGAM           |
| 4-8b                   | VDBD            | 9-6                    | DEGAM           |

Die Ablehnungen oder Änderungswünsche zu den jeweiligen Empfehlungen wurden durch die Leitlinienautoren umfassend berücksichtigt, insbesondere, da die hinzugezogenen Organisationen im Vorfeld nicht beteiligt waren. Bei einer Telefonkonferenz zur Diskussion der Änderungsvorschläge der DDG-Experten im November 2010 beteiligten sich neben der DDG die Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Die weiteren Organisationen wurden individuell kontaktiert und hatten keine weiteren Anmerkungen.

Im Folgenden sind die Kommentare und daraus resultierende Änderungen tabellarisch zusammengefasst aufgeführt, sofern es sich nicht nur um Verständnisfragen handelte. Die Original-Dokumente (Abstimmung und Kommentare der beteiligten Organisationen) können auf Anfrage eingesehen werden (Anfragen bitte an: [info@azq.de](mailto:info@azq.de))

**Tabelle 11: Änderungen aufgrund von Kommentaren der weiteren beteiligten Organisationen**

| Inhalt des Kommentars (kommentierende Organisation) | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung |
|---|---|
|---|---|

| Inhalt des Kommentars (kommentierende Organisation) | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung |
|---|---|
|---|---|

**Kapitelübergreifende Kommentare**

|  |  |
|--|--|
| Typische Versorgungsprobleme (z. B. Sexualität/Partnerschaft, Berufsfindung) werden nicht adressiert. Psychosoziale und psychosomatische Aspekte (z.B. Nicht-Akzeptieren der Diagnose) werden nicht ausreichend adressiert.(DEGAM) | Keine inhaltliche Änderung. Die Leitlinienautoren haben bewusst auf diese Themen verzichtet, da diese in der zur Zeit in Überarbeitung befindlichen Leitlinie „Psychosoziales und Diabetes mellitus“ thematisiert werden sollen. Der Kommentar wurde an den Leitlinienkoordinator der genannten Leitlinie weitergeleitet   |
| Schnittstellendiskussion fehlt, u.a. Einweisungskriterien. (DEGAM)   | Einweisungskriterien wurden in Anlage 1 aufgenommen. Auf diese wird in den Kapiteln Therapieziele, Akutkomplikationen und Folgekomplikationen verwiesen.<br>Die Empfehlung zur Einweisung bei Ketoazidose (8-1) wurde spezifiziert<br>Vorher: Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Ketoazidose sollen umgehend stationär eingewiesen werden<br>Jetzt: Menschen mit Typ-1-Diabetes und dem klinischen Verdacht auf eine mittlere oder schwere Ketoazidose sollen umgehend stationär eingewiesen werden |
| Priorisierung von Therapie bei Multimorbidität fehlt. (DEGAM)  | Keine Änderung. Die Stellen, an denen Multimorbidität erwähnt wird, erschienen den Autoren ausreichend. Die Behandlung und entsprechende Priorisierung bei Folgekomplikationen wird in anderen Leitlinien thematisiert, auf die verwiesen wird.  |
| Lebensqualität wird nicht ausreichend adressiert. (DEGAM)  | Keine Änderung. Wenn Lebensqualität als Endpunkt in den ausgewerteten Studien untersucht wurde, erfolgte auch eine Berücksichtigung bei der Leitlinienentwicklung.<br>Lebensqualität wird adressiert bei Insulinarten, Insulinpumpe, Schulung, Therapie mit Metformin und Nieren-/Pankreastransplantation.<br>In Bezug auf Studienergebnisse finden sich keine oder nicht-konsistente Ergebnisse.  |

**Kapitel 2: Definition und Klassifikation**

|   |  |
|---|--|
| Information über Häufigkeit der Antikörper fehlt. (DEGAM) | Angaben zur Häufigkeit und Altersabhängigkeit der Antikörper wurden ergänzt. |
|---|--|

**Kapitel 3: Therapieziele**

|  |   |
|--|---|
| <b>Zu Empfehlung 3-1:</b><br>Endpunkte Mortalität und hypoglykämieassoziierte Ereignisse fehlen. (DEGAM)   | Mortalität als Endpunkt wurde nicht aufgenommen, da hierzu keine sicheren Daten vorliegen. Folgen von Hypoglykämien wurden insofern ergänzt, als darauf in einer Klammer hingewiesen wird: (z. B. Krankenhausaufenthalte) |
| <b>Zu Empfehlung 3-1:</b><br>Die Erfahrung ist, dass auch niedrigere HbA1c-Werte um 6% nicht zwangsläufig zu Wahrnehmungsstörungen und Hypos führen. (Deutscher Diabetiker Bund) | Keine Änderung, diese Anmerkung ist konkordant mit den Inhalten der Leitlinie   |

| Inhalt des Kommentars (kommentierende Organisation)  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung  |
|--|--|
| <p><b>Zu Empfehlung 3-2:</b><br/>DCC-Studie ist kein sicherer Beleg für die Korrelation HbA1c-Wert und Folgekomplikationen.<br/>Die Formulierung „In der Nähe des Normbereichs“ ist unklar. (DEGAM)</p>          | <p>Die Empfehlung wurde geändert.<br/>Vorher: „in der Nähe des Normbereiches (&lt;7,0-7,5)“<br/>Jetzt: in der Nähe des Normbereiches, womit ein Wert &lt; 7,5 % bzw. 53–58 mmol/mol gemeint ist.<br/>Im Hintergrundtext wurde ergänzend zu den Ergebnissen aus DCC- und EDIC darauf hingewiesen, dass der HbA1c-Wert nur einen kleinen Teil des Risikos für Folgekomplikationen erklärt.</p> |
| <p><b>Zu Empfehlung 3-3:</b><br/>Das Wort „vorübergehend“ soll fett geschrieben werden. (Deutscher Diabetiker Bund)</p>  | <p>Die Änderung wurde redaktionell umgesetzt.</p>  |
| <p><b>Zu Empfehlung 3-4:</b><br/>Vorschlag umformulieren 2. Teil als „kann auf eine normnahe Einstellung verzichtet werden“. (DEGAM)</p>   | <p>Es wurde keine Änderung vorgenommen, sondern die vorsichtigere Formulierung:<br/>„kann eine Anhebung des HbA1c-Zielwertes erwogen werden“ beibehalten</p>   |
| <p><b>Zur vormaligen Empfehlung 3-5:</b><br/>(bezüglich der Bestimmung von Durchschnittsglukosewerte)<br/>Empfehlung ist unpräzise und unpraktisch ohne ausreichende Evidenzbasis. (DEGAM)</p>                   | <p>Die Empfehlung wurde gestrichen.</p>  |
| <p><b>Zu Hintergrundtext 3-1 bis 3-4:</b><br/>Hintergrundtext nicht gut verständlich und zum Teil nicht korrekt (Darstellung der Studie von Lawson et al. zur Bedeutung von Blutglukoseschwankungen) (DEGAM)</p> | <p>Die dargelegten Fakten werden nun im Hintergrundtext ausführlicher erläutert.</p>   |
| <p><b>Zur jetzigen Empfehlung 3-5:</b><br/>Der Empfehlungsgrad „kann“ soll durch „soll“ ersetzt werden. (Deutscher Diabetiker Bund)</p>  | <p>Keine Änderung der Leitlinie. Vorschlag war nicht begründet und wurde von den anderen Beteiligten nicht geteilt.</p>  |

#### Kapitel 4: Therapie des Typ-1-Diabetes

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Zu Empfehlung 4-2:</b><br/>Statt Empfehlungsgrad B sollte Empfehlungsgrad A für die intensivierte Therapie erwogen werden. (DEGAM)</p>  | <p>Keine Änderung. Die Begründung im Hintergrundtext wurde Empfehlungsgrad B ausführlicher begründet und Personengruppen definiert, für die die intensivierte Therapie ggf. nicht in Frage kommt.</p>   |
| <p><b>Zu Empfehlung 4-2:</b><br/>Evtl. Einschränkung: alte Menschen mit Typ 1 Diabetes, die nicht mehr in der Lage sind die Therapie durchzuführen. (Verband der Diabetes Beratungs- und Schulungsberufe Deutschland)</p> | <p>Einschränkung wurde in den Hintergrundtext aufgenommen.</p>  |
| <p><b>Zu Empfehlung 4-3:</b><br/>Empfehlung ist missverständlich formuliert. (DEGAM)</p>  | <p>Empfehlung wurde geändert.<br/>Vorher: Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes soll die Insulintherapie im Rahmen einer strukturierten Diabetesbetreuung und Schulung durchgeführt werden.<br/>Jetzt: Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes soll die Insulintherapie im Rahmen einer strukturierten Diabetesbetreuung durchgeführt werden. Ebenso soll die Schulung strukturiert erfolgen.</p> |
| <p><b>Zu Empfehlung 4-4a:</b></p>   | <p>Ergänzung wurde nicht umgesetzt, da nicht nur</p>  |

| Inhalt des Kommentars (kommentierende Organisation)  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung   |
|--|---|
| Ergänzung: ...durch einen Diabetologen DDG. ( <i>Deutscher Diabetiker Bund</i> )   | Diabetologen gemeint sind. Diabetologe wird im Hintergrundtext genannt.   |
| <p><b>Zu Empfehlung 4-4a:</b><br/>Dem Statement 4-4a fehlt die Evidenz. Es ist politisch motiviert – es gehört in keine Leitlinie und widerspricht sogar den darüber genannten Zielen wenn man ländliche Versorgungsbereiche betrachtet, in denen es keine spezialisierte ambulante Versorgung gibt oder eine solche nur mit Schwierigkeiten zu erreichen ist. (<i>DEGAM</i>)</p>  | <p>Das Statement wurde belassen, es wurde ergänzt.<br/>Vorher: Patienten mit Typ-1-Diabetes bedürfen langfristig einer umfassenden spezialisierten ambulanten Versorgung.<br/>Jetzt: Patienten mit Typ-1-Diabetes bedürfen langfristig einer umfassenden spezialisierten ambulanten Versorgung oder Mitversorgung.<br/>Der Hintergrundtext wurde ergänzt : es erfolgte eine Expertenbegründung für das Statement mit Nennung der hauptsächlich beteiligten Berufsgruppen bei der spezialisierten ambulanten Betreuung sowie dem Hinweis auf die individuell festzulegende Häufigkeit der Kontakte</p> |
| <p><b>Zu Empfehlung 4-6:</b><br/>Die Pumpentherapie unterscheidet sich durch die langsame, angepasste Abgabe der Basalrate innerhalb von 24 Stunden. Dies kommt der physiologischen Wirkungsweise des Insulins am nächsten und ist deshalb eine Verbesserung gegenüber der ICT-Therapie. (<i>Deutscher Diabetiker Bund</i>)</p>  | <p>Keine Änderung.<br/>Im Hintergrundtext wurde die pulsatile Abgabe des Basalinsulins bereits thematisiert, Studien zu Nutzen und Risiken der Pumpentherapie wurden erläutert.</p>   |
| <p><b>Zum Hintergrundtext zu „konventioneller Therapie“:</b><br/>Die Absätze 2 und 3 entsprechen alten Lehrbuchinhalten und sind mit bereits darüber in Leitlinien geführten Diskussionen nicht in Einklang zu bringen. Der Erfolg der ICT ist in vielen Lebensbereichen relativ, im hohen Alter nicht untersucht. Im Gegenteil: nach dem bereits gesagten, sollte diese Therapie immer als Alternative erwogen werden, als „weniger aufwändigere“ Therapie. (<i>DEGAM</i>)</p>  | <p>Der Hintergrundtext wurde geändert. Es werden Beispiele für einen Einsatz der konventionellen Therapie genannt.</p>  |
| <p><b>Zum Hintergrundtext intensivierter Therapie:</b><br/>Versuch einer klärenden Definition ICT wird begrüßt und so von der DEGAM getragen. Die unterschiedlichen Strategien der ICT sollten eigene Definitionen erfahren und es sollte gefordert werden, dass Studien in Zukunft genauere Darstellungen der ICT vorlegen, um Differenzierungen für Übersichtsarbeiten herausarbeiten zu können. Eine vergleichbare Positionierung an dieser Stelle wäre wünschenswert.<br/>Eine in der Praxis zu beobachtende aber komplizierte Therapieform ist der aus pathophysiologischen Überlegungen parallele Einsatz von Analoga und Nichtanaloga zu verschiedenen Tageszeiten. Obwohl es hierfür überhaupt keine Evidenz gibt, werden solche Schemata gerne eingesetzt. Ein Statement hierzu bzw. dagegen wäre wünschenswert. (<i>DEGAM</i>)</p> | <p>Es wurde kein Statement zu den genannten Aspekten formuliert, da sie nicht als relevantes Versorgungsproblem eingeschätzt wurden.</p>  |
| <p><b>Zu Hintergrundtext zu Insulinarten:</b><br/>Hier findet sich ein Logikfehler. Zur Begründung der intensivierten Therapie wird überwiegend die DCCT/EDIC zitiert. In dieser Studie wurden NPH-Insuline genutzt und dann der HbA1c-Wert gemessen und als wichtigster Indikator erkannt. Ob für eine</p>  | <p>Diese Begründung findet sich im Minderheitsvotum. Die Mehrheit schätzte die Wirkungen der Insulinanaloga mit denen von Humaninsulin vergleichbar ein.</p>  |

| Inhalt des Kommentars (kommentierende Organisation)  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung   |
|--|---|
| entsprechende HbA1c-Senkung und Nüchtern-BZ-Werte durch die hier aufgeführten Analoga die gleiche Aussage getroffen werden kann, ist nicht erwiesen und auf Grund der unterschiedlichen Resorption sogar unwahrscheinlich. Wenn auch in der Praxis längst etabliert, gehört diese Diskussion in eine entsprechende Hintergrundevidenz. (DEGAM)   |   |
| <b>Zu Hintergrundtext zu Pumpentherapie:</b><br>Das Problem der gehäuft, weil rascher auftretenden Ketoazidosen wird nicht thematisiert. (DEGAM)   | Evidenz aus der Literatur zu Ketoazidosen wurde ergänzt   |
| <b>Zu Empfehlung 4-7:</b><br>Das Wort „Einrichtung“ durch „diabetologische Einrichtung“ ersetzen. (Deutscher Diabetiker Bund)  | Die Ergänzung wurde durchgeführt  |
| <b>Zu Empfehlung 4-8:</b><br>4-8a: Diese Aussage impliziert etwas anderes als das IQWiG sagt. Richtiger müsste es wohl heißen: Menschen mit Typ-1 sollen Insulin erhalten. Hierzu können NPH oder Analog-Insuline genutzt werden. Vergleiche 4-8b.<br>Die DEGAM stellt mit Befremden fest, dass hier eine Leitlinie – obwohl ausdrücklich diskutiert – keine klare Stellungnahme zum fehlenden Nutzen von Analoga formuliert. Siehe 4-8b. (DEGAM)  | Die Empfehlung wurde nicht geändert, da der genannte Vorschlag als nicht inhaltlich unterschiedlich eingeschätzt wurde.<br>Das IQWiG wies keinen Zusatznutzen für die Insulinanaloga nach. Ein Nutzen wurde nicht abgesprochen. |
| <b>Zu Empfehlung 4-8b:</b><br>Die DEGAM ihrerseits sieht keine Fehlbeurteilung durch das IQWiG und empfiehlt die Übernahme des so genannten „Minderheitsvotums“ von Prof. Dreyer mit ebendieser Begründung. (DEGAM)  | Siehe Minderheitsvotum – nun ergänzt durch das Votum der DEGAM  |
| <b>Zu Statement 4-9a:</b><br>Bei Empfehlung 4-9a greift der Hinweis nur auf die Hypoglykämiegefährdung zu kurz. In der täglichen Praxis werden insbesondere langwirksame Analog-insuline auch dann eingesetzt, wenn mit den verzögerten Humaninsulinen morgendliche Blutzuckerwerte nicht in einem befriedigenden Bereich zu erreichen sind.<br>Vorschlag: Beim Typ-1-Diabetes kommen kurzwirksame und langwirksame Insulinanaloga vor allem in folgenden Situationen in Frage:<br>1) Wenn Hypoglykämien ein relevantes Problem für die Patienten darstellen<br>2) wenn beim individuellen Patienten die besondere Pharmakokinetik der Analoginsuline Vorteile bei der Erreichung der Blutglukoseziele bietet, z. B. wenn mit verzögertem Humaninsulin keine befriedigenden Nüchternblutzuckerwerte erreicht werden können und dies durch ein länger wirkendes Analogon verbessert werden kann. (DGIM) | Die Empfehlung wurde nicht geändert. Der Inhalt des Vorschlags wurde mit Einverständnis des Vertreters der DGIM im Hintergrundtext ausgeführt.  |
| <b>Zu Statement 4-9a:</b><br>Dieses Statement widerspricht zumindest teilweise der weiter oben angegebenen Maxime, zunächst Hypoglykämien durch individuelle Stoffwechselziele zu vermeiden. Allenfalls relativiert könnte dieser Satz akzeptabel werden, nämlich immer dann, wenn durch den individuell angestiegenen HbA1c- Wert der Patient Beschwerden bekommt. (DEGAM)  | Das Statement wurde belassen. Analoginsuline wurden einvernehmlich als Möglichkeit gesehen, beim individuellen Patienten diesbezüglich eingesetzt zu werden.  |

| Inhalt des Kommentars (kommentierende Organisation)  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung  |
|--|--|
| <p><b>Hintergrundtext: Statement 4-9</b><br/>Knapp 15 Jahre nach Einführung der Analoga fehlen für deren Einsatz jegliche belastbaren Daten. Es entspricht wissenschaftlicher Sauberkeit, dann in der Hintergrundevidenz nicht zu spekulieren. (DEGAM)</p>   | <p>Der Hintergrundtext wurde sprachlich geändert. Erläutert wird, dass die vorliegenden Studien vom Design her nicht geeignet sind, den Effekt von Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien sicher festzustellen.</p>  |
| <p><b>Zum Abschnitt zu Insulinfertigspritzen und Insulinpens</b><br/>Letzter Absatz: diese Forderung an die Industrie wird von der DEGAM uneingeschränkt unterstützt. Sie könnte noch weitergehen, da auch die Namensgebung verwirrend ist, die Bezeichnungen der handelsüblichen Darreichungen zu häufig wechseln und eine Vereinheitlichung von Pens und Nadeln möglich ist und umgesetzt werden sollte um Gefahren zu minimieren. Die Forderung richtet sich auch an die Politik, die hier regulierend eingreifen müsste. (DEGAM)</p> | <p>Im Text wurde folgende Passage aufgenommen:<br/>„Die Industrie sollte durch eine Vereinheitlichung der Insulinpatronen und der Nadelanschlüsse in Spritzen und Pens die uneingeschränkte und sichere Verwendbarkeit von Insulinpatronen, Spritzen und Pens ermöglichen.“</p>  |
| <p><b>Zu Empfehlung 4-12:</b><br/>Lipodystrophien mögen eine Ursache für Stoffwechsellstörungen sein. Für Empfehlungsgrad A sollte eine zu Grunde liegende Evidenz existieren. Hier fehlt für eine nationale Leitlinie bereits die Angabe zur relativen Häufigkeit z.B. der zu Grunde liegenden stationären Einweisungen. Die Hauserdaten sind hierfür nicht geeignete Evidenz. Die Behauptung, dass sie insgesamt häufig sind, sollte mit Daten unterlegt werden. (DEGAM)</p>   | <p>Es erfolgte eine erneute Sichtung der Evidenz in Bezug auf Angaben zur relativen Häufigkeit der Lipodystrophie. Diese in den Publikationen, bei denen es sich um Querschnittsstudien aus unterschiedlichen Ländern handelt, in der Tat sehr heterogen. Neue Daten wurden nicht identifiziert.<br/>Der Empfehlungsgrad A wurde aufgrund der bestehenden Unsicherheit aufgrund der Evidenz in einen Empfehlungsgrad B „sollten“ geändert.</p> |
| <p><b>Zu Empfehlung 4-18:</b><br/>Wiederholungsschulungen und Auffrischungen sollen in regelmäßigen Abständen stattfinden. (Deutscher Diabetiker Bund)</p>   | <p>Es gibt keine validierten Wiederholungsschulungen. Die Experten sehen aber in bestimmten Situationen die Wiederholung eines validierten Schulungsprogramms als sinnvoll an. Diese Einschätzung wurde als kann-Empfehlung im Expertenkonsens ergänzt.</p>  |
| <p><b>Zu Empfehlung 4-18:</b><br/>Hinsichtlich der Schulungsempfehlungen bezogen auf harte Endpunkte gibt es keine Evidenz, ebenso wenig zu bleibenden Nutzen (&gt; 24 Monate) hinsichtlich Verbesserung der Stoffwechselfaktoren, Reduktion von Hypoglykämien. Die hier gezeigte Empfehlung 4-18 wird von der DEGAM in vollem Konsens getragen, aber die zu Grunde liegende Evidenz muss richtig abgebildet werden (EKIV). (DEGAM)</p>  | <p>Die Einschätzung der vorliegenden Evidenz wurde nicht geteilt. Die Klassifizierung der Studie von Mühlhauser wurde nochmals diskutiert.<br/>Aufgrund der Mängel bei der Randomisierung wurde eine Abstufung als gerechtfertigt angesehen. Da eine kontrollierte Studie vorliegt, wurde der EK IIa vergeben.</p>   |
| <p><b>Zu Empfehlung 4-19:</b><br/>Für die Empfehlung fehlt überzeugende Evidenz –es gibt kein für Typ-1-Diabetiker evaluiertes Programm mit nachweisbarem Nutzen zur Hypoglykämiewahrnehmung. Insofern erübrigt sich auch Empfehlung 4-19 und kann allenfalls als Statement, solche Daten zu erzeugen, an die wissenschaftliche Gemeinschaft adressiert werden. (DEGAM).</p>   | <p>Die Empfehlung wurde belassen.<br/>Wie im Hintergrundtext zu Empfehlung 4-19 ausgeführt, liegt zur Hypoglykämiewahrnehmung ein validiertes Programm vor.</p>  |
| <p><b>Zu Empfehlung 4-20:</b><br/>Insbesondere bei Typ-1-Diabetes ist die Studienlage ungenügend und individuelle Probleme häufig ursächlich für Therapieschwankungen. Um so mehr</p>  | <p>Keine Änderung. Im Hintergrundtext wird erläutert, dass Diabetesberater gemeint sind.</p>   |

| Inhalt des Kommentars (kommentierende Organisation)   | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung |
|---|---|
| ist zum Beispiel eine Schulung durch vertraute Personen (Hausarzt/Diabetologe) anstelle zu wünschen. Nachfrage, ob „hausärztliches Team“ mit „speziell ausgebildet“ gemeint ist. (DEGAM). |   |

### Kapitel 5: Therapie in Sondersituationen

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Zum Abschnitt: Krankenhausaufenthalte</b><br/>Die gemachten Empfehlungen werden von der DEGAM unterstützt.<br/>Es fehlen Indkationen zur stationären Therapie, insbesondere Statements, Literaturbasierte Empfehlungen zur stationären bzw. nicht-stationären Versorgung von Hypoglykämien, Ausnahmen, die bei chronischen Hyperglykämien eine stationäre Therapie rechtfertigen können. (DEGAM)</p> | Keine Änderung. Ergänzt wurden Einweisungskriterien in Anlage 1<br>Die Kriterien stellen einen Expertenkonsens dar.   |
| <p><b>Zu Empfehlung 5-6:</b><br/>Ergänzt werden sollte: ...und dem Patienten (Deutscher Diabetiker Bund)</p>   | Die vorgeschlagene Ergänzung wurde übernommen<br>Vorher: Die perioperative Diabeteseinstellung sollte in interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen Diabetologen, Chirurgen und Anästhesisten erfolgen.<br>Jetzt: Die perioperative Diabeteseinstellung sollte nach Absprache mit dem Patienten in interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen Diabetologen, Chirurgen und Anästhesisten erfolgen. |

### Kapitel 6: Weitere Therapieformen (kausale Therapieansätze)

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Zum gesamten Kapitel 6:</b><br/>Die Leitlinie weist Lücken im Bereich der Beschreibung von Risiken, Nebenwirkungen und Prognose zu simultaner Nieren-/Pankreas-transplantation auf. Frage, warum auf Empfehlung zu TPA außerhalb kontrollierter Studien verzichtet wurde. (DEGAM)</p> | Es wurde in diesem Kapitel auf weitere Informationen zur simultanen Pankrea-Nieren-Transplantation verzichtet, da diese in der NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter zu finden sind, auf die verwiesen wird. |
|---|--|

### Kapitel 7: Therapie diabetesassoziierter Folgekomplikationen

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Zum gesamten Kapitel 7:</b><br/>Zitierung von DDG-Leitlinien wird kritisiert. Es sollten nur die NVLs zitiert werden, wenn diese zu einem Thema vorliegen, da diese u.a. mit der DEGAM abgestimmt sind.<br/>Evidenz der NVL für Typ-2- Diabetes können nicht unproblematisch auf Typ-1-Diabetes übertragen werden. (DEGAM)</p> | Es werden nun zu den Themen, zu denen sie verfügbar sind, ausschließlich die NVL zitiert. Die Evidenz ist dort z.T. (Nephro- und Neuropathie) getrennt für Typ-1- und Typ-2-Diabetes aufgearbeitet. |
|--|---|

### Kapitel 8: Akutkomplikationen

|  |  |
|--|--|
| <p><b>Zum gesamten Kapitel 8:</b><br/>Kritisiert werden der Lehrbuchcharakter des Kapitels und das Fehlen klinischer Einweisungskriterien und Hinweise zu Soforttherapiemaßnahmen. (DEGAM)</p> | Empfehlung 8-1 zu Ketoazidose wurde geändert:<br>Vorher: Menschen mit Typ-1-Diabetes mit diabetischer Ketoazidose sollen umgehend stationär eingewiesen werden.<br>Jetzt: Menschen mit Typ-1-Diabetes und dem klinischen Verdacht auf eine mittlere oder schwere |
|--|--|

| Inhalt des Kommentars (kommentierende Organisation)   | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung  |
|---|--|
| <p><b>Zu Empfehlung 8-1:</b><br/>Für Ketoazidose wird die Einweisung nur bei „schwerer“ Ketoazidose (wenn Selbstmanagement nicht mehr möglich) als indiziert vorgeschlagen (Deutscher Diabetiker Bund)</p>  | <p>diabetische Ketoazidose sollen umgehend stationär eingewiesen werden.<br/>Sie sollen in der Klinik auf der Grundlage eines detaillierten schriftlichen Behandlungsplans versorgt werden. Die Änderung entspricht einem Expertenkonsens. Im Hintergrundtext wird mehr auf klinische Symptome fokussiert. Der Text zu Sofortmaßnahmen wurde ergänzt. Für die Hypoglykämien wurde die Einweisung bei V.a. Notfall ergänzt.</p>                               |
| <p><b>Zu Empfehlung 8-2:</b><br/>Vorgeschlagen wird statt „zu sich nehmen“ – „verabreicht werden“ zu schreiben. (Verband der Diabetes Beratungs- und Schulungsberufe Deutschland)</p>   | <p>Die Empfehlung wurde redaktionell geändert:<br/>Vorher: Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer schweren Hypoglykämie (Selbsttherapie nicht möglich), die bei Bewusstsein sind, sollen 30 g Kohlenhydrate in Form von Glukose zu sich nehmen.<br/>Jetzt: Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer schweren Hypoglykämie (Selbsttherapie nicht möglich), die bei Bewusstsein sind, <u>sollen 30 g Kohlenhydrate in Form von Glukose verabreicht werden.</u></p> |
| <p><b>Zu Empfehlung 8-7:</b><br/>Die Schulung der Angehörigen sollte durch medizinisches Fachpersonal erfolgen. Bei dieser Schulung sollte den Angehörigen die Angst vor dem Einsatz der Glukagonspritze genommen werden. (Deutscher Diabetiker Bund)</p> | <p>Im Hintergrundtext zu der Empfehlung entsprechend ergänzt</p>   |
| <p><b>Zu Empfehlung 8-8:</b><br/>Kommentar: Zusätzlich sollte ein Hypoglykämiewahrnehmungstraining erfolgen. (Deutscher Diabetiker Bund)</p>  | <p>Keine Änderung der Leitlinie. Mehrere schwere Hypoglykämien sind nicht notwendigerweise mit einer entsprechenden Wahrnehmungsstörung verbunden</p>  |
| <p><b>Zu Empfehlung 8-8:</b><br/>Es wird eine Anhebung der Empfehlungsstärke gefordert. (DEGAM)</p>   | <p>Keine Änderung. Die Anhebung des HbA1c-Zielwertes wird nicht als obligat gesehen bei entsprechender Ursachenforschung und ggf. anderweitig möglichen Maßnahmen zur Vermeidung der Hypoglykämien.</p>  |

## Kapitel 9: Kontrollen in der Behandlung

|  |  |
|--|--|
| <p><b>Zu Empfehlung 9-1:</b><br/>Empfehlung kann missverständlich aufgefasst werden. Ggf. wird angenommen, dass durch Messen auch bei jeder kleinen Mahlzeit eine verbesserte Blutglukoseeinstellung erreicht werden könnte. Als Vorschlag wurde formuliert, dass für mehr als 3 x die Evidenz fehlt und Ausnahmen nur bei unter 9-2 genannten Situationen zu machen sind. (DEGAM)</p> | <p>Die Empfehlung wurde geändert:<br/>Vorher: Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen mindestens vor jeder Insulininjektion und vor dem zu Bett gehen eine Blutglukoseselbstmessung durchführen.<br/>Jetzt: Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen mindestens 4 x täglich (vor dem Essen und vor dem zu Bett gehen) eine Blutglukoseselbstmessung durchführen.<br/>Im Hintergrundtext wird die Evidenz aus der DDC-Studie (4x) und die weitere Evidenz zu häufigeren Messungen dargestellt.</p> |
| <p><b>Zu Empfehlung 9-2:</b><br/>Bei Krankheit evtl z.B. Cortisongabe erwähnen. (Verband der Diabetes Beratungs- und Schulungsberufe Deutschland)</p>  | <p>Dies wurde ergänzt, da Cortison als das relevanteste die Blutglukoseeinstellung verändernde Medikament eingeschätzt wurde.<br/>Jetzt: Häufigere tägliche Blutglukoseselbstmessungen sind unter anderem in folgenden Situationen</p>   |

| Inhalt des Kommentars (kommentierende Organisation)  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung  |
|--|--|
|  | angezeigt: ....<br>bei Krankheit (z.B. unter Cortisongabe)   |
| <p><b>Zu Statement 9-3:</b><br/>Für diabetes-bezogene Endpunkte liegt keine Evidenz für die CGM vor. Außerhalb kontrollierter Studien kann diese allenfalls zu kurzfristigen Interventionen, nicht aber bei Kindern empfohlen werden.<br/>Die Hintergrundevidenz ist klar dargelegt. Also auch entsprechende Empfehlungen formulieren. (DEGAM)</p>   | <p>Es handelt sich um ein Statement, keine handlungsleitende Empfehlung. Das Statement wurde um die in den RCTs untersuchte Zeitspanne ergänzt.<br/>Vorher: Für die kontinuierliche Glukosemessung liegen Subgruppenanalysen von RCTs vor, die zeigen, dass bei Erwachsenen der HbA1c-Wert bei guter Adhärenz um 0,4 - 0,8 % gesenkt werden kann<br/>Jetzt: Für die kontinuierliche Glukosemessung liegen Subgruppenanalysen von RCTs vor, die zeigen, dass bei Erwachsenen in einem Zeitraum von bis zu 6 Monaten der HbA1c-Wert bei guter Adhärenz um 0,4-0,8 % gesenkt werden kann.</p> |
| <p><b>Zu Statement 9-3:</b><br/>Bei einem schwer einstellbaren Diabetes, oder bei Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen, oder bei alleinlebenden Patienten, sollte eine kontinuierliche Glukosemessung (CGM) in Erwägung gezogen werden. Diese Geräte können vor einer Hypoglykämie mit einem Signal warnen. (Deutscher Diabetiker Bund)</p>   | <p>Keine Änderung, für die vom DDB vorgeschlagene Empfehlung liegt keine eindeutige Evidenz vor.</p>   |
| <p><b>Zu der Empfehlung 9-6 und dem Hintergrundtext:</b><br/>Der Verweis auf NVL Nephropathie wird als nicht adäquat gewertet, da Typ-2-Sondervotum der DEGAM nicht berücksichtigt.<br/>Verweis auf DDG Leitlinien wird als nicht aktuell kritisiert.<br/>Die mangelnde Evidenz zum Risiko für Herzerkrankungen bei Typ-1-Diabetes wird kritisiert.<br/>Deshalb werden die Empfehlungen als Statements mit mangelnder Aussagekraft gewertet. (DEGAM)</p> | <p>In der NVL Nephropathie ist die Evidenz auch für Typ-1-Diabetes dargelegt, sie gilt nicht nur für Typ-2-Diabetes.<br/>Es erfolgte eine Nachfrage bei den DDG-Autoren nach Evidenz zum kardialen Risiko bei Typ-1-Diabetes. Die genannten Studien wurden eingearbeitet.<br/>Insgesamt entsprechen die gegebenen Empfehlungen einem Expertenkonsens.</p>  |

## 11.2. Zweite DELPHI-Runde ( Dezember 2010 - Februar 2011)

Die geänderte Fassung der Leitlinie wurde den beteiligten Organisationen Ende Dezember 2010 erneut mit der Bitte um Durchsicht und abschließende Kommentierung zugesandt.

Die DEGAM erteilte für die Leitlinie nun einen Konsens. Die Fachgesellschaft wünschte die Aufnahme von zwei Minderheitsvoten, die als Statements 4-4b und 4-9b dargestellt sind (siehe auch Tabelle 12). Den Hintergrundtexten zu den beiden Empfehlungen wurde von der DEGAM in der bestehenden Form vollständig zugestimmt. Das abschließende Schreiben der DEGAM mit Erläuterungen zu den Minderheitsvoten findet sich in Anlage 2.

## 11.3. Konsensstärke der Empfehlungen/Sonder- und Minderheitsvoten

Nach Abschluss des DELPHI-Verfahrens ergab sich für die überwiegende Mehrheit der Empfehlungen eine vollständige Zustimmung der beteiligten Fachgesellschaften (100%). Die Empfehlungen 3-5, 4-4a, 4-4b, 4-8a, 4-8b, 4-20 und die Statements 4-9a und 4-9b wurden mit weniger starkem Konsens (>75%, <100%) verabschiedet. (siehe Tabelle 12).

Wünschte eine einzelne der beteiligten Organisationen oder eine Person der Leitliniengruppe bei Ablehnung einer Empfehlung ausdrücklich eine abweichende Empfehlung bzw. ein abweichendes Statement, wird dies als Minderheitsvotum geführt. Dies war für zwei Empfehlungen (4-4b) und (4-9b) der Fall (siehe Tabelle 12).

In einem Fall kam es bei vorliegendem Minderheitsvotum eines DDG-Experten zur Unterstützung dieses Minderheitsvotums durch eine weitere Organisation. Dieses Votum wird deshalb als Sondervotum geführt (4-8b) (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12: Empfehlungen und Statements ohne vollständige Zustimmung aller Organisationen**

| Empfehlung / Statement | Anteil Zustimmung in Prozent   |
|------------------------|--|
| 3-5                    | Konsens der Autoren: 100 %<br>Erweiterte Konsensgruppe: 75 % (keine Zustimmung durch DDB: siehe Tabelle 11 bei zwei Stimmenthaltungen (DEGAM, DGAI))   |
| 4-4a                   | Konsens der Autoren: 100 %<br>Erweiterte Konsensgruppe: 80 % (keine Zustimmung durch DEGAM, siehe Tabelle 11 bei einer Stimmenthaltung (DGAI))   |
| 4-4b                   | Minderheitsvotum der DEGAM   |
| 4-8a                   | Konsens Autoren: 83 % (Böhm, Fritsche, Füchtenbusch, Gölz, Martin)<br>Erweiterte Konsensgruppe: 80% (Zustimmung DDG, DGIM, VDBD, DDB, keine Zustimmung durch DEGAM bei einer Stimmenthaltung (DGAI)) |
| 4-8b                   | Sondervotum<br>Zustimmung Autoren: 17 % (Dreyer)<br>Erweiterte Konsensgruppe: 20 % (Zustimmung der DEGAM siehe auch Anlage 2) bei einer Stimmenthaltung (DGAI)                                       |
| 4-9a                   | Konsens Autoren: 100 %<br>Erweiterte Konsensgruppe: 80 % (Minderheitsvotum der DEGAM siehe auch Anlage 2) bei einer Stimmenthaltung (DGAI)   |
| 4-9b                   | Minderheitsvotum der DEGAM   |
| 4-20                   | Konsens Autoren: 100 %   |

| Empfehlung / Statement | Anteil Zustimmung in Prozent  |
|------------------------|---|
|                        | Erweiterte Konsensgruppe: 80 % (keine Zustimmung der DEGAM siehe Anlage 2) bei einer Stimmenthaltung (DGAI) |

## 12. Öffentliche Konsultation

Nach Abschluss des Überarbeitungsprozesses im Rahmen der erweiterten Konsensgruppe (siehe Kapitel 10) erfolgte eine 8-wöchige Konsultationsphase (bis Anfang Mai 2011). In diesem Zeitraum konnte der Entwurf der Leitlinie durch die interessierte (Fach)Öffentlichkeit kommentiert werden. Insgesamt gingen 13 Stellungnahmen ein. Diese wurden anonymisiert von der erweiterten Konsensgruppe diskutiert. Tabelle 13 zeigt die eingegangenen inhaltlich relevanten Kommentare entsprechend der Reihenfolge der adressierten Themen in der Leitlinie. Aufgeführt sind weiterhin die jeweiligen Entscheidungen der Leitliniengruppe bezüglich einer Änderung der Leitlinie mit Begründung. Die Stellungnahmen einschließlich der in den Kommentaren nicht aufgeführten Literaturzitate können auf Anfrage eingesehen werden (Bitte Email an: [info@azq.de](mailto:info@azq.de).)

**Tabelle 13: Inhaltliche Kommentare zur Konsultationsfassung**

| Kommentar   | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung   |
|---|---|
| <p><b>Kapitel 1 Anliegen und Hintergrund</b><br/>                     Man sollte bei den Adressaten am Anfang der Leitlinie auch noch die Betroffenen selber ergänzen</p>   | <p>Die Betroffenen wurden als Adressaten der Leitlinie ergänzt.</p>   |
| <p><b>Kapitel 2 Definition und Klassifikation letzter Absatz:</b><br/>                     Ich hätte einen Satz zu ICAs notiert (wenn man schon die Autoantikörper erwähnt), z.B.:<br/>                     ICA können in ca. 60-90% der Menschen bei Erstmanifestation nachgewiesen werden (Verge CF et al. Diabetologia 1994; 37:1113 und Seissler J et al. Diabetologia 1998; 41:891).</p>   | <p>Die Daten zu den Inselzellantikörpern wurden mit ergänzenden Informationen zu methodischen Limitationen der Studien ergänzt.</p>   |
| <p><b>Kapitel 2 Definition und Klassifikation letzter Absatz:</b><br/>                     Ein nicht unerheblicher Teil der Typ 1 Diabetespatienten entwickelt weitere Autoimmunerkrankungen, die die Stoffwechseleinstellung komplizieren und stationäre Einweisungen bedingen können.<br/>                     (Stoffwechseldekompensation mit Manifestation eines autoimmunpolyglandulären Syndroms Typ 2 (APS2), z.B. bei manifester Morbus Basedow Hyperthyreose, ausgeprägter Hypothyreose bei Hashimoto Thyreoiditis, einer atrophen Gastritis, Sprue oder einer Nebenniereninsuffizienz Morbus Addison).<br/>                     Ich schlage vor, bei der Definition des Typ 1a Diabetes diese Untergruppe [zu erwähnen und ein Screening auf TPO-/Tg-AK zu erwähnen (bei Familienanamnese für Autoimmunthyreopathien) sowie weiterer Antikörper bei klinischen Verdacht (Transglutaminase-, TSH-Rezeptor-, APCA bzw. ATPase4- oder 21-Hydroxylase).</p> | <p>Die Stoffwechseldekompensation mit Manifestation eines autoimmunpolyglandulären Syndroms Typ 2 (APS2) wurde ergänzt. Das vorgeschlagene Screening auf TPO-/Tg-AK wurde nicht ergänzt, da die Diagnostik nicht Gegenstand der Leitlinie ist. Die Autoren sind ferner der Ansicht, dass es für ein generelles Screening auf TPO-/Tg-AK keine ausreichende Datengrundlage gibt.</p> |
| <p><b>Kapitel 2 Definition und Klassifikation letzter Absatz:</b><br/>                     Ich stimme der Aussage zu, dass LADA ätiologisch dem Typ 1 Diabetes zuzuordnen ist. Allerdings steht an mehreren Stellen im aktuellen Entwurf, dass es sich beim LADA um eine Typ 1 Diabetes Manifestation im Erwachsenenalter handelt. Das ist meiner Kenntnis nach falsch. Der Typ 1 Diabetes kann typisch auch im Erwachsenenalter manifest werden und heißt dann immer noch Typ 1 Diabetes (häufig mit Ketoazidose, fast immer mit direkter Insulintherapie die nötig ist, häufig Antikörper positiv).<br/>                     Der Begriff LADA greift dann, wenn Patienten sich klinisch wie ein Typ 2 Diabetes manifestieren und die konservative Therapie/ Therapie mit OADs für eine gute Blutglukoseeinstellung greift, der Patient aber dennoch Autoantikörper hat, wie sie für den Typ 1 Diabetes typisch sind.</p>  | <p>Die Definition des LADA wurde im Sinne des Kommentars überarbeitet.</p>  |

| Kommentar   | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung   |
|---|---|
| <p><b>Kapitel 3 Therapieziele:</b><br/>           Ich möchte eine Änderung am ersten Entwurf der Evidenzbasierten Leitlinie zur "Therapie des Typ-1-Diabetes" anregen. In Kap. 3 „Therapieziele“ sollten meiner Ansicht nach nicht nur HbA1c-, sondern auch Blutzuckerzielwerte angegeben werden (präprandial, postprandial, nachts etc.). Die bisherigen Leitlinien der DDG enthielten derartige Angaben. Warum dies im aktuellen Entwurf nicht mehr der Fall ist, ist dem Entwurf nicht zu entnehmen. Für den praktisch tätigen Diabetologen und das Diabetesteam stellen konkrete Blutzuckerzielwerte zweifellos die Grundlage jeglicher Beratungstätigkeit dar. Sollten in der Leitlinie tatsächlich keine Blutzuckerzielwerte mehr genannt werden, würde zudem die Wertigkeit der Blutzuckerselbstmessung in Frage gestellt und die Argumentation mit dem Kostenträgern in Zukunft weiter erschwert.</p>   | <p>Im Hintergrundtext zu den Empfehlungen 3-1 bis 3-4 wurden Orientierungsgrößen (Idealwerte) zu den Blutglukosezielwerten ergänzt. Diese Werte wurden auf der Grundlage der Ergebnisse des Expertenkreises der Nationalen VersorgungsLeitlinie Therapieplanung im Expertenkonsens festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blutglukose (kapillär); nüchtern/präprandial: 90–120 (5,0–6,7) mg/dl (mmol/l)</li> <li>▪ Blutglukose (kapillär); vor dem Schlafengehen: 110–140 (6,1–7,8) mg/dl (mmol/l)</li> </ul> |
| <p><b>Kapitel 3 Therapieziele, Kapitel 9.1 Kontrolle der Stoffwechseleinstellung (S.71-74)</b><br/>           Die ausschließliche Fokussierung des Kapitels 3 „Therapieziele“ auf den HbA1c-Wert als prognose-relevanten Surrogatparameter halten wir aus medizinischer Sicht für wenig zielführend. Wir schlagen vor, in dieses Kapitel die Kontrolle der Stoffwechseleinstellung durch Blutzuckermessungen mit aufzunehmen (derzeit Kapitel 9.1) und hier auch wieder die relevanten Zielbereiche anzugeben, die in Kapitel 9 fehlen.<br/>           Begründung: Das Kapitel 3 „Therapieziele“ führt auf der Basis einer Reanalyse der DCCStudie durch Lachin et al. 2008 (EKIII) ausschließlich den HbA1c-Wert als prognose-relevanten Surrogatparameter einer Diabetes-behandlung bei Menschen mit Typ 1 Diabetes an. Weder der HbA1c noch die aus dem HbA1c abgeleiteten durchschnittlichen Blutzuckerwerte erlauben eine Aussage über die Stabilität des täglichen Blutzuckerprofils, insbesondere über das Auftreten von Hyper- und Hypoglykämien im Verlauf. Die täglichen Blutzucker-Messungen dienen zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung und Adjustierung der Insulintherapie. Sie werden im neuen Leitlinienentwurf erst in Kapitel 9 aufgegriffen. Hier jedoch ohne Angabe der Zielbereiche, wie sie in der Leitlinie 2007 noch zu finden sind (Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft – Therapie des Diabetes mellitus Typ 1– Kapitel 2 Therapieziele Seite 3: „Als Therapieziele gelten Werte zwischen 91 und 120 mg/dl (5,1 und 6,7 mmol/l) vor den Mahlzeiten und 110 bis 135 mg/dl (6,1 bis 7,5 mmol/l) vor dem Schlafengehen. Postprandiale Blutglukosewerte (Ziel: [venös/kapillär]: 90 bis 180 mg/dl (5 bis 10 mmol/l)/100 bis 200 mg/dl (5,6 bis 11,1 mmol/l) 2 h nach Beginn der Mahlzeit) sollten, abhängig von der gewählten therapeutischen Strategie, gezielt gemessen werden.“)</p> | <p>Orientierungsgrößen (Idealwerte) zu den Blutglukosezielwerten wurden als praktische Umsetzungshilfe ergänzt (siehe oben). Sie haben nicht den Stellenwert von Therapiezielen, da es keine Daten gibt, die zeigen, dass bestimmte Blutglukosezielwerte oder die Stabilität des Blutglukoseprofils die Prognose von Menschen mit Typ-1-Diabetes – unabhängig vom HbA1c und dem Hypoglykämierisiko – beeinflusst.</p>   |
| <p><b>Kapitel 3 Therapieziele, Empfehlung 3-5:</b><br/>           Die Daten von Lachlin et al (2008) und Kilpatrick et al (2008) widerlegen die ursprünglichen Daten der DCCT zu diesem Thema, sind aber selbst alles andere als unbestritten (statistische Methodik, lückenhafte BZ-Tagesprofile, Vermischung mit postprandialen Hypoglykämien, Widersprüche im Ergebnisteil der Publikation von Kilpatrick etc.). Es wäre auch hier wertvoller, wenn man die ausgiebig betriebene Diskussion zu diesem Punkt berücksichtigt und sich neutral zu diesem Thema hält, solange hier keine wissenschaftliche Einigkeit besteht.</p>  | <p>Die Empfehlung wurde nicht geändert, da es keine ausreichenden Belege für den Nutzen postprandialer Messungen gibt.</p>  |

| Kommentar  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung  |
|--|--|
| <p><b>Kapitel 3 Therapieziele, Empfehlung 3-5:</b></p> <p>Im Entwurf zur oben genannten Leitlinie wird die Empfehlung zur postprandialen/strukturierten Messung abgeändert. Alte Version: „Die Messung von Blutglukosewerten dient der Steuerung der Insulintherapie. Als Therapieziel gelten Werte zwischen 91 und 120 mg/dl (5,1 und 6,7 mmol/l) vor den Mahlzeiten und 110 bis 135 mg/dl (6,1 bis 7,5 mmol/l) vor dem Schlafengehen. Postprandiale Blutglukosewerte (Ziel: [venös/kapillär]: 90 bis 180 mg/dl (5 bis 10 mmol/l) /100 bis 200 mg/dl (5,6 bis 11,1) 2 h nach Beginn der Mahlzeit<sup>1</sup>) sollten, abhängig von der gewählten therapeutischen Strategie der Insulintherapie, gezielt gemessen werden. Ein 6-Punkte-Blutglukosetagesprofil wird alle 2 Wochen bzw. bei Differenzen zwischen präprandialen Blutglukosewerten und dem HbA1c empfohlen.“ (aktuelle evidenzbasierte LL)</p> <p>Neue Version: Empfehlungsgrad 0 („kann“) „Außerhalb von Einstellungs- und Schulungsphasen kann bei Menschen mit Typ-1-Diabetes die Überprüfung der postprandialen Blutglukosewerte erwogen werden, wenn die präprandial gemessenen Blutglukosewerte im Zielbereich liegen, die entsprechenden HbA1c-Zielwerte aber dennoch nicht erreicht werden. [Lachin et al. 2008 EK III]“</p> <p>Damit wird die Bedeutung einer strukturierten Messung in der Therapie des Typ-1-Diabetes nicht mehr angemessen gewürdigt. Als Begründung für die Herausnahme des ursprünglichen Passus wird als nahezu einzige Quelle (und dies mehrfach, z.B. auf den S. 15 (2x), 17, 18, 19, 24 und 109) eine statistische Arbeit von Lachin et al. von 2008 herangezogen<sup>1</sup>. Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Reanalyse der DCCT Daten. In der Originalarbeit<sup>2</sup> der DCCT wurde berechnet, dass Patienten mit gleichem HbA1c in der konventionell behandelten Gruppe ein höheres Risiko für Retinopathieprogression hatten als die in der intensiv behandelten Gruppe. Hier wurde eine Beteiligung anderer Faktoren wie z.B. glykämischer Variabilität gemutmaßt. Die Arbeit von Lachin zeigte, dass diese Risikounterschiede ein Artefakt der statistischen Methode der Originalarbeit waren, der Unterschied ließ sich nach erneuter Auswertung nicht mehr nachweisen. Allerdings macht die Arbeit von Lachin keine Aussagen zur Bedeutung einer strukturierten Messung über die Reanalyse der DCCT Daten hinaus. Sie weist im Gegenteil auch explizit darauf hin, dass die glykämische Exposition (HbA1c und Dauer der Exposition) nur etwa 11% der Variation beim Retinopathierisiko ausmachen. Andere Autoren geben an, dass zu den übrigen 89% durchaus auch glykämische Variationen beitragen können<sup>3</sup>. Demgegenüber existieren in der wissenschaftlichen Literatur und in den Empfehlungen verschiedener nationaler und internationaler Diabetesorganisationen eine Reihe</p> | <p>Die Empfehlung wurde nicht geändert, da es keine Belege für den Nutzen postprandialer Messungen gibt. Auf den Nutzen von Selbstmessungen wird im Kapitel 9 eingegangen.</p> |

<sup>1</sup> Lachin JM et al. (2008): Effect of Glycemic Exposure on the Risk of Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial—Revisited. *Diabetes* 57: 995-1001

<sup>2</sup> The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1995): The relationship of glycemic exposure (A1C) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 44: 968–983, 1995

<sup>3</sup> Hirsch I and Brownlee M (2010): Beyond Hemoglobin A1c—Need for Additional Markers of Risk for Diabetic Microvascular Complications. *JAMA*, 303(22), 2291-92

| Kommentar   | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung  |
|---|--|
| <p>von Hinweisen zur Bedeutung einer strukturierten Messung für die Therapie des Typ-1 Diabetes. (z.B. 4,5,6,7,8), in denen ein breiter Konsens über die Sinnhaftigkeit derartiger Messungen besteht. Auch Evidenzen zum medizinischen Nutzen von strukturierter Messung mit Beteiligung postprandialer Messwerte bei Typ-1-Diabetikern sind verfügbar 4.</p> <p>Aus diesen Gründen halten wir es für sinnvoll, wenn ein Passus zur strukturierten Blutzuckerselbstkontrolle in die neue Version wieder aufgenommen wird, z.B. wie folgt: „Außerhalb von Einstellungs- und Schulungsphasen kann bei Menschen mit Typ-1-Diabetes die Überprüfung der postprandialen Blutglukosewerte erwogen werden, wenn die präprandial gemessenen Blutglukosewerte im Zielbereich liegen, die entsprechenden HbA1c-Zielwerte aber dennoch nicht erreicht werden. Hierzu werden strukturierte Blutglukosemessungen (z.B. 7-Punkte-Tagesprofil) und eine systematische Auswertung dieser Profile empfohlen. Des Weiteren können Postprandiale Messungen auch bei Unsicherheit des Patienten über den aktuellen glykämischen Status angebracht sein (z.B. bei Zweifel des Patienten an der Angemessenheit des abgegebenen Bolus). “Darüberhinaus erachten wir es auf Basis der vorliegenden Evidenz für sinnvoll, wenn der Empfehlungsgrad von „0“ (kann) auf „B“ (sollte) heraufgestuft wird.</p> |  |
| <p><b>Kapitel 4, Statement 4-1</b><br/>Man sollte bei Statement 4.1. nach individuelle Insulinempfindlichkeit. Erkrankungen: oder Stressreaktionen ergänzen.</p>  | Keine Änderung der Empfehlung. Evidenz oder eine Begründung wurde nicht angeführt.                           |
| <p><b>Empfehlung 4-1</b> (zu 4.1.1 Individueller Insulinbedarf) bei Punkt d. macht das explizite Nennen von "Genußmittel" bzw. "Alkohol" m.E. Sinn (Turner BC et al. Diabetes Care 2001; 24:1888 / ggf. auch Kerr D et al. QJM 2009; 102:169).</p>  | Auf den Einfluss von Alkohol auf das Risiko für Hypoglykämien wird in Empfehlung 4-16 gesondert eingegangen. |

<sup>4</sup> Skeie S et al. (2009): Self-Monitoring of Blood Glucose in Type 1 Diabetes Patients with Insufficient Metabolic Control: Focused Self-Monitoring of Blood Glucose Intervention Can Lower Glycated Hemoglobin A1C. *J Diabetes Sci Technol* 3(1):83-8

<sup>5</sup> Bode BW (2008): Glycemic Variability and the Role It Should Play in Diabetes Management and Blood Glucose Monitoring *US Endocrinology - Volume 4 - Issue II*

<sup>6</sup> ADA Diabetes Guidelines/ Canadian Diabetes Guidelines,

<sup>7</sup> Aschner P et al. (2010): Practical steps to improving the management of type 1 diabetes: recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract*, February 2010, 64, 3, 305–315

<sup>8</sup> Milicevic et al (2008): Natural history of cardiovascular disease in patients with Diabetes. Role of hyperglycemia. *Diabetes Care* 31 Suppl. 2:S155-S160.

| Kommentar  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung  |
|--|--|
| <p><b>Hintergrundtext 4-1</b> „Die basale Insulinsekretion beträgt bei Gesunden ca. 1 E/h und macht ca. 50-60 % des Tagesbedarfs aus. Die basale Insulinabgabe (ca. 40-50 % des Tagesbedarfs) ist von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung eines normalen Stoffwechsels.“; Argument: zweimal "basale" Sekretion / Gabe mit unterschiedlichen Werten; Vorschlag: Die prandiale Insulinabgabe (ca. 40-50 % des Tagesbedarfs) ist von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung eines normalen Stoffwechsels.</p>  | <p>Der Hintergrundtext wurde entsprechend geändert. Die prandiale Insulinabgabe (ca. 40-50 % des Tagesbedarfs) ist von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung eines normalen Stoffwechsels.</p>  |
| <p><b>Einleitung Kapitel 4.1.3</b> „Die Insulintherapie bedarf in jedem Fall zur erfolgreichen Anwendung der genauen inhaltlichen Definition“; Argument: Anwendung hängt nicht nur von Definition ab; Begründung: Patientenzusatz nötig; Vorschlag: Die Insulintherapie bedarf in jedem Fall zur erfolgreichen Anwendung der genauen inhaltlichen Definition und der Abklärung der Möglichkeiten der Patientenmitarbeit.</p>   | <p>Keine Änderung des Hintergrundtextes. Die Aussage soll verdeutlichen, dass die jeweilige Strategie, die u.a. in Abhängigkeit von den individuellen Möglichkeiten mit dem Patienten festgelegt wird, inhaltlich konkret definiert werden muss. Die Abklärung der Möglichkeiten des Patienten zur Mitarbeit ist somit Voraussetzung für die Wahl der Strategie. Dies wird unter anderem in der Empfehlung 3-1 adressiert.</p> |
| <p><b>Hintergrundtext 4-2 und 4-3</b> Substitution von basalem Insulinbedarf mit langwirkendem „Basalinsulin“ und prandialem Insulin mit kurzwirksamen Normalinsulin („Bolusinsulin“); Argument:<br/>           1. "prandiales Insulin" hier falsch belegt; Begründung: es geht hier in der Hauptaussage um den Insulinbedarf, nicht um Insulin;<br/>           2. Argument: unrichtige Einschränkung auf Normalinsulin, Begründung: der prandiale Insulinbedarf kann nicht nur durch Normalinsulin substituiert werden;<br/>           Vorschlag: Substitution von basalem Insulinbedarf mit langwirkendem „Basalinsulin“ und prandialem Insulinbedarf mit kurzwirksamem „Bolusinsulin“</p> | <p>Der Hintergrundtext wurde entsprechend angepasst.</p>   |
| <p><b>Hintergrundtext 4-2 und 4-3:</b> Normal bzw. rasch wirkendes Analoginsulin um 30–40 mg/dl (2,2 mmol/l); umgekehrt heben 10 g Kohlenhydrate die Blutglukose um 30–40 mg/dl (2,2 mmol/l) Argument: übertriebene Genauigkeit im mmol/l-Bereich; Begründung: 0,2 mmol/l habe bei praktischer Umsetzung keine Relevanz; Vorschlag: Normal bzw. rasch wirkendes Analoginsulin um 30–40 mg/dl (ca. 2 mmol/l); umgekehrt heben 10 g Kohlenhydrate die Blutglukose um 30–40 mg/dl (ca. 2 mmol/l)</p>  | <p>Der Hintergrundtext wurde entsprechend angepasst.</p>   |
| <p><b>Hintergrundtext 4-2 und 4-3:</b> Insulinsekretionsrate (-substitution)• Basal: 0,7–1,0 E/h<br/>           Argument: die Angabe von E/h zielt zu sehr auf eine Substitution mit einer Insulinpumpe; Begründung: es müssen auch Anhaltswerte für eine Substitution mit Spritze oder Pen gegeben werden; Vorschlag: Insulinsekretionsrate (-substitution)• Basal: 0,7–1,0 E/h bzw. 0,3-0,4 E/kg KG</p>  | <p>Der Hintergrundtext wurde entsprechend angepasst.</p>   |

| Kommentar   | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung   |
|---|---|
| <p><b>Hintergrundtext 4-2 und 4-3:</b> „Für NPH- und Detemir-Insulin ist die mehrmals tägliche Injektion zu bevorzugen, Glargin kann einmal täglich injiziert werden.“ Argument: richtig, die zweimalige Injektion von Insulindetemir ist zudem mit einer erhöhten Insulindosierung verbunden; Begründung: head-to-head Vergleich bei T1DM und ICT ergab: Heller: 0.40 U/kg in the detemir group and 0.33 U/kg in the glargine group; Pieber: After 26 weeks, the mean daily basal insulin dose was higher with insulin detemir than with insulin glargine (0.47 vs. 0.35 units/kg, Table 2); Molz: 0,43 vs. 0.32 E/kg; Vorschlag: Für NPH- und Detemir-Insulin ist die mehrmals tägliche Injektion zu bevorzugen, Glargin kann einmal täglich injiziert werden. Tendenziell wird bei Erwachsenen im direkten Vergleich für Insulindetemir eine höhere Dosis benötigt als für Insulin glargin, bei Kindern signifikant mehr.; Literatur: Heller S et al. Clin Therap 2009; 31: 2086-97, Pieber T et al. Diabetic Medicine 2007;</p> | <p>Der Hintergrundtext wurde nicht geändert. In den zitierten Studien mit erwachsenen Menschen mit Typ-1-Diabetes waren die Unterschiede in den Insulindosierungen jeweils nicht statistisch signifikant unterschiedlich.</p>   |
| <p><b>Einleitung Kapitel 4.1.4,</b> Bei diesen insulinähnlichen Präparaten wurden einzelne Aminosäuresequenzen modifiziert<br/>Argument: auch nach Modifikation der AS-Sequenz bleibt es ein Insulin; Begründung: Rinder- oder Schweine-Insulin wäre sonst auch kein Insulin mehr; Vorschlag: Bei diesen insulinähnlichen Präparaten wurden einzelne Aminosäuresequenzen modifiziert</p>  | <p>Satz wurde geändert:<br/>„Bei diesen, dem menschlichen Insulin sehr ähnlichen Präparaten“</p>  |
| <p><b>Einleitung Kapitel 4.1.4,</b> Zur Gruppe der Humaninsuline zählen die so genannten Normalinsuline und die Verzögerungsinsuline (Insulin-Isophan, „Neutral-Protamin-Hagedorn“ = NPH); Argument: unzulässige Einschränkung der Verzögerungsinsuline auf die Humaninsuline; Begründung: auch Analoginsuline haben ein Verzögerungsprinzip, zudem gibt es nur noch Human-Verzögerungsinsuline nach dem NPH-Prinzip auf dem deutschen Markt und der Begriff der Isophanie ist mit den NPH-Prinzip verknüpft; Vorschlag: Zur Gruppe der Humaninsuline zählen die so genannten Normalinsuline und die NPH-Insuline („Neutral-Protamin-Hagedorn“ = NPH)</p>   | <p>Hintergrundtext wurde angepasst</p>  |
| <p><b>Einleitung Kapitel 4.1.4,</b> Alle Insulinarten (Normalinsuline, Verzögerungsinsuline, kurzwirksame Analoga und langwirksame Analoga); Argument: unzulässige Einschränkung der Verzögerungsinsuline auf die Humaninsuline; Begründung: auch Analoginsuline haben ein Verzögerungsprinzip, zudem gibt es nur noch Human-Verzögerungsinsuline nach dem NPH-Prinzip auf dem deutschen Markt; Vorschlag: Alle Insulinarten (Normalinsuline, NPH-Insuline, kurzwirksame Analoga und langwirksame Analoga)</p>  | <p>Hintergrundtext wurde angepasst</p>  |
| <p><b>Einleitung Kapitel 4.1.4,</b> Normalinsulin 30 2 5–7, NPH-Insulin 60–120 4–6 12–16, Mischinsuline Normal/NPH 30–60 4–6 12–16, kurzwirksame Insulinanaloga (Insulin Lispro, Insulin Aspart, Insulin Glulisin) 10–20 1 2–5, Langwirksame Insulinanaloga, Insulin Glargin 60–120 -- 20–30, Insulin Detemir 60-120 -- 16–20, Mischinsuline kurzwirksame Analoga/NPH 10–20 4–6 12–16; Argument: teilweise andere Werte in den Fachinformationen / kurzwirksame Mischanaloga werden nicht mit NPH verzögert; Begründung: Heinemann et al 2009 EKIII bezieht sich nur auf kontinuierlich subcutane Insulininfusion, nicht Insulinapplikation der Gesamtdosis; Vorschlag: Normalinsulin 30 1-4 7-9, NPH-Insulin 60-90 3-4 11-</p>   | <p>Die Tabelle basiert auf der Leitlinie der AKdÄ. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die aufgeführten Angaben grobe Orientierungen darstellen. In den Fachinformationen von Produkten anderer Hersteller (z.B. B. Braun Melsungen) werden Angaben gemacht, die sich nicht mit den vorgeschlagenen Angaben decken. Es wird deshalb der Hinweis ergänzt, dass die Angaben von den Fachinformationen einzelner Präparate abweichen</p> |

| Kommentar   | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung   |
|---|---|
| <p>20, Mischinsuline Normal/NPH 30–60 2-4 12-19, kurzwirksame Insulinanaloga (Insulin Lispro, Insulin Aspart, Insulin Glulisin) 10–20 1 2–5, Langwirksame Insulinanaloga, Insulin Glargin -- -- 20–30, Insulin Detemir 60-120 -- 16–20, Mischinsuline kurzwirksame Analoga/NPL/NPA, 10–20 4–6 12–16; Literatur: Fachinformationen</p>   | <p>können.</p>  |
| <p><b>Empfehlung 4.8a</b> sollen Humaninsuline (Normalinsulin oder Verzögerungsinsulin); Argument: unzulässige Einschränkung der Verzögerungsinsuline auf die Humaninsuline; Begründung: auch Analoginsuline haben ein Verzögerungsprinzip, zudem gibt es nur noch Human-Verzögerungsinsuline nach dem NPH-Prinzip auf dem deutschen Markt; Vorschlag: sollen Humaninsuline (Normalinsulin oder NPH-Insulin)</p>  | <p>Hintergrundtext wurde angepasst</p>  |
| <p><b>Hintergrundtext 4-11 und 4-14:</b>Allergische Hautreaktionen im Bereich der Injektionsstellen können durch Insulin selbst ausgelöst werden, häufiger jedoch durch Depotstoffe (z. B. Zinkchlorid, Zinkacetat, Aminoquinurid-2-HCl (Surfen), Protaminsulfat), Konservierungsmittel (Kresol, Phenol, Methyl-4-hydroxybenzoat) und Desinfektions- und Reinigungsmittel; Argument: einige der genannten Allergene sind nicht mehr gebräuchlich</p>  | <p>Keine Änderung des Hintergrundtextes</p>   |
| <p><b>Kapitel 4, Empfehlung/Statement 4-8, 4-9</b><br/> Humaninsulin vs. Analoga: Es ist kaum nachzuvollziehen, wie sehr die Insulinanaloga in diesem Entwurf unterbewertet werden. Aufgrund der publizierten Evidenz und mehr als ausreichenden Empirie wäre vielmehr zu diskutieren, ob man bei Typ 1-Diabetikern die Insulinanaloga nicht generell zuerst nennt (siehe auch IDF-Leitlinie), zumindest (und diese wäre eine sehr konservative, aber balancierte Darstellung) aber als sehr wertvolle therapeutische Bereicherung würdigt. Die Zitierung der IQWiG-Gutachten erscheint politisch opportun und angezeigt, aber fachlich in keinster Weise haltbar (siehe unten). Die Behauptung der Leitlinie, dass die Mehrzahl der Diabetologen (welche? Der Befragten?) die Humaninsuline den Insulinanaloga gegenüber bevorzugen, sollte belegt werden. Vielleicht wäre es sogar eine gute Idee, dies flächendeckend (bei Therapeuten und Patienten) durchzuführen, wobei ich persönlich ein anderes Ergebnis erwarten würde. Zumindest sollte ein solches Zitat belegt werden, da es, so wie jetzt dargestellt, sich sehr unwissenschaftlich präsentiert. Wenn die IQWiG-Analyse oder die Arbeit von Singh et al. zitiert werden (wegen der ausführlichen Kritik verweise ich auf meine damals vorgelegten und publizierten Stellungnahmen, die auch zitierfähig wären) heißt es vor allem, dass man die Therapieansätze der anglo-amerikanischen Praxis als Standard setzt. Ich habe in den letzten 20 Jahren den deutschen Standard der Insulintherapie immer höher eingeschätzt als diesen, sollte ich mich aber täuschen (bitte entschuldigen Sie hier die saloppe Formulierung), dann sollte man in der Einleitung der Leitlinie auch darauf hinweisen, dass man sich in Zukunft auch in Deutschland eher an der therapeutischen Qualität der USA orientieren wird, als die meiner Meinung nach sehr wertvolle und überlegene Arbeit in Deutschland weiterzuverfolgen. Sollte man aber diesen Weg einschlagen, dann sollte (siehe unten bei SCHULUNG) auch das DAFNE-Protokoll als Evidenzgrundlage zitiert werden, da wir es publikationsorientiert offensichtlich den Engländern und Amerikanern zu verdanken haben, dass man beim Typ 1-Diabetes kohlenhydrat und bewegungsadaptiert</p> | <p>Die Empfehlung wurde nicht geändert. Die Stellungnahme enthält keine neuen relevanten Daten. Die Aussage, dass in der Leitlinie behauptet wird, die Mehrzahl der Diabetologen würden Humaninsuline den Insulinanaloga gegenüber bevorzugen, ist nicht korrekt. Vielmehr wird im Hintergrundtext dargelegt, dass die Mehrheit der an der Leitlinie beteiligten Personen die Insulinanaloga und Humaninsuline als gleichwertig betrachten.</p> |

| Kommentar   | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung   |
|---|---|
| <p>Insulin verabreicht. Zu dieser Erkenntnis kommen diese Autoren zwar erst 30 Jahre später als wir in Deutschland und der HbA1c sinkt auch nur vorübergehend von 9 auf 8%, aber es wäre die logische Folgerung bei der in der jetzigen Version der Leitlinien eingeschlagenen Diskussionsweise (und würde den Vorschlag der Leitlinie, BE-adaptiert Insulin zu verabreichen auf ein Minderheitenvotum reduzieren). Außerdem würde man sich dann auch auf teilweise die gleichen anglo-amerikanischen Autoren beziehen können wie bei der IQWiG-Analyse.</p>  |   |
| <p><b>Kapitel 4, Hintergrund und Evidenz zum Statement 4-9a“:</b></p> <p>Der Feststellung, es gäbe „aufgrund der un-zureichenden Daten somit zurzeit zwar einzelne Hinweise aber keine konsistenten Belege dafür, dass Insulinanaloga das Hypoglykämierisiko bei Menschen mit Typ-1-Diabetes senken“, wird widersprochen. Aus den verfügbaren Studienergebnissen lässt sich eine Überlegenheit der Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin hinsichtlich des Hypoglykämierisikos bei der Therapie des Typ- 1-Diabetes ableiten.</p> <p>Begründung: a) Kurz wirksame Insulinanaloga</p> <p>Die verfügbare Evidenz zeigt signifikant bessere Ergebnisse für Insulinaspart gegenüber Humaninsulin bei Typ 1 Diabetes in Bezug auf nächtliche Hypoglykämien (Metaanalysen von Rys et al. 2011, Singh et al. 2009 und Heller et al. 2009). Heller et al. (2004) berichteten von einer signifikanten Reduktion leichter Hypoglykämien und schwerer nächtlicher Hypoglykämien. In der Extensionsstudie der 6-monatigen Studie ANA/DCD/035 zur Evaluation der Langzeit-Sicherheit und –Wirksamkeit von Insulinaspart bei Typ 1 Diabetes zeigte sich nach 30 Monaten unter Insulinaspart eine signifikante Verbesserung der Stoffwechseleinstellung gegenüber Humaninsulin gemessen am HbA1c, ohne Zunahme schwerer Hypoglykämien (Home et al. 2006, Home et al. 2000). Die verfügbare Evidenz zeigt ferner signifikant bessere Ergebnisse für Insulinaspart gegenüber Humaninsulin bei Typ 1 Diabetes in Bezug auf</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HbA1c-Wert (Home et al. 2000, Raskin et al. 2000, Tamas et al. 2001, Home et al. 2006, Metaanalyse von Singh et al. 2009, Metaanalyse von Rys et al. 2011, Metaanalyse von Heller et al. 2009)</li> <li>- Postprandiale Blutzuckerwerte (Tamas et al. 2001, Kang et al. 1991, Home et al. 1998, Lindholm et al. 1999, Brunner et al. 2000, DeVries et al. 2003, Heller et al. 2004, Metaanalyse von Rys et al. 2011, Metaanalyse von Heller et al. 2009)</li> <li>- Lebensqualität bzw. Therapiezufriedenheit (Tamas et al. 2001, DeVries et al. 2003, Rys et al. 2011)</li> <li>- Vorteile in der Pumpentherapie (Mortensen et al. 2000, Danne et al. 2005; DeVries et al. 2002, Bode et al. 2001, Bode et al. 2002, Metaanalyse von Rys et al. 2011)</li> </ul> <p>b) Lang wirksame Insulinanaloga</p> <p>Novo Nordisk hat eine Auswertung des kombinierten Endpunktes – Hypoglykämie- assoziierte Symptome und eine bestätigende Blutzuckermessung – für die vom IQWiG betrachteten Studien zu Insulindetemir bei Typ 1 Diabetes erstellt (IPD-Analyse). Statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Insulindetemir wurden in der IPD-Analyse der Studien NN304-1335, NN304-1582, NN304-1595, NN304-1476 und NN304-</p> | <p>Die Empfehlung wurde nicht geändert. Die Stellungnahme enthält keine neuen relevanten Daten. Unveröffentlichte Daten können ohne die Möglichkeit einer eingehenden Prüfung von Methodik und Datenqualität nicht berücksichtigt werden. Die Metaanalyse von Rys et al. 2011 konnte aufgrund des Publikationsdatums nicht bei der Erstellung der Leitlinie berücksichtigt werden. Die in dieser Publikation identifizierten Studien zu erwachsenen nicht schwangeren Menschen mit Typ-1-Diabetes wurden entweder in den berücksichtigten systematischen Übersichtsarbeiten oder der eigenen systematischen Recherche bereits identifiziert und hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet.</p> |

| Kommentar  |           |         | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung  |      |      |      |               |      |              |           |         |   |  |  |  |  |  |      |      |      |      |               |      |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |   |  |   |   |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |   |     |  |   |   |  |   |  |                  |   |     |  |   |   |  |   |  |                |   |     |  |  |   |  |   |   |  |
|--|-----------|---------|--|------|------|------|---------------|------|--------------|-----------|---------|---|--|--|--|--|--|------|------|------|------|---------------|------|----------------|-----------|-----|--|--|--|--|---|--|----------------|-----------|-----|---|--|---|---|---|--|----------------|-----------|-----|--|--|--|--|---|--|----------------|-----------|-----|--|--|--|--|---|--|----------------|---|-----|--|---|---|--|---|--|------------------|---|-----|--|---|---|--|---|--|----------------|---|-----|--|--|---|--|---|---|--|
| <p>1372 ermittelt. Hierbei zeigen die Auswertungen der Hypoglykämien unter Adjustierung der HbA1c-Änderung bzw. des EOTHbA1c jeweils sehr ähnliche Ergebnisse. Wie aus der Tabelle ersichtlich vermindert Insulindetemir im Vergleich zu NPH-Insulin die Anzahl sowohl leichter als auch schwerer Hypoglykämien. Im Vergleich zu Insulinglargin zeigen sich Vorteile für Insulindetemir bei schweren nächtlichen Hypoglykämien.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Hypoglykämie</th> <th rowspan="2">Grenzwert</th> <th rowspan="2">Analyse</th> <th colspan="6">Studie mit statistisch signifikantem Ergebnis (OR mit 95% Konfidenzintervall)</th> </tr> <tr> <th>1335</th> <th>1582</th> <th>1595</th> <th>1476</th> <th>Meta-analyse*</th> <th>1372</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leichte gesamt</td> <td>&lt;36 mg/dl</td> <td>A11</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Leichte nachts</td> <td>&lt;36 mg/dl</td> <td>A03</td> <td>x</td> <td></td> <td>x</td> <td>x</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Leichte nachts</td> <td>&lt;54 mg/dl</td> <td>B03</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Leichte nachts</td> <td>&lt;70 mg/dl</td> <td>A04</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schwere gesamt</td> <td>-</td> <td>A15</td> <td></td> <td>x</td> <td>x</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schwere tagsüber</td> <td>-</td> <td>A05</td> <td></td> <td>x</td> <td>x</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schwere nachts</td> <td>-</td> <td>A06</td> <td></td> <td></td> <td>x</td> <td></td> <td>X</td> <td>x</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Metaanalyse der Studien versus NPH-Insulin (1335, 1582, 1595, 1476)</p> <p>Vorteile von Insulindetemir gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf das Hypoglykämierisiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Signifikante Verminderung der Anzahl der leichten Hypoglykämien (Russell-Jones et al. 2004, Bartley et al. 2008, Kobayashi et al. 2007, Metaanalyse)</li> <li>- Signifikante Verringerung der Anzahl schwerer Hypoglykämien (Novo Nordisk [unveröffentlicht] 2006, Bartley et al. 2008, Metaanalyse)</li> <li>- Signifikante Verminderung schwerer nächtlicher Hypoglykämien (Bartley et al. 2008, Metaanalyse)</li> <li>- Signifikant weniger schwere nächtliche Hypoglykämien im Vergleich zu Insulinglargin (Pieber et al. 2007)</li> <li>- Statistisch signifikante Verminderung nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien bei Kindern (Robertson et al. 2007)</li> </ul> <p>Die Vorteile von Insulindetemir im Vergleich zu NPH-Insulin (vergleichbare HbA1c-Einstellung, geringeres Risiko nächtlicher Hypoglykämien, günstigeres Gewichtsverhalten) werden auch durch das IQWiG im Vorbericht A05- 01 festgestellt.</p> |           |         |  |      |      |      |               |      | Hypoglykämie | Grenzwert | Analyse | Studie mit statistisch signifikantem Ergebnis (OR mit 95% Konfidenzintervall) |  |  |  |  |  | 1335 | 1582 | 1595 | 1476 | Meta-analyse* | 1372 | Leichte gesamt | <36 mg/dl | A11 |  |  |  |  | X |  | Leichte nachts | <36 mg/dl | A03 | x |  | x | x | X |  | Leichte nachts | <54 mg/dl | B03 |  |  |  |  | X |  | Leichte nachts | <70 mg/dl | A04 |  |  |  |  | X |  | Schwere gesamt | - | A15 |  | x | x |  | X |  | Schwere tagsüber | - | A05 |  | x | x |  | X |  | Schwere nachts | - | A06 |  |  | x |  | X | x |  |
| Hypoglykämie   | Grenzwert | Analyse | Studie mit statistisch signifikantem Ergebnis (OR mit 95% Konfidenzintervall)  |      |      |      |               |      |              |           |         |   |  |  |  |  |  |      |      |      |      |               |      |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |   |  |   |   |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |   |     |  |   |   |  |   |  |                  |   |     |  |   |   |  |   |  |                |   |     |  |  |   |  |   |   |  |
|  |           |         | 1335   | 1582 | 1595 | 1476 | Meta-analyse* | 1372 |              |           |         |   |  |  |  |  |  |      |      |      |      |               |      |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |   |  |   |   |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |   |     |  |   |   |  |   |  |                  |   |     |  |   |   |  |   |  |                |   |     |  |  |   |  |   |   |  |
| Leichte gesamt   | <36 mg/dl | A11     |  |      |      |      | X             |      |              |           |         |   |  |  |  |  |  |      |      |      |      |               |      |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |   |  |   |   |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |   |     |  |   |   |  |   |  |                  |   |     |  |   |   |  |   |  |                |   |     |  |  |   |  |   |   |  |
| Leichte nachts   | <36 mg/dl | A03     | x  |      | x    | x    | X             |      |              |           |         |   |  |  |  |  |  |      |      |      |      |               |      |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |   |  |   |   |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |   |     |  |   |   |  |   |  |                  |   |     |  |   |   |  |   |  |                |   |     |  |  |   |  |   |   |  |
| Leichte nachts   | <54 mg/dl | B03     |  |      |      |      | X             |      |              |           |         |   |  |  |  |  |  |      |      |      |      |               |      |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |   |  |   |   |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |   |     |  |   |   |  |   |  |                  |   |     |  |   |   |  |   |  |                |   |     |  |  |   |  |   |   |  |
| Leichte nachts   | <70 mg/dl | A04     |  |      |      |      | X             |      |              |           |         |   |  |  |  |  |  |      |      |      |      |               |      |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |   |  |   |   |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |   |     |  |   |   |  |   |  |                  |   |     |  |   |   |  |   |  |                |   |     |  |  |   |  |   |   |  |
| Schwere gesamt   | -         | A15     |  | x    | x    |      | X             |      |              |           |         |   |  |  |  |  |  |      |      |      |      |               |      |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |   |  |   |   |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |   |     |  |   |   |  |   |  |                  |   |     |  |   |   |  |   |  |                |   |     |  |  |   |  |   |   |  |
| Schwere tagsüber   | -         | A05     |  | x    | x    |      | X             |      |              |           |         |   |  |  |  |  |  |      |      |      |      |               |      |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |   |  |   |   |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |   |     |  |   |   |  |   |  |                  |   |     |  |   |   |  |   |  |                |   |     |  |  |   |  |   |   |  |
| Schwere nachts   | -         | A06     |  |      | x    |      | X             | x    |              |           |         |   |  |  |  |  |  |      |      |      |      |               |      |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |   |  |   |   |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |   |     |  |   |   |  |   |  |                  |   |     |  |   |   |  |   |  |                |   |     |  |  |   |  |   |   |  |
| <p><b>Empfehlung 4-8b:</b> Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen bevorzugt Humaninsuline (Normalinsulin oder Verzögerungsinsulin) eingesetzt werden</p>  |           |         | <p>Keine Änderung der Empfehlung. Die Begründung der Empfehlung ist im Hintergrundtext zu 4-8b aufgeführt. Grund für</p> |      |      |      |               |      |              |           |         |   |  |  |  |  |  |      |      |      |      |               |      |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |   |  |   |   |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |           |     |  |  |  |  |   |  |                |   |     |  |   |   |  |   |  |                  |   |     |  |   |   |  |   |  |                |   |     |  |  |   |  |   |   |  |

| Kommentar  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung   |
|--|---|
| <p>Argument: sinnentstellte Verkürzung; Begründung: im Abschlußbericht Typ-1 des IQWiG ist diese Aussage so nicht enthalten, im übertragenen Sinn geht es um gleiche Kosten; Vorschlag: Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen bevorzugt Humaninsuline (Normalinsulin oder NPH-Insulin) eingesetzt werden, sofern die Therapie mit Insulinanaloga zu höheren Kosten führt</p>   | <p>die Bevorzugung der Humaninsuline sind die fehlenden Langzeitdaten zu den Insulinanaloga.</p>  |
| <p><b>Hintergrundtext zu 4-8a und 4-8b:</b> Zwei [Hemkens et al. 2009 EK IIb; Jonasson et al. 2009 EK IIb] von insgesamt fünf Beobachtungsstudien [Rosenstock et al. 2009 EK Ia; Colhoun 2009 EK IIb; Currie et al. 2009 EK IIb] weisen auf ein erhöhtes Krebsrisiko für eine Gruppe von Menschen mit Typ-2-Diabetes unter Glargin hin. Argument: nicht ganz neueste Studienlage; Begründung: es gibt Folgepublikation von Arbeitsgruppe Jonasson; Vorschlag: Zwei [Hemkens et al. 2009 EK IIb; Jonasson et al. 2009 EK IIb] von insgesamt fünf Beobachtungsstudien [Rosenstock et al. 2009 EK Ia; Colhoun 2009 EK IIb; Currie et al. 2009 EK IIb] weisen auf ein erhöhtes Krebsrisiko für eine Gruppe von Menschen mit Typ-2-Diabetes unter Glargin hin. In einer verlängerten Beobachtungsdauer konnte eine Studie das erhöhte Krebsrisiko jedoch nicht bestätigen [Ljung et al. 2011 EK IIb]; Literatur: Ljung R et al. Acta Oncologica 2011; early online, 1-8</p> | <p>Im Hintergrundtext wurde die Publikation von Ljung et al. 2011 ergänzt. In dieser Studie wurde für die Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2007 und 2006 bis 2008 ein signifikanter Effekt auf die Brustkrebsäufigkeit beobachtet. Im Beobachtungszeitraum 2007 bis 2008 konnte kein entsprechender Effekt beobachtet werden. Die Tatsache, dass zwischen 2007 und 2008 kein signifikanter Unterschied der Brustkrebshäufigkeit beobachtet wurden, kann nicht als Beleg eines fehlenden Einflusses interpretiert werden (absence of evidence is not evidence of absence). Sowohl der beobachtete Effekt zwischen 2006 und 2008 als auch der fehlende Effekt zwischen 2007 und 2008 können zufallsbedingt sein.</p> |
| <p><b>Hintergrundtext zu 4-8a und 4-8b:</b> Diese Studien sind nicht geeignet, den Verdacht für dieses Risiko zu erhärten, da wesentliche Einflussfaktoren auf das Krebsrisiko (BMI, Art der Tumorerkrankung) nicht adjustiert waren und die verglichenen Gruppen sehr heterogen waren [Smith et al. 2009 EK IV; Müssig et al. 2010 EK IV].; Argument: es geht nur noch um die Hemkens – Arbeit; Begründung: es gibt Folgepublikation von Arbeitsgruppe Jonasson; Vorschlag: Die Studie von Hemkens et al. 2009 ist zudem nicht geeignet, den Verdacht für dieses Risiko zu erhärten, da wesentliche Einflussfaktoren auf das Krebsrisiko (BMI, Art der Tumorerkrankung) nicht adjustiert waren und die verglichenen Gruppen sehr heterogen waren [Smith et al. 2009 EK IV; Müssig et al. 2010 EK IV].</p>   | <p>Zur Einschätzung der Publikation von Ljung et al. 2011 siehe Kommentar oben.</p>   |
| <p><b>Hintergrundtext zu 4-8a und 4-8b:</b> Eine erhöhte Aufmerksamkeit für ggf. auftretende adverse Effekte und weitere Studien zum Krebsrisiko unter Glargin sind dennoch erforderlich. Argument: Studien sind erforderlich würde heißen, daß nichts unternommen wird; Begründung: es sind Studien dazu auf den Weg gebracht worden; Vorschlag: Eine erhöhte Aufmerksamkeit für ggf. auftretende adverse Effekte wird einem intensiven Studienprogramm zu Insulin glargin gewidmet.; Literatur: Grimaldi-Bensouda L et al. Lancet 2010; 376: 769-70</p>  | <p>Die Ankündigung dieser Studien wurde in den Hintergrundtext aufgenommen. Der angesprochene Satz wurde nicht geändert, da nicht absehbar ist, ob diese Studie die Unsicherheit bzgl. dieser Frage beseitigen kann.</p>  |
| <p><b>Hintergrundtext zu 4-8a und 4-8b:</b> „Der Vergleich zwischen Lispro und Glulisin in einer Studie (n = 683, Nachbeobachtung 26 Wochen) zeigte weniger häufig nächtliche Hypoglykämien bei Einsatz von Lispro.“ Begründung: Es gab keinen Unterschied zwischen Lispro und Glulisin bezüglich Hypoglykämien (gesamt, nächtlich, schwer); Vorschlag: Der Vergleich zwischen Lispro und Glulisin in einer Studie (n = 683,</p>   | <p>Der Hintergrundtext wurde nicht geändert. Die Aussage beruht auf dem IQWiG-Bericht Nr. 22. In diesem Bericht wurde neben der Publikation von Dreyer et al. 2005 auch der Studienbericht zu dieser Studie berücksichtigt. In diesem Dokument finden sich die</p>  |

| Kommentar   | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung  |
|---|--|
| <p>Nachbeobachtung 26 Wochen) zeigte keinen Unterschied bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien; Literatur: Dreyer M et al., Horm. Metab. Res. (2005); 37: 702-707</p>   | <p>Belege auf den genannten Unterschied:<br/>         „In der Publikation von Dreyer 2005 fanden sich keine Angaben zu schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämien. Dem Studienbericht ließ sich jedoch entnehmen, dass die Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin Glulisin statistisch signifikant höher war als unter Insulin Lispro (<math>0,2 \pm 0,63</math> Ereignisse/Patient/Jahr vs. <math>0,1 \pm 0,59</math> Ereignisse/Patient/Jahr; <math>p=0,04</math>). Auch die Anzahl der Patienten, die mindestens ein solches Ereignis im Studienverlauf erlitt, war unter Insulin Glulisin höher als unter Insulin Lispro (21 [6,2%] vs. 10 [3,0%]). In den von der Firma Sanofi-Aventis übermittelten (unvollständigen) Unterlagen fand sich zu diesem Parameter kein Signifikanztest. Die eigene, bereits im Vorbericht dargestellte Berechnung mittels Chi-2-Test ergab einen p-Wert von 0,049.“ (S. 77)</p> <p>Anmerkung: Der ausführliche Hintergrundtext zur Evidenz der Insulinanaloga wurde in den Leitlinienreport verschoben, um den Umfang der Leitlinie zu reduzieren.</p> |
| <p>S34, „Für Detemir ermittelten die Autoren Hinweise für einen Vorteil bezüglich schwerwiegender Hypoglykämien und schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien“; Argument: den Hinweis gab es nur für schwere nächtliche Hypoglykämien; Vorschlag: Für Detemir ermittelten die Autoren einen Hinweis für einen Unterschied bezüglich schwerer nächtlicher Hypoglykämien; Literatur: IQWiG-Bericht Nr. 70 Langwirksame Insulinanaloga Typ1-Diabetes</p>   | <p>Der Hintergrundtext wurde nicht geändert. Im IQWiG Bericht Nr. 70 werden sowohl Hinweise auf einen Vorteil bzgl. schwere / schwerwiegende Hypoglykämien (S.128) als auch schwerer nächtlicher Hypoglykämien (S. 135) identifiziert. Diese werden allerdings nur bei Anwendung eines für Deutschland ungewöhnlichen Therapieschemas (jeweils einmal täglich [zu Studienbeginn] oder zweimal täglich [ggf. im Studienverlauf]) beobachtet. Die Übertragbarkeit auf die deutsche Behandlungssituation ist somit nicht gegeben.</p> <p>Anmerkung: Der ausführliche Hintergrundtext zur Evidenz der Insulinanaloga wurde in den Leitlinienreport verschoben, um den Umfang der Leitlinie zu reduzieren.</p>  |
| <p><b>Hintergrundtext zu 4-8a und 4-8b:</b> S. 34, „In dieser zeigte sich unter Detemir ein statistisch signifikant geringeres Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien und nächtliche Hypoglykämien im Vergleich zu Gargine“; Argument: es muß bei Insulindetemir mehr bestätigte tägliche Hypoglykämien gegeben haben; Begründung: dieser Hinweis zeigte sich im Vergleich aller bestätigter Hypoglykämien nicht; Vorschlag: In dieser zeigte sich unter Insulindetemir ein statistisch signifikant geringeres Risiko für schwerwiegende</p> | <p>Der Hintergrundtext wurde nicht geändert. Die Aussage ist spekulativ.</p>   |

| Kommentar   | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung   |
|---|---|
| <p>Hypoglykämien und nächtliche Hypoglykämien im Vergleich zu Glargine, was sich bei Vergleich aller bestätigter Hypoglykämien nicht zeigte. Es muß folglich mehr bestätigte tägliche Hypoglykämien unter Insulindetemir gegeben haben. Literatur: Pieber T et al. Diabetic Medicine 2007; 24: 635–42</p>   |   |
| <p><b>Hintergrundtext zu 4-8a und 4-8b:</b> Argument: es gibt keine Aussagen zur Lebensqualität bei der Verwendung von Insulinanaloga; Begründung: Im Rahmen eines systematischen Literaturreviews (01.01.2000 bis 28.06.2007) wurden insgesamt sieben Studien gefunden, die die vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die methodischen und qualitativen Anforderungen erfüllten. Alle Studien untersuchten Insulin glargin als Intervention oder als Komparator. In dem genannten Untersuchungszeitraum fanden sich keine Publikationen zu Studien mit Insulindetemir. Die sieben Studien verteilten sich auf folgende Studiendesigns: 1 randomisierte kontrollierte Studie (RCT); [30], 1 retrospektive Datenauswertung mit einer gematchten Kontrollgruppe [31], 4 nicht-interventionelle Studien (NIS); [32-35]. Zwei Studien verglichen den Einfluss auf die Behandlungszufriedenheit zwischen Insulin glargin und NPH-Insulin (Head-to-Head) in der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT). In der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) von Witthaus et al. [30] bei Erwachsenen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Behandlungszufriedenheit unter Insulin glargin. Zu allen Beobachtungszeitpunkten (nach 8, 20, 28 Wochen) war die Behandlungszufriedenheit bezogen auf die Ausgangswerte unter Insulin glargin signifikant größer (<math>p = 0,002</math>, <math>p = 0,0012</math>, <math>p = 0,0001</math>) als unter NPH-Insulin. Beim Vergleich zwischen Ausgangswert und letzter verfügbarer Messung hatte die Differenz eine Effektstärke von 0,34. Die Studie von Witthaus hat eine besondere Relevanz für das deutsche Versorgungssystem, da von den insgesamt 517 Typ 1 Diabetikern aus acht europäischen Ländern 111 aus Deutschland stammten. Bei den klinischen Effektgrößen HbA1c und Hypoglykämierate fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In der US-amerikanischen retrospektiven Datenauswertung von Dixon et al. [31] bei Kindern fanden sich keine Unterschiede in der Behandlungszufriedenheit.; Literatur: Witthaus 2001, Dixon 2005, Daikeler 2007, Gallen 2004, Garcia-Garcia 2007, Fischer 2004</p> | <p>Der einzige RCT zu dieser Fragestellung (Witthaus et al. 2001) wurde im IQWiG-Bericht Nr. 70 ausgewertet. In dieser Studie wurde zwar ein signifikant besserer Wert bzgl. der Behandlungszufriedenheit beobachtet. Dieser Effekt wurde jedoch als nicht ausreichend groß bewertet, um als Beleg eines Nutzens dienen zu können.</p> <p>„In der Studie 3001 trat für die Dimension Behandlungszufriedenheit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Glargin auf. Die Berechnung des Hedges' g ergab einen Wert von -0,26 (95 %-KI [-0,44; -0,09]) und somit ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von -0,2 lag. In der Studie 3004 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien 3001 und 3004 zeigte eine Heterogenität (<math>p = 0,136</math>), sodass die Berechnung eines gepoolten Schätzers nicht sinnvoll war (Abbildung 18). Beide Studien waren bezüglich der Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet. Aus den in Abschnitt 5.3.1.5.1 beschriebenen Gründen wurde in diesem Fall der Heterogenität primär das Ergebnis der Studie 3004 für die deutsche Behandlungssituation relevant. Selbst bei alleiniger Betrachtung der statistisch signifikanten Studie 3001 zeigte sich allerdings auch unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials kein hinreichend großer Effekt, um von einem relevanten Unterschied zugunsten von Insulin Glargin ausgehen zu können. Zusammenfassend ergab sich daher kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf die Behandlungszufriedenheit. „ (S. 199)</p> <p>Anmerkung: Der ausführliche Hintergrundtext zur Evidenz der Insulinanaloga wurde in den Leitlinienreport verschoben, um den Umfang der Leitlinie zu reduzieren.</p> |

| Kommentar  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung  |
|--|--|
| <p><b>Kapitel 4, Hintergrundtext 4-2, 4-3</b><br/>                     Insulin Glargin bietet sicherlich die Möglichkeit der Einmalgabe.<br/>                     Die Wortführung der Leitlinie lässt vermuten, dass dies grundsätzlich der Fall ist. Zumindest wer regelmäßig bei nahenormoglykämisch eingestellten Typ-1-Patienten (ohne Insulinpumpentherapie) Basalinsulinratentests durchführt, CGM-Analysen durchführt oder wer regelmäßig Leistungssportler betreut weiß, dies eher als Marketingbehauptung denn gegebene Evidenz einzuschätzen. Literatur hierzu gibt es leider keine, allerdings sollte diese Empfehlung entsprechend relativiert werden oder die Produktinformation des Herstellers zitiert werden (wenn sie es hergibt) oder diese Aussage als „Opinion“ klassifiziert werden.</p>  | <p>In den Produktinformationen wird als Dosierung 1 mal täglich angegeben. Es wurde ergänzt, dass Glargin bei geeigneten Menschen mit Typ-1-Diabetes 1 mal täglich injiziert werden kann.</p>  |
| <p><b>Kapitel 4, Empfehlung 4-8a</b><br/>                     In ihrer Begründung zu dieser Empfehlung führen die Autoren einige wenige Metaanalysen klinischer Studien an sowie die beiden IQWiG-Berichte zur Nutzenbewertung von kurz- (Nr. 22) bzw. langwirksamen Insulinanaloga (Nr. 70). Zur Evidenzlage bezüglich der kurzwirksamen Insulinanaloga stützt sich die Leitlinie auf die Metaanalyse von Singh et al. (2009), die für Insulin lispro eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Normalinsulin für die Raten schwerwiegender (RR 0.80, 95% C.I. 0.67; 0.96) und nächtlicher Hypoglykämien (RR 0.51, 95% C.I. 0.42; 0.62) zeigen konnte. Im Gegensatz dazu wurde im IQWiG-Bericht Nr. 22 kein statistisch signifikanter Vorteil der kurzwirksamen Insulinanaloga in Bezug auf Hypoglykämien berichtet, was die Autoren der DDG-Leitlinie zu dem zusammenfassenden Urteil gelangen lässt, es lägen „bezüglich des Risikos von Hypoglykämien...keine konsistenten Ergebnisse für einen Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin vor“.<br/>                     Diese Diskrepanz zwischen den Ergebnissen von Singh und denen des IQWiG-Berichtes erklärt sich durch die deutlich kleinere Zahl von Studien, die in die Metaanalyse des IQWiG eingingen (9 vs. 17 bei Singh). Studien mit einer Dauer von unter 24 Wochen wurden vom IQWiG von vornherein mit der Begründung ausgeschlossen, dass nur Studien dieser Mindestlänge geeignet seien, um eine HbA1c-Veränderung zuverlässig einschätzen zu können. Wir hatten bereits 2007 in unserer schriftlichen Stellungnahme darauf hingewiesen, dass es keinen methodisch überzeugenden Grund gibt, bei der Beurteilung der Häufigkeit von Hypoglykämien Studien kürzerer Laufzeit zu verwerfen. Diese Diskussion wurde jedoch vom IQWiG seinerzeit nicht aufgegriffen und der Punkt somit auch nicht entkräftet. Es ist daher verwunderlich, dass in der S3-Leitlinie der DDG die IQWiG-Analyse als gleichgewichtig neben die sehr viel umfassendere Metaanalyse von Singh et al. gestellt wird, die einen signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin lispro bei schweren und bei nächtlichen Hypoglykämien durchaus nachweisen konnte. Im Übrigen gibt es eine Reihe weiterer randomisierter kontrollierter Studien zu dieser Fragestellung, die in keine der beiden Metaanalysen eingeschlossen wurden. So wurde in den Studien von Melki et al. 1998, Tsui et al. 1998, Holcombe et al. 2002 und Garg et al. 1996 ebenfalls eine geringere Rate von Hypoglykämien allgemein bzw. von schweren Hypoglykämien im Vergleich zu Humaninsulin gemessen. In einer weiteren Studie (Rönnemaa und Viikari 1998) sowie bei Melki et al. 1998 waren sogar die Raten der Komata bzw. Hypoglykämien mit Glukosewerten von &lt; 2.5mmol/l, &lt; 2mmol/l bzw. nächtliche Hypoglykämien signifikant</p> | <p>Die Empfehlung wurde nicht geändert. Die Stellungnahme enthält keine neuen relevanten Daten. Die Diskrepanz zwischen der Metaanalyse von Singh und den IQWiG-Berichten wird in der Leitlinie erläutert. Für den Ausschluss kürzerer Laufzeiten spricht, dass die Häufigkeit von Hypoglykämien nur im Kontext der HbA1c-Entwicklung zuverlässig eingeschätzt werden kann. Somit ist für diesen Endpunkt die gleiche Mindestdauer der Studie anzustreben wie für den Endpunkt HbA1c. Von den aufgeführten Studien wurden bis auf den Artikel von Rönnemaa und Viikari alle im Bericht des IQWiG berücksichtigt (entweder begründet ausgeschlossen oder eingeschlossen). Bei der Studie von Rönnemaa und Viikari 1998 ist nicht Lispro die untersuchte Intervention, sondern eine Anpassung des Nahrungsverhaltens nach Umstellung auf Lispro.</p> |

| Kommentar  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung   |
|--|---|
| <p>reduziert. Ohne Veränderung blieb die Hypoglykämierate bei Annuzzi et al. 2001, Howorka et al. 2000, Renner et al. 1999, Zinman et al. 1997, dort waren jedoch die HbA1c Werte signifikant verbessert. Betrachtet man eine möglichst normnahe Einstellung der Typ-1-Diabetiker, charakterisiert durch den „composite endpoint“ eines möglichst niedrigen HbA1c bei möglichst wenigen Hypoglykämien, als Therapieziel und als klinisch relevanten Patientennutzen, so demonstriert jede der o.g. Studien einen Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin, da jede einzelne von ihnen für Insulin lispro entweder eine statistisch signifikante HbA1c-Verbesserung bei gleichem Hypoglykämierisiko oder ein geringeres Hypoglykämierisiko bei nicht signifikant unterschiedlicher HbA1c-Verbesserung zeigen konnte. Es ist bedauerlich, dass die klinische Evidenz aus den genannten Einzelstudien offenbar nur deshalb nicht in der Leitlinie berücksichtigt wird, weil diese Studien in keine der beiden zitierten Metaanalysen eingingen. Dies ist umso bemerkenswerter, als sich die Autoren der Leitlinie bei anderer Gelegenheit nicht scheuen, durchaus Einzelstudien der niedrigeren Evidenzklassen III und IV zu zitieren.</p>   |   |
| <p><b>Kapitel 4, Hintergrund und Evidenz zum Statement 4-8:</b><br/>           ... wo mehrere In-Vitro-Studien der Evidenzklassen III und IV dazu herangezogen werden, eine „Unsicherheit in Bezug auf ggf. verstärkt auftretende mitogene Effekte der Insulinanaloga“ zu belegen. Will man diese Art von Evidenz in eine Therapierichtlinie einfließen lassen, so wäre eine wesentlich differenziertere Darstellung der Befunde an dieser Stelle erforderlich. So zeigt etwa die zitierte Studie von Kurtzhals et al. sowohl für Insulin lispro als auch für Insulin aspart eine geringere mitogene Potenz als für humanes Normalinsulin. Lediglich die IGF-1-Rezeptoraffinität ist für Insulin lispro anderthalbfach höher, doch ist dabei zu bedenken, dass das natürliche IGF-1 sogar ca. 700fach stärker an den IGF-1-Rezeptor bindet als Humaninsulin. - Zur weiteren Untermauerung der oben genannten „Unsicherheit in Bezug auf mitogene Effekte“ wird angeführt, dass „zwei von insgesamt fünf Beobachtungsstudien auf ein erhöhtes Krebsrisiko für eine Gruppe von Menschen mit Typ-2-Diabetes...hinweisen“. Diese Ergebnisse beziehen sich jedoch ausschließlich auf Beobachtungsstudien mit Insulin glargin. Obwohl entsprechende klinische Daten für Insulin lispro nicht existieren, wird in der Leitlinie die Aussage pauschal auf alle Insulinanaloga ausgedehnt. Eine differenziertere Darstellung wäre an dieser Stelle dringend zu wünschen, da der gegenwärtige, allgemein formulierte Wortlaut nicht der klinischen Evidenzlage entspricht.</p> | <p>Der Hintergrundtext wurde reformuliert, um stärker herauszustellen, dass es sich bei den angeführten Studien [Hemkens et al. 2009 EK IIb; Jonasson et al. 2009 EK IIb; Ljung et al. 2011; Rosenstock et al. 2009 EK Ia; Colhoun 2009 EK IIb; Currie et al. 2009 EK IIb] um Daten zu Insulin Glargin handelt.</p> |
| <p><b>Kapitel 4, Hintergrund und Evidenz zum Statement 4-8:</b><br/>           Die Art und Weise, wie der mögliche Mitogenitätsverdacht des Insulin Glargin in diesem Entwurf der Leitlinie über alle Insulinanaloga ausgeschüttet wird ist sehr befremdlich und wissenschaftlich deplatziert.</p>   | <p>Siehe Kommentar zu 4-8 oben</p>  |
| <p><b>Kapitel 4, Hintergrund und Evidenz zum Statement 4-8:</b><br/>           Auch die im vorliegenden Leitlinienentwurf erwähnte „Unsicherheit in Bezug auf ggf. verstärkt auftretende mitogene Effekte der Insulinanaloga“ stellt keine haltbare Begründung für die Bevorzugung der Humaninsuline dar, weil – abgesehen von den Hinweisen aus Untersuchungen an Krebszelllinien mit</p>   | <p>Die Unsicherheit bzgl. des mitogenen Potentials von Glargin wird nicht als Begründung für die Empfehlung 4-8b angeführt. Den Hintergrundtext zu den potentiell unerwünschten Nebenwirkungen halten die Autoren für ausreichend.</p>  |

| Kommentar  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung   |
|--|---|
| <p>Insulinglargin – für keines der zugelassenen Insulinanaloga ein diesbezügliches Risiko nachgewiesen ist bzw. Hinweise darauf vorliegen. So wird beispielsweise für Insulindetemir ein dem Humaninsulin vergleichbares mitogenes Potential angegeben (EMA Levemir@EPAR2010). Bezüglich der mitogenen Wirkung von Insulinanaloga ist daher aus unserer wissenschaftlichen und medizinischen Sichtweise eine deutlich differenziertere Darstellung wünschenswert.</p>  |   |
| <p><b>Kapitel 4, Statement 4-9b</b><br/> Das gleichrangige Nebeneinanderstellen zweier gegensätzlicher Empfehlungen als Stellungnahme wird der Aufgabe einer Leitlinie für die Berufsgruppen, die Menschen mit Typ-1-Diabetes betreuen, nicht gerecht. Wir schlagen vor, wie bereits zuvor an anderer Stelle diskutiert, das Sondervotum 4-9b als eigenständige Empfehlung zu löschen oder in eine Fußnote bzw. einen Anhang zu verschieben.<br/> Begründung: Die von der DEGAM gegebene Empfehlung ist als ein Punkt bereits im Hintergrundtext zu Statement 4-9a enthalten. Der Hintergrundtext zu 4-9a berücksichtigt das Vorliegen von Daten, die den Insulinanaloga Vorteile gegenüber Humaninsulin bei der Vermeidung von Hypoglykämien bescheinigen. Die DEGAM gibt keine Gründe für die scheinbar willkürliche Einschränkung ihrer Empfehlung an, akzeptiert andererseits aber den vollständigen Hintergrundtext zu 4-9a. Das Sondervotum ist damit zumindest aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht nicht nach-vollziehbar. Für den Nutzer der Leitlinie kann durch die Entfernung von 4-9b ein verwirrendes Moment vermieden werden.</p>   | <p>Die Empfehlung wurde nicht geändert, da ein gemeinsames Statement in der Leitliniengruppe nicht konsensfähig war. Vor dem Hintergrund fehlender Daten, die einen Nutzen der Insulinanaloga auf das Hypoglykämierisiko zeigen, basieren beide Statements auf Expertenmeinungen.</p> |
| <p><b>Kapitel 4, Statement 4-10</b><br/> Die Formulierung der Empfehlung auf S. 37 unten „Ein verbindlicher Spritz-Ess-Abstand für Humaninsulin ist aus der Literatur nicht abzuleiten“ ist unklar und kann in zweierlei Richtung verstanden werden: (a) dass auf einen SEA nach Humaninsulin grundsätzlich verzichtet werden kann, oder (b) dass die Länge des SEA nach Humaninsulin angesichts der mangelhaften Datenlage individualisiert gestaltet werden kann. Die in den folgenden Abschnitten dargestellte Evidenz ist unvollständig und stützt sich für die Darstellung des Zusammenhangs von SEA und HbA1c-Veränderungen ausschließlich auf den Bericht des IQWiG. Dort wurde behauptet, dass Beweise für die Notwendigkeit eines SEA für Humaninsulin bzw. das Fehlen eines solchen für kurzwirksame Insulinanaloga bisher fehlen. Dies wurde seinerzeit mit 3 Studien begründet, die nach den vom IQWiG selbst gesetzten Einschlusskriterien E8 gar nicht in die Diskussion hätten einfließen dürfen, da sie die erforderliche Mindestzeitdauer nicht erfüllten. Gleichzeitig wurden andere Studien vom IQWiG ausgeschlossen, die zwar auch nicht der Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen entsprachen, die aber zu dem Ergebnis kamen, dass die Einhaltung eines SEA sehr wohl eine Bedeutung hat (Kinmonth 1980; Danne T 2003; Rassam 1999; Strachan 1998; Schernthaler 1998, 2004; Rave 2006; Witt 1983; Lean 1985; Dimitriadis 1985). Außerdem konnte in einer 3 Monats-cross-over Studie von DelSindaco et al. eindeutig gezeigt werden, dass die Gabe von Humaninsulin direkt zu den Mahlzeiten (5 minütiger SEA) den HbA1c Wert (+0.18%) und die Hypoglykämierate in Vergleich zu einem 10-40 minütigen SEA signifikant steigert. Die Empfehlung in der DDG-Leitlinie wird auch damit begründet, dass aus den vorliegenden Studien die Forderung nach einem festen SEA für Humaninsulin nicht abgeleitet werden kann und dass</p> | <p>Die Empfehlung wurde nicht geändert, da die aufgeführten Studien nicht ausreichend sind, um den Nutzen eines bestimmten Spritz-Ess-Abstands zu belegen. Auf die unsichere Datenlage zu dieser Fragestellung weist das Statement 4-10 hin.</p>                                      |

| Kommentar  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung   |
|--|---|
| <p>zwischen dem SEA bei Humaninsulin und dem Auftreten von Hypoglykämien kein sicherer Zusammenhang gefunden wurde. Zu Recht wird aber darauf hingewiesen, dass die Einhaltung des SEA häufig individualisiert erfolgt, der postprandiale Blutglukoseanstieg nach Humaninsulin [umgekehrt] mit der Länge des SEA korreliert ist und dass sich bei Verzicht auf einen SEA nach [kurzwirksamen] Insulinanaloga signifikant geringere Blutglukoseanstiege zeigen als nach Humaninsulin. Gerade weil die Datenlage zum Thema „SEA bei Humaninsulin“ nicht allzu reichhaltig ist, verwundert es, dass einige dieser Studien – offenkundig in Anlehnung an die willkürlichen Kriterien des IQWiG – aus der Betrachtung des DDG ausgelassen werden. Im Endergebnis wird der behandelnde Arzt mit einer sehr vagen und doppeldeutigen Formulierung zum Spritz-Ess-Abstand allein gelassen, obwohl er sich gerade in einer Therapierichtlinie zu Recht konkretere Aussagen zu einem Behandlungselement erwarten dürfte, das seit Jahrzehnten in der Diabetologie empirisch etabliert ist und Eingang in alle Schulungsmaterialien gefunden hat. Die Autoren sollten den Mut finden, sich aufgrund der – zugegebenermaßen nicht allzu reichhaltigen – existierenden Datenlage trotzdem zu einem klaren Votum für oder gegen die Einhaltung eines SEA bei Humaninsulin bzw. bei kurzwirksamen Insulinanaloga durchzurufen.</p>  |   |
| <p><b>Kapitel 4, Statement 4-10</b></p> <p>Die vorliegende Ausarbeitung stellt nur einen Teil der publizierten Evidenz dar und schließt mit einer Empfehlung, die evidenzbasiert nicht haltbar ist in ihrer bestimmten einseitigen Auslegung. Es ist sicherlich inadäquat, zu diesem Thema langfristige Studien mit harter Endpunktevidenz zu fordern, da diese unstreitbar nicht durchführbar sind (Einflußgrößen, Adhärenz an Spritzeabstand etc). Die von den Autoren angeführte und als Beleg verwendete Studie von Vignati et al. (1997). Ist eine Studie bei Typ 1 und Typ 2-Diabetikern, die im Rahmen der Zulassung von Insulin Lispro eine Verbesserung der BG-Profile, nicht aber der Gesamtkontrolle oder der Hypoglykämierate zeigte. Allerdings wurde diese bei Typ 1 und Typ 2-Diabetikern durchgeführte Studie bei Patienten mit lediglich zweimaliger Insulingabe am Tag untersucht, so dass weder die gemischte Population noch die ungewöhnliche Insulintherapie eine wertvolle Ableitung ermöglichen. Die ebenfalls von der Autoren zitierte Arbeit von Scheen Et al. (1997) wird auch als Negativ-Studie zitiert. Bei einem Ausgangswert-Glukosewert von ca. 10 mmol/l zeigte die Injektion von Humaninsulin (sowohl 30 als auch 5 Minuten) einen deutlichen Trend zur Hypoglykämie relativ zum Ausgangswert. Ein Hypoglykämieunterschied wurde wegen des hohen Ausgangswertes nicht beobachtet, ebenso nicht aus statistischer Sicht, obwohl die frühe Injektion den BZ nach 4 Stunden um 2 mmol/l stärker senkte, was bei lediglich 15 eingeschlossenen Patienten nicht signifikant war. Selbst im Cochrane Review zu den kurzwirksamen Insulinanaloga wurde die Studie von Orre-Peterson et al. (1999) zitiert (siehe Abbildung), die bei der Gabe von Humaninsulin mit und ohne Spritz-Ess-Abstand einen deutlichen Unterschied des postprandialen BZ- Verlaufes sahen, der sogar zu einer deutlichen Hypoglykämieeigung führte, so dass die Autoren bei Humaninsulin den Einsatz einer Zwischenmahlzeit oder die Gabe eines kurzwirksamen Insulinanalogons empfehlen. Diese Studie sollte auch in dieser Leitlinie zitiert werden und daher sollte das Minderheitenstatement entsprechend der publizierten und empirischen Evidenz balancierter dargestellt, wenn nicht umgekehrt werden.</p> | <p>Die Empfehlung wurde nicht geändert. Die aufgeführte Studie liefert keinen ausreichenden Beleg für den Nutzen eines bestimmten Spritz-Ess-Abstands. In der Studie von Orre-Peterson et al. 1999 wurde bei 20 Patienten untersucht, welche Auswirkungen ein Snack zwei Stunden nach der üblichen morgendlichen Insulininjektion auf das Blutglukoseprofil hat. Die Studie war somit nicht darauf angelegt, patientenrelevante Vor- und/oder Nachteile eines bestimmten Spritz-Ess-Abstandes zu untersuchen.</p> |

| Kommentar  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung  |
|--|--|
| <p><b>Kapitel 4, Statement 4-10</b><br/> In der Empfehlung 4-10 sollte klarer zum Ausdruck kommen, dass beim Einsatz der Insulinanaloga auf einen Spritz-Ess-Abstand (SEA) in der Regel verzichtet werden kann und dass ein SEA beim Einsatz von Humaninsulin zur Vermeidung erhöhter postprandialer Blutzuckerwerte wichtig ist (Dreyer et al. 2003, Dreyer et al. 2006, EDPG 1999).</p> <p>Begründung: Dem Statement, dass ein „verbindlicher SEA für Humaninsulin aus der Literatur nicht abzuleiten“ sei, ist insofern zuzustimmen, dass die postprandiale Blutzuckerregulation nicht nur vom Insulin und vom gewählten SEA, sondern zusätzlich von einer Reihe anderer Einflussfaktoren (Mahlzeitenzusammensetzung, präprandialer Blutzucker etc.) bestimmt wird. Dessen ungeachtet sollte die Leitlinie dem Umstand der prinzipiell unterschiedlichen Pharmakokinetik und -dynamik der Insulinanaloga einerseits und des Humaninsulins andererseits Rechnung tragen. Diese Empfehlung geht auf die relativ langsame Anflutung und den dadurch verzögerten Wirkeintritt des Humaninsulins nach s.c. Injektion zurück. Der Zusammenhang zwischen dem SEA und der Höhe des postprandialen Blutglukose-anstiegs wird in der Leitlinie in der Begründung zur Empfehlung 4-10 entsprechend beschrieben. Er ist in der Literatur für kurz wirksame Insulinanaloga belegt (Rave et al. 2006, Lindholm et al. 1999). Beim Einsatz der Insulinanaloga ist ein SEA dagegen auf Grund des schnelleren Wirkeintritts üblicherweise nicht notwendig (Danne et al. 2003, Danne et al. 2005, Jovanovic et al. 2004, Lindholm et al. 1999, Fachinformation NovoRapid®). Die Leitlinie sollte diesen wichtigen, auch in Lehrbüchern verankerten Unterschied, welcher auch einen Patienten-relevanten Vorteil der Insulinanaloga darstellt, in klareren Worten in der Empfehlung 4-10 zum Ausdruck bringen.</p> | <p>Die Empfehlung wurde nicht geändert. Siehe hierzu die anderen Kommentare zum Statement 4-10</p>   |
| <p><b>Kapitel 4, Statement 4-10</b><br/> S. 37; Ein verbindlicher Spritz-Ess-Abstand für Humaninsulin ist aus der Literatur nicht abzuleiten. ; Argument: Fachinformationen sind auch Literatur; Begründung: Vorgaben der Fachinformationen sind einzuhalten; Vorschlag: Zu einem verbindlichen Spritz-Ess-Abstand gibt es in der Literatur auch andere Auffassungen.</p>  | <p>Die Empfehlung wurde nicht geändert. Siehe hierzu die anderen Kommentare zum Statement 4-10. Im Sinne der evidenzbasierten Medizin bezieht sich das Statement auf publizierte Studien, die eine Aussage zum Nutzen eines Spritz-Ess-Abstand erlauben.</p>   |
| <p><b>Kapitel 4, Abschnitt Insulinapplikation</b><br/> Die Farbkodierung zur Kennzeichnung der Insulinkonzentration ist seit 1991 weltweit durch die Internationale Norm ISO 8537 Sterile Insulin-Einmalspritzen mit oder ohne Kanüle eindeutig festgelegt. Die identische Deutsche Norm DIN EN ISO 8537, zuletzt geändert durch die Fassung Oktober 2008, schreibt die Farbkodierung im Kapitel 16 eindeutig fest: „Wenn zur Angabe der Insulinkonzentration eine Farbkodierung verwendet wird, muss die Farbe Rot für U-40-Spritzen und die Farbe Orange für U-100-Spritzen verwendet werden.“ Diese Farbkodierung hat sich seit mehr als 20 Jahren bewährt. Deutschland ist weltweit das einzige Land, das U40-Insulin in Durchstichflaschen als nationalen Standard anbietet. Alle anderen Staaten sind sogenannte U100-Länder, in denen ausschließlich die Insulinkonzentration U100 angeboten wird. Neueinstellungen auf U40-Insulin nehmen in den letzten Jahren rapide ab. Die Farbe rosa</p>  | <p>Der Textabschnitt wurde geändert: Spritzen sind kalibriert als U 40 und U 100 verfügbar. Verwechslungen können gefährliche Fehldosierungen zur Folge haben. Per Farbcodierung der Spritzenkappen lassen sich die Spritzen unterscheiden: U-40-Spritzen tragen rote Kappen, U-100-Spritzen orangefarbene. Rosa Kappen für U-40-Spritzen sind keine zugelassene Farbkodierung und sollten nicht verwendet werden.</p> |

| Kommentar  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung  |
|--|--|
| <p>ist keine zugelassene Farbkodierung für Insulinspritzen.</p>  |  |
| <p><b>Kapitel 4, Abschnitt Insulinapplikation</b><br/>           „Menschen mit Typ-1-Diabetes benötigen meist pro Injektion nicht mehr als 20 IE in der Spritze. Diese Patienten profitieren von den bis zu 20 IE fassenden Spritzen, die bis auf 0,5 Einheiten genau dosiert werden können.“ Diese Aussage bezieht sich lediglich auf Insulinspritzen für die Konzentration U40. Insulinspritzen mit 0,5 Einheiten Einteilung für die Konzentration U100 gibt es in der Größe 0,3ml mit einem Volumen von 30 IE: 0,5ml U40 max. Volumen 20IE in ½ Einheiten-Skalierung; 0,3ml U100 max. Volumen 30IE in ½ Einheiten-Skalierung</p>  | <p>Hinzugefügt wurde der Satz: Ebenfalls bis auf 0,5 Einheiten können Insulinspritzen mit der Konzentration U100 in der Größe 0,3 ml mit einem Volumen von 30 IE dosiert werden.</p> |
| <p><b>Kapitel 4, Abschnitt Insulinapplikation</b><br/>           „Die Injektionsspritzen können und sollen mehrfach verwendet werden.“<br/>           Diese Aussage ist ...rechtlich problematisch. Insulinspritzen werden als sterile Medizinprodukte in Verkehr gebracht und nach der erstmaligen Anwendung sind diese nicht mehr steril und eine Wiederverwendung findet außerhalb der zertifizierten Zweckbestimmung statt. Mehrere Veröffentlichungen z.B durch die DDG oder die American Diabetes Association weisen auf Risiken bei der Wiederverwendung hin. Die eindeutige Empfehlung an Patienten, die Spritzen mehrmals zu verwenden, kann entsprechende Haftungsansprüche auslösen. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft hat sich in ihren Mitteilungen 8/2003 zum Kanülenwechsel bei Pens geäußert und auf die Problematik hingewiesen. Als Hersteller von Einmalartikeln lehnen wir seitens BD jegliche Haftung bei Mehrfachgebrauch von Einmalartikeln ab. Noch deutlicher wird das Medizinproduktegesetz (MPG) sowie die Medizinprodukteverordnungsverordnung: In § 2 dürfen Medizinprodukte nur ihrer Zweckbestimmung entsprechend nach den Vorschriften dieser Verordnung betrieben und angewendet werden. Dies umfasst auch Empfehlungen für die Verwendung durch Patienten. Hinsichtlich medizinischer Risiken gibt es Untersuchungen von Vardar und Schmeisl, die darauf hinweisen, dass es eine Koinzidenz zwischen Wiederverwendung von Pen Nadeln und dem Auftreten von Lipohypertrophien gibt. Darüberhinaus treten vermehrt Probleme der Funktionalität von Insulinnadeln in Verbindung mit der Verwendung von langwirkenden Analog-Insulinen auf. Die Neigung dieser Insuline, nach Wiederverwendung in der Kanüle zu kristallisieren, kann zu Fehlfunktionen führen.</p> | <p>Der Satz wurde geändert in: „Die Injektionsspritzen können mehrfach verwendet werden.“</p>  |
| <p><b>Kapitel 4 Abschnitt Insulinapplikation</b><br/>           „In Pen-Ampullen können sich bei ungenügender Entgasung Luftblasen bilden, die vor weiteren Injektionendurch Ausdrücken entfernt werden müssen.“ Dieser Satz ist missverständlich („Ausdrücken“). Es wird die Aufnahme folgender Sätze empfohlen: „Die Bildung von Luftblasen in der Pen-Ampulle sollte von Anfang an vermieden werden. Das Abschrauben der Pen-Nadel unmittelbar nach jeder Injektion und das Aufschauben einer Pen-Nadel erst kurz vor der Injektion beugen der Bildung von Luftblasen wirkungsvoll vor. Eine Punktionskontrolle des Systems „Pen - Pen-Ampulle - Injektionsnadel“ vor jeder Injektion durch Abspritzen von 1-2 Einheiten Insulin entfernt noch möglicherweise vorhandene größere Luftblasen.“</p>   | <p>Die Textvorschläge wurden übernommen</p>  |

| Kommentar  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung  |
|--|--|
| <p><b>Kapitel 4 Abschnitt Insulinapplikation</b><br/>           Abschnitt Injektionsnadeln S. 37: Dieser Absatz entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand der Injektionstechnik. Einige der Aussagen sind nicht belegbar oder schlicht falsch. Dazu die Anmerkungen: „In den letzten Jahren hat es in dem Maße eine starke Entwicklung hin zu kurzen Pen-Nadeln gegeben, wie Studien zu ihrer Sicherheit, Wirksamkeit und Bevorzugung durch die Verwender gezeigt haben. Internationale Expertenworkshops sowie die daraus resultierenden Richtlinien taten ein Übriges. Die Nadellängen, die vorher für die subkutane Injektion empfohlen wurden, werden jetzt als zu lang für viele Erwachsene (z.B. 12.7 mm) und für die meisten Kinder (z.B. 8 mm) eingestuft. Sie erhöhen das Risiko einer intramuskulären Injektion. Kurze Nadeln sind sicherer und werden oft besser akzeptiert. Sogar bei adipösen Menschen mit Diabetes haben kürzere Nadeln (5, 6 mm) in Studien die gleiche Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt wie längere Nadeln (8, 12.7 mm).</p> | <p>Der Textabschnitt zu den Nadellängen wurde überarbeitet:<br/>           „Injektionsnadeln für Spritzen und Pens sind in Längen von 4 bis 12,7 mm verfügbar. 4 bis 6 mm lange Nadeln sollen in der Pädiatrie eingesetzt werden. 4 bis 8 mm lange Nadeln können bei Erwachsenen verwendet werden, dabei müssen die 4 und 5 mm langen Nadeln senkrecht ohne Hautfalte, die 6 mm langen Nadeln mit Hautfalte eingestochen werden.</p> |
| <p><b>Kapitel 4, Abschnitt Insulinapplikation</b><br/>           Bei der Empfehlung der Nadellängen wird ebenfalls keine Evidenz zitiert. Die Arbeitsgruppe von Frid et al. aus Schweden hat in der Vergangenheit einige, teilweise MRT-gestützte Studien durchgeführt, die zum Beispiel den Einsatz von 5mm-Nadeln, wie von der Leitlinie vorgesehen, in keinsten Weise ausschließt, teilweise sogar empfiehlt. Anders Frid hat sogar kürzere Nadeln untersucht (3 mm). (Im Rahmen einer evidenzbasierten Studie hätte man eventuell noch die Micro- Needles aufführen können, die bei einer Länge von &lt;1 mm sogar die Pharmokinetik des Insulins erheblich beschleunigt, allerdings wegen der gelegentlich schmerzhaften Injektion nicht alltagstauglich ist). Auf jeden Fall hätte man die Konsensuskonferenz aus 2010 zu diesem Thema (TITAN) zitieren können, die ausführlich alle Themen der Injektionstechnik bearbeitet hat.</p>  | <p>Der Textabschnitt zu den Nadellängen wurde überarbeitet:<br/>           „Injektionsnadeln für Spritzen und Pens sind in Längen von 4 bis 12,7 mm verfügbar. 4 bis 6 mm lange Nadeln sollen in der Pädiatrie eingesetzt werden. 4 bis 8 mm lange Nadeln können bei Erwachsenen verwendet werden, dabei müssen die 4 und 5 mm langen Nadeln senkrecht ohne Hautfalte, die 6 mm langen Nadeln mit Hautfalte eingestochen werden.</p> |
| <p><b>Kapitel 4, Hintergrundtexte 4-18 bis 4-21</b><br/>           Es erschließt sich nicht, warum nicht die Evidenz aus Deutschland zitiert wird. Gerade im Bereich Schulung war und ist Deutschland federführend gewesen.</p>  | <p>Die Einschlusskriterien der Studien können Anlage 5 entnommen werden. Die nationale Herkunft der Studien spielte hierbei keine Rolle. Relevante Studien von deutschen Arbeitsgruppe wurden berücksichtigt (z.B. Mühlhauser 1987 ,Sämann 2005, Bott 1997)</p>  |
| <p><b>Kapitel 4, Hintergrund Empfehlung 4-19</b><br/>           Die folgenden Textpassagen sind u.E. nicht korrekt und sollten modifiziert werden:<br/>           Gegenwärtig liegen nur für das spezifische Schulungsprogramm „Blutglukosewahrnehmungstraining (BGAT)“ veröffentlichte Daten vor, die einen relevanten Vorteil des Schulungsprogramms belegen. (S. 45) – nach unserer Meinung trifft das auch für das Schulungs- und Behandlungsprogramm HYPOS zu. Im aktuellen Leitlinienentwurf wird HyPOS als ein „Schulungsprogramm ohne ausreichenden Nutznachweis“ eingestuft. (S. 46) – nach unserer Einschätzung ist HYPOS ein „Schulungsprogramm mit ausreichendem Nutznachweis“.<br/>           Die Auswertung ... nach einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren ... liegt bisher nur als</p>   | <p>Nach der Konsultationsphase wurden die Autoren der HyPOS-Studie erneut angeschrieben. Es wurden aussagekräftige Angaben zur 2-Jahresauswertung von den Autoren zur Verfügung gestellt wurden (siehe Anlage 3). Entsprechend dieser Daten wurde der Hintergrundtext zur Empfehlung geändert und nunmehr das HyPOS-Programm nicht mehr als Programm ohne ausreichenden Nutznachweis aufgeführt.</p>                                 |

| Kommentar  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung |
|--|---|
| <p>Veröffentlichung in Abstractform vor. (S. 46) – dies ist nicht korrekt.</p> <p>Die klinische Relevanz der beobachteten Effekte ist aufgrund der Endpunkte (Surrogatparameter) und der Effektstärken als fraglich einzuschätzen. (S. 46) – auch dies ist u.E. nach nicht korrekt.</p> <p>Die Hypoglykämieschulung wird mit dem Empfehlungsgrad B eingestuft – aufgrund der Studienlage sollte sie mit dem „Empfehlungsgrad A eingestuft“ werden.</p> <p>Methodische Qualität der Studie: Es ist unverständlich, warum im Vergleich zu den anderen erwähnten Studien gerade die HYPOS Studie als methodisch problematisch eingestuft wird. Im Vergleich zu dem Berger Schulungsprogramm Typ-1-Diabetes und der BGAT-Studie ist die HYPOS Studie die mit Abstand methodisch hochwertigste Studie (z.B. Definition des primary outcomes, transparente Poweranalyse, Consort statement, Beschreibung des treatments, der Interventions- und Kontrollgruppe, Berücksichtigung ethischer Standards (Hypoglykämieintervention auch in der Kontrollgruppe), Kovariantanalyse zur Entdeckung möglicher relevanter Einflussfaktoren). Die Ergebnisse von HYPOS wurden in hochrangigen in Journals mit hohem Impactfaktor (DMRR 3,1 und Diabetes Care 7.2) publiziert und von den Reviewern akzeptiert. HYPOS wurde nach Prüfung durch die DDG sowie vom BVA als Schulungsprogramm anerkannt und wird im Rahmen der DMPs auch von den Krankenkassen bezahlt. In dem Entwurf für die nationalen Versorgungsleitlinien „Schulung“ wird HYPOS ebenfalls als ein „Schulungsprogramm mit ausreichendem Nutznachweis“ aufgeführt. Die negative Bewertung im vorliegenden Entwurf ist daher u.E. nicht zutreffend und sollte korrigiert werden.</p> <p>Kommentar zur Relevanz zur Hypoglykämieschulung: Wie in der Publikation von Hermanns et al. 2007 ausgeführt wird, wird in der Studie der Unterschied einer Schulung von Patienten mit Hypoglykämieproblemen ohne systematische Hilfsmitteln (HYPOS-Materialien) gegenüber einer Schulung mit systematische Hilfsmitteln getestet (HYPOS). Dieser Ansatz wurde aus ethischen Gründen gewählt, da der Nutzen einer Hypoglykämieschulung zu diesem Zeitpunkt (siehe Arbeiten von Cox et. Al) schon evident war. Mehrfach wurde in dem Artikel zwischen dem Schulungseffekt per se und dem spezifischen Effekt von HYPOS differenziert. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen – die Schulung erbrachte per se durchweg signifikante Verbesserungen. BGAT hatte als Kontrollintervention dagegen Gespräche in Selbsthilfegruppen ohne einen Hypoglykämiebezug.</p> <p>Kommentar zur Relevanz der primären Studienoutcomes: Eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung ist ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten von schweren Hypoglykämien. Hierauf begründet sich auch Empfehlung 4-19, die zudem nach unserem Erachten mit Empfehlungsgrad A eingestuft werden sollte. Die Beurteilung einer Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung bei Diabetikern mit Hypoglykämieproblemen als „nicht patientenrelevant“ halten wir für falsch. Durch die Teilnahme an HyPOS konnte sowohl die Wahrnehmung von Hypoglykämien, das Auftreten von milden Hypoglykämien, die Entdeckung von Hypoglykämien im Alltag, die Symptomschwelle, ab wann Hypoglykämien wahrgenommen werden und die Intensität der autonomen Warnsymptome signifikant verbessert werden. Epidemiologische und pathophysiologische Arbeiten zu Risikofaktoren schwerer Hypoglykämien bzw. Entstehung des hypoglykämieassoziierten autonomen Versagens weisen der Hypoglykämiewahrnehmung eine</p> |   |

| Kommentar  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung |
|--|---|
| <p>Schlüsselrolle für die Vermeidung schwerer Hypoglykämien zu. Daher halten wir die Verbesserung dieser Faktoren sehr wohl für patientenrelevant: Die Hypoglykämiewahrnehmung (Fragebogen) der Patienten verbesserte sich signifikant, ebenso wie die Erkennung niedriger Blutzuckerwerte (Hypotagebuch). Patienten erkannten ihre Unterzuckerungen früher (bei höheren Blutzuckerwerten) und es kam zu einer signifikanten Verstärkung der autonomen Symptomatik (Symptomscore), was für eine verbesserte Gegenregulation spricht. Zudem behandeln Patienten eine Hypoglykämie effektiver (Aufnahme einer größeren Menge an Kohlenhydraten). Das Ziel einer Schulung von Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Hypoglykämie-wahrnehmungsstörung ist die Behandlung der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und eine Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung. Den primären Endpunkt als nicht patientenrelevant zu bezeichnen ist daher nicht nachvollziehbar. Die Hypoglykämiewahrnehmung und auch die Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sind theoretische Konstrukte, welche unterschiedliche Aspekte auf physiologischer, somatischer und Verhaltensebene beinhalten. Daher kann einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung auch nur über einen Surrogatparameter erfasst werden. Dies geschieht nach internationalem Konsens mittels Fragebogen zur Hypoglykämiewahrnehmung (hypoglycaemia awareness). Die Studie war für die Entdeckung eines ausreichend großen Effektes (Effektstärke Cohen alpha 00.5) im Hinblick auf die Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung gepowert. Bereits in der Publikation von Hermanns et al. 2007 wurde darauf verwiesen, dass die Power der Studie zur Entdeckung einer Reduktion schwerer Hypoglykämien mit 35 Patientenjahre pro Studienarm zu gering war. Daher wurde die Variable „sehr schwere Hypoglykämien“ im Rahmen der Zwei-Jahres-Katamnese nachuntersucht, wo aufgrund der Power mögliche Effekte in Bezug auf diese Variable nachzuweisen sind. Hier zeigte sich, dass durch HyPOS die Anzahl sehr schwerer Hypoglykämien signifikant reduziert werden konnten.</p> <p>Kommentar zur Publikation von Studienergebnissen: Die Publikation der 2-Jahres-Daten in Diabetes Care 2010 ist kein Abstract, wie in dem Entwurf angegeben. Die Ergebnisse wurde als Research Letter in Diabetes Care nach einem ausführlichen Reviewverfahren publiziert – diese Publikation ist auch in allen Datenbanken (Medline, Pubmed) als Originalpublikation aufgeführt. Die Publikation als Letter erfolgte in Diabetes Care, weil eine Publikation in einem Journal mit hohem Impaktfaktor für dieses Ergebnis angestrebt wurde. Diabetes Care wies in dem Reviewprozess darauf hin, dass die Konzeption und kurzfristige Ergebnisse der Studie bereits in Diabetes Research and Metabolism im Jahre 2007 publiziert wurden, daher müssten diese nicht erneut dargestellt werden.</p> <p>Kommentar zur Bemerkung bzgl. des statistischen Designs: „Bei der Kovarianzanalyse wurde wesentliche Variablen, die sich deutlich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe unterschieden (HbA1c) nicht berücksichtigt. (S. 200)“: Eine kovarianzanalytische Kontrolle des HbA1c-Wertes ist nicht sinnvoll, da die HbA1c-Werte zum 6-Monats-Follow-up nahezu identisch waren (7.1% vs. 7.2%). Die Veränderung im Verlauf und der Unterschied zwischen den Gruppen waren nicht signifikant. Die Kovarianzanalyse hat das Studienzentrum und die Ausgangswerte aller abhängigen Variablen berücksichtigt. In dieser Studie wurde auch aus methodischen Gründen eine möglichst geringe Zahl von Kovariaten angestrebt. Zum einen wird durch die Randomisation eine Beobachtungsgleichheit hergestellt. Zum Anderen erfordert eine hohe</p> |   |

| Kommentar  | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung   |
|--|---|
| <p>Anzahl von Kovariaten eine größere Stichprobe. Hierdurch besteht die Gefahr, dass die Power einer Studie so groß wird, dass auch klinisch nicht relevante Befunde eine statistische Signifikanz bekommen.</p> <p>Eigene Beurteilung der Studienergebnisse: Es konnte der Nachweis erbracht werden, dass eine Hypoglykämieschulung bei Patienten mit Hypoglykämieproblemen statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Verbesserungen bezüglich der wesentlichen Risikofaktoren für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Hypoglykämieproblemen erbringt. Die Teilnahme an einer HyPOS-Schulung führte zu einer verbesserten Hypoglykämiewahrnehmung, signifikant weniger leichten Unterzuckerungen und zu einer besseren Erkennung niedriger Blutzuckerwerte sowie zu einer effektiveren Behandlung. Diese Verbesserungen wurden erreicht, ohne dass es zu einer Verschlechterung der glykämischen Kontrolle kam. Auch die Anzahl schwerer Unterzuckerungen konnte im Verlauf von 2 Jahren signifikant und in einem klinisch relevanten Ausmaß gesenkt werden. Insgesamt lag die Prävalenz schwerer Hypoglykämien nach Teilnahme an einer HyPOS Schulung auf dem Niveau, welches für Typ-1-Diabetiker ohne Hypoglykämieprobleme zu erwarten ist – ein für Patienten absolut patientenrelevanter Endpunkt! Beide Ergebnisse wurden in Journalen mit hohem Impactfaktor (DMRR 3,1 und Diabetes Care 7.2) publiziert. Unserer Einschätzung steht damit die Effektivität von HyPOS der Effektivität von BGAT nicht nach (auch das BGAT hat eine 24 Monatskatamnese). Die unterschiedliche Einordnung von HyPOS als Schulungsprogramm ohne ausreichenden Nutznachweis und BGAT als Schulungsprogramm mit ausreichendem Nutznachweis ist daher nichtnachvollziehbar. HyPOS hat sich nach unserer Einschätzung als ein effektives Schulungs- und Behandlungsprogramm zur Behandlung von Hypoglykämieproblemen erwiesen.</p> <p>Unterstützung durch die Industrie: Unterschiedliche Bewertung/Kritik der Ergebnisse von Berger ICT-Programm, BGAT und HyPOS. Es ist leider Fakt, dass öffentliche Förderungen von aufwendigen Studien zur Schulung nicht existieren. Daher werden die meisten (wenn nicht alle) Studien mit externer Unterstützung realisiert. Auch BGAT Studie war Drittmittel-/Industrie-finanziert (u.a. Lilly, AstraFonds), ebenfalls das Berger ICT-Programm (u.A. Boeringer Mannheim (jetzt Roche).</p> |   |
| <p><b>Kapitel 4, Empfehlung 4-21</b></p> <p>In der Empfehlung 4-21 sollten Wiederholungsschulungen nicht nur in bestimmten Situationen, sondern regelhaft nach einer gewissen Diabetesdauer empfohlen werden.</p> <p>Begründung: In der Empfehlung 4-21 werden Wiederholungsschulungen bei Menschen mit Typ 1 Diabetes in bestimmten Situationen, wie gehäuftes Auftreten von Akutkomplikationen oder Nichterreichen des HbA1c-Ziels als mögliche sinnvolle Option gesehen. Hier wäre eine großzügigere Empfehlung mit einer generellen Wiederholungsschulung nach einer gewissen Diabetesdauer wünschenswert, da sich die Diabetestherapie kontinuierlich weiterentwickelt und sich dies auch in den Patientenempfehlungen (Ziel-BZ-Werte; Ernährung etc.) niederschlägt. Nur so ist zu gewährleisten, dass Menschen mit Typ-1-Diabetes auch am aktuellen Wissensstand (State of the Art) teilhaben.</p>  | <p>Die Empfehlung wurde nicht geändert. Es konnten weder strukturierte Programme für Wiederholungsschulungen noch wissenschaftliche Evaluationen zu Wiederholungsschulungen identifiziert werden.</p> |

| Kommentar   | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung  |
|---|--|
| <p><b>Kapitel 4, Empfehlung 4-21</b><br/>Zielsetzung der Leitlinie ist u.a. ausweislich Punkt 1.3.5 „Die adäquate Schulung von Menschen mit Typ-1-Diabetes besonders im ambulanten Bereich“. Der Expertenkonsens unter Punkt 4.21 bleibt dann jedoch leider sehr unpräzise. Vor dem Hintergrund der z. T. frühen Manifestation im Kindesalter und dem schnellen Erkenntnisgewinn in der Medizin wäre es aus unserer Sicht prüfenswert, ob diese Formulierung um den Aspekt von „Zeitintervallen“ für das erneute Angebot strukturierter Schulungen, wie auch problemorientierter Einzelschulungen, ergänzt werden sollte.</p>   | <p>Die Empfehlung wurde nicht geändert. Zu festen Intervallen oder problemspezifischen Schulungen außerhalb der im Kapitel diskutierten Schulungsprogramme (siehe Hintergrundtext 4-19) liegen keine Daten vor.</p>  |
| <p><b>Kapitel 5.2 Operationen</b><br/>In Tabelle 6 (Anm. d. Red. jetzt 5) sollte bei dem Abschnitt „kurzdauernde unkomplizierte Operation“ die Empfehlung „Normalinsulin zur Korrektur“ abgewandelt werden in „kurz wirksames Insulin“, da neben dem kurz wirksamen Humaninsulin (Normalinsulin) auch die Gabe eines kurz wirksamen Insulinanalogons möglich ist.</p>   | <p>Die Tabelle wurde entsprechend geändert.</p>  |
| <p><b>Kapitel 5.4 Therapie bei Reisen</b><br/>Hier wäre der ausdrückliche Hinweis, dass Menschen mit Typ 1 Diabetes, die einen wiederbefüllbaren Pen verwenden, bei Reisen immer Insulinspritzen (oder aber einen Einmalpen) mit sich führen sollten, um im Falle eines Pendefektes/-verlustes die weitere Insulinversorgung sicher zu stellen, wünschenswert.</p>  | <p>Der Abschnitt wurde entsprechend ergänzt.</p>   |
| <p><b>Kapitel 8.3 Hypoglykämie</b><br/>Die Deutsche Diabetes Gesellschaft sollte als Fachgesellschaft im Rahmen der Leitlinie „Therapie des Typ 1 Diabetes“ in der Diskussion um die so genannte asymptomatische biochemische Hypoglykämie Stellung beziehen und einen Schwellenwert definieren, wie dies auch in der noch aktuell gültigen Leitlinie geschehen ist.<br/>Begründung: Unter Kapitel 8.3 wird ausgeführt, dass die Definition einer so genannten asymptomatischen biochemischen Hypoglykämie problematisch ist und kontrovers diskutiert wird. Weiterhin wird ausgeführt, dass die ADA-Definition von 2005 mit einem Schwellenwert von 70 mg/dl (3,9 mmol/l) von anderen Arbeiten als zu hoch gesehen wird. Unter den Empfehlungen 8-4 und 8-5 wird dann eine „geringe Blutglucosekonzentration“ als 50-60 mg/dl (2,8-3,3 mmol/l) referiert. In Anbetracht der Tatsache, dass viele (DCCT 1997), insbesondere nächtliche Hypoglykämien von Menschen mit Typ 1 Diabetes unbemerkt bleiben (Schultes et al. 2007), wie kontinuierliche Glucosemessungen zeigen, sowie rezidivierende Hypoglykämien die Hypoglykämiewahrnehmung verändern und so das Risiko für (schwere) Hypoglykämien erhöhen (Cryer 2005), sollten asymptomatische Hypoglykämien mehr Beachtung finden. Zudem führen auch asymptomatische Hypoglykämien zu einer Aktivierung der adrenergen Gegenregulation und erhöhen über eine Verlängerung der QTc-Zeit das Risiko für Arrhythmien (Landstedt-Hallin et al. 1999). Die asymptomatische Hypoglykämie stellt ein vielfach unterschätztes Problem in der Versorgung von Menschen mit Typ 1 Diabetes dar. In Anbetracht der vielfältigen Implikationen, die mit einer</p> | <p>In Anbetracht der unklaren Datenlage zu dieser Fragestellung wurden keine Änderungen der Leitlinie vorgenommen. Die im Kommentar aufgeführte Studie (Landstedt-Hallin 1999) wurde mit 13 Menschen mit Typ-2-Diabetes durchgeführt, wobei keine signifikanten Arrhythmien während der Hypoglykämien beobachtet wurden.</p> |

| Kommentar   | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung   |
|---|---|
| <p>asymptomatischen Hypoglykämie verbunden sind, sehen wir es als eine Aufgabe der Deutschen Diabetes Gesellschaft als Fachgesellschaft an, im Rahmen der Leitlinie „Therapie des Typ 1 Diabetes“ in dieser Diskussion Stellung zu beziehen und einen Schwellenwert zu definieren, wie dies auch in der noch aktuell gültigen Leitlinie geschehen ist. Angesichts der verfügbaren Daten bezüglich des Einsetzens der adrenergen Gegenregulation weit über dem in der aktuellen Leitlinie definierten Schwellenwert einer Blutglucose &lt; 50 mg/dl, wäre dieser sicher nochmals zu überdenken.</p>  |   |
| <p><b>Kapitel 8.3 Hypoglykämie</b><br/>           In Empfehlung 8-6 fehlt der Hinweis, dass einerseits nach einer erfolgreichen Applikation von Glukagon (Wiedererlangung des Bewusstseins) orale Kohlenhydrate zur Wiederherstellung der Leberglykogenreserven und zur Verringerung der Gefahr einer erneuten Hypoglykämie zugeführt werden sollten, andererseits der Hinweis, dass bei fehlendem Ansprechen nach 10 min Glucose i.v. verabreicht werden muss.</p> <p>Begründung: Unter 8-6 wird die Empfehlung ausgesprochen, Menschen mit Typ 1 Diabetes und einer schweren Hypoglykämie, wenn ein i.v. Zugang nicht verfügbar ist, 1 mg Glukagon i.m. oder s.c zu verabreichen. Hier und auch in Tabelle 13 fehlt unseres Erachtens einerseits der Hinweis, dass nach einer erfolgreichen Applikation von Glukagon (Wiedererlangung des Bewusstseins) orale Kohlenhydrate zur Wiederherstellung der Leberglykogenreserven und zur Verringerung der Gefahr einer erneuten Hypoglykämie zugeführt werden sollten, und andererseits der Hinweis, dass bei fehlendem Ansprechen nach 10 min Glucose i.v. verabreicht werden muss (siehe Fachinformation Glucagen®Hypokit, Stand 4/2008: „Therapeutische Indikation (Schwere Hypoglykämien) Dosierung bei Erwachsenen: Injizieren Sie 1 mg. Dosierung bei Kindern: Injizieren Sie 1 mg (Kinder über 25 kg oder älter als 6 – 8 Jahre) oder 0,5 mg (Kinder unter 25 kg oder jünger als 6 – 8 Jahre). Injizieren Sie subkutan oder intramuskulär. Der Patient spricht normalerweise innerhalb von 10 Minuten auf die Injektion an. Hat der Patient auf die Behandlung angesprochen, werden ihm oral Kohlenhydrate verabreicht, um die Leber-glykogenreserven wiederherzustellen und einer nachfolgenden Hypoglykämie vorzubeugen. Falls der Patient nicht innerhalb von 10 Minuten auf die Injektion anspricht, sollte intravenös Glucose verabreicht werden.“</p> | <p>Die Tabelle 12 wurde um Angaben zum Vorgehen nach erfolgreicher oder erfolgloser Applikation von Glukagon oder Glukose ergänzt und in den Empfehlungen 8-4 bis 8-6 explizit auf den Hintergrundtext verwiesen. Der vorgeschlagene maximale Zeitraum von 10 Minuten bis zu einer erneuten Gabe von Glukose erschien den Leitlinienautoren zu lang und wurde auf 5 Minuten reduziert.</p>  |
| <p><b>Kapitel 8.3 Hypoglykämie</b><br/>           Unter Empfehlung 8-8 sollte eine konkrete Empfehlung hinsichtlich der Anhebung des Blutglukosezielbereiches bei Menschen mit Typ 1 Diabetes mit mehreren schweren Hypoglykämien gegeben werden.</p> <p>Begründung: Unter 8-8 wird die Empfehlung ausgesprochen, bei Menschen mit Typ 1 Diabetes mit mehreren schweren Hypoglykämien die Anhebung des Blutglukosezielbereiches zu erwägen. Da es sich um eine Leitlinie der Fachgesellschaft handelt, sollte auch hier dem Arzt eine konkrete Empfehlung gegeben werden.</p>   | <p>Die Empfehlung 8-8 wurde wegen Redundanz gestrichen. In der Empfehlung 3-3 wird die vorübergehende Anhebung des HbA1c-Zielwertes empfohlen, wenn es zu mehreren schweren Hypoglykämien in den vergangenen Monaten gekommen ist. Der Umfang der konkreten Anhebung des HbA1c-Zielwertes soll im Ermessen des betreuenden Arztes liegen, da hierbei individuelle Aspekte zu berücksichtigen sind (z. B. Patientenpräferenzen und Möglichkeiten der Adhärenz, Ursachen und Häufigkeit der</p> |

| Kommentar   | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung   |
|---|---|
|   | Hypoglykämien).   |
| <p><b>Kapitel 9, Empfehlung 9-1</b><br/>           Patienten-Selbstkontrollen, welche deutlich häufiger als der medizinischen Situation angemessen (vgl. Punkt 9.1-9.2) durchgeführt werden, sollten zu einer Ursachenabklärung führen (einschl. einer psychosozialen Diagnostik und ggf. Einleitung einer spezifischen Therapie), wie sie auch Anlass sein sollten, den Bedarf für eine erneute Teilnahme an strukturierten Patientenschulungen zu prüfen.</p>   | <p>Die Empfehlung wurde nicht geändert. Das Erkennen von psychosozialen Problemen und Ursachen wie Angststörungen sind genuine Aufgabe jedes Arztes und erfordern daher nicht eine generelle Empfehlung.</p>  |
| <p>Während der Expertenkonsens unter 4.21 aufgrund der begrenzten vorliegenden Literatur sehr zurückhaltend formuliert wurde, findet sich unter 9.3 ein sehr freizügig formuliertes Statement zur kontinuierlichen Glukosemessung, welches in seiner jetzigen Formulierung losgelöst von Indikationen und ohne Einbindung in einen diagnostischen oder therapeutischen Algorithmus eine unkritische 6-monatige Anwendung bei jedem Typ-1-Diabetiker erlauben würde. Vor dem Hintergrund bislang nur kurzfristig angelegter Studien mit jeweils nur geringer Fallzahl und uneinheitlicher Ergebnislage - entsprechend ihrer eigenen kritischen Kommentierung im Anhang zu diesem Abschnitt - regen wir eine Präzisierung des Expertenkonsens an. Sie weisen in Ihren Ausführungen zur CGM selber darauf hin, dass es sich hier nicht um die Messung der Blutglukose, sondern um die Glukosemessung im Interstitium handelt. Trotzdem findet sich wiederholt die Formulierung „Blutglukosemessung“. Hier wäre eine redaktionelle Überarbeitung hilfreich.</p> | <p>Das Statement und der Hintergrundtext wurden überarbeitet. Das Statement lautet nun:<br/>           Es ist nicht ausreichend belegt, dass die Anwendung der kontinuierlichen Glukosemessung zu einer Senkung des HbA1c-Wertes führt. Hinweise auf einen entsprechenden Nutzen bei Erwachsenen mit guter Adhärenz müssen in weiteren Studien bestätigt werden. Für die Senkung der Hypoglykämierate liegt widersprüchliche Evidenz vor.</p> <p>Vorher:<br/>           Für die kontinuierliche Blutglukosemessung liegen Subgruppenanalysen von RCTs vor, die zeigen, dass in einem Zeitraum von bis zu 6 Monaten bei Erwachsenen der HbA1c-Wert bei guter Adhärenz um 0,4–0,8 % gesenkt werden kann. Für die Senkung der Hypoglykämierate liegt widersprüchliche Evidenz vor.</p> |
| <p><b>Kapitel 9, Empfehlung 9-6</b><br/>           es fehlt die Evidenz zu a), dass Patienten von diesem Screening generell profitieren. Der Beleg mit dem Vergleich verschiedener HbA1-Werte ist in diesem Kontext wenig zielführend, weil vorne sowieso der niedrige Zielbereich als generell anzustrebend genannt wird.<br/>           c) dasselbe gilt für ein generelles Neuropathie-Screening. ausreichend und sinnvoll ist dagegen das Screening auf Fußkomplikationen und ein case-finding bei hinweisenden Beschwerden.<br/>           e und f) es gibt überhaupt keinen Beleg, dass jährliches Ruhe-EKG ohne sonstige Indikation (z.B. Überprüfung von Medikamenten-Nebenwirkungen oder hinweisende Beschwerden) Sinn macht. Auch die Bestimmung von LDL-Cholesterin und Triglyceriden ist zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos und entsprechender Therapieentscheidung überflüssig- Hier genügen Gesamt- und HDL-Cholesterin. Triglycerid-Bestimmung macht nur Sinn zur Erkennung schwerer Fettstoffwechselstörungen mit dem Risiko</p> | <p>Keine Änderung der Empfehlung. Die Empfehlungen in Statement basieren auf anderen Leitlinien und/oder dem Konsens der beteiligten Personen.</p>  |

| Kommentar   | Konsequenz in Bezug auf Änderung der Leitlinie, ggf. Begründung |
|---|---|
| der Pankreatitis, müsste also unter diesem Aspekt gesondert aufgeführt werden.  |   |
| <b>Anlage 1, Einweisungskriterien:</b><br>Ein nicht unerheblicher Teil der Typ 1 Diabetespatienten entwickelt weitere Autoimmunerkrankungen, die die Stoffwechseleinstellung komplizieren und stationäre Einweisungen bedingen können. Ich würde dies auf Seite 240 berücksichtigen:<br>Mögliche stationäre Aufnahmeindikation bei Stoffwechseldekompensation mit Manifestation eines autoimmunpolyglandulären Syndroms Typ 2 (APS2 ), z.B. bei manifester Morbus Basedow Hyperthyreose, ausgeprägter Hypothyreose bei Hashimoto Thyreoiditis, einer atrophen Gastritis, Sprue oder einer Nebenniereninsuffizienz Morbus Addison. | Die Anlage 1 wurde entsprechend ergänzt.                        |

### 13. Redaktionelle Unabhängigkeit/Interessenkonflikte

Die Finanzierung der Leitlinienaktualisierung erfolgte durch Mittel der DDG. Die beteiligten Experten arbeiteten ehrenamtlich. Die Reisekosten für die Konsensuskonferenz der DDG-Konsensgruppe wurden von der DDG erstattet.

Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation DDG.

Alle Autoren, die methodischen Experten und die Experten der weiteren beteiligten Organisationen haben etwaige Interessenkonflikte anhand eines Fragebogens schriftlich offen gelegt (siehe Anlage 4). Alle Autoren haben finanzielle Interessenkonflikte (z. B. durch Vortrags- oder Beratungstätigkeiten für die Industrie) erklärt (siehe Tabelle 14). Die Ergebnisse der Interessenkonfliktdarlegung und mögliche Konsequenzen wurden zu Beginn der Konsensuskonferenz am 30.04.2010 von den Mitgliedern der DDG-Konsensgruppe diskutiert. Eine Beschränkung des Stimmrechtes einzelner Autoren bei der Konsentierung der Empfehlungen wurde von den Autoren auf der Grundlage der dargelegten Interessenkonflikte nicht als notwendig erachtet. Nach Meinung der bei der Konsensuskonferenz anwesenden Leitlinienautoren werden vor allem die folgenden Themen durch die dargelegten Interessenkonflikte tangiert:

- Insulinarten (Insuline, lang- und kurzwirksame Insulinanaloge)
- Insulinpumpe
- Blutglukoseteststreifen.

**Tabelle 14 Angaben zu Interessenkonflikten der Autoren und der inhaltlich Beteiligten des ÄZQ an der Aktualisierung der DDG-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes (Stand 21.12.2010)**

| Abgefragte Aspekte  | Böhm, B                                | Fritsche, A  | Füchtenbusch, M   | Gözl S  | Martin, S  | Dreyer, M   | Nothacker, M | Langer, T | Weinbrenner, S |
|---|--|--|---|---|--|---|--------------|-----------|----------------|
| Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.) | Nein                                   | Sanofi-Aventis (L2T3 Studie)<br>Novo-Nordisk (SIBA)  | MSD (Regional Consulting Board)<br>Bristol-Myers Squibb (Medical excellence Center)<br>Berlin-Chemie (Beratung) | Novo Nordisk<br>Sanofi-Aventis<br>GlaxoSmithKline<br>LifeScan<br>MSD  | Boehringer<br>Ingelheim<br>Astra Zeneca<br>Bristol-Myers Squibb,<br>Janssen-Cilag<br>Roche Diagnostics<br>Schwarz Pharma<br>Roche Pharma | Lilly (Diabetes Excellence Center)                      | Nein         | Nein      | Nein           |
| Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.   | Novartis<br>MSD<br>(Dpp-4-Inhibitoren) | Sanofi-Aventis/<br>Thiem<br>KV BW<br>Akademie Innere Medizin<br>Novo Nordisk<br>Universität Bayreuth<br>Cramer-Gesundheits-Consulting<br>Bundesverband | Berlin-Chemie<br>Bristol-Myers Squibb,<br>MSD<br>Astra-Zeneca<br>Lilly  | Novo Nordisk<br>Sanofi-Aventis<br>Glaxo-SmithKline<br>LifeScan<br>MSD<br>Bayer<br>Takeda<br>Berlin-Chemie<br>Essex<br>Novartis<br>Servier | u.a.<br>Roche Diagnostics,<br>Schwarz Pharma<br>Novartis<br>BMS<br>Lilly   | Novo Nordisk<br>Lilly<br>Sanofi-Aventis<br>Astra-Zeneca | Nein         | Nein      | Nein           |
| Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für   | Nein                                   | Drittmittel<br>Novo Nordisk  | Nein  | Nein  | Novartis<br>Mucos Pharma   | Nein  | Nein         | Nein      | Nein           |

| Abgefragte Aspekte  | Böhm, B                              | Fritsche, A   | Füchtenbusch, M                      | Gözl S   | Martin, S                            | Dreyer, M  | Nothacker, M  | Langer, T  | Weinbrenner, S   |
|---|--------------------------------------|---|--------------------------------------|--|--------------------------------------|--|---|--|--|
| Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung |                                      | MSD (MK-431)<br>Sanofi-Aventis (Glulisin)   |                                      |  |                                      |  |   |  |  |
| Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)  | Nein                                 | Nein  | Nein                                 | Nein   | Nein                                 | Nein   | Nein  | Nein   | Nein   |
| Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft   | Nein                                 | Nein  | Nein                                 | Nein   | Nein                                 | Nein   | Nein  | Nein   | Nein   |
| Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft   | Nein                                 | Nein  | Nein                                 | Nein   | Nein                                 | Nein   | Nein  | Nein   | Nein   |
| Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften / Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung   | Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) | Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)<br>Deutscher Diabetiker Bund (DDB)<br>Diabetes DE<br>European Association for the Study of Diabetes (EASD) | Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) | Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG),<br>Diabetes DE | Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) | Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)<br>Bundesverband Klinischer Diabetes-Einrichtungen (BVKD) | Berufsverband der Frauenärzte (BVF)<br>Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM)<br>Deutsche Krebsgesellschaft | Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM) | Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM),<br>Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS),<br>Deutsche Gesellschaft für Public Health (DGPH),<br>DGA |
| Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten  | Nein                                 | Nein  | Nein                                 | Nein   | Nein                                 | Nein   | Nein  | Nein   | Nein   |
| Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre:   | Land Baden-Württemberg               | Universität Tübingen  | Krankenhaus München-Schwabing        | Selbstständig  | Sana-Kliniken Düsseldorf             | Asklepios Kliniken Hamburg   | ÄZQ Berlin  | ÄZQ Berlin   | ÄZQ Berlin   |
| Ergeben sich aus allen oben   | Nein                                 | Nein  | Nein                                 | Nein   | Nein                                 | Nein   | Nein  | Nein   |  |

**Redaktionelle Unabhängigkeit/Interessenkonflikte**

| Abgefragte Aspekte   | Böhm, B | Fritsche, A | Füchtenbusch, M | Gözl S | Martin, S | Dreyer, M | Nothacker, M | Langer, T | Weinbrenner, S |
|--|---------|-------------|-----------------|--------|-----------|-----------|--------------|-----------|----------------|
| angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte? |         |             |                 |        |           |           |              |           |                |

Auch von den Experten der weiteren beteiligten Organisationen wurden Interessenkonflikterklärungen angefragt. Diese wurden nicht in der gesamten Runde diskutiert.

**Tabelle 15 Angaben zu Interessenkonflikten der Experten der weiteren beteiligten Organisationen für die Aktualisierung der DDG-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes (Stand 05.02.2011)**

| Abgefragte Aspekte  | Drobinski, E (VDBD)                                       | Schnellbächer, E. (VDBD)  | Klein, H (DGIM)   | Uebel, T. (DEGAM) | Spies. (DGAI)   | Woltering, K (DDB)              |
|---|---|---|---|-------------------|---|---------------------------------|
| Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.) | Sanofi Aventis, Novo Nordisk, Astra Zeneca, IGES Institut | IhF – Institut für hausärztliche Fortbildung, Sanofi Aventis, Novo Nordisk, Becton, Dickinson and Company (BD)                  | GlaxoSmithKline, SanofiAventis, Lilly GmbH  | Nein              | Nein  | Nein                            |
| Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.   | Novo Nordisk, SanofiAventis                               | IhF – Institut für hausärztliche Fortbildung, Wirtschaftsgesellschaft des Hausärztesverbandes Rheinland Pfalz, Kirchheim Verlag | GlaxoSmithKline, SanofiAventis, Lilly GmbH, NovoNordisk, Novartis, Merck  | Nein              | Abbott, Akzo Nobel Organon, Baxter, Braun Melsungen, Essex, Fresenius Kabi, GSK   | Nein                            |
| Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung                   | Nein  | Nein  | SanofiAventis: 30 000 € Untersuchung Cannaboid-Rezeptoren im Muskel   | Nein              | Abbott, Akzo Nobel Organon, Aspect, Baxter, Braun Melsungen, Deltex, Edwards, Fresenius Kabi, GSK, Köhler Chemie, Lilly, MSD, Novalung, Orion Pharma, Pfizer, Pfrimmer, Wyeth | Nein                            |
| Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)  | Nein  | Nein  | Nein  | Nein              | Nein  | Nein                            |
| Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft   | Nein  | Nein  | < 10 000 € GlaxoSmithKline, Sanofi Aventis,   | Nein              | Nein  | Nein                            |
| Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft   | Nein  | Nein  | Nein  | Nein              | Nein  | Nein                            |
| Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften / Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der   | Assoziiertes Mitglied DDG, Vorsitz VDBD                   | Vorsitz VDBD  | DDG, DGE, DGIM Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Nordrhein-Westfälische Gesellschaft für Endokrinologie | DEGAM             | DGAI, BDA, AWMF, Aktionsbündnis Patientensicherheit   | Deutscher Diabetiker Bund (DDB) |

| Abgefragte Aspekte   | Drobinski, E (VDBD)                  | Schnellbacher, E. (VDBD)         | Klein, H (DGIM)  | Uebel, T. (DEGAM)                    | Spies. (DGAI)                        | Woltering, K (DDB)                 |
|--|--------------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Leitlinienentwicklung  |                                      |                                  | und Diabetologie,  |                                      |                                      |                                    |
| Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten | Nein                                 | Nein                             | Nein   | Nein                                 | Nein                                 | Nein                               |
| Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre:  | Drs. Wendisch, Klinge, Dahl, Hamburg | Dr. M. Schnellbacher, Birkenfeld | Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Medizinische Klinik 1 | selbstständig, niedergelassener Arzt | Charite – Universitätsmedizin Berlin | Wasser- und Schifffahrtsamt Rheine |
| Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?                     | Nein                                 | Nein                             | Nein   | Nein                                 | Nein                                 | Nein                               |

## **14. Gültigkeit der Leitlinie, Zuständigkeit für die Aktualisierung**

Die Leitlinie ist von 09/2011 bis mind. 09/2014 gültig. Ergeben sich in diesem Zeitraum wissenschaftlich und klinisch relevante Erkenntnisse, die die Therapieempfehlungen dieser Leitlinie in Frage stellen, widerlegen oder überflüssig machen, werden kurzfristig entsprechende Informationen durch die Herausgeber erstellt.

Anfragen zum Inhalt der Leitlinie, sowie Anregungen und Kommentare bitte an:

Prof. Dr. Manfred Dreyer (inhaltlicher Leitlinienkoordinator)

Leiter des Zentrums für Innere Medizin

Asklepios Westklinik

Suurheid 20

20251 Hamburg

[manfred.dreyer@asklepios.com](mailto:manfred.dreyer@asklepios.com)

## **15. Anwendung/Verbreitung der Leitlinie**

Die Verbreitung der Leitlinie liegt in der Verantwortung der Herausgeber. Die elektronische Version wird auf den Internetseiten der DDG und in der Leitliniendatenbank der AWMF sowie in der Arztbibliothek ([www. Arztbibliothek.de](http://www.Arztbibliothek.de)) zur Verfügung stehen. Darüber hinaus kann eine gedruckte Langfassung erworben werden. Die Leitlinie wird weiterhin in Form einer elektronischen und gedruckten Kurzfassung (Praxisleitlinie) zur Verfügung stehen.

## 16. Evidenztabelle

### 16.1. Kapitel: Anliegen und Hintergrund

Zu diesem Kapitel wurde keine neue Evidenz zitiert.

### 16.2. Kapitel: Definition und Klassifikation

Für dieses Kapitel wurden keine Primärrecherchen durchgeführt, das Kapitel basiert auf einer Leitlinienadaptation. Vorrangig berücksichtigt wurde neben den Referenzleitlinien die DDG-Leitlinie (Abschnitte müssen noch extrahiert werden).

#### a) aggregierte Evidenz

##### a1) Leitlinien

| Quelle   | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege   | Methodische Bewertung   |
|--|--|-------------------------------|---|---|
| CDA 2008<br>[Canadian Diabetes Association 2008 EK IV] | <p><b>Definition of Diabetes and Dysglycemia</b></p> <p>Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by the presence of hyperglycemia due to defective insulin secretion, defective insulin action or both. The chronic hyperglycemia of diabetes is associated with significant long-term sequelae, particularly damage, dysfunction and failure of various organs – especially the kidneys, eyes, nerves, heart and blood vessels. Dysglycemia is a qualitative term used to describe blood glucose (BG) that is abnormal without defining a threshold. The adoption of this term reflects uncertainty about optimal BG ranges and the current understanding that cardiovascular (CV) risk and mortality risk exist in people with even slightly elevated BG levels.</p> <p><b>Classification of Diabetes</b></p> <p>The classification of type 1 diabetes, type 2 diabetes and</p> | n.a.                          | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2008;31(suppl 1):S55-S60.</li> <li>2.) Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet. 1997;350:1288-1293.</li> </ol> | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI als methodisch hochwertig zu bewerten. Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |

| Quelle   | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege | Methodische Bewertung   |
|--|--|-------------------------------|-----------------|---|
|  | <p>gestational diabetes mellitus (GDM) is summarized in Table 1. Appendix 1 addresses ideologic classification of diabetes.</p> <p><b>Table 1. Classification of diabetes (1)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Type 1 diabetes* encompasses diabetes that is primarily a result of pancreatic beta cell destruction and is prone to ketoacidosis. This form includes cases due to an autoimmune process and those for which the etiology of beta cell destruction is unknown.</li> <li>• Type 2 diabetes may range from predominant insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominant secretory defect with insulin resistance.</li> <li>• Gestational diabetes mellitus refers to glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy.</li> <li>• Other specific types include a wide variety of relatively uncommon conditions, primarily specific genetically defined forms of diabetes or diabetes associated with other diseases or drug use (Appendix 1).</li> </ul> <p>* Includes latent autoimmune diabetes in adults (LADA), the term used to describe the small number of people with apparent type 2 diabetes who appear to have immunemediated loss of pancreatic beta cells (2)</p> |                               |                 |   |
| ADA 2010<br>[American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV] | <p><b>A. Classification</b></p> <p>The classification of diabetes includes four clinical classes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Type 1 diabetes (results from <math>\beta</math>-cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)</li> <li>• Type 2 diabetes (results from a progressive insulin secretory defect on the background of insulin resistance)</li> <li>• other specific types of diabetes due to other causes, e.g., genetic defects in <math>\beta</math>-cell function, genetic defects in insulin action, diseases of the exocrine pancreas (such</li> </ul>   | n.a.                          | n.a.            | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI von geringer methodischer Qualität. U.a. fehlen Angaben zur Literaturrecherche, Studienbewertung und zur Methodik der Erstellung der Empfehlungen.<br>Aussagen zur |

| Quelle                                 | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege   | Methodische Bewertung  |
|--|--|-------------------------------|---|--|
|  | <p>as cystic fibrosis), and drug or chemical-induced diabetes (such as in the treatment of AIDS or after organ transplantation)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>gestational diabetes mellitus (GDM) (diabetes diagnosed during pregnancy) Some patients cannot be clearly classified as having type 1 or type 2 diabetes. Clinical presentation and disease progression vary considerably in both types of diabetes. Occasionally, patients who otherwise have type 2 diabetes may present with ketoacidosis. Similarly, patients with type 1 diabetes may have a late onset and slow (but relentless) progression despite having features of autoimmune disease. Such difficulties in diagnosis may occur in children, adolescents, and adults. The true diagnosis may become more obvious over time.</li> </ul>   |                               |   | methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |
| DDG 2004 [Scherbaum et al. 2004 EK IV] | <p>Der Typ-1-Diabetes ist gekennzeichnet durch eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden B-Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas. Es besteht ein Insulinmangel mit einem Insulinmangelsyndrom, das gekennzeichnet ist durch die klassischen Zeichen Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust. Das Spektrum der Manifestation des Insulinmangels reicht von der gestörten Glukosetoleranz über mäßig erhöhte Nüchternblutglukosewerte bis hin zur abrupt einsetzenden absoluten Insulinbedürftigkeit mit ketoazidotischer Stoffwechsellage und möglichem Bewusstseinsverlust. Abbildung 1 stellt den zeitlichen Verlauf der Hyperglykämie manifestierung bei den Typen des Diabetes mellitus dar.</p> <p>Der Typ-1-Diabetes tritt bevorzugt in jüngeren Lebensjahren auf, kann sich jedoch auch im späteren Lebensalter manifestieren. In der Regel beginnt er abrupt, mit plötzlich einsetzenden Beschwerden und Symptomen. 15 bis 25 Prozent der schweren, bis zu</p> | n.a.                          | <p>Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP: Diabetic ketoacidosis in a community-based population. <i>Mayo Clin Proc</i> 55 (2) (1980) 83-88</p> <p>Martin S, Kolb H: Pathogenese und Immuntherapie des Diabetes mellitus Typ 1. <i>Diabetes und Stoffwechsel</i> 7 (1998) 17-24</p> <p>Cordell HJ, Todd JA: Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. <i>Trends Genet</i> 11 (12) (1995) 499-504</p> <p>Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, Schatz DA, Riley WJ, Malone J, et al: Age and family relationship accentuate the risk of insulin-independent diabetes mellitus (IDDM) in relatives of patients with IDDM. <i>Clin Endocrinol Metab</i> 80 (12) (1995) 3739-3743</p> <p>Huang W, Connor E, Rosa TD, Muir A, Schatz D, Silverstein J, et al: Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is</p> |  |

| Quelle | Text  | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege   | Methodische Bewertung |
|--------|---|-------------------------------|---|-----------------------|
|        | <p>Bewusstseinsverlust gehenden ketoazidotischen Stoffwechsellentgleisungen stehen als Manifestationskoma am Beginn der Krankheit [Johnson et al., 1980, EK III]. Jedoch kann sich der Insulinmangel zunächst auch nur als gestörte Glukosetoleranz zeigen. In solchen Fällen führt eine akute Stoffwechselbelastung, z.B. durch Infekte oder Operationen, zur Entgleisung in eine häufig schwere Ketoazidose. In anderen Fällen wiederum, vor allem bei Patienten bei welchen sich der Typ 1 Diabetes erst im Erwachsenenalter manifestiert (latent autoimmune diabetes in adults, LADA, s. u.), bleibt über Jahre eine Restfunktion der B-Zellen erhalten, die eine ketoazidotische Stoffwechsellentgleisung verhindert [Martin und Kolb, 1998, EK IV].</p> <p><b>2.1.1. Immunologisch vermittelte Form (Typ 1A)</b></p> <p>Der Typ 1A Diabetes ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung, die mit folgenden serologischen Markern nachgewiesen werden kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inselzellantikörper (ICA),</li> <li>• Insulinautoantikörper (IAA),</li> <li>• Autoantikörper gegen Glutamat- Decarboxylase der B-Zelle (GAD65A)</li> <li>• und Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2A)</li> </ul> <p>Genetische Faktoren spielen eine prädisponierende Rolle [Cordell et al., 1995, EK IV]. Etwa zehn Prozent der an Typ 1A Diabetes Erkrankten haben eine positive Familienanamnese und mehr als 90 Prozent weisen eine charakteristische HLA-Assoziation auf [Cantor et al., 1995, EK IIb; Huang et al., 1996, EK IIb]. In der Klassifikation der ADA wird der so genannte latent insulinpflichtige Diabetes mellitus mit Manifestation im Erwachsenenalter (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) nicht gesondert aufgeführt, sondern dem immunogenen Typ 1A Diabetes</p> |                               | <p>implicated only in beta-cell autoimmunity. J Clin Endoc American Diabetes Association:American Diabetes Association: clinical practice recommendations 1997. Diabetes Care 20 (Suppl 1) (1997) S1-S70</p> <p>Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y: A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. N Engl J Med 342 (5) (2000) 301-307</p> |                       |

| Quelle | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege | Methodische Bewertung |
|--------|--|-------------------------------|-----------------|-----------------------|
|        | <p>zugeordnet [ADA, 1997, EK IV].</p> <p><b>2.1.2. Idiopathische Form (Typ 1B)</b></p> <p>Neben dem immunologisch vermittelten Typ 1 Diabetes (Typ 1A) findet sich ein zweiter Subtyp, dem keine ätiopathogenetische Kausalität zuzuordnen ist. Bei diesem Subtyp finden sich auch keine Marker eines Autoimmunprozesses. Diese nicht immunogene, jedoch mit hoher Penetranz vererbare Form wird idiopathischer Typ 1 Diabetes (Typ 1B) genannt. Bei einigen dieser Patienten besteht ein permanenter Insulinmangel mit Neigung zur Ketoazidose [Imagawa et al., 2000, EK III]. Der idiopathische Typ 1B Diabetes kommt in Deutschland selten vor.</p> |                               |                 |                       |

### 16.3. Kapitel: Therapieziele

Für dieses Kapitel wurden keine Primärrecherchen durchgeführt. Berücksichtigt wurden die Referenzleitlinien.

#### Weitergehende Informationen und Übersichten zum Hintergrundtext

#### Empfehlungen 3-1, 3-2, 3-3 und 3-4

Tabelle 16: Ergebnisse der DCC-Studie [DCCT Research Group 1993 EK Ib]

| Primärprävention<br>(n = 726, keine Retinopathie und Nephropathie bei Studienbeginn)  |  |                                  |   |
|---|--|----------------------------------|---|
| Outcomes  | Reduktion der Ereignisrate/100<br>Patientenjahre | Relative Risikoreduktion (RRR)   | Absolute Risikoreduktion (ARR)<br>Bzgl. der kumulative Inzidenzrate<br>über 9 Jahre |
| Retinopathie (Daten aus [DCCT Research Group 1995 EK Ib])   |  |                                  |   |
| Kriterium: $\geq 1$ Mikroaneurysma  | 4,9 (14,9 vs. 19,8)                              | 27,2 %; 95 % KI<br>(11,3–40,3 %) | 20,1 % (69,8 % vs. 89,9 %)  |
| Kriterium: anhaltende Verschlechterung um mind. 3<br>Stufen auf ETDRS-Skala   | 3,5 (1,2 vs. 4,7)                                | 76,2 %; 95 % KI<br>(62,3–85,0 %) | 41,9 % (13,4 % vs. 55,3 %)  |
| Nephropathie (Daten aus [DCCT Research Group 1993 EK Ib])   |  |                                  |   |
| Kriterium: Albuminausscheidung $\geq 40$ mg/24 h  | 1,2 (2,2 vs. 3,4)                                | 34 %; 95 % KI (2–56 %)           | --  |
| Neuropathie (Daten aus [DCCT Research Group 1993 EK Ib])  |  |                                  |   |
| Kriterium: Auftreten einer peripheren sensomotorischen<br>Neuropathie und entweder Leitungsstörung in<br>mindestens 2 Nerven oder eindeutige Befund beim Test<br>autonomer Nerven | 6,7 (3,1 vs. 9,8)                                | 69 %; 95 % KI<br>(24–87 %)       | --  |
| Sekundärprävention<br>(n = 715, milde bis mäßige Retinopathie und Albuminausscheidung < 200 mg/24h)   |  |                                  |   |
| Outcomes  | Reduktion der Ereignisrate/100<br>Patientenjahre | Relative Risikoreduktion (RRR)   | Absolute Risikoreduktion (ARR)<br>bzgl. der kumulativen                             |

|  |   |                                  | Inzidenzrate über 9 Jahre |
|--|---|----------------------------------|---------------------------|
| Retinopathie (Daten aus [DCCT Research Group 1995 EK Ib])          |   |                                  |                           |
| Kriterium: anhaltende Verschlechterung um 3 Stufen auf ETDRS-Skala | 3,7 (2,2 vs. 5,9)   | 64,5 %; 95 % KI<br>(49,8–74,8 %) | 32,1 (17,1 % vs. 49,2 %)  |
| Kriterium: Indikation zur Laserbehandlung                          | 1,5 (0,8 vs. 2,3)   | 58,8 %; 95 % KI<br>(30,0–75,8 %) | 21,9 (7,9 % vs. 29,8 %)   |
| Nephropathie (Daten aus [DCCT Research Group 1993 EK Ib])          |   |                                  |                           |
| Kriterium: Albuminausscheidung $\geq$ 40 mg/24h                    | 2,1 (3,6 vs. 5,7)   | 43 %; 95 % KI<br>(21–58 %)       | --                        |
| Neuropathie (Daten aus [DCCT Research Group 1993 EK Ib])           |   |                                  |                           |
| Kriterium: siehe oben  | 9,1 (7,0 vs. 16,1)  | 57 %; 95 % KI<br>(29–73 %)       | --                        |
| <b>Nebenwirkungen der intensivierten Insulintherapie</b>           |   |                                  |                           |
| Hypoglykämien  | <b>Absolute Reduktion der Ereignisrate/100 Patientennjahre:</b><br>43 (62 vs. 19)   |                                  |                           |
| Coma diabeticum/Krampfanfälle                                      | <b>Absolute Reduktion der Ereignisrate/100 Patientennjahre:</b><br>11 (16 vs. 5)  |                                  |                           |
| Gewichtszunahme (Gewicht > 120 % über Idealgewicht)                | <b>Absolute Reduktion der Ereignisrate/100 Patientennjahre:</b><br>3,4 (12,7 vs. 9,3); entspricht zusätzlichen mittleren Gewichtszunahme von 4,6 kg über 5 Jahre in der Interventionsgruppe |                                  |                           |

### Makrovaskuläre Ereignisse

In Bezug auf die Senkung makrovaskulärer Ereignisse führten Lawson et al. 1999 eine Metaanalyse durch [Lawson et al. 1999 EK Ia]. Die Metaanalyse ergab eine statistisch signifikant geringere Anzahl makrovaskuläre Ereignisse bei intensiver Insulintherapie, was jedoch nicht zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl von Personen mit einem makrovaskulären Ereignis führte. Eine Reduktion der Mortalität konnten Lawson et al. – bei sehr geringer Zahl an Todesfällen – nicht feststellen [Lawson et al. 1999 EK Ia]. Die Ergebnisse der Metaanalyse von Lawson wurden maßgeblich durch die Daten der DCC-Studie bestimmt. Dies war auch bei Stettler et al. [Stettler et al. 2006 EK Ia], die 2006 eine weitere Metaanalyse durchführten. Für die Analyse erhielten sie zusätzliche Daten der Autoren, vor allem für peripher vaskuläre Ereignisse. Unter Einbeziehung dieser Daten ermittelten sie bei insgesamt 1600 Personen 134 makrovaskuläre

Ereignisse (davon 40 kardiale, 88 peripher vaskuläre sowie 6 cerebrovaskuläre). Die ausgewerteten Daten zeigten eine signifikante Reduktion der Inzidenz von makrovaskulären Ereignissen um ca. 1,1 Ereignisse pro 100 Patientenjahre (35 bei 5.576 Patientenjahren vs. 99 bei 5717 Patientenjahren) für Menschen mit intensiver Therapie. Nathan et al. legten 2005 eine Langzeitauswertung im Rahmen der EDIC-Studie (Nachfolge-Beobachtungsstudie der DCC-Studie) nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 17 Jahren vor [Nathan et al. 2005 EK IIb]. 31 von 705 Patienten, die während der DCC-Studie intensivierte Insulintherapie erhielten, erlitten in dieser Zeit 46 kardiovaskuläre Ereignisse, demgegenüber hatten 52 von 721 Patienten mit ehemals konventioneller Therapie 98 Ereignisse. Dieser Unterschied ist in Bezug auf die Ereignisrate statistisch signifikant ( $p = 0.02$ ) bei allerdings sehr weitem 95 %-Konfidenzintervall von 9–63 %. Unterschiede in Bezug auf die Anzahl von Personen mit einem oder mehr makrovaskulären Ereignissen und die kardiovaskuläre Mortalität (3 vs. 9 verstorbene Personen) wurden von Nathan et al. nicht statistisch ausgewertet.

## a) aggregierte Evidenz

### a1) Leitlinien

| Quelle   | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege  | Methodische Bewertung  |
|--|--|-------------------------------|--|--|
| CDA 2008<br>[Canadian Diabetes Association 2008 EK IV] | Glycemic targets must be individualized; however, therapy in most individuals with type 1 or type 2 diabetes should be targeted to achieve an A1C < 7.0 % in order to reduce the risk of microvascular ... | LoE 1a<br>GoR A               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. <i>N Engl J Med.</i> 1993;329:977-986.</li> <li>2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 1995;28:103-117.</li> <li>3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). <i>Lancet.</i> 1998;352:837-853.</li> <li>4. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. <i>New Engl J Med.</i> 2008;358:2560-2572.</li> </ol> | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI als methodisch hochwertig zu bewerten.<br>Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |
|  | and, in individuals with type 1 diabetes, macrovascular complications  | LoE 3<br>GoR C                | Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2005;353:2643-2653.   |  |

| Quelle | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungs-grad | Literaturbelege   | Methodische Bewertung |
|--------|--|--------------------------------|---|-----------------------|
|        | <p>In order to achieve A1C of &lt; 7.0 %, people with diabetes should aim for:</p> <p>An FPG (fasting plasma glucose) or preprandial PG (plasma glucose) target of 4.0 to 7.0 mmol/L</p> |                                |   |                       |
|        | for type 1; ,  | LoE 2<br>GoR B                 | The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-986.   |                       |
|        | for type 2 diabetes; and   | LoE 2<br>GoR B                 | <p>Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995;28:103-117.</p> <p>UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837 853.</p>   |                       |
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>A 2-hour postprandial PG (plasma glucose) target of 5.0 to 10.0 mmol/L for type 1 diabetes;</li> </ul>  | LoE 2<br>GoR B                 | The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-986.   |                       |
|        | for type 2 diabetes.   | LoE 2<br>GoR B                 | <p>Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995;28:103-117.3)</p> <p>UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837 853.</p> |                       |
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>A 2-hour postprandial PG (plasma glucose) target of 5.0 to 10.0 mmol/L for</li> </ul>   | LoE 2                          | The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of  |                       |

| Quelle  | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege  | Methodische Bewertung  |
|---|--|-------------------------------|--|--|
|   | type 1 diabetes;   | GoR B                         | long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-986.   |  |
|   | for type 2 diabetes.   | LoE 2<br>GoR B                | Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995;28:103-117.3)<br>UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-853. |  |
|   | If A1C targets cannot be achieved with a postprandial target of 5.0 to 10.0 mmol/L, further postprandial BG (blood glucose) lowering to 5.0 to 8.0 mmol/L can be considered<br>for type 1 diabetes;      | LoE Consensus<br>GoR D        |  |  |
|   | Grade D, Level 4 (18,19), for type 2 diabetes].  | LoE 2<br>GoR D                | 18. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2003;26:881-885.<br>19. Woerle HHJ, Neumann C, Zschau S, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. Diab Res Clin Pract. 2007;77:280-285.   |  |
| ADA 2010 [American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV] | Lowering A1C to below or around 7% has been shown to reduce microvascular and neuropathic complications of type 1 and type 2 diabetes. Therefore, for microvascular disease prevention, the A1C goal for | LoE n.a.<br>GoR A             | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden  | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI von geringer methodischer Qualität. U.a. fehlen Angaben zur Literaturrecherche, |

| Quelle | Text  | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege                                     | Methodische Bewertung   |
|--------|---|-------------------------------|---|---|
|        | nonpregnant adults in general is < 7 %. (A)   |                               |   | Studienbewertung und zur Methodik der Erstellung der Empfehlungen.  |
|        | In type 1 and type 2 diabetes, randomized controlled trials of intensive versus standard glyceemic control have not shown a significant reduction in CVD outcomes during the randomized portion of the trials. Long-term follow-up of the DCCT and UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) cohorts suggests that treatment to A1C targets below or around 7% in the years soon after the diagnosis of diabetes is associated with long-term reduction in risk of macrovascular disease. Until more evidence becomes available, the general goal of < 7 % appears reasonable for many adults for macrovascular risk reduction. (B) | LoE n.a.<br>GoR B             | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden | Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |
|        | Subgroup analyses of clinical trials such as the DCCT and UKPDS and the microvascular evidence from the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE) trial suggest a small but incremental benefit in microvascular outcomes with A1C values closer to normal. Therefore, for selected individual patients, providers might reasonably suggest even lower A1C goals than the general goal of <7%, if this can be achieved without significant hypoglycaemia or other adverse effects of treatment. Such patients might include those with short duration of               | LoE n.a.<br>GoR B             | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |   |

| Quelle | Text  | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege                                | Methodische Bewertung |
|--------|---|-------------------------------|--|-----------------------|
|        | diabetes, long life expectancy, and no significant CVD. (B)   |                               |  |                       |
|        | Conversely, less stringent A1C goals than the general goal of < 7 % may be appropriate for patients with a history of severe hypoglycemia, limited life expectancy, advanced microvascular or macrovascular complications, extensive comorbid conditions, and those with longstanding diabetes in whom the general goal is difficult to attain despite DSME, appropriate glucose monitoring, and effective doses of multiple glucose-lowering agents including insulin. (C) | LoE n.a.<br>GoR C             | Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |                       |

## b) Einzelstudien

| Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp                                      | Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale  | Intervention/ ggf. Nachverfolgung  | Vergleichsintervention  | Outcomes   | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|--|--|--|---|--|--|---------------|-----|---|
|  |  |  |   |  |  | SIGN          | DDG |   |
| <b>DCC-Studie [DCCT Research Group 1993 EK Ib] RCT, multizentrisch</b> | n = 1441 Typ-1-Diabetes davon 726 mit keiner Retinopathie und Albuminausscheidung < 40 mg/ 24h (Primärpräventionskohorte) und 715 mit milder bis moderater | Intensivierte Insulintherapie : mind. 3 mal täglich vom Patienten täglich angepasste Insulindosis per Injektionen oder Insulinpumpe ; mind. 4 mal täglich Blutglukoseselbstmes | Konventionelle Insulintherapie : 1-2 mal täglich Insulin ohne notwendige täglich Anpassung der Insulindosis, Täglich Kontrolle von Blut- oder | <u>Retinopathie</u><br>1. Entwicklung einer klinisch relevanten Retinopathie (definiert als anhaltende Verschlechterung um mind. 3 Stufen auf ETDRS-Skala) | <b>Primärpräventionskohorte</b><br>1. RRR : 76 %; 95 % KI (62 %-85 %) ; Absolute Reduktion der Ereignisrate : 3,5 / 100 Patientenjahre<br>2. zu geringe Fallzahl<br>3. zu geringe Fallzahl<br>4. zu geringe Fallzahl<br>5. RRR : 34 %; 95 % KI (2-56 %), | 1+            | 1b  | In späteren Arbeiten wurde herausgestellt, dass die beobachteten Unterschiede im wesentlichen durch die HbA1c-Werte erklärt werden. |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung  | Vergleichs-<br>intervention  | Outcomes  | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|---|--|--|--|---|---|---------------|-----|--|
|   |  |  |  |   |   | SIGN          | DDG |  |
|   | nichtproliferativer Retinopathie und Albuminausscheidung < 200 mg/ Tag (Sekundärpräventionskohorte)<br>Alter 13-39 Jahre, Ø 27 Jahre, ca. 54 % männlich und ca. 97 % kaukasisch<br>Keine Hypertonie, Hypercholesterinämie oder schwere diabetische Spätfolgen ; HbA1c 8,8 – 9% | sung ;<br>Zielwerte :<br>präprandiale Blutglukose zwischen 70 und 120 mg/dl<br>postprandiale Blutglukose < 180 mg/dl<br>HbA1c (monatlich) < 6,05 %, Häufiger Kontakt mit Studienzentrum (mind. monatlich)<br><br>Nachbeobachtung Ø 6,5 Jahre | Uringlukose, Schulung zu Ernährung und Bewegung<br>Zielwerte :<br>Vermeidung von hyper- oder hypoglykämischen Ereignissen, Gewichtszunahme, Vierteljährliche Kontrolle im Studienzentrum | 2. proliferative Retinopathie oder schwere nicht proliferative Retinopathie<br>3. Makulaödeme<br>4. Laserbehandlung<br><u>Nephropathie</u><br>5. Mikroalbuminurie (>40 mg/ Tag)<br>6. Albuminurie (≥ 300 mg/ Tag)<br><u>Neuropathie</u><br>7. Auftreten einer peripheren sensomotorischen Neuropathie und entweder Leitungsstörung in mindestens 2 Nerven oder eindeutige Befund beim Test autonomer Nerven<br><u>Sonstige</u><br>8. Makrovaskuläre Ereignisse<br>9. Nebenwirkungen | Absolute Reduktion der Ereignisrate : 1,2 / 100 Patientenjahre<br><b>6.</b> keine signifikante Reduktion bei geringer Fallzahl<br><b>7.</b> RRR : 69 %; 95 % KI (24-87 %), Absolute Reduktion der Ereignisrate : 6,7 / 100 Patientenjahre<br><b>Sekundärpräventionskohorte</b><br><b>1.</b> RRR : 54 %; 95 % KI (39 %-66 %) ; Absolute Reduktion der Ereignisrate : 4,1 / 100 Patientenjahre<br><b>2.</b> RRR : 47 %; 95 % KI (14 %-67 %) ; Absolute Reduktion der Ereignisrate : 1,3 / 100 Patientenjahre<br><b>3.</b> keine signifikante Reduktion<br><b>4.</b> RRR : 56 %; 95 % KI (26 %-74 %) ; Absolute Reduktion der Ereignisrate : 1,4 / 100 Patientenjahre<br><b>5.</b> RRR : 43 %; 95 % KI (21-85 %), Absolute Reduktion der Ereignisrate : 2,1 / 100 Patientenjahre<br><b>6.</b> RRR : 56 %; 95 % KI (18-76 %), Absolute Reduktion der Ereignisrate : 0,8 / 100 |               |     | Es fehlen Brechnungen der Power und Angaben des primären Endpunktes,<br>Keine Anpassung des Signifikanzniveaus wegen multiplen Testens<br>Anschließenden Langzeitbeobachtungen ergaben, dass durch normnahe Blutglukosewerte in beiden Gruppen die Effekte der frühzeitigeren Intensivierten Therapie bestehen bleiben (EDIC Studie)<br>Intensivere Betreuung (monatlich vs. vierteljährlich) ist möglicher Confounder |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung | Vergleichs-<br>intervention | Outcomes | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|---|---|---|-----------------------------|----------|---|---------------|-----|-------------|
|   |   |   |                             |          |   | SIGN          | DDG |             |
|   |   |   |                             |          | Patientenjahre<br>7. RRR : 57 %; 95 % KI (29-73 %),<br>Absolute Reduktion der<br>Ereignisrate : 9,1 / 100<br>Patientenjahre<br><b>Beide Kohorten</b><br>8. keine signifikante Reduktion bei<br>geringer Fallzahl<br>9. <u>Mortalität</u> : Keine<br>Unterschiede ; <u>schwere</u><br><u>Hypoglykämien</u> : Absolute<br>Zunahme der Ereignisrate : 43<br>(62 vs. 19) / 100 Patientenjahre :<br><u>diabetisches Koma /Krämpfe</u> :<br>Absolute Zunahme der<br>Ereignisrate : 11 (16 vs. 5) / 100<br>Patientenjahre ; <u>Lebensqualität</u> :<br>keine Unterschiede ;<br><u>Gewichtszunahme</u> Absolute<br>Zunahme der Ereignisrate<br>(Gewicht > 120 % über<br>Idealgewicht): 2,7 (12 vs. 9,3);<br>entspricht zusätzlichen mittleren<br>Gewichtszunahme von 4,6 kg<br>über 5 Jahre in der<br>Interventionsgruppe |               |     |             |

## 16.4. Kapitel: Therapie des Typ-1-Diabetes

### 16.4.1. Individueller Insulinbedarf

Für dieses Kapitel wurde eine Primärrecherche durchgeführt.

#### a) aggregierte Evidenz

##### a1) Leitlinien

| Quelle   | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege | Methodische Bewertung |
|--|--|-------------------------------|-----------------|-----------------------|
| CDA 2008<br>[Canadian Diabetes Association 2008 EK IV]       | Keine spezifischen Ausführungen zum individuellen Insulinbedarf identifiziert. |                               |                 |                       |
| ADA 2010<br>[American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV] | Keine spezifischen Ausführungen zum individuellen Insulinbedarf identifiziert. |                               |                 |                       |

##### a2) Systematischer Review, Metaanalyse, HTA

| Studientyp                   | Autoren, Jahr                                 | Untersuchte Studien/ Materialien  | Welche Behandlungen wurden geprüft                   | Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen   | Literaturbelege   | Evidenz-niveau (SIGN) | Evidenz-niveau (DDG) |
|------------------------------|---|---|--|---|---|-----------------------|----------------------|
| <b>systematischer Review</b> | <b>Kobeissy A, Zantout MS, Azar ST., 2008</b> | systematische Recherche in Medline, Embase + Index Medicus Eastern Mediterranean Region 1980- | Insulintherapie während des Fastens im Monat Ramadan | 5 klinische Studien, 4 prospektive Fallserien, 1 prospektive kontrollierte cross over Studie (n=9-61)<br><b>Ergebnisse</b> (sind pro Studie dargestellt), für 1 Studie keine :<br>1. Glargin+Lispro oder Aspart: Dosis reduktion um 28% (p=0,002)<br>2. Ultralente +Humaninsulin (7:3 Ratio der Gesamtdosis) : 13% Dosisreduktion (p<0,001) | 1. Khairallah W, Merheb M, Filti F, Azar S. Ramadan fasting in type-1 diabetics. <i>LMJ</i> . 2008;56:46.<br>2. Kassem HS, Zantout MS, Azar ST. Insulin therapy during Ramadan fast for type 1 diabetes patients. <i>J Endocrinol</i> | 3                     | 3                    |

| Studientyp | Autoren, Jahr | Untersuchte Studien/ Materialien  | Welche Behandlungen wurden geprüft | Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen  | Literaturbelege   | Evidenzniveau (SIGN) | Evidenzniveau (DDG) |
|------------|---------------|---|------------------------------------|--|---|----------------------|---------------------|
|            |               |   |                                    |  |   |                      |                     |
|            |               | 2/2008<br>Klinische Studien +Reviews zum Thema Fasten im Ramadan eingeschlossen |                                    | 3. Jegl. Kombination von Lang- und kruzwirksamen Insulinen<br>Dosisreduktion um 65,7 %<br>4. NPH/Lispro vs. NPH/regular stat. Sign. Niedrigere BG-Werte unter Lispro (p=0,026) und weniger Hypoglykämien (P<0,001)<br><br><b>Cave: Empfehlungen aus diesen Ergebnisse nicht dargestellt, da aus Sicht der Experten nicht klinisch relevant</b> | <i>Invest.</i> 2005;28:802- 805.<br>3. ReiterJ, Wexler ID, Shehadeh N, et al. Type 1 diabetes and prolonged fasting. <i>DiabetMed.</i> 2007;24:436-439.<br>4. Kadiri A, Al-Nakhi A, El-Ghazali S, et al. Treatment of type 1 diabetes with insulin lispro during Ramadan. <i>DiabetesMetab.</i> 2001 ;27:482-486.<br>5. Mucha GT, Merkel S, Thomas W,BantleJP. Fasting and insulin glargine in individuals with type 1 diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 2004;27:1209-1210. |                      |                     |

## b) Einzelstudien

| Artikel (Autor, Jahr)/ Studien-typ                        | Anzahl der Patienten/ Patienten-merkmale | Intervention/ ggf. Nachverfolgung        | Vergleichs-intervention        | Outcomes   | Ergebnisse                                | Evidenzniveau |     | Bemerkungen                |
|---|--|--|--------------------------------|--|---|---------------|-----|----------------------------|
|   |  |  |                                |  |   | SIGN          | DDG |                            |
| DCCT Research Group 1993 [DCCT Research Group 1993 EK Ib] | n = 1.141                                | intensivierte Insulintherapie            | konventionelle Insulintherapie | hier nur betrachtet: individuelle tägl. Insulindosis | 0,4-0,85 IU/kg                            | 1+            | 1b  |                            |
| Grigoryan O.R. et al.,                                    | n=113 , Kontrollgruppe n= 40             | randomisiert zugeteilte Kontrazeption, 3 | 40 Frauen ohne Kontrazeption   | HbA1c-Wert<br>Insulinbedarf                          | <b>HbA1c-Wert n.s.<br/>Insulinbedarf:</b> | 2+            | 2b  | kleine Fallzahl pro Gruppe |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ  | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale   | Intervention/ ggf.<br>Nachverfolgung  | Vergleichs-<br>intervention | Outcomes  | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|--|--|---|-----------------------------|---|---|---------------|-----|---|
|  |  |   |                             |   |   | SIGN          | DDG |   |
| <b>2006</b><br>Fall-<br>Kontroll-<br>Studie  | (50% Frauen mit T1DM<br>– Ergebnisse nur für<br>T1DM dargestellt   | verschiedene<br>Mikropillen (20-30µg<br>Ethinylestradiol EE,<br>2x150µg<br>Desogestrel, 1x75µg<br>Gestoden)<br>2+Intrauterinspirale<br>(IUS) (Kupfer und mit<br>Gestagen)                 |                             |   | Mikropille 30EE/Gestoden: stat. signn.<br>höherer Bedarf nach 12 Mo (=+21,2%<br>p<0,001)<br>Andere Pillen n.s.<br>IUS n.s.  |               |     |   |
| <b>Kerr D. et<br/>al., 2006</b><br>Fallserie   | n= 17 Männer mit<br>T1DM<br>21-46J   | 4 verschiedene<br>Zustände:<br>1. Euglykämie mit<br>Placebo<br>2. Euglykämie mit<br>Alkohol (0,4g/kgl)<br>3. Hypoglykämie<br>(2,8mmol/l) mit<br>Placebo<br>4. Hypoglykämie mit<br>Alkohol | --                          | Messung von<br>Insulinsensitivität<br>und<br>kontra-<br>regulierende<br>Hormone   | <b>1. Insulinsensitivität</b><br>jeweils unter Alkohol Insulinsensitivität<br>herabgesetzt:<br>unter Placebo:171,4ml/h; 112ml/h<br>UnterAlkohol: 150ml/h/91ml/h<br>jeweils p<0,05<br><b>2. kontreregulierende Hormone</b><br>Wachstumshormon: Peak unter Alkohol stat.<br>sign. geringer als unter Placebo (14,3+/-2,9<br>vs 25,9+/- 3,4µg/l p<0,001)<br>Adrenalin, Cortisol, Glucagon , Noradrenalin<br>n.s. | 3             | 3   |   |
| <b>Muis MJ,<br/>2006</b><br>[Muis et al.<br>2006 EK III]<br>Quer-<br>schnitts-<br>studie | n = 416 mit T1 DM von<br>576 angeschriebenen<br>Pat.<br>alle > 18 J, mind. 4 J<br>Diab.<br>mittl. Alter: 43,2 +/-<br>12,5 J<br>mittl. Diab.-dauer: | keine Intervention,<br>sondern Erhebung von<br>klinischen und<br>„Lifestyle“-Parametern<br>zu einem Zeitpunkt   | --                          | Korrelation<br>(linearer<br>Regressionskoeffi-<br>zient) von<br>Insulinbedarf zu<br><ul style="list-style-type: none"><li>HbA1c</li><li>körperlicher<br/>Bewegung</li></ul> | <b>0. Response-Rate:</b><br>72,2 %, keine Unterschiede in<br>Merkmalen zwischen Respondern und<br>Non-Respondern<br><b>1. Positive Korrelation zum<br/>Insulinbedarf</b><br><ul style="list-style-type: none"><li><b>HbA1c</b> : +2,2IU pro % [95 %KI 0,3-4,1]<br/>bei Frauen : +3,4IU pro % [95 %KI 0,9-</li></ul>   | 3             | 3   | in multivariater<br>Analyse statistisch<br>signifikant:<br>Alter, weibl.<br>Geschlecht,<br>Triglyzeride,<br>Gewicht<br>erklären die |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale   | Intervention/ ggf.<br>Nachverfolgung | Vergleichs-<br>intervention | Outcomes  | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen                           |
|---|--|--------------------------------------|-----------------------------|---|--|---------------|-----|---------------------------------------|
|   |  |                                      |                             |   |  | SIGN          | DDG |                                       |
|   | 20,9 +/-11,5 J<br>mittl. HbA1c 7,9 %<br>73 % mit<br>kurzwirksamen<br>Insulinanaloga<br>48 % mit Insulinpumpe |                                      |                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rauchen</li> <li>• Alkohol</li> <li>• BMI</li> <li>• Bauch-umfang</li> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Diabetesdauer</li> </ul> | <p>6,0]<br/>bei Männern: +1,4IU pro % [95 %KI1,3-4,1]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rauchen:</b> +4,0 [95 % KI -0,02-7,9]<br/>p = 0,051</li> <li>• <b>Gewicht:</b> + 0,7 [95 % KI 0,6-0,8] <b>p &lt; 0,05</b></li> <li>• <b>Triglyzeride:</b> +7 IU pro mmol/l [05%KI 4,1-9,9] <b>p &lt; 0,05</b></li> <li>• <b>Medikation:</b> Kalzium Kanal-Blocker<br/>12,7IU [95 % KI 1,9-23,5]<br/>Betablocker<br/>8,3IU [95 % KI -0,03-16,7]</li> <li>• <b>Thiazide</b><br/>10,4IU[95 % KI 2,4-18,3]</li> </ul> <p><b>2. negative Korrelation zum Insulinbedarf</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Alter:</b> -0,4IU pro Jahr [95 % KI -0,5,-0,2]</li> <li>• <b>weibl. Geschlecht:</b><br/>-4,8[95 % KI -8,5;-1,1] p&lt;0,05</li> <li>• <b>HDL:</b> -9,8IU pro mmol/l<br/>[95 % KI -14,5;-5,1]</li> <li>• <b>körperliche Aktivität:</b> -1,7 IU pro Score<br/>Einheit gemessen nach Baecke [95 % KI -3,1; 0,2]</li> <li>• <b>Insulinpumpe:</b> -9,3IU pro Tag<br/>[95 % KI -13;-5,5]</li> </ul> |               |     | Varianz der Insulindosis zu ca. 40 %. |
| Haslacher<br>C. et al.,<br>2007<br>retrospektiv | n = 144, davon 80 mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kre-Clearance <90ml/min)                               | Behandlung mit Analoginsulin         | Behandlung mit Humaninsulin | mittl Insulindosis<br>Abnahme der Insulindosis in Abhängigkeit von  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mittl. Insulindosis</b><br/>Pat. mit Analoginsulin: 0,66+/-0,17 IU/kg<br/>Pat. mit Humaninsulin: 0,6+/-0,23 IU/kg<br/>n.s.<br/>Standardabweichung bei</li> </ul>   | 2-3           | 3   |                                       |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ  | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/ ggf.<br>Nachverfolgung  | Vergleichs-<br>intervention | Outcomes   | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|--|---|---|-----------------------------|--|--|---------------|-----|---|
|  |   |   |                             |  |  | SIGN          | DDG |   |
| e<br>Kohortenstu-<br>die<br>/Querschnitt-<br>studie  | Pat. Mit T1DM<br>von 1/01-6/03 in der<br>Diabetesambulanz<br>Heidelberg und<br>entweder Human- oder<br>Analoginsulin  |   |                             | der Nieren-<br>funktion  | Humaninsulinstat. sign. größer: $p < 0,01$ .<br><b>Abnahme der Insulindosis in<br/>Abhängigkeit von der Nierenfunktion</b><br>Pat. mit Analoginsulin: stat. sign.<br>Korrelation (weniger Insulin, $r = 0,257$ ,<br>$p = 0,026$ ), mittl. Dosis bei mäßiggradiger<br>Nierenfunktion -12%.<br><b>Pat.</b> mit Humaninsulin: breite Streuung,<br>nur tendenzielle Abnahme n.s.   |               |     |   |
| Trout K.K.<br>et al., 2007<br>kleine<br>Fallserie  | n=5<br>Frauen mit T1DM<br>18-45J  | Intravenöser<br>Glukosetoleranztest<br>Follikelphase und in der<br>Lutealphase                        | keine                       | Nü-BZ<br>BG-Werte nach<br>Test<br>Insulin-sensitivität<br>Glucose-<br>Effectiveness  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mittl. Nü-BZ</b><br/>Lutealphase: <math>170 \pm 31,6 \text{ mg/dl}</math><br/>Follikelphase: <math>141 \pm 39,0 \text{ mg/dl}</math> n.s.</li> <li>• <b>BG-Werte</b>: höher in Lutealphase n.s.</li> <li>• <b>Insulinsensitivitätsindex:</b><br/>Lutealphase: <math>0,58 \pm 0,26</math><br/>Follikelphase: <math>0,76 \pm 0,27</math> n.s.</li> <li>• <b>„GlucoseEffectiveness“</b><br/>Lutealphase: <math>0,0009 \pm 0,0004 \text{ min}^{-1}</math><br/>Follikelphase: <math>0,0005 \pm 0,0003 \text{ min}^{-1}</math><br/><math>p &lt; 0,05</math></li> </ul> | 3             | 3   | 3 von 5 Frauen<br>hatten erniedrigte<br>Insulinsensitivität in<br>der Lutealphase.<br>Autorinnen geben<br>weitere kleine<br>Studien mit<br>ebenfalls<br>widersprüchlichen<br>Ergebnissen an |
| Arai K, 2008<br>[Arai et al.<br>2008 EK III]<br>japanische<br>Quer-<br>schnitts-<br>studie | n = 1.486<br>n = 645 Männer<br>16-90 J<br>n = 401 : Subgruppe<br>bei ED < 20 J, separate<br>Analyse als "early onset<br>group"<br>Pat. mit T2DM<br>ausgeschlossen | keine Intervention,<br>sondern Erhebung<br>klinischer Parameter<br>und Laborparameter im<br>Jahr 2005 | --                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz von<br/>Übergewicht/A<br/>dipositas<br/>Assoziation<br/>zwischen BMI,<br/>bzw. HbA1c und<br/>täglicher<br/>Insulindosis (IU<br/>Insulin pro kg<br/>Körpergewicht),<br/>Lipidprofil (HDL;</li> </ul> | <b>1. Prävalenz von<br/>Übergewicht/Adipositas</b><br>(Übergewicht = $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$<br>Adipositas = $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )<br>15,7 % mit $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$<br>2 % mit $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$<br>Untergruppe „early onset“:<br>17,5 % mit Übergewicht,<br>2 % adipös   | 3             | 3   |   |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale | Intervention/ ggf.<br>Nachverfolgung | Vergleichs-<br>intervention | Outcomes   | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|---|--|--------------------------------------|-----------------------------|--|--|---------------|-----|-------------|
|   |  |                                      |                             |  |  | SIGN          | DDG |             |
|   |  |                                      |                             | LDL, Cholesterin) und RR<br>gesamt und bei Patienten mit „early onset diabetes“ <ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse von Korrelationen der beschriebenen Parameter anhand linearer Regression</li> </ul> | <b>2. Assoziation zwischen BMI bzw. HbA1c, und täglicher Insulindosis, Lipidprofil und RR gesamt</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mittl. HbA1c stat. signifikant höher bei BMI 23-25kg/m<sup>2</sup> als bei BMI &lt; 23 kg/m<sup>2</sup></li> <li>mittl. tägl. Insulindosis, Syst. RR, Gesamtcholesterin und Triglyzeride stat. sign. höher bei BMI &gt; 23 kg/m<sup>2</sup> als bei BMI &lt; 23 kg/m<sup>2</sup></li> <li>mittl. HDL stat. sign. niedriger, diast. RR sign. höher bei BMI &gt;25kg/m<sup>2</sup> als bei BMI &lt; 23 kg/m<sup>2</sup></li> </ul> <b>3. Assoziation zwischen BMI bzw. HbA1c, und täglicher Insulindosis, Lipidprofil und RR „early onset group“</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Triglyzeride stat. sign. höher für BMI &gt; 27 kg/m<sup>2</sup></li> <li>mittl. Gesamtcholesterin und mittl. syst. RR stat. sign. höher für BMI &gt; 25 kg/m<sup>2</sup> als für BMI &gt; 23 kg/m<sup>2</sup></li> </ul> <b>4. Stat. sign. Korrelationen</b><br>positive Korrelation von täglicher Insulindosis zu HbA1c |               |     |             |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ   | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/ ggf.<br>Nachverfolgung  | Vergleichs-<br>intervention | Outcomes  | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen     |
|---|---|---|-----------------------------|---|---|---------------|-----|-----------------|
|   |   |   |                             |   |   | SIGN          | DDG |                 |
| Ebelt U.<br>Hahner S.<br>Alloio B.<br>2009<br>retrospek-<br>tive Fall-<br>Kontroll-<br>Studie | n = 10<br>Frauen mit primärer<br>Nebennierenrindeninsuf-<br>fizienz (NNRI) von im<br>Mittel 9J und T1DM | retrospektiver Vergleich<br>von glykämischer<br>Kontrolle und<br>Insulinbedarf<br><br><b>Nachverfolgung:</b> 3 Mo | -                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c-Wert</li> <li>Tgl. basaler<br/>Insulinbedarf</li> <li>Tgl. ges.<br/>Insulinbedarf</li> </ul> | <b>1. HbA1c-Wert:</b> n.s.<br><b>2. tgl. basaler Insulinbedarf:</b><br>Frauen mit NNRI: 22,0 IU/Tag +/-11,6<br>Kontrollen: 18,4IU/Tag+/-8,3<br><b>3. tgl. gesamter Insulinbedarf</b><br>Frauen mit NNRI: 44,5 IU/Tag+/-20,5<br>Kontrollen: 35,7IU/Tag +/-13,2 | 2-3           | 2b  | kleine Fallzahl |

## 16.4.2. Therapiestrategie

Zu Kapitel 4.1.3

Für dieses Kapitel wurde eine Primärrecherche zu „konventioneller versus intensiver Therapie“ (ab 2006) durchgeführt.

### a) aggregierte Evidenz

#### a1) Leitlinien

| Quelle   | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege  | Methodische Bewertung  |
|--|--|-------------------------------|--|--|
| CDA 2008<br>[Canadian Diabetes Association 2008 EK IV] | Empfehlung:<br>To achieve glycemic targets in adults with type 1 diabetes, multiple daily insulin injections (prandial [bolus] and basal insulin) or the use of CSII as part of an intensive diabetes management regimen is the treatment of choice. | LoE 1A<br>GoR A               | The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-986. | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI als methodisch hochwertig zu bewerten.<br>Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |

| Quelle  | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege  | Methodische Bewertung   |
|---|--|-------------------------------|--|---|
| ADA 2010 [American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV] | Text:<br>DCCT clearly showed that intensive insulin therapy (three or more injections per day of insulin or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII, or insulin pump therapy) was a key part of improved glycemia and better outcomes.  | LoE n.a.<br>GoR n.a.          | 45. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-986.  | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI von geringer methodischer Qualität. U.a. fehlen Angaben zur Literaturrecherche,  |
|   | Therefore, recommended therapy for type 1 diabetes consists of the following components:<br>1) use of multiple dose insulin injections (3–4 injections per day of basal and prandial insulin) or CSII therapy;<br>2) matching of prandial insulin to carbohydrate intake, premeal blood glucose, and anticipated activity; and 3) for any patients (especially if hypoglycaemia is a problem), use of insulin analogs.<br><br>There are excellent reviews available that guide the initiation and management of insulin therapy to achieve desired glycemic goals. | LoE n.a.<br>GoR n.a.          | 3. American Diabetes Association. Intensive Diabetes Management. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2009<br><br>63. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560–2572<br><br>65. Stettler C, Allemann S, Ju" ni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Kra"henbu" hl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2006;152:27–38 | Studienbewertung und zur Methodik der Erstellung der Empfehlungen.<br><br>Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |
|   | SMBG should be carried out three or more times daily for patients using multiple insulin injections or insulin pump therapy.   | LoE n.a.<br>GoR A             |  |   |

## a2) Systematischer Review, Metaanalyse, HTA

| Studientyp                           | Autoren, Jahr  | Untersuchte Studien/ Materialien   | Welche Behandlungen wurden geprüft  | Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen  | Literaturbelege   | Evidenz-niveau (SIGN) | Evidenz-niveau (DDG) |
|--------------------------------------|--|--|---|--|---|-----------------------|----------------------|
| systematischer Review / Meta-analyse | Stettler, C. et al., 2006 [Stettler et al. 2006 EK Ia] | Syst. Recherche in MEDlin, Embase und Cochrane, nur RCTS zu T1DM und D2DM<br>Suchzeitraum nicht angegeben. | Vgl. konventionelle zu intensivierter Therapie in Bezug auf makrovaskuläre Komplikationen (kardiale, peripher vaskuläre und Schlaganfall) | <p>Alle Ergebnisse nur für T1DM dargestellt</p> <p><b>1. Studiengüte:</b> nur RCTs, Follow up mind. 2J. (med. 2-8J), 6 Studien mit 8 Vergleichen eingeschlossen, in 4/6 Allocation concealment gut, in 4/6 verblindete Ereignisbeurteilung unklar. Für 3/6 Studien Intention-to-treat-Analyse. Drop out 5,4%-13,6%.</p> <p><b>2. Ergebnisse :</b><br/>Daten von 1800 Pat. für T1DM, insgesamt n=134 makrovaskuläre Ereignisse ;<br/>HbA1c-Werte in den Gruppen bei intensivierter Therapie zwischen 0,5% und 1,9% besser (Median 1,15%)</p> <p><b>Inzidenz-Raten-Ratio:</b><br/>0,38 [95%KI 0,26-0,56] zugunsten des intensiviert behandelten Typ 1 Diabetes im Vergleich zu konventionell behandeltem Diabetes.<br/>bei konventionell behandeltem Diabetes Ereignisrate zwischen 0,6/100 Personenjahren und 4,7 pro 100 Personenjahren.<br/>Mit einem Wert von 1/100 Personenjahren wurde eine</p> <p><b>Number needed to treat von n=16</b> Personen errechnet, die 10 Jahre behandelt werden müssen, damit 1 makrovaskuläres Ereignis verhindert werden kann.</p> | <p>1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993;329:977 - 86.</p> <p>2. Feldt-Rasmussen B, et al. Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 (insulindependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. Diabetologia 1991;34:164 -70.</p> <p>3. Reichard P, Pihl M. Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. Diabetes 1994;43: 313-7.</p> <p>4. Verrillo A, et al. Long-term correction of hyperglycemia and progression of retinopathy in insulin dependent diabetes. A five-year randomized prospective study. Diabetes Res 1988;8:71-6.</p> <p>5. Holman RR et al. Prevention of deterioration of renal and sensory-nerve function by more intensive management of insulin-dependent diabetic patients. A two-year randomised prospective study. Lancet 1983;1:204-8.</p> <p>6. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. BMJ 1995;311:973- 7.</p> | 1+                    | la                   |

## b) Einzelstudien

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ   | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/<br>ggf. Nachverfolgung  | Vergleichsin-<br>ter-vention | Outcomes  | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|---|---|---|------------------------------|---|---|---------------|-----|--|
|   |   |   |                              |   |   | SIGN          | DDG |  |
| <b>Pop-Busui R. et al., 2009 [Pop-Busui et al. 2009 EK IIb]</b><br>EDIC-<br>Auswertung nach 13/14 J | n = 1.226 von ursprünglich<br>n = 1.441 aus DCCT (85 %)   | Messung der kardialen autonomen Nervenfunktion bei im DCCT mit intensivierter Therapie behandelter Patienten mit R-R-Variation zwischen Atmung, Valsalva-Ratio, autonome Symptome u.a.)<br>13 Jahre nach Abschluss des DCCT | --                           | <b>1. handensein autonomer kardialer Neuropathie</b>  | <b>1. Prävalenz von kardialer autonomer Neuropathie</b><br>a. bei Pat. mit intensivierter Therapie während des DCCT<br>28,9 %<br>b. bei Patienten mit konventioneller Therapie während des DCCT<br>35,3 % p=0,018<br>relative Risikoreduktion 31 %  | 2+            | 2b  | Auswertung nur an 85 % der Patienten   |
| <b>Lachin MJ, 2008 [Lachin et al. 2008 EK III]</b><br>Reauswertung der DCC-Studie/RCT               | n = 1.441 Pat. mit Typ1 DM randomisiert:<br>711 = intensivierte Therapie<br>730 = konventionelle Therapie | retrospektive statistische Auswertung des DCC-Trials in Bezug auf Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen in Abhängigkeit vom HbA1c  | --                           | <b>Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen konventionelle versus intensivierte Therapie stratifiziert nach HbA1c</b> | <b>1. mittl. HbA1c</b><br>konventionelle Therapie: 9,1 %<br>31% HbA1c 8,5-9,49 %<br>8% HbA1c 6,5-7,49 %<br>intensivierte Therapie: 7,2 % (p < 0,001)<br>5 % HbA1c 8,5-9,49 %<br>50 % HbA1c 6,5%-7,49 %<br><b>2. Risiko für Retinopathie (und andere diabetesbedingte mikrovaskuläre Komplikationen)</b><br>Reanalyse der DCCT-Ergebnisse zeigt Abhängigkeit des Risikos fast ausschließlich durch HbA1c bedingt. Subgruppenanalyse mit gleichem HbA1c-Range konventionell versus intensiviert zeigt nach Korrektur der Gruppenmerkmale das gleiche Risiko für Retinopathie! | 1+            | 1b  | Evidenzbewertung bezieht sich auf das Studiendesign der DCC-Studie. Die erneute statistische Analyse erfolgte retrospektiv |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ  | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale   | Intervention/<br>ggf. Nachverfolgung   | Vergleichsin-<br>ter-vention      | Outcomes  | Ergebnisse  | Evidenzniveau |        | Bemerkungen  |
|--|--|--|-----------------------------------|---|---|---------------|--------|--|
|  |  |  |                                   |   |   | SIGN          | DDG    |  |
| <b>de Boer I, 2008 [de Boer et al. 2008 EK Ib und EK IIa]</b><br>Auswertung der DCC-Studie und der nachfolgenden EDIC-Studie | n = 1.441 Pat. mit Typ1 DM<br>randomisiert über 6 Jahre:<br>711 = intensivierte Therapie<br>730 = konventionelle Therapie<br>danach Weiterbeobachtung der gesamten Kohorte (EDIC-Studie) | 1. DCC-Studie (mittl. Nachbeobachtung 6,5 J):<br>intensivierte Therapie (mind. 3 Inj. Pro Tag oder Insulinpumpe)<br><br>2. EDIC-Studie<br>96,3 % aus dem DCC-Studie wurden nachbeobachtet (mediane Studiendauer ab Start DCC: 15,8 J)<br>keine Vergleichsintervention, fast 100 % jetzt intensivierte Therapie | konventionelle Therapie<br><br>-- | Auswertung bezüglich des Risikos für Hypertonie<br>1. während der DCC-Studie<br>2. während der nachfolgenden EDIC-Studie<br><br>Definition Hypertonie:<br>RR $\geq$ 140/90 bei 2xlgiger Messung | <b>0. glykämische Kontrolle (mittl. HbA1c )</b><br>a) DCC-Studie<br>konventionelle Therapie: 9,1 %<br>31 % HbA1c 8,5-9,49 %<br>8 % HbA1c 6,5-7,49 %<br>intensivierte Therapie: 7,2% (p<0,001)<br>5 % HbA1c 8,5-9,49%<br>50 % HbA1c 6,5 -7,49 %<br>b) EDIC-Studie: keine stat. signifikante Differenz<br><br><b>1. Risiko f. Hypertonie: DCC-Studie</b><br>keine statistisch signifikante Differenz in der Inzidenz zwischen den Gruppen intensiviert und konventionelle Therapie<br><br><b>2. Risiko f. Hypertonie: EDIC-Studie</b><br>nur EDIC-Nachbeobachtung: Risiko für DCC-intensivierte Gruppe -24 %<br>HR 0,76 [95 % KI 0,64-0,92].<br>DCC+EDIC: -20 % Risikoreduktion<br>HR 0,8 [95 % KI 0,69-0,94] p = 0,006<br>Weitere unabhängige Risikofaktoren in der multivariaten Analyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• höherer HbA1c zu Studienbeginn</li> <li>• männliches Alter</li> <li>• positive Familienanamnese für Bluthochdruck</li> <li>• höhere Albuminexkretionsrate zu Beginn</li> </ul> | 1+, 2+        | 1b -2a | getrennte Auswertungen für DCC-Studie und EDIC, deshalb 2 Evidenzbewertungen |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ       | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/<br>ggf. Nachverfolgung  | Vergleichsin-<br>ter-vention      | Outcomes  | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen                                       |
|---|---|---|-----------------------------------|---|--|---------------|-----|---|
|   |   |   |                                   |   |  | SIGN          | DDG |   |
| <b>Cleary PA, 2006</b><br>[Cleary et al. 2006 EK III] | n = 1.441 Pat. mit Typ1 DM<br>randomisiert über 6 Jahre:<br>711 = intensivierete Therapie<br>730 = konventionelle Therapie<br>danach Weiterbeobachtung der gesamten Kohorte (EDIC-Studie) | <b>Intervention Diabetestherapie:</b><br>1. DCC-Studie (mittl. Nachbeobachtung 6,5 J): intensivierete Therapie (mind. 3 Inj. Pro Tag oder Insulinpumpe)<br>2. EDIC-Studie<br>96,3 % aus dem DCC-Studie wurden nachbeobachtet ( mediane Studiendauer ab Start DCC: 15,8 J)<br>keine Vergleichsintervention, fast 100 % jetzt intensivierete Therapie<br><b>Intervention der aktuellen Studie:</b><br>Computertomographie der Brust mit C150 cardiac-gated electron beam CT Scanner , Lightspeed u. a. spezifische Scanner. | konventionelle Therapie<br><br>-- | Auswertung bezüglich des Risikos von Koronararterienverkalkungen gemessen mit Computertomographie 7-9 J Jahre nach Beendigung der DCC-Studie)<br>gemessen in AGAtston Units | <b>0. Drop out: 14 %</b><br>Untersuchung an 1205/1441 Rand. Pat.<br><b>1. glykämische Kontrolle der untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung</b><br>Gruppe der ehemals intensiviert randomisierten mit niedr. HbA1C 8,0 vs 8,2 % p < 0,01.<br><b>2. Risiko koronare Arterienverkalkung &gt;0 Agastston Units</b><br>a) für primäre Kohorte ohne mikrovaskuläre Komplikationen (bis zu 5 J Diabetesdauer)<br>RR koronare Arterienverkalkung konventionelle Therapie vs intensivierete Therapie 1,59 [95 % KI 1,06-2,39] p = 0,024<br>b) für sekundäre Kohorte bis zu 15J Diabetesdauer : kein Effekt<br><b>3. Risiko koronare Arterienverkalkung &gt; 200 Agastston Units</b><br>(für beide Kohorten)<br>OR 1,65 [95 % KI 1,06-2,58] p=0,026 | 3             | 3   | Auswertung 7-9 Jahre nach Ende der Randomisierung |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ   | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/<br>ggf. Nachverfolgung  | Vergleichsin-<br>ter-vention          | Outcomes                          | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|---|---|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---|---------------|-----|-------------|
|   |   |   |                                       |                                   |   | SIGN          | DDG |             |
|   |   |   |                                       |                                   | <p><b>5. Unabhängige weitere Faktoren:</b><br/>(multivariate Analyse)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• erhöhter Taillen-zu-Hüften-Umfang</li> <li>• Rauchen</li> </ul> <p><b>4. Sensitivität und Spezifität von im CT mittels Agastston-Units gemessener Arterienverkalkung für kardiovaskuläre Ereignisse:</b></p> <p>a) &gt; 0 Agastston<br/>Sensitivität: 72,7 %<br/>Spezifität 70,5 %<br/>(keine KI angegeben)</p> <p>b) &gt; 200 Agastston<br/>Sensitivität: 47,7 %<br/>Spezifität: 93 %</p> |               |     |             |
| <p><b>Nathan DM, 2005</b><br/>[Nathan et al. 2005 EK IIb]</p> <p>RCT (DCC-Studie) und Nachbeobachtung<br/>EDIC-Studie</p> | <p>Pat aus DCCT/EDIC-Trial ohne erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Studienbeginn<br/>DCCT:<br/>Beide Arme ohne sign. Unterschiede in Pat. merkmalen<br/>Alter 13-40<br/>Ende DCCT: (mittl Follow up 6,5 J):</p> | <p>1. DCC-Studie intensiviert (mind. 3 Inj. pro Tag)<br/>Während DCCT (RCT-Dauer im Mittel 6,5 J.)<br/>2. EDIC keine stat. sign. Unterschied in Insulintherapie in beiden Gruppen, da Therapie frei wählbar<br/>Nachbeobachtung :<br/>Mind 11 Jahre, im Mittel 17</p> | <p>konventionelle Insulintherapie</p> | <p>kardiovaskuläre Ereignisse</p> | <p><b>0. Drop out 8,2%</b><br/><b>1. Kardiovaskuläre Ereignisse:</b><br/>MDI: 46 Ereignisse bei 31 Pat.<br/>Konv. Therapie: 98 Ereignisse bei 42 Pat.<br/><br/>Relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse insgesamt um 42 % [95 % KI 9-63] p = 0.02 unter MDI<br/>Relative Risikoreduktion für Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod aufgrund kardiovaskulärer Erkrankung 57 %</p>  | 2+            | 2b  |             |

| Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp   | Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale   | Intervention/ ggf. Nachverfolgung   | Vergleichsintervention         | Outcomes  | Ergebnisse   | Evidenzniveau |            | Bemerkungen                                    |
|---|---|---|--------------------------------|---|--|---------------|------------|--|
|   |   |   |                                |   |  | SIGN          | DDG        |  |
|   | Kontrollgruppe mit sign. höherem HbA1c und sign. höherer Mikroalbuminurie/Albuminurie | Jahre; Auswertung 2/2005  |                                |   | <p>[95 % KI 12-79] p = 0.02 unter MDI</p> <p><b>2. Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse:</b></p> <p>Mikroalbuminurie/Albuminurie weiterhin sign. höher in ehemaliger Kontrollgruppe</p> <p>Serumkreatinin &gt;2md/dl ebenfalls sign. höher in Kontrollgruppe (0/versus 2 %)</p> <p>RR: n.s.</p> <p>BMI: n.s.</p> <p>Lipide: HDL/LDL n.s.</p> <p>Rauchen: n.s.</p> <p><b>3. glykämische Kontrolle:</b></p> <p>HbA1c n.s.</p>     |               |            |  |
| <b>White NH, 2008</b> [White et al. 2008 EK III] RCT-Langzeitauswertung (EDIC-Studie nach DCCT) | n = 1.211 von ursprünglich 1.411 Pat. mit Typ-1-Diabetes<br>Alter: 13–39 J            | <p><b>1. DCC-Studie intensiviert (mind. 3 Inj. pro Tag)</b></p> <p><b>Während DCCT ( RCT-Dauer im Mittel 6,5J.)</b></p> <p><b>2. EDIC keine stat. sign. Unterschied in Insulintherapie in beiden Gruppen, da Therapie frei wählbar</b></p> <p><b>Nachbeobachtung :</b></p> <p>10 J nach Beendigung des RCTs</p> | konventionelle Insulintherapie | HbA1c <ul style="list-style-type: none"> <li>Retinopathie (hazard risk reduction, Prävalenz Progression)</li> </ul> | <p><b>HbA1c: n. s. zwischen den ehemaligen RCT-Armen</b></p> <p><u>U</u>ntensivierte Insulintherapie:<br/>HbA1cWert: 7,98 %</p> <p><u>K</u>onventionelle Insulintherapie:<br/>HbA1cWert: 8,07 %</p> <p>p = 0,20,</p> <p><b>Retinopathie</b></p> <p>Gruppe mit intensivierter Insulintherapie im DCCT:</p> <p>Risikoreduktion Retinopathieprogression 53 %</p> <p>Risikoreduktion für Auftreten proliferativer Retinopathie: 56 % (im</p> | <b>2+</b>     | <b>IIb</b> | <b>Auswertung 10 J nach Beendigung des RCT</b> |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale | Intervention/<br>ggf. Nachverfolgung | Vergleichsin-<br>ter-vention | Outcomes | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|---|--|--------------------------------------|------------------------------|----------|---|---------------|-----|-------------|
|   |  |                                      |                              |          |   | SIGN          | DDG |             |
|   |  |                                      |                              |          | <p>Vergleich zu ehemaliger konventioneller Gruppe mit konventioneller Insulintherapie)</p> <p>Prävalenz von Retinopathie nach 10 J geringer (28,5 % ohne Retinopathie versus 17,5 % in der Gruppe mit konventioneller Therapie<br/>p &lt; 0,01</p> <p><b>Progressionsraten der Retinopathie</b></p> <p>Gruppe mit intensivierter Insulintherapie im DCCT: 35,8 %</p> <p>Gruppe mit konventionelle Insulintherapie im DCCT: 60,6 %</p> |               |     |             |

### 16.4.3. Insulinpumpe/Kontinuierliche subkutane Insulininjektion(CSII)

Zu Kapitel 4.1.3.1

Für dieses Thema wurde eine Primärrecherche ab 2006 durchgeführt. Eine weitere Studie wurde nach Abschluß der systematischen Recherche veröffentlicht und durch Handsuche identifiziert [Bergenstal et al. 2010 EK Ib].

#### a) aggregierte Evidenz

##### a1) Leitlinien

| Quelle   | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege  | Methodische Bewertung  |
|--|--|-------------------------------|--|--|
| CDA 2008<br>[Canadian Diabetes Association 2008 EK IV] | Hintergrundtext:<br>CSII therapy is a safe and effective method of intensive insulin therapy for selected patients and may provide some advantages over other methods of intensive therapy, particularly in individuals with higher baseline glycated hemoglobin (A1C) |                               | <ol style="list-style-type: none"> <li>Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMJ</i>. 2002;324:705.</li> <li>Tsui E, Barnie A, Ross S, et al. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. <i>Diabetes Care</i>. 2001;24:1722-1727.</li> <li>DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, et al; Dutch Insulin Pump Study Group. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. <i>Diabetes Care</i>. 2002;25:2074-2080.</li> <li>Hirsch IB, Bode BW, Garg S, et al; Insulin Aspart CSII/MDI Comparison Study Group. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. <i>Diabetes Care</i>. 2005;28:533-538.</li> <li>Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c.</li> </ol> | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI als methodisch hochwertig zu bewerten.<br>Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |

| Quelle  | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege   | Methodische Bewertung   |
|---|--|-------------------------------|---|---|
|   |  |                               | <i>Diabetes Care</i> . 2004;27:2590-2596.   |   |
|   | In patients using CSII, insulin aspart and lispro have been shown to be superior to regular insulin by improving postprandial glycemic control and reducing hypoglycemia.  |                               | 29. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, et al. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. <i>Diabetes</i> . 1997; 46:440-443.<br>30. Bode B, Weinstein R, Bell D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2002;25:439-444.<br>31. Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. <i>Diabetes Metab Res Rev</i> . 2004;20:178-188.<br>32. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. <i>Diabetologia</i> . 2004;47:1895-1905. |   |
|   | Empfehlung:<br>To achieve glycemic targets in adults with type 1 diabetes, multiple daily insulin injections (prandial [bolus] and basal insulin) or the use of CSII as part of an intensive diabetes management regimen is the treatment of choice.   | <b>Loe1A<br/>GoR A</b>        | 6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. <i>N Engl J Med</i> . 1993;329:977-986.   |   |
| ADA 2010 [American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV] | Hintergrundtext<br>The DCCT clearly showed that intensive insulin therapy (three or more injections per day of insulin or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII, or insulin pump therapy) was a key part of improved glycemia and better outcomes.<br><b>Keine Empfehlung zu CSII</b> | <b>n.a.</b>                   | 45. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. <i>N Engl J Med</i> 329:977-986, 1993  | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI von geringer methodischer Qualität. U.a. fehlen Angaben zur Literaturrecherche, Studienbewertung und zur Methodik der Erstellung der Empfehlungen. Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |

## a2) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA):

| Studientyp            | Autoren, Jahr                                | Untersuchte Studien/ Materialien  | Welche Behandlungen wurden geprüft | Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen  | Literaturbelege   | Evidenz-niveau (SIGN) | Evidenz-niveau (DDG) |
|-----------------------|--|---|------------------------------------|--|---|-----------------------|----------------------|
| systematischer Review | Barnard KD, 2007 [Barnard et al. 2007 EK Ia] | systematische Recherche bis Juli 2005 in MEDLINE, PsychINFO, Cinahl, Embase Diabetes UK Website Cochrane Library, Web of Science NICE Guidelines Suchworte angegeben – sehr spezifische Suche zusätzlich Befragung von europäischen und amerikanischen Experten | Lebensqualität unter CSII          | <p><b>0. Charakteristik eingeschlossener Studien</b></p> <p>von 84 Treffern wurden 17 Studien mit Angaben zur Lebensqualität bei Typ1 Diabetes unabhängig von Alter oder glykämischer Kontrolle eingeschlossen.</p> <p>10 Studien mit Erwachsenen (Ergebnisse mit Kindern nicht dargestellt).</p> <p>Studiendesign der Erwachsenenstudien:</p> <p>3 Retrospektive Fallserie /Querschnittstudie</p> <p>3 Prä-/Post-Vergleich</p> <p>2 kontrollierte Studien</p> <p>2 RCT</p> <p><b>1. Ergebnisse aus nicht kontrollierten Beobachtungsstudien:</b></p> <p>v.a. DQOL verwendet, gemischte Ergebnisse</p> <p><b>2. Ergebnisse aus kontrollierten Studien</b></p> <p>mit validierten Instrumenten keine stat. sign. Ergebnisse, mit ITR-QOL – nicht validiert – bessere Ergebnisse für CSII</p> <p><b>3. Ergebnisse aus RCT</b></p> <p>Tsui et al mit DQOL keine stat. sign. Unterschiede</p> <p>De Vries et al mit SF36 in general health and mental health jew. stat. sign. Verbesserung mit CSII im Vergleich zu MDI bei hoher Drop out Rate</p> <p><b>Fazit der Autoren:</b></p> <p>Keine valide Aussage möglich, da meist methodisch schwache Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen</p> | <p><b>Studien mit Erwachsenen:</b></p> <p>(Bruttomesso et al., 2002 kein Alter angegeben)</p> <p>Chantelau et al., 1997</p> <p>De Vries et al., 2002</p> <p>Hoogma et al., 2004</p> <p>Kamoi et al., 2004</p> <p>Lewis et al., 1988</p> <p>Linkeschova et al., 2002</p> <p>Peyrot et Rubin, 2005</p> <p>Rodrigues et al., 2005</p> <p>Tsui et al., 2001</p> <p><b>Studien mit Kindern</b></p> <p>Boland et al., 1999</p> <p>Fox et al., 2005</p> <p>Litton et al., 2002</p> <p>McMehon et al., 2005</p> <p>Mednick et al., 2004</p> <p>Weintrob et al., 2003</p> <p>Wilson et al., 2005</p> | 1-2-                  | 1a-2                 |

| Studientyp   | Autoren, Jahr  | Untersuchte Studien/ Materialien   | Welche Behandlungen wurden geprüft                       | Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen  | Literaturbelege   | Evidenz-niveau (SIGN) | Evidenz-niveau (DDG) |
|--------------|--|--|--|--|---|-----------------------|----------------------|
| Meta-analyse | Fatou-rechi MM, 2009 [Fatourech i et al. 2009 EK la] | Systematische Recherche in Medline, Embase und Cochrane's CENTRAL<br>2002-17.3.2008<br>„using terms that referred to both insulin and RCTs“<br>und Handsuche sowie persönlicher Kontakt zu Autoren | CSII versus MDI in Bezug auf Auftreten von Hypoglykämien | <p><b>0. Charakteristik eingeschlossener Studien:</b><br/>15 RCTs, davon 13 zu Typ1 Diabetes<br/>13x Support für Pumpe oder Finanzen von Insulin- oder Pumpenherstellern<br/>Studienqualität: substantieller Verlust von Patienten im Follow up, insgesamt wurde die Studienqualität als mäßig eingeschätzt.<br/>Hauptlimitationen lt Autoren: wenig Evidenz von Patienten mit hohem Risiko für Hypoglykämie (rez. schwere Hypoglykämie in der Anamnese oder eingeschränkter Hypoglykämie-Wahrnehmung)</p> <p><b>1. Definition Hypoglykämie</b><br/>wurde jeweils von den Autoren übernommen<br/>Falls mehrere möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• milde Hypoglykämie:<br/>&lt; 60 mg/dl oder keine Fremdhilfe erforderlich</li> </ul> <p><b>2. Metaanalyse glykämische Kontrolle</b><br/>CSII -0.2 % [95 % KI 0.1;0.3]<br/>konsistent auch für Subgruppenanalysen</p> <p><b>3. Metaanalyse Hypoglykämie</b></p> <p><b>a. schwere Hypoglykämie</b><br/>keine stat. sign. Differenz zwischen CSII und MDI,<br/>Punktschätzer mehr bei CSII (OR 0.48 [95 % KI 0.23;1.00]<br/>Art des eingesetzten Insulins hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis</p> <p><b>b. nächtliche Hypoglykämie</b><br/>keine stat. sign. Diff.<br/>Art des eingesetzten Insulins hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis</p> <p><b>c. Milde Hypoglykämie</b><br/>cross-over-Studien: nicht stat. sign. Differenz zugunsten von CSII - 0.08 [- 0,21; 0,06]</p> | <p><b>Studien mit Erwachsenen:</b><br/>Bruttomesso D. et al., 2008<br/>Doyle E.A. et al., 2004<br/>Hirsch I.B. et al., 2005<br/>Hoogma R.P. 2006<br/>Lepore G et al., 2003<br/>Pozzili P. et al., 2003<br/>Thomas R.M. et al., 2007</p> <p><b>Studien mit Kindern und oder Adoleszenten</b><br/>Cohen D et al., 2003<br/>DiMeglio I.A. et al., 2004,<br/>Fox I.A. et. al, 2005<br/>Opiari –Arrigan L. Et al., 2007<br/>Weintrob N et al., 2003<br/>Weintrob N et al., 2004<br/>Wilson DM et al., 2005<br/>Studien zu Typ 2 Diabetes<br/>Raskin P. et al., 2003<br/>Herman W.H. et al., 2005</p> | 1-                    | la                   |

| Studientyp          | Autoren, Jahr                                  | Untersuchte Studien/ Materialien  | Welche Behandlungen wurden geprüft                                    | Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen   | Literaturbelege   | Evidenz-niveau (SIGN) | Evidenz-niveau (DDG) |
|---------------------|--|---|---|---|---|-----------------------|----------------------|
|                     |  |   |   | parallel-Studien nur 1 mit Erwachsenen, 2 mit Kindern, deshalb gepoolte Ergebnisse nicht aufgeführt.<br>Studie mit Erwachsenen zeigt Trend (n. stat. sign.) für weniger milde Hypoglykämien unter MDI.  |   |                       |                      |
| <b>Meta-analyse</b> | Jeitler K, 2008<br>[Jeitler et al. 2008 EK Ia] | systematische Recherche von RCTs in den Datenbanken Medline, Embase und Central bis 5.3.2007<br>Suchworte:<br>csii, continuous subcutaneous insulin, insulin pump, insulin infusion systems<br>zusätzlich Handsuche | CSII versus MDI in Bezug auf glykämische Kontrolle und adverse Effekt | <b>0. Charakteristik eingeschlossener Studien :</b><br>17 RCTs, publiziert von 1982-2006 (insgesamt n = 908)<br>Studiendauer 5 Wochen-2Jahre, nur Erwachsene berücksichtigt<br>7 Parallel-Studien, 10 Cross-over-design<br>12x Verwendung von Human- oder Schweineinsulin<br>5x Verwendung von Insulinanaloga<br>Methodische Qualität der Studien:<br>15x mit hohem Risiko für Bias<br>2x mit moderatem Risiko für Bias<br><b>Befunde:</b><br><b>1. glykämische Kontrolle (stand. mittl. Diff.)</b><br><b>1a glykolisiertes Hämoglobin ges.</b><br>(12 v. 17 Studien)<br>CSII : -0,6 [95 % KI-0.87 ; -0.22] im Vgl. zu MDI<br>subst. Heterogenität I <sup>2</sup> 75 %<br><b>1b HbA1c</b><br>(6 Studien)<br>CSII : -0,4 [95 % KI-0.65 ; -0.20] I <sup>2</sup> 72% im Vgl. zu MDI<br><b>1c in Abhängigkeit von Studiendauer</b><br>> 6 Monate (7 Studien)<br>CSII : -0,7 [95 % KI-1.24 ; -0.19] I <sup>2</sup> 82 % im Vgl. zu MDI<br><b>1d in Abhängigkeit vom Jahr der Publikation</b> | Bak et al., 1987<br>Berg et al., 1998<br>Chisaaon et al., 1984<br>Ciavarella et al., 1985<br>DeVries et al., 2002<br>Hanaire-Broutin et al., 2000<br>Hirsch IB et al., 2005<br>Home et al., 1982<br>Hoogma et al., 2006<br>Nosadini et al., 1988<br>Sauerbrey et al., 1988<br>Schiffrin et al., 1989<br>Schmitz et al., 1989<br>Schottenfeld-Naor et al., 1985<br>Tsui et al., 2001<br>Ziegler et al., 1990<br>Oslo Study 1985-88 | 1-                    | la                   |

| Studientyp | Autoren, Jahr | Untersuchte Studien/ Materialien | Welche Behandlungen wurden geprüft | Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen   | Literaturbelege | Evidenz-niveau (SIGN) | Evidenz-niveau (DDG) |
|------------|---------------|----------------------------------|------------------------------------|---|-----------------|-----------------------|----------------------|
|            |               |                                  |                                    | <p>ab 2000 (5 Studien)<br/>           CSII : -0,4 [95 % KI-0.6 ; -0.14] I<sup>2</sup> 68 % im Vgl. zu MDI</p> <p><b>2. Gesamtinsulinbedarf</b><br/>           (14 Studien, 3x k.A.)<br/>           12/14 zeigten niedrigeren Insulinbedarf mit CSII<br/>           7x stat. sign.</p> <p><b>3. Hypoglykämie</b><br/>           Divergenz in Definitionen von Hypoglykämie</p> <p><b>3a. schwere Hypoglykämie</b><br/>           (13 Studien, 4 x k.A.)<br/>           3x keine schwere Hypoglykämie<br/>           Insgesamt Anteil Pat. mit schweren hypoglykämischen Episoden:<br/>           CSII: 0-0,13<br/>           MDI: 0-0,4</p> <p><b>3b. milde/mäßige Hypoglykämie</b><br/>           (6 Studien 6x k.A., 5x Angabe nicht ausreichend)<br/>           Rate pro Patient pro Woche<br/>           CSII: 0.9-3.1<br/>           MDI: 1.1-3.3</p> <p><b>4. Weitere unerwünschte Effekte</b><br/>           Nur 4 Studien berichteten über „adverse effects“ außer Hypoglykämie. Insgesamt ungenügende <b>Informationen</b></p> <p><b>5. Ketoazidose</b><br/>           (Angaben in 10 Studien)<br/>           1x stat. Sign. Höhere Rate bei MDI<br/>           5x mehr Fälle bei CSII</p> <p><b>6. Probleme mit Injektionsstelle</b></p> |                 |                       |                      |

| Studientyp   | Autoren, Jahr                                  | Untersuchte Studien/ Materialien   | Welche Behandlungen wurden geprüft                              | Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen  | Literaturbelege   | Evidenz-niveau (SIGN) | Evidenz-niveau (DDG) |
|--------------|--|--|---|--|---|-----------------------|----------------------|
|              |  |  |   | <p>(4 Studien)</p> <p>Alle mit höherer Rate bei CSII.<br/>z. B. 8.2 % CSII und 0.8 % MDI</p> <p>subkutane Infektionen, subkutane Abszesse, 1x chirurg. Intervention</p> <p>Probleme mit Katheter, Nadel, Pumenausfall, Dosisfehler, Batterieprobleme, Nadeldislokation</p> <p><b>7. Mortalität</b></p> <p>Lediglich in 1 Studie wird ein Todesfall bei CSII (hyperglykämischer Patient mit Fieber und Acetonurie) berichtet</p>  |   |                       |                      |
| Meta-analyse | Pickup JC, 2008<br>[Pickup et al. 2008 EK IIb] | Systematische Recherche in Medline und Embase sowie Sichten von Referenzlisten<br>Zeitraum 1996-2006<br>nur Studien mit CSII $\geq$ 6 Monate und unter MDI > 10 Episoden schwere Hypoglykämie/ 100 Pat.-jahre Behandlung<br>Suchbegriffe „insulin pump therapy, insulin infusion system, continous CSII“ | CSII vs MDI bezogen auf Hypoglykämien und glykämische Kontrolle | <p><b>0. Charakteristik eingeschlossener Studien:</b></p> <p>21 Studien mit mittlerer CSII- Dauer von 6–48 Monaten mit im Mittel 62 Episoden schwerer Hypoglykämie/100 Pat. Jahren [95 % KI 22; 174] unter MDI</p> <p>2 RCT mit Parallel-Design</p> <p>4 RCT mit Cross over Design</p> <p>19 Vorher-Nachher-Studien</p> <p>Nur 1 RCT mit zufriedenstellendem Concealment of allocation und Beschreibung der Methode der Randomisierung</p> <p>88% der Studien mit &lt; 10 % Drop out.</p> <p><b>1. Rate schwerer Hypoglykämie</b></p> <p>(21 Studien mit entspr. Angaben, 2 RCT im Cross-over Design, 19 Vorher-Nachher-Studien)</p> <p>11 Studien mit Erwachsenen, 10 mit Kindern</p> <p>gepoolte Rate über alle Studien bei MDI:62 events pro 100 Pat.Jahre (95 % KI22-175] große Heterogenität [<math>I^2</math> 99,7 %].</p> <p>Erwachsene hatten eine höhere Rate : 100 events pro 100 Pat.Jahre</p> <p><b>1a. MDI vs CSII</b></p> <p>in RCTS und bevor-after Studien CSII deutlich geringere Raten: 2.89</p> | <p><b>Studien mit Erwachsenen:</b></p> <p>Schiaffini et al., 2005</p> <p>Pickup et al., 2005</p> <p>Bode et al., 1996</p> <p>Boyle et al., 2005</p> <p>Bolli et al., 2005</p> <p>Hirsch et al., 2005</p> <p>Kadermann et al., 1999</p> <p>Rizvi 2001</p> <p>Linkeshova et al., 2002</p> <p>Bruttomesso et al., 2002</p> <p>Rudolph et Hirsch, 2002</p> <p>Hunger-Dathe et al., 2003</p> <p>Alemzadeh et al., 2004</p> <p>Siegel-Czarkowski et al., 2004</p> <p>Rodrigues et al., 2005</p> <p>Lepore et al., 2005</p> <p>Hoogma et al., 2005</p> | 1+-3                  | 1b-2b                |

| Studientyp  | Autoren, Jahr                                | Untersuchte Studien/ Materialien   | Welche Behandlungen wurden geprüft   | Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen   | Literaturbelege  | Evidenz-niveau (SIGN) | Evidenz-niveau (DDG) |
|---|--|--|--|---|--|-----------------------|----------------------|
|   |  |  |  | <p>[95 % KI 1,45-5,76] bzw. 4,34 [95 % KI 2,87-6,56]<br/>           Starke Heterogenität [<math>I^2</math> 88 %]<br/>           Explorative Analyse zeigt, dass das Sinken der Rate unter CSII von der ursprünglichen Rate unter MDI abhängt: je höher diese war, desto deutlicher die Reduktion. Dieses korreliert positiv mit höherem Alter (d. h., mehr Hypoglykämie unter MDI je älter der Patient ist).</p> <p><b>2. Glykämische Kontrolle</b><br/>           Metaanalyse aller RCTs (auch Kinder) zeigte eine Verbesserung des HbA1cs für CSII um 0,21 % [95 % KI 0,13-0,30].<br/>           Prä-/post-Studien zeigten eine Verbesserung für CSII von 0,72 % [95 % KI 0,55-0,90] HbA1c.<br/>           Stark positive Heterogenität [<math>I^2</math> 84,1 %]<br/>           Je höher der Ausgangs HbA1c unter MDI desto größer die Verbesserung unter CSII</p> | <p><b>Studien mit Kindern:</b><br/>           Maniatis et al., 2001<br/>           Litton et al., 2002<br/>           Potnick et al., 2003<br/>           Cohen et al., 2003<br/>           Weintrop et al., 2003<br/>           Weinzimer et al., 2004<br/>           Mc Mehon et al., 2005<br/>           Mack-Fogg et al., 2005</p> |                       |                      |
| <b>Aggregierte Evidenz Diabetes und Schwangerschaft</b>               |  |  |  |   |  |                       |                      |
| Meta-analyse<br>(Cochrane Review, aktualisiert + nicht geändert 2009) | Farrar D, 2007<br>[Farrar et al. 2007 EK Ia] | Systematische Recherche im Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register bis November 2006 | CSII vs MDI bei schwangeren Frauen in Bezug auf glykämische Kontrolle und Outcome des Neugeborenen | <p><b>0. Charakteristik eingeschlossener Studien</b><br/>           Eingeschlossen wurden lediglich 2 Studien (insgesamt n = 60) mit mäßiger Studienqualität</p> <p><b>1. Ergebnisse</b><br/>           Keine statistisch signifikante Differenz in Bezug auf</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mütterliche Hypoglykämie</li> <li>• fetale Anomalie</li> <li>• perinatale Mortalität</li> </ul> <p><b>Schlussfolgerung der Autoren:</b><br/>           Aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse ist kein valider Vergleich der Verfahren möglich</p>  | Carta Q, 1986 (n = 29, ca. 50 % T1DM)<br>Nosari I, Maglio ML, Lepore G, Cortinovic F, Pagani G.<br>Is continuous subcutaneous insulin infusion more effective than intensive conventional insulin therapy in the treatment of pregnant diabetic women? Diabetes, Nutrition & Metabolism - Clinical & Experimental 1993;6:33-7          | 1-                    | 1a                   |
| Meta-analyse  | Mukhopadhyay A, 2007<br>[Mukhopa             | systematische Recherche in Medline, Central, Cinahl, Embase  | CSII versus MDI bei schwangeren Frauen   | <p><b>0. Charakteristik eingeschlossener Studien</b><br/>           Eingeschlossen wurden 6 Studien (insgesamt n = 68) mit mäßiger Studienqualität. Nur 2 der Studien waren nach Einschätzung der Reviewer korrekt randomisiert, bei keiner Studie war eine intention-to-</p>   | Coustan et al., 1988<br>Laatikainen et al., 1987<br>Botta et al., 1986   | 1-                    | 1a                   |

| Studientyp | Autoren, Jahr               | Untersuchte Studien/ Materialien | Welche Behandlungen wurden geprüft | Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen  | Literaturbelege   | Evidenz-niveau (SIGN) | Evidenz-niveau (DDG) |
|------------|-----------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--|---|-----------------------|----------------------|
|            | dhyay et al. 2007<br>EK Ia] | bis April 2006                   |                                    | <p>treat Analyse erfolgt. Alle Studien hatten klare Einschluss- aber nur eine auch klare Ausschlusskriterien</p> <p><b>1. Ergebnisse</b></p> <p>Keine statistisch signifikante Differenz in Bezug auf</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• glykämische Kontrolle</li> <li>• Insulin dosis</li> <li>• mütterliche Hypoglykämien oder Ketoazidosen (Trend zu mehr Ereignissen unter CSII)</li> <li>• Geburtsverlauf, Art der Entbindung, Geburtsgewicht</li> <li>• perinatale Mortalität</li> <li>• mütterliche und diabetesbedingte Komplikationen</li> </ul> | Burkart et al., 1988<br>Nosari et al., 1993<br>Carta et al., 1993 |                       |                      |

### b) Einzelstudien

| Artikel (Autor, Jahr)                    | Studientyp  | Anzahl | Patientenmerkmale   | Intervention/ Vergleichsintervention                        | Nachverfolgung | Gemessene Outcomes   | Ergebnisse  | Bemerkungen  | Evidenz-Niveau (SIGN) | Evidenz-Niveau (DDG) |
|--|---|--------|---|---|----------------|--|---|--|-----------------------|----------------------|
| Bolli GB, 2009 [Bolli et al. 2009 EK Ib] | RCT, offene Randomisierung<br>Concealment of allocation beschrieben | n = 58 | <p>Pat. mit T1DM aus 3 europäischen Ländern</p> <p>mittl. Alter 40 J</p> <p>mittl HbA1c 7,75 %</p> <p>mittl. Diab. Dauer 19,6 J</p> <p>keine stat. sign. Unterschiede in beiden Gruppen angegeben</p> | n = 28 CSII mit Lispro<br>n = 30 MDI mit Glargin und Lispro | 6 Mo           | <p>primärer Endpunkt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glykämische Kontrolle</li> <li>2. Insulindosis</li> <li>3. Hypoglykämie</li> <li>4. Behandlungszufriedenheit</li> <li>5. Kosten</li> </ol> <p>Studie war für das Aufzeigen eines gleichwertigen HbA1c gepowert, dazu bei n = 60<br/>80 % Power bei 15 % drop out</p> | <p><b>0. Drop-out:</b><br/>16,7 %</p> <p>Auswertung treatment per protocol, jeweils intention to treat Ergebnisse als gleich angegeben</p> <p><b>1. Glykämische Kontrolle</b></p> <p>Absinken des HbA1c in beiden Gruppen (-0,7 % CSII, -0,6 % MDI), nüchtern BG sank in beiden Gruppen - 0,7mmol/l, -12,3mg/dl<br/>prä- und postprandiale BG-Werte sanken ebenfalls.</p> | Autoren räumen die Limitierungen der Studie (Anzahl Pat., Zeitraum ein) werten die Ergebnisse aber dennoch als Beweis der Nichtunterlegenheit von MDI mit Glargin + Lispro | 1-                    | 1b                   |

| Artikel (Autor, Jahr)                         | Studien-typ     | Anzahl | Patienten-merkmale  | Intervention/ Vergleichs-intervention    | Nach-verfolgung | Gemessene Outcomes  | Ergebnisse   | Bemerkungen  | Evidenz-Niveau (SIGN) | Evidenz-Niveau (DDG) |
|---|-----------------|--------|---|--|-----------------|---|--|--|-----------------------|----------------------|
|   |                 |        |   |  |                 |   | <p>Keine stat. sign. Unterschiede</p> <p><b>2. Insulindosis</b><br/>nach 24 Wo<br/>MDI: 42,6+/-15,5 IE/Tag<br/>CSII: 36,2+/-11,5 IE/Tag</p> <p><b>3. Hypoglykämie</b><br/>CSII: 1,152 Ereignisse bei 23 Pat. (82 %)<br/>MDI: 1022 Ereignisse bei 27 Pat. (93 %)<br/>Die Inzidenz war in beiden Gruppen gleich.</p> <p><b>4. Behandlungszufriedenheit</b><br/>gemessen mit DTSQ stieg in beiden Gruppen an, jedoch in CSII Gruppe um 3,1 % mehr [95 % KI 0,1-6,1]<br/>p = 0,042</p> <p><b>5. Kosten</b><br/>Kosten für CSII mit Lispro insgesamt ca. 3,9-fach höher als Kosten für MDI (€ 3.020 vs € 778)</p> |  |                       |                      |
| Bruttomesso D, 2008 [Bruttomesso et al. 2008] | RCT, cross over | n = 39 | Pat. mit Typ-1-Diabetes alle mit im Mittel 3,4 J CSII und guter glykämischer Kontrolle<br>mittl. Alter 38,1 J +/- | CSII (n = 24) vs MDI (n = 18) mit Gargin | n = 42          | <p>Primärer Endpunkt :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BG-Variabilität</li> </ul> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Schwere von Hypoglykämien</li> </ul> | <p><b>0. Drop out-Rate</b><br/>n = 3 (7 %) alle mit MDI, deshalb auswertbar 15 MDI und 24 CSII</p> <p><b>1. BG-Variabilität</b></p>  | primärer Endpunkt nach derzeitigen wiss. Erkenntnissen nicht klinisch relevant, einige | 1+                    | 1b                   |

| Artikel (Autor, Jahr)                  | Studien-typ | Anzahl | Patienten-merkmale  | Intervention/ Vergleichs-intervention  | Nach-verfolgung | Gemessene Outcomes  | Ergebnisse  | Bemerkungen   | Evidenz-Niveau (SIGN) | Evidenz-Niveau (DDG) |
|--|-------------|--------|---|--|-----------------|---|---|---|-----------------------|----------------------|
|  |             |        | 9,3 J<br>mittl. Diabetesdauer<br>16,6+/-8,2 J<br>mittl HbA1c 7,6 %+/-<br>0,8<br>mittl. Anzahl BG-Messung: 5 |  |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl von Ketoazidosen</li> <li>Insulinbedarf</li> <li>BG-Konzentrationen</li> <li>HbA1c Lipid Profil</li> <li>Serum FFA/hGh</li> <li>Behandlungszufriedenheit</li> </ul> | <p>widersprüchliche Ergebnisse ja nach Berechnungsmethode:<br/>SD n.stat. sign.<br/>Mean Amplitude of glycemc excursions stat. sign.<br/>Average daily risk range n.stat. sign.<br/>mittl tgl. BG präprandial mittags und abends stat. sign niedriger (-1,12 mmol/l)</p> <p><b>2. Hypoglykämie</b><br/>Anzahl milder und schwerer Hypoglykämien nicht unterschiedlich</p> <p><b>3. Hyperglykämie</b><br/>Anzahl moderater Hyperglykämien weniger mit CSII (9,5 vs 12,3 p = 0,001)<br/>Anzahl schwerer Hyperglykämien gleich</p> | Endpunkte nicht dargestellt.  |                       |                      |
| Bartolo PD, 2008 [Bartolo et al. 2008] |             |        |   | Messen der postprandialer Glukosestabilität im Vergleich CSII mit ASPART und CSII mit LISPRO |                 |   |   | nicht extrahiert wegen wesentlicher methodischer Schwächen<br>n = 17, Zeitraum nur 3 Tage!! |                       |                      |

| Artikel (Autor, Jahr)                        | Studien-typ                                  | Anzahl          | Patienten-merkmale   | Intervention/ Vergleichs-intervention            | Nach-verfolgung  | Gemessene Outcomes  | Ergebnisse  | Bemerkungen | Evidenz-Niveau (SIGN) | Evidenz-Niveau (DDG) |
|--|--|-----------------|--|--|--|---|---|-------------|-----------------------|----------------------|
| Hoogma RPLM, 2006 [Hoogma et al. 2006 EK Ib] | RCT open labelled multi-zentrisch cross over | n = 223 von 272 | Pat. mit Typ1 DM<br>mittl. Alter 36 J<br>BMI 24,85<br>mittl. Diabetesdauer 14,9J<br>Mittl HbA1c 8,25 %<br>mittl MDI-Dauer: MDI Startgruppe 8,1 J<br>CSII-Startgruppe 7,6 J | CSII gefolgt von MDI versus MDI gefolgt von CSII | 145,7 Pat. Jahre für MDI;<br><br>151,7 Pat. Jahre für CSII | Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mittl. HbA1c</li> <li>• mittl. tägl. BG-Fluktuation</li> </ul> Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mittl. tägl. BG-Werte</li> <li>• Häufigkeit und Schwere von Hypoglykämien</li> <li>• Lebensqualität (DQOL, SF 36)</li> <li>• Sicherheit der Therapie (Nebenwirkungen)</li> </ul> | <p><b>0. Drop out.</b><br/>18 % (49) vor allem wegen mangelnder Bereitschaft, die jeweilige Therapie zu wechseln</p> <p><b>1. mittl. HbA1c</b><br/>Reduktion unabhängig von Art der Therapie<br/>MDI-Gruppe: 7,67 %<br/>CSII-Gruppe: 7,45 %<br/>Diff. 0,22 % p &lt; 0,001</p> <p><b>2. tägl. BG-Fluktuation</b><br/>MDI: 4,3 mmol/l<br/>CSII: 3,9 mmol/l<br/>p &lt; 0,001</p> <p><b>sek. Endpunkte:</b></p> <p><b>3. mittl. tägl. BG-Werte</b><br/>MDI: 9,4 mmol/l<br/>CSII: 8,6 mmol/l</p> <p><b>4. Hypoglykämien</b><br/>stat. sign. weniger milde und schwere Hypoglykämien unter CSII<br/>CSII: 13 Episoden<br/>MDI: 43 Episoden</p> <p><b>5. Lebensqualität</b><br/>DQOL<br/>stat. sign. höhere Behandlungszufriedenheit</p> |             | 1+                    | 1b                   |

| Artikel (Autor, Jahr)                  | Studien-typ  | Anzahl | Patienten-merkmale   | Intervention/ Vergleichs-intervention                                   | Nach-verfolgung | Gemessene Outcomes   | Ergebnisse  | Bemerkungen                        | Evidenz-Niveau (SIGN) | Evidenz-Niveau (DDG) |
|--|--|--------|--|---|-----------------|--|---|------------------------------------|-----------------------|----------------------|
|  |  |        |  |   |                 |  | mit CSII<br>SF 36<br>stat. sign. bessere mentale Gesundheit<br><b>6. Sicherheit der Therapie (NW)</b><br>CSII: 8,2 % Probleme mit der Einstichstelle<br>MDI: 0,8%<br>Ketoazidose nur unter CSII<br>0,03 % pro Pat. Jahr   |                                    |                       |                      |
| Hoogma RPLM, 2006 [Hoogma et al. 2006] | RCT open labelled multizentrisch (8 Zentren in 3 europ. Ländern) | n = 59 | Pat. mit T1DM und CSII<br>mittl. HbA1c 6,9 %<br>mittl. Alter 45,8 J<br>mittl. BMI 26.9<br>keine Baseline-Unterschiede zwischen den Gruppen | CSII mit Insulin Glulisine (n = 29) vs CSII mit Insulin Aspart (n = 30) | 3 Mo            | Primärer Endpunkt:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit von Glulisine bei CSII</li> <li>• (da Glulisine kurzwirksam)</li> <li>• Adverse Effekte</li> </ul> Sekundäre Endpunkte:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulindosis</li> <li>• glykämische Kontrolle</li> <li>• Hypoglykämie</li> </ul> | <b>0. Drop out</b><br>72 Pat. in der Screening-Phase, nur 59 (82 %) randomisiert.<br><b>1. Sicherheit der Insuline</b><br>Katheterokklusion:<br>CSII mit Glulisine: 13,8 % (n = 4)<br>CSII mit Aspart: 26,7 % (n = 8) n.s.<br>Katheterwechsel ohne Unterschiede<br><b>2. Unerklärte Hyperglykämie</b><br>CSII mit Glulisine: 20,7 % (n = 6)<br>CSII mit Aspart: 40 % (n = 12)<br><b>3. Hypoglykämie</b> | keine Powerberechnung durchgeführt | 1-                    | 1b                   |

| Artikel (Autor, Jahr)         | Studien-typ                  | Anzahl | Patienten-merkmale  | Intervention/ Vergleichs-intervention   | Nach-verfolgung                | Gemessene Outcomes   | Ergebnisse   | Bemerkungen  | Evidenz-Niveau (SIGN) | Evidenz-Niveau (DDG) |
|-------------------------------|------------------------------|--------|---|---|--------------------------------|--|--|--|-----------------------|----------------------|
|                               |                              |        |   |   |                                |  | n.s.<br>weitere Ergebnisse ohne Unterschiede, nicht dargestellt.<br>Insgesamt: keine stat. sign. Unterschiede, Glulisine wird als sicher eingeschätzt  |  |                       |                      |
| Raz I, 2009 [Raz et al. 2009] | RCT open labelled cross-over | n = 17 | Pat. mit T1DM<br>mittl. Alter 31,8 J<br>mittl. Gewicht 71,4 Kg<br>mittl. BMI 25,6 kg/m <sup>2</sup><br>mittl. HbA1c 7,1 % | CSII mit lokaler Erwärmung der Einstichstelle (CSII with heating device )<br>vs. CSII ohne lokal Erwärmung der Einstichstelle | 2x Test innerhalb von 3 Wochen | Primärer Endpunkt:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>mahlzeitbezogene</li> <li>Glukosekonzentration (insbesondere postprandiale Hyperglykämie)</li> <li>Testmahlzeit standardisiert 480 kcal, flüssig</li> </ul> Sekundäre Endpunkte<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Insulinpharmakokinetik</li> <li>Toleranz</li> </ul> | <b>Glukosekonzentration</b><br>BG in Gruppe mit lokaler Erwärmung nach 60-180 Min stat. sign. niedriger, Unterschied am größten nach 90 min<br>74 vs 121 mg/dl im Mittel (Reduktion um 38,8%)<br><b>Insulinpharmakokinetik</b><br>(Messung nur bei n = 9)<br>stat. sign. Reduktion der Zeit für die maximale Insulinkonzentration (45 vs 78 min) und T 50 % max 20 vs 28 min<br><b>Toleranz</b><br>Es wurden keine schweren unerwünschten Nebenwirkungen registriert | Powerberechnung 80 % mit Annahme Reduktion der postprandialen Glukosekonzentration um 36 % insgesamt eher feasibility Studie | 1+                    | 1b                   |

| Artikel (Autor, Jahr)                        | Studien-typ         | Anzahl                             | Patienten-merkmale   | Intervention/ Vergleichs-intervention   | Nach-verfolgung | Gemessene Outcomes  | Ergebnisse   | Bemerkungen  | Evidenz-Niveau (SIGN) | Evidenz-Niveau (DDG) |
|--|---------------------|------------------------------------|--|---|-----------------|---|--|--|-----------------------|----------------------|
| Thomas RM, 2007 [Thomas et al. 2007]         | RCT (Pilot-studie)  | n = 21                             | Pat. mit T1DM mit mind. 1 schweren Hypoglykämie in den letzten 6 Monaten und Hypoglykämie-wahrnehmungs-störung<br>Mittl. Alter 43+/-10J<br>mittl. T1DM Dauer 25 +/-10J<br>keine sign. Diff. Zwischen den Gruppen                       | Verminderung schwerer Hypoglykämien durch<br>1. Schulung<br>2. MDI mit Analoginsulin Lispro<br>3. CSII mit Lispro   | 6 Mo            | 1. Prävention schwerer Hypoglykämien<br>2. Lebensqualität<br>3. HbA1c   | <b>1. Prävention schwerer Hypoglykämien</b><br>jeweils bei 5 der 7 (71 %) Teilnehmer jeder Gruppe wurde schweren Hypoglykämien vorgebeugt<br>p = 0,06 24 Wo im Vergleich zum Beginn<br>alle Teilnehmer berichteten von verbesserter Hypoglykämiewahrnehmung<br><b>2. Lebensqualität</b><br>(gemessen mit DQOL)<br>stieg in allen Gruppen<br><b>3. HbA1c</b><br>fiel von im Durchschnitt 8,5 % in allen Gruppen auf 8,3 % (Schulung), 7,6 % (MDI) und 7,4 % (CSII)<br>n.stat. sign. | keine Power kalkulation. da feasibility  | 1-                    | 1b                   |
| Bergental 2010 [Bergental et al. 2010 EK lb] | RCT, multizentrisch | n = 485, Daten von 443 ausgewertet | Ty-1-Diabetes, Alter 7-70 Jahre, HbA1c $\geq 7,4$ % und $\leq 9,5$ %, 6 Monate in Behandlung des beteiligten Arztes (intensivierte Insulintherapie mit langwirksamen Insulinanalogon, $\geq 4$ Blutglukoseselbstmessungen /Tag), keine | CSII mit kontinuierlicher Glukosemessung inkl. Anzeige, MiniMed Paradigm REAL-Time System, Medtronic) mit Insulin Aspart vs. intensivierte Insulintherapie mit Glargin und Aspart | 1 Jahr          | 1. Primärer Endpunkt: HbA1c<br>2. Sekundäre Endpunkte: Schwere Hypoglykämien (Fremdhilfe erforderlich und Blutglukose $< 50$ mg/dl)<br>3. Anteil von Patienten mit HbA1c-Werten $<$ | 1. signifikant höhere Reduktion des HbA1c in Interventionsgruppe, jedoch mit Werten $> 0$ im KI: Absolute Reduktion -0,6 % (95% KI -0,7 bis 0,4, $p < 0,001$ ), Ergebnisse für Erwachsene und Kinder signifikant; Absolute Reduktion -0,6 % (95% KI -0,8 bis 0,4, $p < 0,001$ bzw. -0,5 % (95% KI -0,8 bis -0,2,   | Die Publikation enthält keine Angaben bzgl. Spritzhäufigkeit, Insulindosis etc. für die Kontrollgruppe, Beurteilung eines fairen Vergleichs nicht möglich. Ergebnisse aufgrund der | 1-                    | 1b                   |

| Artikel (Autor, Jahr) | Studien-typ | Anzahl | Patienten-merkmale  | Intervention/ Vergleichs-intervention   | Nach-verfolgung | Gemessene Outcomes  | Ergebnisse   | Bemerkungen  | Evidenz-Niveau (SIGN) | Evidenz-Niveau (DDG) |
|-----------------------|-------------|--------|---|---|-----------------|---|--|--|-----------------------|----------------------|
|                       |             |        | Insulinpumpentherapie in den letzten 3 Jahren, < 2 schwere Hypoglykämien im letzten Jahr, keine pharmakologische Nichtinsulintherapie in den letzten 3 Monaten, keine Schwangerschaft oder Schwangerschaftswunsch | unter Anleitung des beteiligten Arztes (kein festes Schema), Gerät zur kontinuierlichen Glukosemessung jedoch ohne Anzeige der Ergebnisse |                 | <p>7 % ohne schwere Hypoglykämien</p> <p>4. AUC von Blutglukosewerte &gt; 250 mg/dl, &gt;180 mg/dl, &lt; 70 mg/dl, &lt; 50 mg/dl.</p> <p>5. Sonstige Nebenwirkungen</p> | <p>p&lt;0,001)</p> <p>2. keine signifikanten Unterschiede (13,31 in Intereventionsgruppe vs 13,48 Ereignisse/100 Patientenjahre)</p> <p>3. signifikant mehr Patienten in Interventionsgruppe: +17 % (27 % vs. 10 %), p&lt;0,001, Ergebnisse nicht signifikant für Subgruppe der Kinder</p> <p>4. signifikant geringe AUC nur für Blutglukosewerte &gt; 250 mg/dl, &gt; 180 mg/dl aber nicht für &lt; 70 mg/dl und &lt; 50 mg/dl. &gt; 250 mg/dl: 5,41 +/-6,60 vs. 10,70 +/- 11,90, p &lt; 0,001. &gt; 180 mg/d 20,36 +/-15,73 vs. 32,23 +/- 23,41, p &lt; 0,001</p> <p>5. 2 Krankenhauseinweisungen wegen Infektionen der Insertionsstelle in Pumpengruppe</p> | <p>Ausschlusskriterien (HbA1c und Hypoglykämierisiko) nur eingeschränkt übertragbar.</p> <p>Fehlende Verblindung der Auswertenden nicht ausreichend begründet.</p> <p>Häufigerer Patientenkontakt in den ersten 5 Wochen nach Randomisierung in der Interventionsgruppe ist möglicher Confounder</p> <p>Separate Zuordnung der beobachteten Wirkungen auf die Komponenten CSII und kontinuierliche Glukosemessung nicht möglich</p> <p>Autoren mit teilweise massiven Interessenkonflikt</p> |                       |                      |

| Artikel (Autor, Jahr)                         | Studien-typ                     | Anzahl  | Patienten-merkmale               | Intervention/ Vergleichs-intervention     | Nach-verfolgung                       | Gemessene Outcomes   | Ergebnisse  | Bemerkungen | Evidenz-Niveau (SIGN) | Evidenz-Niveau (DDG) |
|---|---------------------------------|---------|----------------------------------|---|---------------------------------------|--|---|-------------|-----------------------|----------------------|
|   |                                 |         |                                  |   |                                       |  |   | en.         |                       |                      |
| Einzelstudien zu Diabetes und Schwangerschaft |                                 |         |                                  |   |                                       |  |   |             |                       |                      |
| Chen R, 2007 [Chen et al. 2007 EK IIb]        | retrospektive Kohortenstudie    | n = 90  | schwängere Patientinnen mit T1DM | 30 mit CSII<br>60 mit MDI                 | n.a. (bis nach der Geburt)            | glykämische Kontrolle Schwangerschafts- und Geburtsverlauf   | Schwangerschaftsverläufe und Geburten nicht stat. sign. unterschiedlich bis auf mütterliche Ketoazidosen (2 % MDI, 13 % CSII p = 0.04) und neonatale Hypoglykämien (13 % MDI, 35 % CSII p < 0,01) |             | 2+                    | 3                    |
| Cypryk K, 2008 [Cypryk et al. 2008 EK IIb]    | retrospektive Kohortenstudie    | n = 116 | schwängere Patientinnen mit T1DM | 30 mit CSII<br>86 mit MDI                 | n.a. bis nach der Geburt              | Glykämische Kontrolle, Schwangerschafts- und Geburtsverlauf  | Es zeigten sich keine stat. sign. Unterschiede im Hinblick auf die gemessenen Outcomes zwischen CSII und MDI  |             | 2+                    | 2b                   |
| Gimenez M, 2007 [Gimenez et al. 2007 EK III]  | prospektive Fall-Kontrollstudie | n = 58  | schwängere Pat. mit T1DM         | 29 mit CSII<br>29 mit MDI (matched pairs) | im Mittel 6 Mo. (bis nach der Geburt) | glykämische Kontrolle Hypo- und Hyperglykämien Schwangerschaftsbedingte Komplikationen Perinatale Komplikationen | Es zeigten sich keine stat. sign. Unterschiede im Hinblick auf die gemessenen Outcomes zwischen CSII und MDI  |             | 2+                    | 3                    |

## 16.4.4. Insulinarten

### Weitergehende Informationen und Übersichten zum Hintergrundtext

#### Evidenz zu Insulinanaloga

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalysen und Studien für kurz- und langwirksame Insulinanaloga sowie deren Kombination dargestellt.

#### Kurzwirksame Insulinanaloga

In die Metaanalyse von Singh et al., 2009 wurden insgesamt 17 Studien (RCTs) mit einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens vier Wochen zu den Insulinanaloga Lispro und Aspart eingeschlossen. Für beide Insulinanaloga wurde hinsichtlich der HbA1c-Senkung ein Effekt von -0,09 % (Lispro) bzw. -0,13 % (Aspart) ermittelt. Hinsichtlich der Gesamthypoglykämierate ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für beide Analoga. Ein statistisch signifikanter Vorteil wurde dagegen für beide Analoga bezüglich der Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien ermittelt<sup>9</sup>. Für Lispro ermittelten die Autoren außerdem einen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich der Rate schwerwiegender Hypoglykämien im gesamten Tagesverlauf. Der direkte Vergleich beider Analoga (Lispro vs. Aspart) zeigte in einer Studie mit kleiner Fallzahl (n = 87) – und deshalb nicht sicherem Ergebnis – keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich HbA1c-Senkung und schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien [Singh et al. 2009 EK Ia].

Im IQWiG-Bericht Nr. 22 wurden insgesamt neun Studien (RCTs) zu den Insulinanaloga Lispro, Aspart und Glulisin im Vergleich zu Normalinsulin ausgewertet. Die deutlich geringere Zahl berücksichtigter Studien im Vergleich zu Singh et al., 2009 ist den abweichenden Einschlusskriterien geschuldet. So wurden nur Studien mit vergleichbaren Behandlungsregimes und mit einer Nachbeobachtungsdauer > 24 Wochen aufgenommen, um eine HbA1c-Veränderung zuverlässig einschätzen zu können. Die Autoren ermittelten für Lispro und Aspart hinsichtlich der HbA1c-Senkung einen statistisch signifikanten Effekt der Analoga in der Größenordnung von -0,18 % (Lispro) bzw. 0,1 % (Aspart). Ein statistisch signifikanter Vorteil der kurzwirksamen Insulinanaloga in Bezug auf die Häufigkeit von Hypoglykämien (im gesamten Tagesverlauf und in der Nacht) wurde in dieser Arbeit nicht nachgewiesen. Der Vergleich zwischen Lispro und Glulisin in einer Studie (n = 683, Nachbeobachtung 26 Wochen) zeigte weniger häufig nächtliche Hypoglykämien bei Einsatz von Lispro. Für den Nachweis eines Vorteils der Insulinanaloga hinsichtlich der Steigerung von Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit ist dem Bericht zufolge die Datenlage nicht ausreichend [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007 EK Ia].

Zum Thema „Spritz-Ess-Abstand“ wird ausführlich Stellung genommen. Dabei wird ausgeführt, dass Vorteile in der Behandlungszufriedenheit mit kurzwirksamen Insulinanaloga möglicherweise hauptsächlich darauf zurückzuführen sind, dass im Unterschied zu Normalinsulin kein Spritz-Ess-Abstand eingehalten werden musste. Dargestellt wird auch, dass zur Notwendigkeit des Spritz-Ess-Abstands beim Normalinsulin nur unsichere Studienergebnisse vorliegen (siehe Empfehlung 10-4 zum Spritz-Ess-Abstand) [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007 EK Ia].

#### Kurzwirksame Insulinanaloga bei Insulinpumpentherapie

<sup>9</sup> Die metaanalytische Auswertung für Lispro ergab eine hohe Heterogenität ( $I^2 = 73,1 \%$ ), die laut den Autoren nicht durch Patientenmerkmale und Studieneigenschaften erklärt werden kann. Unter diesen Umständen ist die Ableitung einer zusammenfassenden Aussage mit einem hohen Verzerrungsrisiko verbunden.

Zusätzlich zu den bereits genannten Auswertungen wurden im Bericht des IQWiG Studien zum Nutzen von kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu Normalinsulin bei Einsatz von Insulinpumpen ausgewertet. Die eingeschlossenen Studien hatten eine Nachbeobachtungszeit von mehr als zwölf Wochen. Die Metaanalyse ergab einen statistisch signifikanten Vorteil (-0,24 %) hinsichtlich der HbA1c-Senkung bei gleichem Hypoglykämierisiko zugunsten der Insulinanaloga (überwiegend wurde Lispro untersucht). Die Autoren des IQWiG-Berichtes werteten dies als Hinweis auf einen Nutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga bei der Insulinpumpentherapie [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007 EK Ia].

### Langwirksame Insulinanaloga

Monami et al., 2009 berücksichtigten in ihrer Metaanalyse RCTs mit einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens zwölf Wochen und einem vergleichbaren prandialen Bolusregime. Auf der Grundlage von insgesamt 20 identifizierten Studien (n = 6178) ermittelten die Autoren hinsichtlich der HbA1c-Senkung für die langwirksamen Insulinanaloga (Daten zu Glargin und Detemir gepoolt) einen signifikanten Vorteil von -0,07 %. Auch hinsichtlich der Anzahl von Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis bzw. einem nächtlichen hypoglykämischen Ereignis errechneten die Autoren einen statistisch signifikanten Vorteil der langwirksamen Analoga (OR 0,73 bzw. 0,63). In der Einzelbetrachtung zeigte sich der statistisch signifikante Effekt für Detemir. Der Effekt ist für Glargin genau so groß, aber nicht statistisch signifikant. Hinsichtlich des Gesamthypoglykämierisikos<sup>10</sup> zeigten die ausgewerteten Studien dagegen keinen statistisch signifikanten Vorteil der beiden langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin. Für Detemir ermittelten Monami et al., 2009 darüber hinaus einen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich der Gewichtszunahme (BMI: -0,26 kg/m<sup>2</sup>) im Verlauf der Insulinersatztherapie [Monami et al. 2009 EK Ia].

Singh et al., 2009<sup>11</sup> ermittelten für Glargin auf der Grundlage von elf identifizierten Studien unter Einschluss von NPH-Gaben bis zu 4x täglich (n = 2728) einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der HbA1c-Senkung (-0,11 %), bei einer moderaten Heterogenität ( $I^2 = 38,8$  %) zwischen den Studien. Für die Endpunkte schwerwiegende Hypoglykämie und nächtliche Hypoglykämie ergeben sich in der Analyse von Singh et al. auf der Grundlage von sieben Studien (n = 2227) bzw. fünf Studien (n = 1943) keine statistisch signifikanten Unterschiede zu einer Therapie mit NPH-Insulin. Für Detemir zeigten sich in der Metaanalyse von Singh et al. keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der HbA1c-Senkung (sieben Studien, n = 2558) aber signifikante Vorteile bezüglich der Endpunkte schwerwiegende Hypoglykämie (sieben Studien, n = 2442) und nächtliche Hypoglykämie (sechs Studien, n = 2311) in der Größenordnung von 26 % bzw. 8 % relativer Risikoreduktion) [Singh et al. 2009 EK Ia].

Für den Vergleich zwischen den langwirksamen Insulinanaloga untereinander identifizierten Singh et al., 2009 [Singh et al. 2009 EK Ia] eine Studie (n = 320, Nachbeobachtung 26 Wochen) [Pieber et al. 2007 EK Ib], die als Nichtunterlegenheitsstudie von Detemir im Vergleich zu Glargin konzipiert war. In dieser zeigte sich unter Detemir ein statistisch signifikant geringeres Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien und nächtliche Hypoglykämien im Vergleich zu Glargin.

Mullins et al., 2007 bezogen im Rahmen einer negativ binomialen Metaregressionsanalyse die Rate der Hypoglykämien auf den am Ende der Studie erreichten HbA1c-Wert, da ein starker Zusammenhang zwischen niedrigem HbA1c-Wert und erhöhter Hypoglykämiegefahr besteht. In der Publikation sind die Konfidenzintervalle der Effekte nicht angegeben und das verwendete Rechenmodell zur Adjustierung wird nicht näher erläutert, was die Nachvollziehbarkeit der Berechnungen einschränkt [Mullins et al. 2007 EK Ia]. In diese Analyse wurden alle Phase III und IV Studien mit individuellen Patientendaten zu Glargin vs. NPH-

<sup>10</sup> Gemessen als Anzahl von Personen mit mindestens einem hypoglykämischen Ereignis.

<sup>11</sup> Die Metaanalysen von Monami et al., 2009 und Singh et al., 2009 weisen erhebliche Unterschiede hinsichtlich der eingeschlossenen Studien auf. Im Gegensatz zu Monami et al., 2009 haben Singh et al., 2009 keine Einschränkung bezüglich des Nachbeobachtungszeitraumes vorgenommen und keine bisher nichtpublizierten Studien berücksichtigt [Monami et al. 2009 EK Ia; Singh et al. 2009 EK Ia].

Insulin bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes eingeschlossen (bis Mai 2004). Für Typ-1-Diabetes ergaben die nichtadjustierten Daten aus insgesamt fünf Studien (n = 1899) eine relative Reduktion der Rate von Hypoglykämien unter Glargin um 5,2 % (alle symptomatischen Hypoglykämien) bzw. um 20,13 % (alle durch Messung bestätigten Hypoglykämien). Die Adjustierung der Daten für den HbA1c-Wert am Ende der Studien ergibt eine relative Reduktion der Ereignisraten um 10,3 % für alle symptomatischen Hypoglykämien und 21,6 % für alle durch Messung bestätigten Hypoglykämien unter Glargin vs. NPH-Insulin. Hinsichtlich der Rate schwerer Hypoglykämien zeigten sich in der adjustierten und nichtadjustierten Analyse der Daten für Typ-1-Diabetes jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Im IQWiG-Bericht Nr. 70 werden nur Studien mit einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2010 EK Ia], insgesamt werden in dieser Auswertung zwölf Studien (n ~ 4000) mit einer maximalen Nachbeobachtungsdauer von zwei Jahren ausgewertet. Die Autoren des Berichtes untersuchten den Nutzen der Analoga – im Gegensatz zu Singh et al., 2009 – nicht separat für die Präparate Glargin und Detemir, sondern separat für insgesamt fünf verschiedene Therapieschemata (drei für Glargin, zwei für Detemir), was die zu analysierenden Gruppen verkleinert und die Wahrscheinlichkeit für statistisch signifikante Unterschiede a priori herabsetzt. Für Glargin ergeben sich in dieser Auswertung keine Belege für einen Vorteil gegenüber Humaninsulin. Hinsichtlich des Endpunktes Behandlungszufriedenheit ergeben sich in einzelnen Studien für das Therapieschema „Glargin und NPH: 1x/abends“ signifikante Effekte zugunsten von Glargin, diese wurden aufgrund methodischer Mängel (fehlende Verblindung, großer Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich randomisierter aber nicht berücksichtigter Patienten) als nicht ausreichend valide für den Beleg eines Vorteils eingeschätzt. Für Detemir ermittelten die Autoren Hinweise für einen Vorteil bezüglich schwerwiegender Hypoglykämien und schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien bei einem festen Therapieschema, bei dem keine individuelle Anpassung des Basalinsulins vorgesehen war („1x/Tag zu Studienbeginn und 1–2x/Tag im Studienverlauf“), wie eigentlich für NPH-Insulin üblich. Für Detemir ermittelten die Autoren des IQWiG-Berichtes einen Vorteil gegenüber Humaninsulin hinsichtlich der Gewichtszunahme (0,7 kg weniger Gewichtszunahme nach 6–24 Monaten). Bezüglich des Endpunktes „Reaktionen an der Injektionsstelle“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Detemir, der jedoch aufgrund der methodischen Mängel einer Studie (unklare Zuteilungsverdeckung, inadäquate Anwendung des Intention-to-Treat-Prinzips lediglich als Hinweis gewertet wurde. Für den Vergleich zwischen den langwirksamen Insulinanaloga untereinander wurde im IQWiG-Bericht zusätzlich zu der bei Singh et al. eingeschlossenen Studie, eine weitere, nicht publizierte Studie ausgewertet. Die zusammenfassende Auswertung beider Studien konnte die in der bisher publizierten Studie [Pieber et al. 2007 EK Ib] ermittelten Vorteile von Detemir bezüglich des Risikos für schwerwiegende Hypoglykämien und nächtliche Hypoglykämien nicht bestätigen. Einen Vorteil hinsichtlich schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien konnten die Autoren des IQWiG-Berichtes ebenfalls nicht nachweisen [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2010 EK Ia].

### **Kombination von kurzwirksamen und langwirksamen Insulinanaloga**

Zum Vergleich einer Therapie mit kurz- und langwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu einer Therapie mit kurz- und langwirksamen Humaninsulinen konnten zwei Studien identifiziert werden [Ashwell et al. 2006 Ib; Hermansen et al. 2004 EK Ib]. Ein randomisierte kontrollierte Studie mit Cross-over-Design zur Kombination von Insulin Glargin und Lispro (n = 108) zeigte eine signifikant stärkere Absenkung des HbA1c-Wertes nach 16 Wochen, der Unterschied war bei Studienende (32 Wochen) jedoch nicht mehr signifikant [Ashwell et al. 2006 Ib]. Signifikante Unterschiede der Hypoglykämieraten (symptomatische, nächtliche, schwere) wurden nicht beobachtet. In einer anderen Veröffentlichung zu dieser Studie ergaben sich Hinweise auf einen Vorteil dieser Kombination hinsichtlich der Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität, wobei die Validität der Ergebnisse unter anderem dadurch beeinträchtigt ist, dass ein fester Spritz-Ess-Abstand in der Kontrollgruppe vorgegeben war [Ashwell et al. 2008 EK Ib]. Eine Studie (n = 595) zur Kombination von Detemir und Aspart ergab dagegen einen signifikanten Vorteil dieser Kombinationen hinsichtlich der HbA1c-Senkung (absolute Reduktion um 0,22 %) und des Risikos für nächtliche Hypoglykämien

(absolute Risikoreduktion 21,6 %) sowie des Gesamthypoglykämierisikos (absolute Risikoreduktion 7,9 %), jedoch nicht für das Risiko schwerwiegender Hypoglykämien [Hermansen et al. 2004 EK Ib]. Die Validität und Übertragbarkeit dieser Ergebnisse ist aufgrund der Methodik der Studie (18 Wochen Nachbeobachtung, keine individuelle Anpassung des Basalinsulins im Kontrollarm, Ausschluss von Patienten mit häufigen schwerwiegenden Hypoglykämien) eingeschränkt.

## a) aggregierte Evidenz

### a1) Leitlinien

| Quelle   | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege  | Methodische Bewertung  |
|--|--|-------------------------------|--|--|
| ADA 2010<br>[American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV] | Since the time of the DCCT, a number of rapid-acting and long-acting insulin analogs have been developed. These analogs were designed to be more “physiological” in their pharmacokinetics and pharmacodynamics and are associated with less hypoglycaemia with equal A1C lowering in type 1 diabetes (63,64). Therefore, recommended therapy for type 1 diabetes consists of the following components: 1) use of multiple dose insulin injections (3–4 injections per day of basal and prandial insulin) or CSII therapy; 2) matching of prandial insulin to carbohydrate intake, premeal blood glucose, and anticipated activity; and 3) for many patients (especially if hypoglycaemia is a problem), use of insulin analogs. | n.a.                          | 63) DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. JAMA 2003; 289:2254–2264<br><br>64) Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedet tiM, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28:950–955 | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI von geringer methodischer Qualität. U.a. fehlen Angaben zur Literaturrecherche, Studienbewertung und zur Methodik der Erstellung der Empfehlungen.<br><br>Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |
| CDA 2008<br>[Canadian Diabetes Association 2008 EK IV]       | Rapid-acting insulin analogues (aspart or lispro), in combination with adequate basal insulin, should be considered over regular insulin to improve A1C while minimizing the occurrence of hypoglycaemia   | LoE: 2;<br>GoR: B             | Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD003287.<br><br>Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2005;165:1337-1344.         | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI als methodisch hochwertig zu bewerten.<br><br>Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden.   |

| Quelle | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege  | Methodische Bewertung |
|--------|--|-------------------------------|--|-----------------------|
|        | and to achieve postprandial glucose targets  | LoE: 2;<br>GoR: B             | DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, et al; Dutch Insulin Pump Study Group. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. <i>Diabetes Care</i> . 2002;25:2074-2080.   |                       |
|        | Insulin aspart or insulin lispro should be used when CSII is used in adults with type 1 diabetes                   | LoE: 2;<br>GoR: B             | Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, et al. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. <i>Diabetes</i> . 1997; 46:440-443.<br><br>Bode B, Weinstein R, Bell D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2002;25:439-444.   |                       |
|        | A long-acting insulin analogue (detemir, glargine) may be considered as an alternative to NPH as the basal insulin | LoE: 2;<br>GoR: B             | Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, et al. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. <i>Health Technol Assess</i> . 2004;8:1-57.<br><br>Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. <i>Clin Ther</i> . 2003; 25:1541-1577.<br><br>Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, et al. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. <i>Drugs</i> . 2003;63:1743-1778.<br><br>Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. <i>Drugs</i> . 2004;64:2577-2595. |                       |
|        | to reduce the risk of hypoglycemia   |                               |  |                       |
|        | for detemir;   | LoE: 2;<br>GoR: B             | Goldman-Levine JD, Lee KW. Insulin detemir – a new basal insulin analog. <i>Ann Pharmacother</i> . 2005;39:502-507.  |                       |

| Quelle | Text                              | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege  | Methodische Bewertung |
|--------|-----------------------------------|-------------------------------|--|-----------------------|
|        | for glargine                      | LoE: 3;<br>GoR: C             | Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2007;29:1607-1619. |                       |
|        | including nocturnal hypoglycaemia |                               |  |                       |
|        | for detemir;                      | LoE: 2;<br>GoR: B             | Goldman-Levine JD, Lee KW. Insulin detemir – a new basal insulin analog. Ann Pharmacother. 2005;39:502-507.  |                       |
|        | for glargine                      | LoE: Consensus<br>GoR: D      |  |                       |

## a2) Systematischer Review, Metaanalyse, HTA

| Autor/<br>Jahr<br>(Studien-<br>typ)   | Untersuchte<br>Studien und<br>Endpunkte   | Welche<br>Fragestellung(en)<br>wurde untersucht   | Charakteristik eingeschlossener Studien /<br>Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)  | Literaturbelege  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|---|---|---|--|--|---------------|-----|---|
|   |   |   |  |  | SIGN          | DDG |   |
| IQWiG<br>2007<br>[Institut für<br>Qualität<br>und<br>Wirtschaftli-<br>chkeit im<br>Gesundhei-<br>tswesen<br>(IQWiG)<br>2007 EK<br>la]<br>(Meta-<br>analyse) | <b>Einschluss-<br/>kriterien:</b><br>RCTs, Typ-1-<br>Diabetes jeglichen<br>Alters, Laufzeit<br>≥ 24 Wochen;<br>Behandlung in<br>beiden<br>Studienarmen<br>ähnlich<br><b>Endpunkte:</b><br>Mortalität, Morbi-<br>dität, UAWs,<br>Hypoglykämien,<br>QoL, HbA1c wenn<br>auch schwere<br>Hypoglykämien<br>berichtet wurden<br><b>Recherche:</b><br>Systematische<br>Recherche in<br>MEDLINE,<br>EMBASE,<br>CENTRAL (bis<br>18.08.2006),<br>Suche in<br>Literaturverzeich-<br>nisse von Sekun-<br>därpublikationen | 1. kurzwirksames<br>Insulinanalogon<br>vs. kurzwirksames<br>Humaninsulin<br>2. Vergleich der<br>kurzwirksamen<br>Insulinanaloge<br>untereinander<br><u>Untersuchte<br/>Analoge:</u> Aspart,<br>Lispro, Glulisin | <b>Studienqualität:</b><br>Alle eingeschlossenen Studien weisen laut den Autoren methodisch ‚grobe<br>Mängel‘ auf, d. h. Gesamtaussage der Studie fraglich.<br><u>Wesentlichste Mängel:</u><br><ul style="list-style-type: none"> <li>keine Studie verblindet, obwohl potentiell möglich, insbesondere relevant für Hypoglykämie-Messung (Verzerrungsrisiko)</li> <li>Randomisierung in einigen Studie ungenügend beschrieben</li> <li>Inkonsistente Daten innerhalb der Publikation bzw. zu sonstigen Daten zu einer Studie (Studienprotokoll, Studienbericht)</li> </ul> <b>Ergebnisse:</b><br><b>Allgemein:</b> aus den Studien können keine Aussagen zum Nutzen bezüglich Mortalität und Folgekomplikationen, Schwere hyperglykämische Ereignisse, stationäre Behandlung, Gesamthypoglykämierate abgeleitet werden.<br>Keine Belege für Unterschiede bezüglich UAW für alle Vergleiche<br><b>Lispro vs. Humaninsulin: 6 Studien (Gesamt n = 551)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c Senkung (12 Monate) = -0,18 % (95 % KI [-0,46, 0,10]), kein Nachweis einer relevanten HbA1c-Senkung (definiert als 0,4 %)</li> <li>Schwerwiegende Hypoglykämien (definiert als Fremdhilfe erforderlich): kein Vorteil für eine Behandlungsoption.</li> <li>Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien (definiert als Hypoglykämie zwischen 0:00-8:00 Uhr): Nur in einer Studie untersucht: keine signifikanter Unterschied.</li> <li>Lebensqualität: In zwei Studien untersucht, in einer Studie nur von Subgruppe. Datenlage in den Materialien für Auswertung unzureichend. (erhoben mit DSQOLS): In einer Studie untersucht. Daten nicht ausreichend valide für Beleg eines Vorteils.</li> </ul> | <b>Lispro vs.<br/>Humaninsulin</b><br><u>Studie Z011</u> (Anderson 1997, Garg 1996, Studienreport von Industrie)<br><u>Studie Z013</u> (Anderson 1997, Garg 1996, Studienreport von Industrie)<br><u>Studie Z015</u> (Garg 1996, Studienreport von Industrie)<br><u>Studie GVAD</u> (Ferguson 2001, Protokoll und Studienreport von Industrie)<br><u>Recasens 2003</u><br><u>Persson 2002</u><br><b>Aspart vs.<br/>Humaninsulin:<br/>2 Studien</b><br><u>Studie 035</u> (Home 2000, Bott 2003, Studienreport von Industrie)<br><u>Studie 036</u> (Raskin | 1++           | 1a  | Umfangreiche<br>Recherche.<br>Berücksichtigung<br>und Darstellung<br>bisher nichtpubli-<br>zierter Daten der<br>Hersteller<br>Detaillierte metho-<br>dische Aus-<br>wertung |

| Autor/<br>Jahr<br>(Studien-<br>typ) | Untersuchte<br>Studien und<br>Endpunkte  | Welche<br>Fragestellung(en)<br>wurde untersucht | Charakteristik eingeschlossener Studien /<br>Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)   | Literaturbelege  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|-------------------------------------|--|---|---|--|---------------|-----|-------------|
|                                     |  |   |   |  | SIGN          | DDG |             |
|                                     | (syst. Reviews, HTA-Berichte); Suche in DARE, Cochrane Library und HTA Database; Anfragen an Hersteller, Studienregister ( <a href="http://www.lillytrials.com">www.lillytrials.com</a> , <a href="http://www.clinicalstudyresults.com">www.clinicalstudyresults.com</a> , <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> ), Recherche auf Internetseiten von EMEA und FDA, Kongressbände von EASD, ADA und DDG aus 2006 |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlungszufriedenheit (erhoben mit DQOLCTQ und DTQS): keine Beleg für Vorteil, Datenlage unzureichend</li> </ul> <p><b>Aspart vs. Humaninsulin: 2 Studien (Gesamt n = 1.954, 2:1)</b></p> <p>Beide Studien Nichtunterlegenheitsstudien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c-Senkung (6 Monate) ca. 0,1 % zugunsten Aspart, Signifikanz wegen Qualitätsmängeln unklar, klinisch nicht relevant (definiert als 0,4 %). Kein Beleg für Vorteil einer Behandlungsoption.</li> <li>Schwerwiegende Hypoglykämien (definiert als Fremdhilfe erforderlich): kein Vorteil für eine Behandlungsoption.</li> <li>Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien (definiert als Hypoglykämie zwischen 0:00-8:00 Uhr): kein signifikanter Unterschied bezüglich der Ereignisrate, bezüglich des Anteils von Patienten mit mindestens einem Ereignis inkonsistente Ergebnisse, generelle Zweifel an der Validität der Daten zu diesem Endpunkt.</li> <li>Lebensqualität: (erhoben mit DSQOLS): In einer Studie untersucht. Signifikanter Vorteil zugunsten von Aspart bezüglich einer Domäne. Daten aber nicht ausreichend valide für den Beleg eines Vorteils.</li> <li>Behandlungszufriedenheit (erhoben mit dt. DTSQ und Domänen des DSQOLS zur Behandlungszufriedenheit): in einer Studie untersucht, zwei Subgruppen (engl., dt.) separat untersucht: Statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Aspart (Differenz 2,27 und 2,6 Punkte), klinische Relevanz des Effektes unklar. Validität der Ergebnisse wegen methodischer Mängel der Studie (z. B. fehlende Verblindung, Vorgabe von Spritz-Ess-Abstand in Humaninsulingruppe) eingeschränkt.</li> </ul> <p><b>Glulisin vs. Lispro: 1 Studie (n = 683)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nichtunterlegenheitsstudie, kein signifikanter relevanter Unterschied (definiert als 0,4 %) nach 6 und 12 Monaten.</li> <li>Schwerwiegende Hypoglykämien (definiert als Fremdhilfe erforderlich): kein Vorteil für eine Behandlungsoption.</li> <li>Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien (definiert als im Schlaf</li> </ul> | 2000, Studienreport von Industrie)<br><b>Glulisin vs. Lispro: Studie 3001/3011</b> (Dreyer 2005, Studienbericht von Industrie) |               |     |             |

| Autor/<br>Jahr<br>(Studien-<br>typ)  | Untersuchte<br>Studien und<br>Endpunkte   | Welche<br>Fragestellung(en)<br>wurde untersucht  | Charakteristik eingeschlossener Studien /<br>Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)  | Literaturbelege  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|--|---|--|--|--|---------------|-----|--|
|  |   |  |  |  | SIGN          | DDG |  |
|  |   |  | <p>auf tretend): <b>Hinweis auf Vorteil</b> zugunsten von Insulin Lispro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungszufriedenheit: Subgruppe der Studien untersucht. Kein Beleg für Vorteil eine Behandlungsoption</li> </ul> <p><b>Zusätzliche Auswertung von Kurzzeitstudien</b> (definiert als <math>\geq 12</math> Wochen bezüglich Kinder und als Insulinpumpentherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder- und Jugendliche: 6 Studien. keine Hinweis auf Vorteil bezüglich HbA1c-Senkung und schwerwiegende Hypoglykämien</li> <li>• Insulinpumpentherapie: 6 Studien: <b>signifikanter Vorteil zugunsten der Analoga</b> (vornehmlich Lispro) bei gleicher Hypoglykämierate. Effekt 0,24 % - klinisch nicht relevant (definiert als 0,4 %). <b>Als Hinweis auf möglichen Nutzen zu werten.</b></li> </ul> <p><b>Ergebnisse zum Spritz-Ess-Abstand bei Humaninsulin:</b><br/>„Bei allen derzeit vorliegenden Untersuchungen und den im vorliegenden Diskussionsteil dieses Berichts angeführten Studien zur Spritz-Ess-Abstand-Thematik handelt es sich um Kurzzeitstudien, die teilweise erhebliche biometrische Mängel aufweisen und deren Aussagekraft daher begrenzt ist [46-48,55,71,72,74,75,80-100]. In diesen Studien zeigen sich in Bezug auf den Einfluss eines Spritz-Ess-Abstandes von Humaninsulin auf die Senkung des HbA1c widersprüchliche Ergebnisse.“</p> |  |               |     |  |
| IQWiG 2010<br>[Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)] | <b>Einschlusskriterien:</b><br>RCTs, Typ-1-Diabetes jeglichen Alters, Laufzeit $\geq 24$ Wochen; Behandlung in beiden Studienarmen ähnlich<br><b>Endpunkte:</b> | 1. Therapie mit langwirksamen Insulinanaloga vs. Therapie mit einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin) | (nur Daten zu Erwachsenen dargestellt)<br><b>Studienqualität:</b><br>8 der 12 eingeschlossenen Studien weisen laut den Autoren methodisch ‚leichte Mängel‘ auf, 4 Studien (3101, 1476, 1582, 4019) weisen ‚grobe Mängel‘ auf d. h. Gesamtaussage der Studien fraglich. Maximale Laufzeit der Studien: 24 Monate.<br><u>Wesentlichste Mängel:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisierung ungenügend beschrieben</li> <li>• Maßnahmen zur Zuteilungsverdeckung ungenügend beschrieben</li> </ul>  | (nur Angaben zu Erwachsenen)<br><b>Glargin vs. NPH-Insulin:</b><br><u>Studie 3001:</u> (Home 2005, Witthaus 2001, Studienbericht vom Hersteller)<br><u>Studie 3004:</u> (Ratner 2000, Hershon2004, | 1++           | 1a  | Umfangreiche Recherche. Berücksichtigung und Darstellung bisher nichtpublizierter Daten der Hersteller<br>Detaillierte methodische |

| Autor/<br>Jahr<br>(Studien-<br>typ) | Untersuchte<br>Studien und<br>Endpunkte  | Welche<br>Fragestellung(en)<br>wurde untersucht  | Charakteristik eingeschlossener Studien /<br>Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)  | Literaturbelege   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen                                   |
|-------------------------------------|--|--|--|---|---------------|-----|---|
|                                     |  |  |  |   | SIGN          | DDG |   |
| 2010 EK<br>la]<br>Meta-<br>analyse  | Mortalität, Morbi-<br>dität, UAWs,<br>Hypoglykämien,<br>QoL, HbA1c wenn<br>auch schwere<br>Hypoglykämien<br>berichtet wurden<br><br><b>Recherche:</b><br>Systematische<br>Recherche in<br>MEDLINE,<br>EMBASE,<br>CENTRAL (bis<br>03.06.2008,<br>Suche in Literatur-<br>verzeichnisse von<br>Sekundärpublika-<br>tionen (syst.<br>Reviews, HTA-<br>Berichte); Suche<br>in DARE,<br>Cochrane Library,<br>NHS Economic<br>Evaluation<br>Database und<br>HTA Database;<br>Anfragen an<br>Hersteller,<br>Studienregister<br>( <a href="http://www.clinicalstudyresults.com">www.clinicalstudyresults.com</a> ,<br><a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> ), Recherche | 2. Vergleich der<br>langwirksamen<br>Insulinanaloga<br>untereinander<br><br>Untersuchte Analoga<br>und Therapie-<br>schemata: Glargin<br>(1x abend Glargin<br>vs. 2x NPH,<br>1x abends Glargin<br>vs. 1x abend NPH,<br>1x abends Glargin<br>vs. bis zu 4x NPH)<br>Detemir (1x abends<br>Detemir vs. 1x<br>abend NPH,<br>1-2x abends Detemir<br>vs. 1-2x abend NPH) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transparenz von Studienabbrüchen ungenügend</li> </ul> Keine relevanten Inkonsistenzen zwischen Publikationen und Studienberichten (wie bei kurzwirksamen Analoga)<br><b>Ergebnisse:</b><br><u>Allgemein:</u> aus den Studien können keine Aussagen zum Nutzen bezüglich Mortalität und Folgekomplikationen, Schwere hyperglykämische Ereignisse, stationäre Behandlung, abgeleitet werden.<br>Keine auffälligen Unterschiede bezüglich Veränderung des Augenhintergrundes und hyperglykämische Entgleisungen<br><u>Glargin vs. NPH-Insulin</u> (6 Studien, Gesamt n ~ 1900, drei verschiedene Therapieschemata): <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c: Kein Nachweis für einen klinisch relevanten Unterschied (definiert als HbA1c-Senkung &gt; 0,4 %). Heterogenität zwischen den Studien verbietet Metaanalyse.</li> <li>• Schwerwiegende Hypoglykämien: Kein Nachweis für einen Unterschied</li> <li>• Schwere nächtliche Hypoglykämien: Kein Nachweis für einen Unterschied</li> <li>• Lebensqualität (gemessen mit W-BQ22): Kein Nachweis für einen relevanten Unterschied (definiert als minimal importance difference: 0,2),</li> <li>• Behandlungszufriedenheit (gemessen mit DTSQs/c): keine Nachweis für einen relevanten Unterschied (definiert als minimal importance difference: 0,2), teilweise wegen methodischer Mängel, trotz signifikanter, relevanter Veränderungen in einzelnen Studien.</li> <li>• UAW: keine Nachweis für einen Unterschied</li> </ul> <u>Detemir vs NPH-Insulin</u> (4 Studien, Gesamt n ~1700; Verhältnis 2:1, zwei verschiedene Therapieschemata): <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c: Kein Nachweis für einen klinisch relevanten Unterschied (definiert als HbA1c-Senkung &gt; 0,4 %) für beide untersuchten Therapieschemata. Nichtunterlegenheit nachgewiesen.</li> <li>• Schwerwiegende Hypoglykämien: Hinweis auf einen Vorteil zugunsten</li> </ul> | Studienbericht vom Hersteller)<br><u>Studie 3101:</u> (Kawamori 2003, Studienbericht vom Hersteller)<br><u>Studie 4010:</u> (Fulcher 2005, Studienbericht vom Hersteller)<br><u>Studie 4019:</u> (Studienbericht vom Hersteller)<br>Porcelatti 2004<br><b>Detemir vs NPH-Insulin:</b><br><u>Studie 1335:</u> (Russell-Jones 2004, Studienbericht vom Hersteller)<br><u>Studie 1476:</u> (Kobayashi 2007)<br><u>Studie 1582:</u> (Studienbericht vom Hersteller)<br><u>Studie 1595:</u> (Bartley 2008, Studienbericht vom Hersteller)<br><b>Detemir vs. Glargin:</b><br><u>Studie 1372:</u> (Pieber 2007, Studienbericht |               |     | Auswertung mit teilweise eigenen Berechnungen |

| Autor/<br>Jahr<br>(Studien-<br>typ)        | Untersuchte<br>Studien und<br>Endpunkte                                 | Welche<br>Fragestellung(en)<br>wurde untersucht                               | Charakteristik eingeschlossener Studien /<br>Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)  | Literaturbelege  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|--|---|---|--|--|---------------|-----|--|
|  |   |   |  |  | SIGN          | DDG |  |
|  | auf Internetseiten<br>von EMEA und<br>FDA                               |   | <p>von Detemir für einen Unterschied bezüglich eines Therapieschemas (1x zu Studienbeginn, 1-2x im Studienverlauf); festes Schema ohne individuelle Basalinsulinanpassung allerdings kaum übertragbar.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere nächtliche Hypoglykämien: Hinweis auf einen Vorteil zugunsten von Detemir für einen Unterschied bezüglich eines Therapieschemas (1x zu Studienbeginn, 1-2x im Studienverlauf); festes Schema ohne individuelle Basalinsulinanpassung allerdings kaum übertragbar.</li> <li>• Behandlungszufriedenheit (gemessen mit DTSQs): keine Nachweis für einen relevanten Unterschied (definiert als minimal importance difference: 0,2)</li> <li>• UAW: <b>Hinweise</b> auf einen Nachteil von Detemir bezüglich Reaktionen an der Injektionsstelle; Beleg für einen Vorteil von Detemir bezüglich Gewichtszunahme (Relevanz des Effektes -0,7 kg nach 6-24 Monate unklar)</li> </ul> <p><u>Detemir vs. Glargin</u> (2 Studien, Gesamt n = 770):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c: Kein Nachweis für einen klinisch relevanten Unterschied (definiert als HbA1c-Senkung &gt; 0,4 %) Nichtunterlegenheit von Detemir nachgewiesen.</li> <li>• Schwerwiegende Hypoglykämien: Kein Nachweis für einen Unterschied</li> <li>• Schwere nächtliche Hypoglykämien: Kein Nachweis für einen Unterschied</li> <li>• Behandlungszufriedenheit (gemessen mit DTSQs oder ITSQ): keine Nachweis für einen relevanten Unterschied (definiert als minimal importance difference 0,2), teilweise signifikante Unterschiede, aber hohes Verzerrungsrisiko.</li> <li>• UAW: keine Nachweis für einen Unterschied</li> </ul> | vom Hersteller)<br><u>Studie 1430:</u><br>(Studienbericht vom Hersteller)      |               |     |  |
| Singh SR,<br>2009<br>[Singh et<br>al. 2009 | <b>Einschluss-<br/>kriterien:</b><br>RCTs, englisch,<br>Typ-1-Diabetes, | jeweils für Typ-1-<br>Diabetes, Typ-2-<br>Diabetes und<br>Gestationsdiabetes: | Darstellung nur für Typ-1-Diabetes:<br><b>Studienqualität:</b><br>Studienqualität überwiegend als mangelhaft eingestuft (Jadad-Score 2 oder 3). Z. B. Verblindung in keiner Studie, Beobachtungszeit: 4 Wochen bis 30  | <b>kurzwirksame<br/>Analoge</b><br><u>Insulin Lispro vs.<br/>Humaninsulin:</u> | 1+            | 1a  | Recherchezeitraum bis April 2007.<br>Keine Ausschlüsse bezüglich |

| Autor/<br>Jahr<br>(Studien-<br>typ) | Untersuchte<br>Studien und<br>Endpunkte   | Welche<br>Fragestellung(en)<br>wurde untersucht   | Charakteristik eingeschlossener Studien /<br>Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)   | Literaturbelege   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|-------------------------------------|---|---|---|---|---------------|-----|--|
|                                     |   |   |   |   | SIGN          | DDG |  |
| EK Ia]<br>Meta-<br>analyse          | Typ-2-Diabetes<br>und Gestations-<br>diabetes;<br>Ausschluss:<br>Studien zu Insulin<br>Glulisin, Kein<br>Ausschluss<br>bezüglich<br>Beobachtungs-<br>zeitraum) angege-<br>ben, kein ange-<br>messener<br>Vergleich<br><b>Endpunkte:</b><br>HbA1c,<br>Hypoglykämien,<br>QoL, Behand-<br>lungszufriedenheit,<br>Nebenwirkungen,<br>Komplikationen<br>inkl. Tod<br><b>Recherche:</b><br>Update Recherche<br>eines HTA-<br>Berichtes von<br>2007, neuer<br>Suchzeitraum bis<br>April 2007;<br>Datenbanken:<br>MEDLINE inkl. In-<br>Process & Other<br>Non-Indexed | 1. Vergleich kurz-<br>wirksame Insulin-<br>analoge vs.<br>Humaninsulin,<br>2. Kurzwirksame<br>Insulinanalogon<br>vs. anderes<br>kurzwirksames<br>Insulinanalogon<br>3. Mischinsulin mit<br>kurzwirksamen<br>Insulinen vs.<br>Mischinsulin mit<br>anderem Analo-<br>gon oder Human-<br>insulin<br>4. Langwirksame<br>Insulinanaloge vs.<br>NPH oder ander-<br>em konventio-<br>nellem Insulin<br>5. Langwirksame<br>Insulinanalogon<br>vs. anderes<br>langwirksames<br>Insulinanalogon | Monate<br><b>Ergebnisse:</b><br><b>Ergebnisse allgemein</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inkonsistente Ergebnisse bezüglich Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit</li> <li>• Keine Unterschiede bezüglich UAW</li> <li>• Keine Ergebnisse bezüglich Mischinsuline bei Typ I</li> </ul> <b>Ergebnisse kurzwirksame Analoga:</b><br><u>Insulin Lispro vs. Humaninsulin:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c-Senkung: WMD -0,09 % (95 % KI -0,16 bis -0,02), p &lt; 0,05; 22 Studien, Gesamt n = 6.021</li> <li>• Schwerwiegende Hypoglykämien: 0,80 (relatives Risiko) (95 % KI 0,67 bis 0,96), p &lt; 0,05); 10 Studien, Gesamt n = 4502</li> <li>• nächtliche Hypoglykämien: 0,51 (rate ratio) (95 % KI 0,42 bis 0,62), p &lt; 0,05); 4 Studien, Gesamt n = 725, Heterogenität: 73,1 %</li> <li>• Gesamthypoglykämierate: kein Unterschied</li> <li>• Kein Subgruppeneffekt bezüglich CSII</li> </ul> <u>Insulin Aspart vs. Humaninsulin:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c-Senkung: WMD -0,13 % (95 % KI -0,20 bis -0,07), p &lt; 0,05; 7 Studien, Gesamt n = 3035</li> <li>• Schwerwiegende Hypoglykämien: 0,83 (relatives Risiko) (95 % KI 0,65 bis 1,04), n.s.; 4 Studien, Gesamt n = 1814</li> <li>• nächtliche Hypoglykämien: 0,55 (rate ratio) (95 % KI 0,43 bis 0,70), p &lt; 0,05); 1 Studie, Gesamt n = 118,</li> <li>• Gesamthypoglykämierate: kein Unterschied</li> <li>• Kein Subgruppeneffekt bezüglich CSII</li> </ul> <u>Insulin Lispro vs. Insulin Aspart (nur CSII):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c-Senkung: WMD 0,25 % (95 % KI -0,20 bis 0,71), n.s.; 1 Studien, Gesamt n = 87</li> </ul> | Anderson 1997b<br>Anderson 1997c<br>Annuzzi 2001<br>Bode 2002<br>Caixàs 1998<br>Chan 2004<br>Ciofetta 1999<br>Ferguson 2001<br>Gale 2000<br>Garg 1996<br>Hedman 2001<br>Holleman 1997<br>Jacobs 1997<br>Jansson 1998<br>Johansson 2000<br>Provenzano 2001<br>Raskin 2000<br>Renner 1999<br>Roach 1999<br>Valle 2001<br>Vignati 1997<br>Zinman 1997<br><u>Insulin Aspart vs.<br/>Humaninsulin:</u><br>Bode 2001<br>Bode 2002 |               |     | Nachbeobachtungszeitraum<br>Negativ zu bewerten ist die ungenügende Darstellung und Begründung bezüglich der ausgeschlossenen Literatur. |

| Autor/<br>Jahr<br>(Studien-<br>typ) | Untersuchte<br>Studien und<br>Endpunkte  | Welche<br>Fragestellung(en)<br>wurde untersucht | Charakteristik eingeschlossener Studien /<br>Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)   | Literaturbelege   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|-------------------------------------|--|---|---|---|---------------|-----|-------------|
|                                     |  |   |   |   | SIGN          | DDG |             |
|                                     | Citations und Daily Update, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Library; zusätzlich Recherche bei HTA-Agenturen, Fachgesellschaften und Kongressseiten und Herstelleranfragen |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>nächtliche Hypoglykämien: 1,20 (rate ratio) (95 % KI 0,89 bis 1,68), n.s.; 1 Studie, Gesamt n = 87,</li> </ul> <p><b>Ergebnisse langwirksame Analoga</b></p> <p><u>Insulin Glargin vs. NPH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c-Senkung: WMD -0,11 % (95 % KI -0,21 bis -0,02), p &lt; 0,05; 11 Studien, Gesamt n = 2728, Heterogenität: 38,8 %</li> <li>Schwerwiegende Hypoglykämien: 0,82 (relatives Risiko) (95 % KI 0,52 bis 1,29), n.s.; 7 Studien, Gesamt n = 2227, Heterogenität: 33,0 %</li> <li>nächtliche Hypoglykämien: 0,97 (relatives Risiko) (95 % KI 0,87 bis 1,09), n.s.; 5 Studien, Gesamt n = 1943, Heterogenität: 65,6 %</li> </ul> <p><u>Insulin Detemir vs. NPH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c-Senkung: WMD -0,06 % (95 % KI -0,13 bis 0,02) , n.s.; 7 Studien, Gesamt n = 2558,</li> <li>Schwerwiegende Hypoglykämien: 0,74 (relatives Risiko) (95 % KI 0,58 bis 0,96) , p &lt; 0,05; 7 Studien, Gesamt n = 2442,</li> <li>nächtliche Hypoglykämien: 0,92 (relatives Risiko) (95 % KI 0,85 bis 0,98) , p &lt; 0,05; 6 Studien, Gesamt n = 2311, Heterogenität: 32,2 %</li> </ul> <p><u>Insulin Glargin+Lispro vs. NPH+Humaninsulin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schwerwiegende Hypoglykämien:0,88 (relatives Risiko) (95 % KI 0,48 bis 1,61), n.s.; 1 Studie, n = 108</li> <li>nächtliche Hypoglykämien: 0,88 (relatives Risiko) (95 % KI 0,71 bis 1,10), n.s.; 1 Studie, n = 108</li> </ul> <p><u>Insulin Detemir+Aspart vs. NPH+Humaninsulin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c-Senkung: WMD -0,23 % (95 % KI -0,37 bis 0,09) , p &lt; 0,05; 1 Studie, n = 595</li> <li>Schwerwiegende Hypoglykämien:1,05 (relatives Risiko) (95 % KI 0,56 bis 1,96), n.s.; 1 Studie, n = 595</li> <li>nächtliche Hypoglykämien: 0,65 (relatives Risiko) (95 % KI 0,55 bis 0,77) p &lt; 0,05; 1 Studie, n = 595</li> </ul> | <p>Heller 2004<br/>Home 2000<br/>Iwamoto 2001<br/>Raskin 2001<br/>Tamás 2001<br/><u>Insulin Lispro vs. Insulin Aspart (nur CSII):</u><br/>Bode 2002</p> <p><b>langwirksame Analoga</b></p> <p><u>Insulin Glargin vs. NPH:</u><br/>Bolli 2006<br/>Davies 2005<br/>Fulcher 2005<br/>Home 2005<br/>Pesic 2006<br/>Pieber 2000<br/>Porcellati 2004<br/>Raskin 2000<br/>Ratner 2000<br/>Rosenstock 2000<br/>Rossetti 2003<br/><u>Insulin Detemir vs. NPH:</u><br/>Vague 2003</p> |               |     |             |

| Autor/<br>Jahr<br>(Studien-<br>typ)                          | Untersuchte<br>Studien und<br>Endpunkte  | Welche<br>Fragestellung(en)<br>wurde untersucht   | Charakteristik eingeschlossener Studien /<br>Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)  | Literaturbelege   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|--|--|---|--|---|---------------|-----|---|
|  |  |   |  |   | SIGN          | DDG |   |
|  |  |   | <u>Insulin Detemir vs. Insulin Glargin:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c-Senkung: WMD -0,03 % (95 % KI -0,26 bis 0,20) , n.s.; 1 Studie, n = 320</li> <li>Schwerwiegende Hypoglykämien: 0,25 (relatives Risiko) (95% KI 0,07 bis 0,86), p &lt; 0,05; 1 Studie, n = 320</li> <li>nächtliche Hypoglykämien: 0,94 (relatives Risiko) (95% KI 0,75 bis 1,17) p &lt; 0,05; 1 Studie, n = 320</li> </ul>   | Home 2004<br>Russell-Jones 2004<br>Standl 2004<br>De Leeuw 2005<br>Pieber 2005<br>Kolendorf 2006<br><u>Insulin Glargin+Lispro vs. NPH+ Humaninsulin:</u><br>Ashwell 2006<br>Insulin Detemir+Aspart vs. NPH+ Humaninsulin:<br>Hermansen 2004<br><u>Insulin Detemir vs. Insulin Glargin:</u><br>Pieber 2007 |               |     |   |
| Monami M, 2009<br>[Monami et al. 2009 EK Ia]<br>Meta-analyse | <b>Einschlusskriterien:</b><br><b>RCTs, Nachbeobachtung &gt; 12 Wochen, keine Altersbeschränkung, prandiale Insulintherapie musste vergleichbar sein</b> | 1. Langwirksames Insulinanalogon (Glargin oder Detemir) in Kombination mit Bolusinsulin vs. NPH-Insulin in Kombination mit Bolusinsulin | <b>Eingeschlossene Studien: n = 20 (Gesamt n = 6178)</b><br><b>Studienqualität:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Studien laut Autoren mit Qualitätsbewertung nach Jadad beurteilt, Ergebnisse aber nicht dargestellt.</li> <li>2 Studien als Nichtunterlegenheitsstudien angelegt, 7 Studien als Überlegenheitsstudien angelegt, bei 11 Studien war Testdesign nicht ausreichend dargelegt</li> <li>Mehrzahl der Studien (18) von Herstellern finanziert</li> <li>Keine einheitliche Definition der nächtlichen Hypoglykämien in den Studien</li> <li>In einigen Studien wurden Analoga und NPH-Insuline in verschiedenen</li> </ul> | <b>Glargin</b><br>Chatterjee 2007<br>Home 2005<br>Porcelatti 2004<br>Raskin 2000<br>Ratner 2000<br>Radman 2007<br>Hassan 2008<br>Schober 2002<br><b>Detemir:</b>  | 1+            | 1a  | Keine Darlegung der ausgeschlossenen Studien inkl. Begründung, Figure 1 ist diesbezüglich unzureichend da ohne Literaturangaben.<br>Keine Darlegung der Studienqualität gemäß Jadad obwohl Beurtei- |

| Autor/<br>Jahr<br>(Studien-<br>typ)                    | Untersuchte<br>Studien und<br>Endpunkte  | Welche<br>Fragestellung(en)<br>wurde untersucht   | Charakteristik eingeschlossener Studien /<br>Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)  | Literaturbelege  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|--|--|---|--|--|---------------|-----|---|
|  |  |   |  |  | SIGN          | DDG |   |
|  | <p><b>Endpunkte:</b><br/>Primär: HbA1c<br/>Sekundäre: BMI, symptomatische-, nächtliche- und schwerwiegende Hypoglykämien sowie Gesamthypoglykämierisiko</p> <p><b>Recherche:</b><br/>MEDLINE<br/>Recherche (bis April 2008),<br/>www.clinialtrials.gov,<br/>www.clinicalstudyres<br/>ults.org, eine<br/>Herstellerranfrage<br/>(unbeantwortet)</p> |   | <p>Therapieschemata angewendet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Längste Studie 2 Jahre Nachbeobachtung</li> </ul> <p><b>Ergebnisse:</b><br/><u>HbA1c:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 19 Studien: signifikante zusätzliche HbA1c-Senkung durch Analoga, Effekt – 0,07 % (95 % KI -0,13 bis -0,01) p = 0,026</li> </ul> <p><u>Schwere Hypoglykämien</u> (gemessen als Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren hypoglykämischen Episode):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 16 von 23 Studien: 225 vs. 264 zugunsten der Analoga; OR 0,73 (95 % KI 0,60 – 0,89) p = 0,002, Effekt für Glargin-Studien nicht signifikant</li> </ul> <p><u>Nächtliche Hypoglykämien (Gemessen als Inzidenz):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13 Studien: Reduktion zugunsten der Analoga, OR 0,69 (95 % KI 0,55 – 0,86) p = 0,001, Effekt für Glargin-Studien nicht signifikant</li> </ul> <p><u>Gesamthypoglykämierisiko</u> (gemessen als Anzahl Patienten mit mindestens einer hypoglykämischen Episode):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine signifikanten Unterschiede</li> </ul> <p><u>BMI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• signifikant geringere Gewichtszunahme unter Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin; Effekt: 0,26 kg/m<sup>2</sup> [95 % KI 0,06-0,47] p = 0,012</li> <li>• keine Auswertung für Glargin, da nur in zwei Studien untersucht</li> </ul> | <p>De Leeuw 2005<br/>Russell-Jones 2004<br/>Home 2004b<br/>Kohlendorf 2006<br/>Pieber 2005<br/>Robertson 2007<br/>Vague 2003<br/>Standl 2004<br/>NN304-1476<br/>MM304-1595<br/>NN304-1604<br/>NN304-1582</p> |               |     | <p>lung angekündigt wird. Insgesamt Verzerrungsrisiko der Ergebnisse (ohne Verblindung, fehlende Studie) kaum berücksichtigt. Eine Studie vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt Studiendesign (Überlegenheit/Nichtunterlegenheit bei 11 Studien unklar Darstellung der Metaanalysen erschwert Kontrolle der Daten</p> |
| <p>Mullins P, 2007<br/>[Mullins et al. 2007 EK Ia]</p> | <p><b>Einschlusskriterien:</b><br/>RCTs, Verfügbarkeit von individuellen Patientendaten</p> <p><b>Endpunkte:</b><br/>Symptomatische</p>  | <p>1. Effekt von Glargin bei Typ-1 -und Typ-2-Diabetes, wenn Modell eingesetzt wird, dass den Zusammenhang zwischen Hypoglykämie und HbA1c-</p> | <p><b>Eingeschlossene Studien für Typ-1 : 5 Studien (n = 1.899)</b></p> <p><b>Studienqualität:</b><br/>Keine Aussage enthalten</p> <p><b>Ergebnisse:</b><br/>(Nur Ergebnisse bezüglich Typ-1-Diabetes dargestellt)</p> <p><u>Nicht adjustierte Werte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für symptomatische Ereignisse (pro 100 Patiententage):</li> </ul>   | <p>Home et al 2005<br/>Ratner et al. 2000<br/>Raskin et al. 2000<br/>Ashwell et al. 2006<br/>Fulcher et al. 2005</p>   | 1-            | 1a  | <p>Entwicklung des Modells nicht beschrieben. Modell nicht validiert. Den Ergebnissen zugrundeliegende Modellrechn un-</p>  |

| Autor/<br>Jahr<br>(Studien-<br>typ) | Untersuchte<br>Studien und<br>Endpunkte  | Welche<br>Fragestellung(en)<br>wurde untersucht | Charakteristik eingeschlossener Studien /<br>Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)   | Literaturbelege | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|-------------------------------------|--|---|---|-----------------|---------------|-----|---|
|                                     |  |   |   |                 | SIGN          | DDG |   |
|                                     | hypoglykämische Ereignisse, bestätigte hypoglykämische Ereignisse und schwere hypoglykämische Ereignisse<br><br><b>Recherche:</b><br>Datenbank des Herstellers, Medline Embase, Biosis, Suchzeitraum bis Mai 2004. | Wert widerspiegelt.                             | <p>RRR 5,2 %, ARR 0,62 %, <math>p &lt; 0,05</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>für bestätigte symptomatische Ereignisse (pro 100 Patiententage): RRR 20,13 %, ARR 0,21 % <math>p &lt; 0,05</math></li> <li>für bestätigte symptomatische Ereignisse (pro 100 Patiententage): RRR 16,78 %, ARR 0,03 %, <math>p &lt; 0,06</math></li> </ul> <p><u>adjustierte Werte (nach HbA1c-Wert am Studienende):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>für symptomatische Ereignisse (pro 100 Patiententage): RRR 10,3 %, <math>p &lt; 0,05</math></li> <li>für bestätigte symptomatische Ereignisse (pro 100 Patiententage): RRR 21,6 %, <math>p &lt; 0,05</math></li> <li>für bestätigte symptomatische Ereignisse (pro 100 Patiententage): RRR 21,5 %, <u>n.s.</u></li> </ul> |                 |               |     | <p>gen sind nicht dargelegt (tatsächliches Modell ist Black box).</p> <p>Untersuchtes Kollektiv stellt ca. 51 % der bis zum Mai 2004 identifizierten Patienten in RCTs zu dem Thema dar.</p> <p>Studien des Herstellers (Schober 2002) auch ausgeschlossen</p> <p>Konfidenzintervalle der Effekte nicht angegeben</p> |

## b) Einzelstudien

| Autor/<br>Jahr<br>(Studientyp)                         | Welche Fragestellung(en) wurde untersucht  | Fallzahl / Endpunkte / Nachverfolgung  | Patientenmerkmale   | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen<br>(Studienqualität, Übertragbarkeit u.ä.)   |
|--|--|--|---|--|---------------|-----|--|
|  |  |  |   |  | SIGN          | DDG |  |
| Hermansen K, 2004<br>[Hermansen et al. 2004 EK Ib] RCT | Detemir+Aspart vs. Normalinsulin + NPH Insulin<br>Jeweils 2 mal täglich (morgens und vorm Schlafengehen) | Fallzahl<br>595<br>Endpunkte<br>Primärer Endpunkt:<br>• HbA1c<br>Als weitere Endpunkte werden aufgeführt:<br>• hypoglykämische Ereignisse, BMI, individuelle Blutglukosevariabilität<br><u>Nachverfolgung</u><br>18 Wochen, davon 6 Wochen Auftitrierungsphase.<br>Auswertung bezieht sich auf 12 Wochen | <u>Ein- und Ausschluss:</u><br>• 18 Jahre alt; BMI: < 35 kg/m <sup>2</sup> , Diabetes seit mehr als einem Jahr, HbA1c zu Beginn < 12 %, Insulindosis < 1,4 U/kg<br>• <b>Keine</b> proliferative Retinopathie, keine eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion, keine schweren kardialen Probleme oder unkontrollierte Hypertonie, Insulinallergie, Drogenabhängigkeit oder <b>wiederkehrende schwere Hypoglykämien</b><br>• Keine Schwangerschaft oder stillend<br><u>Patientenmerkmale</u><br>Geschlecht: ~ 60 % Männer, Alter: ~ 40 Jahre, HbA1c zu Beginn: ~ 8,4, Bolusinsulindosen: ~ 24<br>Basalinsulindosen: ~ 28<br>Patienten mit mehr als einer Basalinsulininjektion am Tag: ~60 %<br><br>Multizentrische Studie: 65 Zentren aus Europa | HbA1c-Senkung: -0,22 % (95 % KI -0,34 bis -0,10) p < 0,001<br>Gesamthypoglykämierisiko (Anzahl der Ereignisse): absolute Risikoreduktion 7,9 %; relatives Risiko 0,79 (95 % KI 0,63 bis 0,98) p = 0,036<br>Schwerwiegende Hypoglykämien (Anzahl der Ereignisse): absolute Risikoreduktion -0,2 %; relatives Risiko 0,89 (95 % KI 0,35 bis 2,22) <b>n.s.</b><br>Nächtliche Hypoglykämien, gesamt (Anzahl der Ereignisse): absolute Risikoreduktion 21,6 %; relatives Risiko 0,45 (95 % KI 0,35 bis 0,58) p < 0,001<br>Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien (Anzahl der Ereignisse): absolute Risikoreduktion 3,2 %; relatives Risiko 0,17 (95 % KI 0,04 bis 0,63) p = 0,008<br>BMI: -1,01 kg nach 18 Wochen (95 % KI -1,37 bis -0,66) p < 0,001<br>UAW: keine Unterschiede bezüglich Nebenwirkungen, jedoch 12 vs 7 Patienten mit schweren Nebenwirkungen zu Ungunsten von Detemir / Aspart. Außerdem Studienabbruch wegen UAW 5 vs. 1 zu Ungunsten von Detemir/Aspart (bei 3 Ereignisse Zusammenhang mit Detemir/Aspart angenommen) | 1-            | 1b  | Zentrale Auswertung der HbA1c-Werte: kaum Verzerrungsrisiko<br>Keine Angaben bezüglich Powerberechnung<br>Kurze Nachbeobachtung, Auswerter nicht verblindet: Verzerrungsrisiko!<br>keine individuelle Anpassung des Basalinsulins: nicht übertragbar auf Deutschland<br>Effekte bezüglich Hypoglykämie überwiegend aufgrund leichter Hypoglykämien (geringe Messgenauigkeit): Verzerrungsrisiko! |

| Autor/<br>Jahr<br>(Studientyp)                   | Welche Fragestellung(en) wurde untersucht   | Fallzahl / Endpunkte / Nachverfolgung  | Patientenmerkmale   | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen<br>(Studienqualität, Übertragbarkeit u.ä.)   |
|--|---|--|---|---|---------------|-----|--|
|  |   |  |   |   | SIGN          | DDG |  |
| Ashwell SG, 2008 [Ashwell et al. 2008 EK Ib] RCT | Vorteil von Glargin (1x) + Lispro vs. NPH (1-2 x) + Normalinsulin bezüglich Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit | Fallzahl n = 48 (eingeschränkte ITT-Analyse)<br>Endpunkte:<br>Lebensqualität (ADDQoL)<br>Behandlungszufriedenheit (DTSQs+c)<br>Nachverfolgung: 32 Wochen | Alter: Ø 42 Jahre, BMI: Ø 26, Diabetesdauer: Ø 22 Jahre, HbA1c: Ø 8 %, 18 von 48 männlich | Lebensqualität (ADDQoL, 7 Punkte Skala):<br>• sign. Verbesserung unter Glargin und Lispro um 0,3 Punkte (95 % KI 0,1-0,6), p = 0,014<br>Behandlungszufriedenheit (DTSQs+c, 36 Punkte Skala):<br>• sign. Verbesserung unter Glargin und Lispro um 8,6 Punkte (95 % KI 6,5-10,6), p < 0,001 | 1-            | 1b  | Hier publizierte Endpunkte sind sekundäre Endpunkte. Kalkulation der Power nicht angegeben.<br>Spritz-Ess-Abstand in Kontrollgruppe vorgegeben (effektmodifizierender Faktor)<br>Studie unverblindet, obwohl potentiell möglich<br>Relevanz der Effekte bei Lebensqualität fraglich<br>Ergebnisse als Hinweise auf Vorteil zu werten |

**16.4.5. Spritz-Ess-Abstand**

Zu Kapitel 4.1.5.6

**a) aggregierte Evidenz****a1) Leitlinien**

| Quelle   | Text  | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege | Methodische Bewertung |
|--|---|-------------------------------|-----------------|-----------------------|
| ADA 2010<br>[American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV] | Keine spezifischen Empfehlungen zum Spritz-Ess-Abstand identifiziert. |                               |                 |                       |
| CDA 2008<br>[Canadian Diabetes Association 2008 EK IV]       | Keine spezifischen Empfehlungen zum Spritz-Ess-Abstand identifiziert. |                               |                 |                       |

## a2) Systematischer Review, Metaanalyse, HTA

zusätzlich zitiert: Analyse des IQWiG zu kurzwirksamen Insulinanaloga, IQWiG 2007 [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007 EK Ia] – siehe Evidenztabelle

| Autor/<br>Jahr<br>(Studien-<br>typ)   | Untersuchte<br>Studien und<br>Endpunkte  | Welche<br>Fragestellung(en)<br>wurde untersucht   | Charakteristik eingeschlossener<br>Studien /Befunde in Bezug auf<br>Fragestellung(en)   | Literaturbelege   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|---|--|---|---|---|---------------|-----|--|
|   |  |   |   |   | SIGN          | DDG |  |
| DeWitt DE, 2003<br>[DeWitt et al. 2003 EK Ib]   | Systematische Recherche in Medline (nur englischsprachige Literatur) 1.1.80-8.1.2003<br><br>RCT zur Insulintherapie bei Typ1 oder Typ2 Diabetes mit Insulinanaloga oder Humaninsulin, mindestens 4 Wochen lang | Arten der Insulintherapie<br>Nebenwirkungen<br>Dosierung<br>Unterschiede der Insulingabe zur physiologischen Insulinsekrestion<br>Beste Therapie-regime<br>u.a.<br>umfassender Review zur Insulintherapie | Detaillierter Review zu Insulinen und Insulintherapie.<br>Zur Frage des Spritz-Ess-Abstands wurden 2 Studien eingeschlossen, die Studie von Lean (siehe a. Einzelstudien) und eine Studie mit Kindern.<br><u>Einschätzung aus dem Review:</u> "Patient compliance with the recommended 30-minute lag time for regular insulin is 30% to 70% (patients inject insulin closer to or at mealtime. The lack of required lag time for rapid-acting insulins and improved matching of action with carbohydrate absorption explain their clinical advantage.)" | 1. Lean ME, Ng LL, Tennison BR. Interval between insulin injection and eating in relation to blood glucose control in adult diabetics. <i>BMJ (Clin Res Ed)</i> . 1985; 290:105-108.<br>2. Sackey AH, Jefferson IG. Interval between insulin injection and breakfast in diabetes. <i>Arch Dis Child</i> . 1994;71:248-250.  | 1+            | 1b  | bis 2003 kaum Evidenz zu Spritz-Ess-Abstand                        |
| IQWiG 2007<br>[Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007 EK | keine systematische Recherche zu Spritz-Ess-Abstand, Studien wurden von Kommentatoren eingereicht  | Erfordernis eines Spritz-Ess-Abstands Humaninsulin vs Insulinanaloga  | Fazit aus dem IQWiG-Bericht: aus den in der vorliegenden Diskussion genannten Studien lässt sich weder ableiten, dass ein fester Spritz-Ess-Abstand von 30 bis 45 Minuten, wie in den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien in den meisten Fällen angewandt, zu einer besseren Behandlungsqualität führt, noch lässt sich aus diesen Studien ableiten, dass dies nicht der Fall ist.  | <b>Ahmed</b> et al. <i>Pract Diab Int</i> 2001; 18(2): 51-56.<br><b>Danne</b> et al, <i>Diabetes Care</i> 2003; 26(8): 2359-2364.<br><b>Danne</b> et al., <i>Diabetes</i> 2005; 54(Suppl 1): A665.<br><b>Danne</b> et al, , <i>Diabetes Care</i> 2005; 28(9): 2100-2105.<br><b>Dimitriadis /Gerich</b> . <i>Diabetes Care</i> 1983; 6(4): 374-377.<br><b>Fairchild</b> et al, <i>Pediatr Diabetes</i> 2000; 1(3): 135-141.<br><b>Ford-Adams</b> et al, <i>Diabet Med</i> 2003; 20(8): 656-660.<br><b>Gale</b> <i>Diabet Med</i> 2000; 17(3): 209-214.<br><b>Heinemann</b> et al, <i>Diabet Med</i> 1996;13(7): 625-629. | -             | -   | Aus Gründen der Transparenz zitiert, Studien wurden nicht bewertet |

|     |  |  |  |  |  |  |  |
|-----|--|--|--|--|--|--|--|
| la] |  |  |  | <p><b>Heinemann</b> et al. Diabet Med 1993; 10(6): 535-539.<br/><b>Heller</b> et al, Diabet Med 2004; 21(7): 769-775.<br/><b>Home</b> Diabetes Care 1998; 21(11): 1904-1909.<br/><b>Jovanovic</b> et al. Clin Ther 2004; 26(9): 1492-1497.<br/><b>Kang</b> et al. Diabetes Care 1991; 14(7): 571-577.<br/><b>Kinmonth / Baum.</b> Br Med J 1980; 280(6214): 604-606.<br/><b>Lean</b> et al. Br Med J (Clin Res Ed) 1985;<br/>290(6462): 105-108.<br/><b>Rassam</b> et al. Diabetes Care 1999; 22(1): 133-136.<br/><b>Rave</b> et al. Diabetes Care 2006; 29(8): 1812-1817.<br/><b>Scherthner</b> et al. Diabet Med 2004; 21(3): 279-284.<br/><b>Strachan / Frier.</b> Diabetes Care 1998; 21(1): 26-31.<br/><b>Witt</b> et al. J Pediatr 1983; 103(4): 528-533.<br/><b>Tubiana-Rufi</b> et al. Horm Res 2004; 62(6): 265-271.<br/><b>Schäfermeyer</b> [Dissertation]. Düsseldorf: Heinrich-Heine-Universität; 2006.<br/><b>Del Sindaco</b> et al. Diabet Med 1998; 15(7): 592-600.<br/><b>Garg</b> et al. Endocr Pract 2005; 11(1): 11-17.<br/><b>Scheen</b> et al. Diabetes Metab 1999; 25(2): 157-162.</p> |  |  |  |
|-----|--|--|--|--|--|--|--|

## b) Einzelstudien

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ   | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale   | Intervention/<br>ggf. Nachverfolgung   | Vergleichs-<br>inter-<br>vention   | Outcomes  | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|---|--|--|--|---|---|---------------|-----|---|
|   |  |  |  |   |   | SIGN          | DDG |   |
| Brunner GA,<br>2000<br>[Brunner et<br>al. 2000 EK<br>Ib]<br>RCT   | n = 20<br>Pat. mit Typ 1 DM<br>mittl. Alter 36+/-<br>HbA1c 7,6+/-0,8 %<br>BMI 25+/-2,9 kg/m <sup>2</sup><br>alle mit MDI   | Gabe von Insulin Aspart als<br>kurzwirksames Insulin<br>mit 0min oder mit 15 min<br>Spritz-Ess-Abstand<br><b>Nachverfolgung:</b><br><b>1 Woche</b>   | Gabe von<br>Humaninsulin<br>als kurzwirk-<br>sames Insulin<br>mit 0min oder<br>mit 15min<br>Spritz-Ess-<br>Abstand | 1. BG-Profil/<br>BG-Anstieg<br>postprandial<br>2. Hypogly-<br>kämie   | <b>1. BG-Profil</b><br>Humaninsulin mit 0 min gespritzt stat.<br>sign. höherer BG-Anstieg als mit 15 min<br>oder Aspart 0 bzw. 15 min<br><b>2. BG-Anstieg postprandial</b><br>Zeit bis BG max. stat. sign. höher bei<br>Humaninsulin bis 15 min als bei Insulin<br>Aspart 0 min<br><b>3. Hypoglykämie</b> n.s.  | 1-            | 1b  | unklar, wie viele<br>randomisiert<br>wurden, da nur von<br>20 berichtet wird,<br>die die Studie<br>zuende geführt<br>haben ,<br>Nachverfolgung für<br>Hypoglykämie zu<br>kurz |
| <b>Lean ME,<br/>1985 [Lean<br/>et al. 1985<br/>EK III]</b><br><br><b>Querschnitt<br/>studie +<br/>Kohortenst<br/>udie</b> | n = 225 konsekutive<br>Patienten mit insulin-<br>pflichtigem Diabetes<br>aus 2 Ambulanzen<br>(Cambridge/Huntington)<br>mittl Alter 45 J 17-82<br>mittl. Diabetesdauer<br>14,7(0,2-52)<br>86,5 % $\geq$ 2 Insulin-<br>injektionen täglich | <b>Alle:</b><br>Fragebogen zum Spritz-<br>Ess-Abstand<br>-HbA1c-Messung (innerhalb<br>der letzten 6 Monate)<br><b>n = 11 (von 12)</b><br>Intervention über 4<br>Wochen:<br>Spritz-Ess-Abstand von<br>0,15,30 und 45 Minuten<br>jeweils 1 Woche | keine  | Schulung über<br>Spritz-Ess-<br>Abstand<br>geschulte ein-<br>zuhaltende Zeit<br>+ eingehaltene<br>Zeit<br>Häufigkeit von<br>Hyper- und<br>Hypoglykämie<br>in Bezug auf<br>die Zeit<br>mittl HbA1c | <b>1. Alle Patienten (Fragebogen)</b><br><b>1a. Instruktionen</b><br>n = 24/225 (10,7 %) subj. ohne<br>Instruktion zum Spritz-Ess-Abstand<br>n = 201/225 (89,3 %) subj. mit<br>Instruktion<br>60 % (n = 121) hält sich an Instruktion<br>33 % (n = 67) nutzen kürzeres Intervall<br>aus Angst vor Hypoglykämie und/oder<br>„Convenience“<br>6 % (n = 13) nutzen längeres Intervall<br>da subjektiv bessere Kontrolle<br><b>1b. Stoffwechselauswirkungen</b><br>• HbA1c-Werte nicht stat. sign.<br>unterschiedl.<br>• am wenigsten klinische<br>Hypoglykämie bei Intervall 15-30 min | 3             | 3   |   |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ       | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/<br>ggf. Nachverfolgung  | Vergleichs-<br>inter-<br>vention | Outcomes  | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|---|---|---|----------------------------------|---|---|---------------|-----|-------------|
|   |   |   |                                  |   |   | SIGN          | DDG |             |
|   |   |   |                                  |   | <p>(1,17 Episoden, bei Intervall kürzer oder länger 1,46 bzw. 1,51 Episoden) stat. sign. <math>p &lt; 0,01</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>am wenigsten klinische Hyperglykämie bei Intervall 15-30 min (6,0 Episoden versus 14,0 bei kürzerem und 7,4 bei längerem Intervall) nicht stat. sign.</li> </ul> <p><b>2. Kohortenstudie mit n = 11</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mittlerer Nüchtern-BG nicht assoziiert mit Intervall-Länge</li> </ul> <p><b>2a. postprandialer BG-Anstieg (mmol/l) (mittl. overall)</b></p> <p>0 min = 7,29 (0,65) <math>p &lt; 0,001</math><br/> 15 min = 1,57 (0,41) <math>p &lt; 0,03</math><br/> 30 min = 1,00 (0,41)<br/> 45 min = 0,46 (0,41)</p> <p>Unterschiede 0/15min im Vergleich zu 30/45min stat. sign.<br/> 0 min wurde abgebrochen</p> <p><b>2b. Hypoglykämie</b></p> <p>keine klin. Hypoglykämie bei 45 min</p> |               |     |             |
| <b>Overmann H, 1999 [Overmann et al. 1999 EK III]</b> | <p>1. n = 72 spezialisierte Diabetologen</p> <p>2. n = 192/ 684 Pat. aus Nordrhein mit Typ1 mittl. HbA1c 8,0+/-1,5 Humaninsulin als</p> | <p>1. Fragebogen zu Aufklärung bezüglich Spritz-Ess-Abstand</p> <p>2. Fragebogen bezüglich täglichen Umgangs mit Spritz-Ess-Abstand</p> | -<br><br>-                       | <p>1. Empfehlung zu Spritz-Ess-Abstand</p> <p>2. Einhalten eines fixen oder flexiblen Spritz-</p> | <p><b>1. Befragung Diabetologen</b></p> <p>Rücklauf Fragebogen: 58 (81 %)</p> <p>29 % (n = 17) Empfehlung eines fixen Spritz-Ess-Abstands von 15 min (0-30 min)</p> <p>71 % (n = 41) Empfehlung eines</p>   | 3             | 3   |             |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale | Intervention/<br>ggf. Nachverfolgung | Vergleichs-<br>inter-<br>vention | Outcomes          | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|---|--|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------|--|---------------|-----|-------------|
|   |  |                                      |                                  |                   |  | SIGN          | DDG |             |
|   | Kurzzeitinsulin                                    |                                      |                                  | Ess-Ab-<br>stands | <p>flexiblen Spritz-Ess-Abstands 0-45 min im Mittel 23 min</p> <p>Größter Einfluss auf Wahl des Spritz-Ess-Abstands: präprandiale Glykämie, spezielle Situationen, Zusammensetzung der Mahlzeiten, körperl. Aktivität, Tageszeit.</p> <p><b>2. Befragung Patienten</b></p> <p>12 sehr flexibel ohne Angabe eines typischen Intervalls,</p> <p>Mittelwert aller anderen Pat. (n = 180)<br/>15 min (0-120) im Median 23 min</p> <p><b>30 % (n = 58) fixer Spritz-Ess-Abstand</b></p> <p>67 % <math>\geq</math> 15 min<br/>7 % 20-25 min<br/>26 % <math>\geq</math> 30 min</p> <p><b>70 % (n = 134) flexibler Spritz-Ess-Abstand</b></p> <p>-15 min (postprandial) – 90 min,<br/>am häufigsten <math>\leq</math> 15 min</p> <p>keine Differenz zwischen Pat. mit fixem und mit flexiblem Abstand in Bezug auf die Aufklärung (Quelle und Art der Aufklärung)</p> <p>Größter Einfluss auf Wahl des Abstands gleich wie bei Diabetologen bis auf Zusammensetzung von Mahlzeiten</p> |               |     |             |
| <b>Rave K,</b>                                  | n = 20 von 21                                      | Gabe von Insulin Glulisine           | Gabe von                         | 1. BG-Werte       | <b>1. BG-Profil</b>  | 1+            | 1b  |             |

| Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp   | Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale   | Intervention/ ggf. Nachverfolgung                       | Vergleichsintervention   | Outcomes  | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|---|---|---|--|---|---|---------------|-----|--|
|   |   |   |  |   |   | SIGN          | DDG |  |
| <b>2006 [Rave et al. 2006 EK Ib]</b><br>offener RCT (Pat. Für Sequenz a)-d) von Intervention/ Vergleichsintervention randomisiert | mittl. Alter 39 +/-9 J<br>mittl. BMI 26 +/-2,6 kg/m <sup>2</sup><br>mittl. HbA1c: 7,8+/-1,0 kg/m <sup>2</sup>   | unmittelbar vor dem Essen<br>15 min nach dem Essen      | Humaninsulin<br>unmittelbar vor dem Essen<br>30 Min. vor dem Essen | (AUC; Delta max., Zeit bis maximale Anflutung)  | <b>Vergleich Glulisine präprandial a) und Humaninsulin präprandial c)</b><br>Glulisine stat. sign. niedrigere BG-AUC für 0-2 h, sonst keine stat. sign. Unterschiede<br><b>Vergleich Glulisine präprandial a) und Humaninsulin präprandial 30 min d)</b><br>vergleichbare BG-Profile.<br><b>Vergleich Glulisine postprandial b) und Humaninsulin präprandial c)</b><br>vergleichbare BG-Profile<br><b>2. Weitere Stoffwechselfparameter</b><br>nicht gemessen |               |     |  |
| <b>Scheen AJ, 1999</b><br>[Scheen et al. 1999 EK IIb]<br>offener RCT (vorher-nachher randomisiert/ zugeteilt)                     | n = 15<br>mittl. Alter 40 +/-2 J<br>mittl. Diab.dauer 14 +/-3 J<br>mittl. BMI 24,7 +/-0,6 J<br>alle MDI 4 Inj. pro Tag (3xNormalinsulin, 1x NPH)<br>mittl. HbA1c 7,5 +/-3 % | Spritz-Ess-Abstand<br>Normalinsulin 5 min über 6 Wochen | Spritz-Ess-Abstand<br>30 min über 6 Wochen                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c</li> <li>Hypoglykämie-Rate</li> <li>Insulindosis</li> <li>Nü-BG</li> <li>post prand. BG-Maximum und Zeit bis dahin</li> <li>durchschnittl. 0-90 min postprand. BG-Anstieg</li> </ul> | alle gemessenen Parameter waren statistisch nicht signifikant,<br>ein Trend (p = 0,07) zeigte sich bei dem durchschnittl. postprandialen BG-Anstieg, der bei 5 min Intervall bei 2,6 +/- 0,7 mmol/l lag und bei 30 min. Intervall bei 0,9 +/- 0,9 mmol/l  | 2-            | 2b  | wurde wegen Vorher-Nachher Designs nicht als RCT eingestuft<br>Fallzahl gering, kleine Gruppe gut eingestellter Pat. |
| <b>Vignati L,</b>   | n = 707   | Insulin Lispro als                                      | Humaninsulin   | u.a.  | Auch erhoben: Zeitpunkt der Injektion   | 1+            | 1b  | nur in Bezug auf   |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ  | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale | Intervention/<br>ggf. Nachverfolgung | Vergleichs-<br>inter-<br>vention | Outcomes  | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|--|--|--------------------------------------|----------------------------------|---|--|---------------|-----|---|
|  |  |                                      |                                  |   |  | SIGN          | DDG |   |
| <b>1997</b><br>[Vignati et<br>al. 1997 lb]<br>„offener“RC<br>T<br>cross-over<br>design | Typ 1 = 379<br>Typ2 = 328                          | kurzwirksames Insulin                | als kurzwirk-<br>sames Insulin   | 1. Injektions-<br>zeit<br>2. BG-Werte<br>postprandial<br>3. HbA1c<br>4. Hypogly-<br>kämierate | <b>1. Injektionszeit</b><br>Insulin Lispro:<br>80 % = 0-15 min präprandial<br>20 % > 15 min präprandial<br>Humaninsulin<br>30 % = 0-15min präprandial<br>25 % = 15-30 min präprandial<br>45 % > 30 min präprandial<br><b>2. BG-Werte postprandial</b><br>BG-Wert unter Insulin Lispro stat. sign<br>niedriger morgens und abends 2 h<br>postprandial<br>Lispro: 8,6 mmol/l<br>Human: 9,8 mmol/l<br>postprandiale Höhe des Anstiegs auch stat.<br>sign. niedriger<br>Lispro: -0,1 mmol/l; -0,7 mmol/l<br>Human: 1,5 mmol/l; 0,6 mmol/l<br><b>3. HbA1c:</b> n.s.<br><b>4. Hypoglykämierate:</b> n.s. |               |     | Spritz-Ess-Abstand<br>relevante<br>Outcomes<br>dargestellt. |

### 16.4.6. Lokale Nebenwirkungen der Insulintherapie

Zu Kapitel 4.1.6

Es erfolgte eine systematische Recherche zum Thema „Lipodystrophien“.

#### a) Leitlinien

| Quelle   | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege | Methodische Bewertung |
|--|--|-------------------------------|-----------------|-----------------------|
| ADA 2010<br>[American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV] | Keine spezifischen Empfehlungen zu Insulinapplikation oder Nebenwirkungen der Insulingabe identifiziert. |                               |                 |                       |
| CDA 2008<br>[Canadian Diabetes Association 2008 EK IV]       | Keine spezifischen Empfehlungen zu Insulinapplikation oder Nebenwirkungen der Insulingabe identifiziert. |                               |                 |                       |

#### b) Einzelstudien

Zusätzlich zitierte Publikation (von Experten eingebracht) :  
Yosipovitch et al. 1998 [Yosipovitch et al. 1998 EK III]

Zusätzlich zitierte Publikation (aus Referenzen):

Chowdhury/Escudier 2003 [Chowdhury et al. 2003 EK III], Johansson et al. 2005 [Johansson et al. 2005 EK Ib], Kordonouri et al. 2002 [Kordonouri et al. 2002 EK IIb]

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ                                 | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale   | Intervention/<br>ggf. Nachverfolgung                                | Vergleichs-<br>inter-<br>vention | Outcomes                        | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|---|--|---|----------------------------------|---------------------------------|---|---------------|-----|-------------|
|   |  |   |                                  |                                 |   | SIGN          | DDG |             |
| <b>1. Lipoatrophie</b>  |  |   |                                  |                                 |   |               |     |             |
| <b>Lopez X, 2008</b><br>[Lopez et al. 2008 EK III]<br><b>Fall-<br/>berichte</b> | n = 5<br>Patienten mit schwerer lokaler Lipoatrophie im Mittel seit 4,8 J (+/-4,4 J) und nach im Mittel 10,4 J (+/-8 J) Insulintherapie, mittl. Alter bei Beginn Lipoatrophie 16,2+/-8,4 J | Lokale Therapie mit Cromolyn<br><b>mittl Dauer 12 Wochen</b> (4-20) | --                               | Verbesserung der Lipodystrophie | <b>1. Art der Insulintherapie und verwendete Insuline</b><br>3x Insulinpumpe<br>4x Insulin Aspart<br>4x Insulin Lispro<br>3x NPH-Insulin<br>1x Insulin Glargin<br>1x Normalinsulin<br>3x mehr als 1 Insulin verwendet<br>2x früher tierisches Insulin verwendet<br><b>2. Lokale Therapie mit Cromoglyzinsäure (Cromolyn)</b><br>Kein Patient entwickelte während der Therapie neue atrophische Stellen<br>4x Verbesserung<br>1x komplette Remission (Pat. hatte erste seit 4 Mo. Lipoatrophie)<br>Therapieerfolg kann bei 2 Patienten nicht zugeordnet werden, da 2x gleichzeitig Umstellung des Insulins + Dexamethason<br>1x Verschlechterung der Lipoatrophie unter Cromolyn | 3             | 3   |             |
| <b>Hussein</b>  | n =1   | keine Intervention sondern  | --                               | --                              | <b>1. Art der Insulintherapie und</b>   | 3             | 3   |             |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ                     | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale   | Intervention/<br>ggf. Nachverfolgung   | Vergleichs-<br>inter-<br>vention | Outcomes                  | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen                      |
|---|--|--|----------------------------------|---------------------------|--|---------------|-----|----------------------------------|
|   |  |  |                                  |                           |  | SIGN          | DDG |                                  |
| <b>SF, 2007</b><br>[Hussein et al. 2007 EK III]<br>Fallbericht      | 65 J Pat. mit late onset T1DM<br>HbA1c 6,4 %   | Beschreibung der Lipoatrophie und der verwendeten Insuline   |                                  |                           | <b>verwendete Insuline</b><br>a. konventionelle Therapie unter biphasischem Aspart (30/70)<br>Entwicklung von Lipoatrophie am Oberschenkel,<br>bei Wechsel der Injektionsstelle auf das Abdomen nach 2 Mo. Auch Abdomen betroffen.<br>b. Wechsel auf inhaliertes Insulin-Lipoatrophie gleichbleibend   |               |     |                                  |
| <b>Arranz A, 2004</b><br>[Arranz et al. 2004 EK III]<br>Fallbericht | n = 1<br>35 J Pat., weibl. mit T1DM seit 22. Lj<br>nur Insulintherapie mit Humaninsulin<br>Normal und NPH von Lilly 3x/Tag<br>HbA1c 6-7 %<br>wegen rez. Hypoglykämien Umstellung 11/200 auf Lispro und NPH | Beschreibung der Lipoatrophie und immunologischer Laborparameter<br>Umstellung auf ASPART<br><b>Nachverfolgung</b> über 6 Monate | --                               | --                        | <b>1. Art der Insulintherapie und verwendete Insuline</b><br>23 Monate nach Umstellung von kurzwirksamem Humaninsulin auf Lispro (Basalinsulin: NPH) Entwicklung von Lipoatrophie an einem Oberschenkel Durchmesser 3 cm.<br>Antinsulin-AK stark erhöht: 49,6 %, normal < 8,5 %.<br>nach 6 Monaten Vermeidung dieser injektionsstelle, Entwicklung einer weiteren Lipoatrophie am anderen Oberschenkel<br><b>2. Veränderung nach Umstellung auf Aspart nach 6 Mo</b><br>no change<br>Antiinsulin-AK bei 30,9 % | 3             | 3   |                                  |
| <b>Murao S, 1998</b>  | n = 1<br>79 j Pat. mit insulin-  | keine Intervention sondern Beschreibung der Lipoatro-  | --                               | Veränderung der Lipoatro- | <b>1. Art der Insulintherapie, verwendetes Insulin, Injektionsstelle</b>   | 3             | 3   | Im Text weitere (Einzel-)Fallbe- |

| Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp                                   | Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale  | Intervention/ ggf. Nachverfolgung  | Vergleichsintervention | Outcomes   | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|---|--|--|------------------------|--|--|---------------|-----|---|
|   |  |  |                        |  |  | SIGN          | DDG |   |
| [Murao et al. 1998 EK III]<br>Fallbericht                           | pflichtigem Typ 2 Diabetes seit 2 J.   | phie und der verwendeten Insuline<br>Wiedervorstellung nach 16 Mo  |                        | phie nach Wechsel der Injektionsstelle und Wechsel des Insulins          | Therapie mit PEN (Penfill N, Novo-Nordisk) mit intermediär wirksamem Humaninsulin Insulin<br>Entwicklung von Lipoatrophie rund um den Nabelbereich<br>Insulin-Antikörper stark erhöht bei 80,8 %<br><b>2. Veränderung nach 16 Monaten – nach Umstellung auf kurzwirksames Insulin und Wechsel der Injektionsstelle</b><br>partielle Besserung, kein Auftreten neuer Stellen. |               |     | richte von Lipoatrophie bei Verwendung von Humaninsulin genannt, die bei der syst. Suche nicht identifiziert wurden:<br>Chantelau et al., 1993 – Besserung der Lipoatrophie bei Wechsel auf Insulinpumpe<br>Jaap et al., 1996 – Besserung unter Verwendung des gleichen Insulins<br>Logwin S et al., 1996,<br>Besserung bei Verwendung eines Jet-Injection Device |
| <b>2. Lipohypertrophie</b>  |  |  |                        |  |  |               |     |   |
| Vardar B, 2007<br>[Vardar et al. 2007 EK III]<br>Querschnittsstudie | n = 215 Pat. mit Diabetes<br>63,7 % Frauen,<br>16,7 % mit Universitätsabschluss<br>33,5 % mit BMI im | keine Intervention sondern Fragebogenerhebung (selbst entwickelter Fragebogen nach Literaturstudium) in 2 universitären Ambulanzen zwischen 8/2004- 1/2005 | --                     | Inzidenz Lipohypertrophie<br>Abhängigkeit des Auftretens von Geschlecht, | <b>1. Inzidenz Lipohypertrophie</b><br>48,8% gesamt<br><b>2. Erhobene Einflussfaktoren der Lipohypertrophie in multivariater Analyse stat. signifikant :</b><br>1. Frequenz des Nadelwechsels (am  | 3             | 3   |   |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/<br>ggf. Nachverfolgung | Vergleichs-<br>inter-<br>vention | Outcomes   | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|---|---|--------------------------------------|----------------------------------|--|---|---------------|-----|-------------|
|   |   |                                      |                                  |  |   | SIGN          | DDG |             |
|   | „Normalbereich“<br>85,6 % Typ 2 Diabetes<br>bis 5 J Diabetesdauer<br>30,7 %<br>mind. 6 J Diabetes-<br>dauer<br>alle mit Pen |                                      |                                  | Ausbildung,<br>BMI,<br>Wechselfre-<br>quenz der Injektions-<br>stelle und der Injektions-<br>nadel,<br>Nadellänge<br>Dauer der In-<br>sulinapplikation | <p>günstigsten neue Nadel bei jeder Injektion)</p> <p>2. Wechsel der Injektionsstelle (am günstigsten wöchentlicher Wechsel)</p> <p>3. Dauer der Insulintherapie (je kürzer desto niedriger die Rate)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• univariate <b>Analyse:</b></li> <li>• Geschlecht: n.s.</li> <li>• Ausbildung: <ul style="list-style-type: none"> <li>nur Elementarschule: 58,1 %</li> <li>Hochschule: 44,2 %</li> <li>Universitätsabschluss: 33,3 % <math>p &lt; 0,05</math></li> </ul> </li> <li>• BMI: n.s.</li> <li>• <b>Frequenz des Nadelwechsels:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>neue Nadel bei jeder Injektion: 20,3 %</li> <li>Nadelwechsel alle 3-4 Injektionen: 51,2 %</li> <li>Nadelwechsel alle 4-5 Injektionen: 75 %</li> <li>Nadelwechsel, wenn Kartusche zuende ist: 100 % <math>p &lt; 0,05</math></li> </ul> </li> <li>• Nadellänge: <b>n.s.</b></li> <li>• <b>Wechsel der Injektionsstelle</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>bei wöchentlichem Wechsel stat. sign. weniger Lipohypertrophie (23,8 % bei kürzerem oder nur Injektion an einer Stelle jeweils &gt; 75 %) <math>p &lt; 0,05</math></li> </ul> </li> <li>• <b>Dauer der Insulintherapie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>05 J 12,1 %</li> </ul> </li> </ul> |               |     |             |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ   | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale   | Intervention/<br>ggf. Nachverfolgung  | Vergleichs-<br>inter-<br>vention   | Outcomes   | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|---|--|---|--|--|---|---------------|-----|-------------|
|   |  |   |  |  |   | SIGN          | DDG |             |
|   |  |   |  |  | 6-10 J 40,7 %<br>11-15 J 77,2 %<br>16-20 J 84,8 % p < 0,05  |               |     |             |
| <b>Johansson<br/>UB, 2005<br/>[Johansson<br/>et al.<br/>2005 EK Ib]</b><br><br><b>RCT-cross-<br/>over-<br/>Design</b> | n = 9<br>51,6+/-5,4 J<br>HbA1c 7,3 +/-0,4 %<br>BMI 24,3 +/-1,0 kg/m <sup>2</sup><br>Diabetesdauer<br>34, 9+/- 5,1J<br>alle mit Lipohyper-<br>trophie mindestens<br>6-10 cm im Durch-<br>messer.<br>7x MDI<br>2x CSII | Injektion von Insulin Aspart<br>in Stellen mit Lipohyper-<br>trophie<br>an 2 Tagen (7 Tage<br>dazwischen) | Injektion von<br>Insulin Aspart<br>in Stellen<br>ohne<br>Lipohyper-<br>trophie an<br>2 Tagen (7<br>Tage dazwi-<br>schen) | freies Insulin<br>im Serum<br><br>• Blutglukose<br>profile | <b>1. Freies Insulin im Serum</b><br><b>1a.</b> stat. signifikant höherer<br>Insulinspiegel im Serum nach 40-90<br>Min. bei Injektion in Stellen ohne<br>Lipohypertrophie<br>a) ohne Lipohypertrophie 226+/-<br>32pmol/l<br>b) mit Lipohypertrophie 169+/-<br>33pmol/l p=0,015<br><b>1b.</b> Zeit bis max. Insulinspiegel<br>a) ohne Lipohypertrophie<br>43+/-5 min<br>b) mit Lipohypertrophie<br>56+/-5 min p < 005<br>c) AUC 0-240 min<br>a) ohne Lipohypertrophie<br>294 +/- 36<br>b) mit Lipohypertrophie<br>230+/-39 p=0,051 | 1+?           | 1b? |             |

| Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp   | Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale   | Intervention/ ggf. Nachverfolgung   | Vergleichsintervention | Outcomes  | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|---|---|---|------------------------|---|--|---------------|-----|--|
|   |   |   |                        |   |  | SIGN          | DDG |  |
| <p><b>Hauner H, 1996</b><br/>[Hauner et al. 1996 EK III]</p> <p><b>Querschnittsstudie</b></p> | <p>n = 279<br/>20 % T2DM<br/>hier nur Pat. Merkmale für T1DM aufgeführt<br/>80 % T1DM (n=223)<br/>52 % weiblich<br/>mittl. Alter 34+/-9,8 J<br/>mittl Diabetesdauer 13,3+/- 9,8 J<br/>Mittl. BMI 23,6+/-3,6 kg/m<sup>2</sup><br/>Mittl HbA1C 8,5+/-1,8%</p> | <p>keine Intervention sondern klinische Untersuchung und Ausfüllen eines Fragebogens zu Lipohypertrophie 11/1991-4/1992</p> | --                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz Lipohypertrophie</li> <li>• Alter bei Erstmanifestation</li> </ul> <p>Abhängigkeit von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eingesetztes Insulin</li> <li>• Art der Insulinapplikation</li> <li>• Rotation der Injektionsstelle</li> <li>• BMI</li> <li>• HbA1C in Abhängigkeit von Vorhandensein einer Lipohypertrophie</li> <li>• Insulindosis</li> </ul> | <p>hier nur Ergebnisse für T1DM dargestellt</p> <p><b>2. Prävalenz Lipohypertrophie</b><br/>28,7 % (n = 64)<br/>2a. Alter bei Erstmanifestation 5-48 J (unter Einschluss T2DM) meistens zwischen 15-30 J<br/>47,6 % Auftreten innerhalb der ersten 2 J der Insulintherapie<br/>73,8 % innerhalb der ersten 5 J<br/>2b. Geschlecht<br/>35,5 % Frauen,<br/>21,5 % Männer p &lt; 0,05</p> <p><b>3. Multivariate Analyse</b><br/>in multivariater „stepwise“ Analyse statistisch signifikant assoziierte Parameter mit dem Auftreten von Lipohypertrophie:<br/>Mangelnde Rotation der Einstichstelle p &lt; 0,001<br/>BMI (mehr bei niedrigem BMI) p &lt; 0,01<br/>abdominale Injektionsstellen p = 0,002<br/>Alter (mehr in jüngerem Alter) p&lt;0,002</p> <p><b>4. Diabetesdauer ( nicht signifikant in fixem Modell)</b><br/><b>4a. Auftreten in Abhängigkeit von der Insulinart (humanes, Rind-,</b></p> | 3             | 3   | <p>Nachuntersuchung von 11 Patienten nach 1 Jahr – nach Anweisung strikter Vermeidung von Injektion in lipohypertrophische Stellen<br/>no change bei 5<br/>partielle Remission bei 4<br/>komplette Remission bei 2</p> |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale | Intervention/<br>ggf. Nachverfolgung | Vergleichs-<br>inter-vention | Outcomes | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|---|--|--------------------------------------|------------------------------|----------|---|---------------|-----|-------------|
|   |  |                                      |                              |          |   | SIGN          | DDG |             |
|   |  |                                      |                              |          | <p><b>Schweineinsulin)</b><br/> 83,4 % Humaninsulin<br/> 14,3 % Rinderinsulin<br/> 2,3 % Schweineinsulin<br/> keine stat. sign. Unterschiede</p> <p><b>4b. Abhängigkeit von Insulindosis</b><br/> n.stat. sign.</p> <p><b>5. Auftreten in Abhängigkeit der Art der Insulinapplikation</b><br/> Pens oder Pens+Spritzen: 35,75 %<br/> nur Spritzen: 23,4 % <math>p &lt; 0,05</math></p> <p><b>6. HbA1C in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Lipohypertrophie</b><br/> nicht stat. sign.</p> <p><b>7. Schmerzhaftigkeit der Insulininjektion bei Lipohypertrophie</b><br/> 21,9 % gaben verminderte Schmerzhaftigkeit an, 23,5 % vermehrt Schmerzhaftigkeit,<br/> 54,7 % keine Differenz</p> |               |     |             |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ                           | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/<br>ggf. Nachverfolgung                                  | Vergleichs-<br>inter-<br>vention | Outcomes | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|---|---|---|----------------------------------|----------|--|---------------|-----|--|
|   |   |   |                                  |          |  | SIGN          | DDG |  |
| <b>Bird P,<br/>1998 [Bird<br/>et al. 1998<br/>EK III]<br/>Fallbericht</b> | n = 1<br>31 j weibl. Pat. mit<br>T1DM<br>Diabetesdauer 29 J<br>Aufreten von Lipo-<br>hypertrophie v.a.<br>abdominal seit 1993,<br>Besserung jeweils nach<br>Wechsel der Injektions-<br>stelle<br>keine Lipoatrophie | Beschreibung der neuauf-<br>getretenen Lipohyper-<br>trophie, Biopsie | --                               | --       | <p><b>0. Beschreibung der Lipohypertrophie</b><br/>neu auftretende Lipohypertrophie an<br/>allen s.c. Injektionsstellen, auch<br/>Oberschenkel 48-72h nach Injektion,<br/>nachlassend nach 2-3Monaten<br/>Vermeidung der Injektionsstelle</p> <p><b>1. Art der Insulintherapie, Insuline</b><br/>Aufreten v.a. bei s.c. Injektion von<br/>langwirksamem Insulin</p> <p><b>2. Biopsie</b><br/>kein zelluläres Infiltrat, das auf eine<br/>Allergie hindeutet.</p> | 3             | 3   | Der Patientin wurde<br>angeboten, eine<br>Liposuction<br>durchführen zu<br>lassen, es wird<br>nicht berichtet, ob<br>diese erfolgte. |

## 16.4.7. Schulung

Zu Kapitel 4.3

### a) aggregierte Evidenz

#### a1) Leitlinien

| Quelle   | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege   | Methodische Bewertung  |
|--|--|-------------------------------|---|--|
| ADA 2010<br>[American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV] | People with diabetes should receive DSME (Diabetes self management education) according to national standards when their diabetes is diagnosed and as needed thereafter. (B) | LoE: n.a.<br>GoR: B           | n.a.  | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI von geringer methodischer Qualität. U.a. fehlen Angaben zur Literaturrecherche, Studienbewertung und zur Methodik der Erstellung der Empfehlungen.<br><br>Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |
|  | Self-management behavior change is the key outcome of DSME and should be measured and monitored as part of care.   | LoE: n.a.<br>GoR:E            | n.a.  |  |
|  | DSME should address psychosocial issues, since emotional well-being is strongly associated with positive diabetes outcomes.  | LoE: n.a.<br>GoR:C            | n.a.  |  |
|  | DSME should be reimbursed by thirdparty payors.  | LoE: n.a.<br>GoR:E            | n.a.  |  |
| CDA 2008<br>[Canadian Diabetes Association 2008 EK IV]       | People with diabetes should be offered timely diabetes education that is tailored to enhance self-care practices and behaviours.   | LoE: 1A<br>GoR: A             | Norris SL, Engelgau MM, Narayan KMV. Effectiveness of selfmanagement training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2001;24:561-587.<br><br>Ellis S, Speroff T, Dittus R, et al. Diabetes patient education: a meta analysis and meta-regression. Patient Educ Couns. 2004;52:97-105. | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI als methodisch hochwertig zu bewerten.<br>Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden.   |
|  | All people with diabetes who are able should be taught how to self-manage their diabetes, including SMBG (self-monitoring of blood glucose)                                  | LoE: 1A<br>GoR: A             | Norris SL, Engelgau MM, Narayan KMV. Effectiveness of selfmanagement training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2001;24:561-587.  |  |

| Quelle | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege  | Methodische Bewertung |
|--------|--|-------------------------------|--|-----------------------|
|        | Self-management education that incorporates cognitive behavioural interventions such as problem-solving, goal-setting and self-monitoring of health parameters should be implemented in addition to didactic education programming for all individuals with diabetes | LoE: 2<br>GoR: B              | Steed L, Cooke D, Newman S. A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus. <i>Patient Educ Couns.</i> 2003;51:5-15.<br>Ellis S, Speroff T, Dittus R, et al. Diabetes patient education: a meta analysis and meta-regression. <i>Patient Educ Couns.</i> 2004;52:97-105. |                       |
|        | Interventions that increase patients' participation and collaboration in healthcare decision-making should be used by providers.   | LoE: 2<br>GoR: B              | Norris SL, Engelgau MM, Narayan KMV. Effectiveness of selfmanagement training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. <i>Diabetes Care.</i> 2001;24:561-587.  |                       |
|        | Interventions that target families' ability to cope with stress or diabetes-related conflict should be considered in education interventions when indicated.   | LoE: 2<br>GoR: B              | Armour TA, Norris SL, Jack L Jr, et al. The effectiveness of family interventions in people with diabetes mellitus: a systematic review. <i>Diabet Med.</i> 2005;22:1295-1305.   |                       |

**Anmerkung:** Im Folgenden wurden nur die in Deutschland durchgeführten kontrollierten Studien als beste verfügbare Evidenz in Evidenztabelle übertragen.

## a2) Systematischer Review, Metaanalyse, HTA

Es wurden keine systematischen Reviews, Metaanalysen oder HTA zu Schulungsprogrammen für Menschen mit Typ-1-Diabetes identifiziert.

### b) Einzelstudien

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ   | Anzahl der<br>Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/<br>ggf. Nachverfolgung  | Vergleichs-<br>inter-<br>vention  | Outcomes  | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|---|---|---|---|---|---|---------------|-----|--|
|   |   |   |   |   |   | SIGN          | DDG |  |
| <b>Mühlhauser I, 1987</b><br><b>[Mühlhauser et al. 1987 EK IIa]</b><br><b>(Bukarest)</b><br><b>Mehrarmige, kontrollierte Studie</b> | n = 300 in 3 Studienarmen, Alter 15-40 Jahre, Ø 26 Jahre, 40-46 % weiblich, BMI Ø 22, HbA1c: Ø 12,5, Anzahl Insulininjektionen/Tag: 2 | <b>Intervention:</b><br>Intensivierte Insulintherapie mit entsprechender Schulung (5-Tageskurs in 10er Gruppen) und Ausstattung mit Ausrüstung zur BG-Messung,<br><b>Nachverfolgung:</b><br>24 Monate | 1. Arm: konventionelle Insulintherapie<br>2. Arm: konventionelle Insulintherapie mit Basis-schulung (Dosisanpassung, Selbstmessung) und Selbstmessungsmaterialien | <b>Primäre Endpunkte nicht spezifiziert</b><br><b>Endpunkte</b><br>1.HbA1c<br>2.schwere Hypoglykämien<br>3. Ketoazidosen<br>4.Insulindosis und Anzahl der Injektionen<br>5. Gewicht<br>6. Diabeteswissen<br>7. Hospitalisierung | Drop outs: 24/300 = 8 % Gründe werden angegeben.<br><b>Ergebnisse</b><br>1. HbA1c: sign. Reduktion (Ergebnisse nur als Grafik angegeben): Autoren geben Effekt mit 2-3 % an.<br>2. keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen<br>3. sign. Reduktion der absoluten Zahl von Ketoazidosen unter intensivierter Therapie (2 vs 16), aber auch bei Basisschulung und Monitoring<br>4. sign. mehr Insulininjektionen<br>5. sign. Gewichtszunahme in Interventionsgruppe gegenüber Kontrolle (BMI: +1,5 vs. +1,1 vs. 0,7 kg/m <sup>2</sup> )<br>6. sign. Zunahme in Interventionsgruppe<br>7. sign. Reduktion in Interventionsgruppe bezüglich hospitalisierte Patienten, Anzahl Einweisungen, Tage im Krankenhaus | 2++           | Ila | Primäre Endpunkte nicht spezifiziert.<br>Bias durch multiples Testen möglich.<br>Studiensetting: Bukarest stationär-Übertragbarkeit problematisch<br>Schwere Hypoglykämie als bewusstlos und behandlungsbedürftig definiert = Unterschied zur derzeit etablierten Definition (Hilfe durch Dritte erforderlich)<br>Intervention umfasst nicht nur Schulung, sondern Intensivierte Therapie + Schulung. Somit ist Effekt nicht ausschließlich der Schulung zuzu- |

| Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp                              | Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale  | Intervention/ ggf. Nachverfolgung   | Vergleichsintervention  | Outcomes   | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|--|--|---|---|--|--|---------------|-----|---|
|  |  |   |   |  |  | SIGN          | DDG |   |
|  |  |   |   |  |  |               |     | schreiben.<br>Studie ist nicht randomisiert, da Zuteilung Zeit der Überweisung (konsekutiv).<br>HbA1c Werte vor und nach Intervention recht hoch (nur 9 % der Patienten nach 1 Jahr Intervention im Normbereich).   |
| <b>Schachinger H, 2005 [Schachinger et al. 2005 EK Ib] RCT</b> | Eingeschlossen n = 138, ausgewertet n = 111 (drop out ca. 20 %)<br>Alter: Ø 46 Jahre, 38-45 % weiblich, BMI Ø 24, Diabetesdauer Ø 23 Jahre<br>HbA1c: Ø 6,9 % Anzahl Insulininjektionen/Tag: 3-5 (Intensivierte Insulintherapie).<br>7 Zentren in der Schweiz, 1 Zentrum in Deutschland | <b>Intervention</b><br>Schulung durch ärztl. Psychologen in Kleingruppen (5-12), 8x 2 h, wöchentlich Sitzungen, stationär und ambulant<br><b>Nachverfolgung</b><br>max. 12 Monate | Ärztlich geleitete Selbsthilfegruppe 3x2h, monatliche Sitzungen | Primäre Endpunkte nicht spezifiziert<br>Schwere Hypoglykämien<br>Erkennen von hyper- und hypoglykämischen BG-Werten<br>Einschätzung des BG-Wertes<br>Kontrollüberzeugung<br>Wohlbefinden<br>Lebensqualität | Drop outs: 27/138, ca. 20 %<br>Analyse nicht ITT sondern per protocol<br>111 Patienten ausgewertet.<br>1. sign Reduktion: ANOVA: $F(2,218) = 1,73, p = 0,04$ , Unterschied nach 12 Monaten 0,33 vs. 4,56 Episoden/6 Monate; HbA1c unverändert<br>2. Besserung unter Intervention: hohe BG: $F(2,126) = 3,54, p = 0,03$ , niedrige BG: $F(2,132) = 4,92, p = 0,008$ )<br>3. Besserung unter Intervention: $F(2,144) = 7,04, p = 0,01$<br>4. Reduktion der externen Kontrollüberzeugung ( $F(1,101) = 5,43, p = 0,02$ ) und weniger wahrgenommene Unvorhersehbarkeit der Diabetestherapie ( $F(1,101) = 14,6,$ | 1+            | 1a  | Primäre Endpunkte nicht spezifiziert.<br>Bias durch multiples Testen möglich.<br>Hohe Drop-out-Quote und per protocol-Analyse<br>Keine Angaben zur Powerberechnung, mehrere Hinweise auf Schwächen der Randomisierung (Patienten mit schw. Hypoglykämien, Kontrollüberzeugung)<br>Hypoglykämierate war nach 6 Mona- |

| Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp                        | Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale   | Intervention/ ggf. Nachverfolgung  | Vergleichsintervention                                     | Outcomes  | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|--|---|--|--|---|--|---------------|-----|---|
|  |   |  |  |   |  | SIGN          | DDG |   |
|  |   |  |  | Angst vor Unterzuckerungen  | p = 0,0002))<br>5. n.a.<br>6. keine Unterschiede<br>7. Reduktion bei Patienten mit Hypoglykämieerfahrungen F(2,106) = 4,42, p = 0,01) bzw. F(2,104) = 4,1, p = 0,02)   |               |     | ten nicht sign. geringer, sondern erst nach 6 Monaten. Autoren machen dafür Effekt der Studie auf Therapie in der Kontrollgruppe verantwortlich.  |
| <b>Hermanns N, 2007 [Hermanns et al. 2007 EK Ia] RCT</b> | n = 164,<br>Alter: Ø 46 Jahre, 50 % weiblich, BMI Ø 25, Diabetesdauer Ø 21 Jahre<br>HbA1c: Ø 7,3 % Anzahl Insulininjektionen/Tag: 4,9 (Intensivierte Insulintherapie), 41 % mit CSII, Hypoglykämiewahrnehmungsstörung (definiert als HAQ-Wert von $\geq 4$ ) = 85 %<br>23 ambulante diabetologische Praxen in Deutschland | <b>Intervention</b><br>Schulung durch Diabetologen/innen oder Diabetesberater/innen, 5x 1,5h, wöchentlich Sitzungen<br><b>Nachverfolgung</b><br>6 Monate | Schulung zur Hypoglykämievermeidung (4x1,5 h, wöchentlich) | <b>Primärer Endpunkt:</b><br>1. Hypoglykämiewahrnehmung (ermittelt durch Fragebogen HAQ und VAS)<br><b>Sekundäre Endpunkte:</b><br>2. Milde, bestätigte Hypoglykämien<br>3. schwere Hypoglykämien (Hilfe erforderlich)<br>4. sehr schwere Hypoglykämien | Drop outs: 18/164, ca. 11 %<br>1. sign. Reduktion beider Instrumente (HAQ 0,7 (95 % KI 0,1-1,2, p = 0,024)) und VAS 0,8 (95 % KI 0,2-1,2, p = 0,015) in Interventionsgruppe nur bei Nichtberücksichtigung der Variable ‚Zentrum‘; bei Berücksichtigung: HAQ p = 0,09, VAS p = 0,525<br>2. sign. Reduktion 2,1 % (95 % KI 0,5-5,3, p = 0,015) in Interventionsgruppe nur bei Nichtberücksichtigung der Variable ‚Zentrum‘; bei Berücksichtigung: p = 0,055); bei leichter Reduktion des HbA1c-Wertes (0,3 %) und der Kontrollgruppe<br>3. keine Unterschiede<br>4. keine Unterschiede<br>5. keine Unterschiede<br>6. sign. Reduktion 1,4 Episoden/Woche (95 % KI 0,4-2,5, p = 0,011) in Interventionsgruppe <b>nur</b> bei Nichtberücksichtigung der Variable | 1+            | 1a  | Primäre Endpunkte nicht Patientenrelevant. Keine Hinweise auf Relevant/Einfluss auf Hypoglykämierate<br>Bei der Kovarianzanalyse wurde wesentliche Variablen, die sich deutlich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe unterschieden (HbA1c) nicht berücksichtigt.<br>Studie und Evaluation sind Industriefinanziert. Autoren geben finanzielle Interessenkonflikte |

| Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp  | Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale  | Intervention/ ggf. Nachverfolgung   | Vergleichsintervention   | Outcomes  | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|--|--|---|--|---|--|---------------|-----|---|
|  |  |   |  |   |  | SIGN          | DDG |   |
|  |  |   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>en (Injektion von Glukose/ Glukagon)</li> <li>5. Erkennen von niedrigem Blutzucker</li> <li>6. Erkennen hypoglykämischen Symptomen</li> <li>7. Lebensqualität</li> </ul> | <p>„Zentrum“; bei Berücksichtigung: p = 0,014</p> <p>7. keine Unterschiede</p>                 |               |     | an.   |
| <p><b>Hermanns N, 2008,2010</b><br/>{Hermanns, 2008 17746 /id;Hermanns, 2010 17763 /id<br/>Nachbeobachtung der HyPOS-Studie 2007</p> | <p>N = 140<br/>Alter: Ø 46 Jahre, 50 % weiblich, BMI Ø 25, Diabetesdauer Ø 21 Jahre<br/>HbA1c: Ø 7,3 % Anzahl Insulininjektionen/Tag: 4,9 (Intensivierte Insulintherapie), 41 % mit CSII, Hypoglykämiewahrnehmungsstörung (definiert als HAQ-Wert von <math>\geq 4</math>) = ca. 77 %<br/>23 ambulante diabetologische Praxen in Deutschland</p> | <p><b>Intervention N= 72</b><br/>Schulung durch Diabetologen/innen oder Diabetesberater/innen, 5x 1,5h, wöchentlich Sitzungen<br/><b>Nachverfolgung</b><br/>31 Monate</p> | <p><b>Kontrolle N= 68</b><br/>Schulung zur Hypoglykämievermeidung (4x1,5 h, wöchentlich)</p> | <p>1. schwere Hypoglykämien (Hilfe erforderlich)</p>  | <p>1. 0.210 (Kontrolle) vs. 0.088 (HyPOS) = Differenz 0.122 (95 % KI 0.03-0.23), p = 0,038</p> | 1+            | 1a  | <p>Weitere Angaben zur Studienpopulation und den Ereignisraten auf Nachfrage von den Autoren erhalten (siehe Anlage)<br/>Keine Hinweise auf selektiven Dropout (14,3 % loss to follow up)</p> |



## 16.5. Therapie in Sondersituationen

Zum Kapitel 5

### a) aggregierte Evidenz

#### a1) Leitlinien

| Quelle   | Text  | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege                                     | Methodische Bewertung  |
|--|---|-------------------------------|---|--|
| ADA 2010<br>[American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV] | All patients with diabetes admitted to the hospital should have their diabetes clearly identified in the medical record. (E)  | GoR E                         | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI von geringer methodischer Qualität. U.a. fehlen Angaben zur Literaturrecherche, Studienbewertung und zur Methodik der Erstellung der Empfehlungen.<br><br>Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |
|  | All patients with diabetes should have an order for blood glucose monitoring, with results available to all members of the health care team. (E)  | GoR E                         | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |
|  | <u>Goals for blood glucose levels:</u><br>Critically ill patients: Insulin therapy should be initiated for treatment of persistent hyperglycemia starting at a threshold of $\geq 180$ mg/dl (10 mmol/l). Once insulin therapy is started, a glucose range of 140–180 mg/dl (7.8–10 mmol/l) is recommended for the majority of critically ill patients. (A)<br>These patients require an intravenous insulin protocol that has demonstrated efficacy and safety in achieving the desired glucose range without increasing risk for severe hypoglycemia. (E) | GoR A<br>GoR E                | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |
|  | Non-critically ill patients: There is no clear evidence for specific blood glucose goals. If treated with insulin, the premeal blood glucose target should generally be $\leq 140$ mg/dl (7.8 mmol/l) with random blood glucose $\leq 180$ mg/dl (10.0 mmol/l), provided these targets can be safely achieved. More stringent targets may be appropriate in stable patients with previous tight glycemic control. Less stringent targets may be appropriate in those with severe comorbidities. (E)   | GoR E                         | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |

| Quelle   | Text  | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege                                     | Methodische Bewertung  |
|--|---|-------------------------------|---|--|
|  | Scheduled subcutaneous insulin with basal, nutritional, and correction components is the preferred method for achieving and maintaining glucose control in noncritically ill patients. (C)<br>Using correction dose or “supplemental” insulin to correct premeal hyperglycemia in addition to scheduled prandial and basal insulin is recommended. (E)  | GoR C<br>GoR E                | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |
|  | Glucose monitoring should be initiated in any patient not known to be diabetic who receives therapy associated with high risk for hyperglycemia, including high-dose glucocorticoid therapy, initiation of enteral or parenteral nutrition, or other medications such as octreotide or immunosuppressive medications.(B) If hyperglycemia is documented and persistent, treatment is necessary. Such patients should be treated to the same glycemic goals as patients with known diabetes. (E) | GoR B<br>GoR E                | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |
|  | A plan for treating hypoglycaemia should be established for each patient. Episodes of hypoglycemia in the hospital should be tracked. (E)   | GoR E                         | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |
|  | All patients with diabetes admitted to the hospital should have an A1C obtained if the result of testing in the previous 2–3 months is not available. (E)   | GoR E                         | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |
|  | Patients with hyperglycemia in the hospital who do not have a diagnosis of diabetes should have appropriate plans for follow-up testing and care documented at discharge. (E)   | GoR E                         | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |
| CDA 2008<br>[Canadian Diabetes Association 2008 EK IV] | Provided that their medical conditions, dietary intake and glycemic control are acceptable, patients with diabetes should be maintained on their prehospitalization oral antihyperglycemic agents or insulin regimens.  | LoE Consensus<br>GoR D        |   | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI als methodisch hochwertig zu bewerten.<br>Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer |

| Quelle | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege  | Methodische Bewertung                           |
|--------|--|-------------------------------|--|---|
|        | For hospitalized patients with diabetes treated with insulin, a proactive approach that may include basal, prandial and correction-dose insulin, along with pattern management, is preferred over the "sliding scale" reactive approach using only short- or rapid-acting insulin. | LoE Consensus<br>GoR D        |  | Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |
|        | To maintain intraoperative glycemic levels between 5.5 and 10.0 mmol/L for patients with diabetes undergoing coronary artery bypass surgery, a continuous IV insulin infusion alone...   | LoE 3<br>GoR C                | Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. <i>Ann Thorac Surg.</i> 1999;67:352-360.<br>Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2003;125:1007-1021. |   |
|        | or with the addition of glucose and potassium, with an appropriate protocol and trained staff to ensure the safe and effective implementation of this therapy and to minimize the likelihood of hypoglycemia, should be used.  | LoE 2<br>GoR B                | Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. <i>Circulation.</i> 2004;109:1497-1502.  |   |
|        | A continuous IV insulin infusion should be used to achieve glycemic levels of 4.5 to 6.0 mmol/L in postoperative ICU patients with hyperglycemia (random PG > 6.1 mmol/L) requiring mechanical ventilation to reduce morbidity and mortality...,                                   | LoE 1a<br>GoR A               | Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. <i>N Engl J Med.</i> 2001;345: 1359-1367.   |   |
|        | and in medical ICU patients with hyperglycemia (random PG > 6.1 mmol/L) to reduce morbidity.   | LoE 2<br>GoR B                | Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. <i>N Engl J Med.</i> 2006;354: 449-461.  |   |
|        | Perioperative glycemic levels should be maintained between 5.0 and 11.0 mmol/L for most other surgical situations, with an appropriate protocol and trained staff to ensure the safe and effective implementation of this therapy and minimize the likelihood of hypoglycaemia.    | LoE Consensus<br>GoR D        | n.a.   |   |

| Quelle | Text  | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege | Methodische Bewertung |
|--------|---|-------------------------------|-----------------|-----------------------|
|        | In hospitalized patients, efforts must be made to ensure that patients using insulin or insulin secretagogues have ready access to an appropriate form of glucose at all times, particularly when NPO or during diagnostic procedures.  | LoE Consensus<br>GoR D        | n.a.            |                       |
|        | Measures to assess, monitor and improve glycemic control within the inpatient setting should be implemented, and include hypoglycemia management protocols and diabetes-specific discharge planning. Glucagon should be available for any patient at risk for severe hypoglycemia when IV access is not readily available | LoE Consensus<br>GoR D        | n.a.            |                       |

## a2) Systematischer Review, Metaanalyse, HTA

### Aggregierte Evidenz zu Metformin bei Typ-1-Diabetes

| Autor/<br>Jahr/<br>Studien-<br>typ  | Untersuchte<br>Studien und<br>Endpunkte  | Welche Frage-<br>stellung(en)<br>wurde unter-<br>sucht  | Charakteristik eingeschlossener Studien/<br>Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)  | Literaturbelege  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|---|--|---|---|--|---------------|-----|-------------|
|   |  |   |   |  | SIGN          | DDG |             |
| Pang TT, 2008<br>[Pang et al. 2008 EK Ia]<br>Syst. Rech. Review zu Insulinresistenz | Systematische Recherche in Pubmed, nur prospektive vergleichende Studien, keine Einschränkung der Sprachen<br>Suchzeitraum nicht angegeben | Hier nur dargestellt:<br>Effekt von Metformin bei Pat. mit T1DM und Übergewicht oder Insulinresistenz | Hier nur dargestellt Metaanalyse zu Metformin<br><b>0. Studiengüte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nur Studien mit mind. 3 Mo Nachverfolgung eingeschlossen, retrospektive unkontrollierte Studien wurden ausgeschlossen. Studien mit Jadad-Score-beurteilt, in Publikation nicht dargestellt. Keine Angabe zu primären /sekundären Endpunkten der Studien.<br/>n= 15-625 insgesamt 5 Studien mit 149 Pat.</li> <li>Fixed effects Modell.</li> <li>Möglichkeiten zu stat. Testen aufgrund der kleinen</li> </ul> | <b>Parallel-Studien:</b><br>Hamilton J. et al., 2003<br>Meyer L. et al., 2002<br>Samblad S. et al., 2003<br><b>Cross-Over-Studien:</b><br>Lacigova S. et al 2001 | 1+            | 1a  |             |

| Autor/<br>Jahr/<br>Studien-<br>typ  | Untersuchte<br>Studien und<br>Endpunkte | Welche Frage-<br>stellung(en)<br>wurde unter-<br>sucht | Charakteristik eingeschlossener Studien/<br>Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)  | Literaturbelege       | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|---|---|--|---|-----------------------|---------------|-----|-------------|
|   |   |  |   |                       | SIGN          | DDG |             |
| mit syste-<br>matischer<br>Recherch<br>e und<br>Meta-<br>analyse<br>zu<br>Metformin |   |  | <p>Patientenzahl begrenzt</p> <p><b>1. Ergebnisse</b></p> <p>nur Einschluss von Pat. mit BMI &gt;25kg/m<sup>2</sup> oder tägl. Insulindosis &gt;0,9 U/kg</p> <p>Berechnet wurden standardisierte Unterschiede in Mittelwerten</p> <p>a) Hb A1c-Wert: -0,346(95 % KI -0,052; -0,640) P&lt;0,05</p> <p>b) Insulindosis: -0,422(95 % KI - 0,148;-0,735)p&lt;0,01</p> <p>c) Gesamtcholesterin (Ergebnisse aus 3 Studien) gewichtete mittl. Diff mit p&lt;0,05</p> <p>d) Gewicht: keine stat. sign. Änderung</p> <p>e) In keiner Studie vermehrt Hypoglykämien oder gastrointestinale Nebenwirkungen mit Beenden der Therapie berichtet; keine Fälle von Laktatazidose berichtet;</p> <p>Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht angegeben. Einnahme-Schema mit Dosisescalation verbessert gastrointestinale Verträglichkeit.</p> | Khan A. et al., 2006, |               |     |             |

## b) Einzelstudien

Im Folgenden dargestellt sind die Ergebnisse der systematischen Recherche zu Metformin bei Typ-1-Diabetes. Fallserien unter n=50 wurden nicht aufgenommen

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ   | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale   | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung  | Vergleichs-<br>intervention  | Outcomes  | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|---|---|--|--|---|--|---------------|-----|--|
|   |   |  |  |   |  | SIGN          | DDG |  |
| <b>Jacobsen<br/>IB, 2009</b><br>[Jacobsen<br>et al. 2009<br>EK Ib]<br>RCT,<br>doppelt<br>verblindet | n = 24<br>Pat. mit T1DM<br>40,4+/-11,7 J<br>Diab.dauer 19,1+/-10,1 J<br>BMI 29,2 +/-3,0 kg/m <sup>2</sup> | Metformin 500 mg<br>2xpro Tag für 2<br>Wochen, dann<br>Metformin 1.000mg<br>2x pro Tag<br>plus<br>einheitliche<br>Insulingabe : 3x pro<br>Tag Humaninsulin,<br>nachts NPH Insulin,<br>festes Adjustierungs-<br>schema<br><b>Nachverfolgung:</b><br>6Mo | Placebo<br>plus<br>einheitliche<br>Insulingabe : 3x<br>pro Tag<br>Humaninsulin,<br>nachts NPH<br>Insulin, festes<br>Adjustierungs-<br>schema | Hba1c-Wert<br>Insulindosis<br>Cholesterin, HDL,<br>LDL; TG<br>Gewicht<br>syst. und diast. RR<br>tags/nachts<br>Hypoglykämie<br>(biochemische) | <b>0. Drop out /Compliance</b><br>n =1 in Placebogruppe<br>85 % der Tabletten wurden<br>eingenommen<br><b>1. Ergebnisse</b><br>stat. sign. veränderte Parameter<br>nach 24 Wo<br><b>1a Insulindosis</b><br>Metformingruppe: -5,9IU +/-2,2<br>Placebogruppe: - 2,9IU +/-1,7<br>p = 0,004<br><b>1b Gewicht</b><br>Metformingruppe: -3,0kg +/-1,0<br>Placebogruppe: +0,8kg +/-1,1<br>p = 0,018<br><b>1c Hypoglykämie (biochemisch)</b><br>Metformingruppe:0,7 pro Pat/<br>pro Wo +/- 0,9<br>Placebogruppe: 0,3 pro Pat pro<br>Wo +/-0,5<br>p = 0,005<br>Keine schweren<br>Hypoglykämien | 1+            | 1b  | Ergebnisse gelten im Rahmen des vereinheitlichten Insulinschemas |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ   | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung                             | Vergleichs-<br>intervention | Outcomes   | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|---|--|---|-----------------------------|--|--|---------------|-----|--|
|   |  |   |                             |  |  | SIGN          | DDG |  |
| <b>Lund S, 2008+2009 [Lund et al. 2009 EK Ib; Lund et al. 2008 EK Ib] RCT, doppelt verblindet</b> | n = 108<br>T1DM ohne Hypoglykämiewahrnehmungsstörung<br>mittl. Alter ca. 45 J<br>mittl. Diabddauer 25-30 J<br>HbA1c-Wert 9,5-9,6 % | Metformin<br>1000 mg 2x pro Tag<br><b>Nachverfolgung:</b><br>1 Jahr | Placebo 2x pro Tag          | <b>Primärer Endpunkt:</b><br>HbA1c-Wert<br><b>Sekundäre Endpunkte:</b><br>Nü BG<br>Insulindosis tgl.<br>Gewicht (Abdomen+Hüft-Umfang)<br>Blutfette<br>Hypoglykämie | <b>0. Drop out/Compliance</b><br>n = 16 (14,8 %)<br><b>1. Ergebnisse (mittl. Unterschied):</b><br>HbA1c-Wert: n.s.<br>NüBG n.s.<br>Tägl. Insulindosis<br>-5,7IU[-8,6;-2,9]<br>p < 0,001<br>Gewicht:<br>-1,74kg [-3,32;-0,17]<br>p = 0,03<br>Blutfette (bei gleichzeitiger Einnahme von Statinen)<br>n = 35<br>LDL und non-HDL<br>-0,5mmol/l<br>p < 0,05<br>Hypoglykämie : n.s. | 1+            | 1b  | Studie war mit 80 % Power für den Nachweis einer HbA1c-Wert-Änderung von 0.6 % berechnet |

## 16.6. Weitere Therapieformen

Anmerkung: Für dieses Kapitel wurde eine systematische Literaturrecherche zum Thema „Immuntherapien“ durchgeführt. Da nach der Einschätzung der Experten wenig neue Studienergebnisse zu den Themen Pankreas- und Inselzelltransplantation vorlagen, wurden diese Aspekte unter Berücksichtigung der Referenzleitlinien und der NVL Nephropathie sowie neuerer, nicht systematisch recherchierter Literatur aktualisiert.

### Weitergehende Informationen und Übersichten zum Hintergrundtext

#### Empfehlung 6-1

Zum Nutzen einer nichtantigenbasierten Immuntherapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes wurde eine Metaanalyse aus dem Jahr 2008 identifiziert (Suchzeitraum bis Februar 2006) [Gandhi et al. 2008 EK Ia]. Diese schließt 20 randomisierte kontrollierte Studien (Phase II-Studien mit kleinen Fallzahlen  $n = 10-188$ , im Median  $n = 49$ ) von Menschen mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes ein. Die eingesetzten Substanzen – die zum Teil in unterschiedlichen Dosierungen verabreicht wurden – führten zu einer Reduktion T-Zell-vermittelter Immunaktivitäten. Bei einer medianen Nachbeobachtung von zwölf Monaten (6–36 Mo.) zeigt die Metaanalyse eine um 37 % [95 % KI 16–60 %] statistisch signifikant verbesserte C-Peptid-Sekretion als Ausdruck der verbleibenden Betazellfunktion im Vergleich zu keiner Immuntherapie. Die Metaanalyse wurde ungeachtet der zwölf verschiedenen verabreichten Substanzen durchgeführt, es besteht eine substantielle Heterogenität [ $I^2$  65 %]. In fünf der Studien aus den 80er bis Mitte der 90er Jahren wurde Cyclosporin angewendet. In den neueren Studien ab 2000 wurden u. a. monoklonale Antikörper eingesetzt. Im Einzelnen kamen neben Cyclosporin folgende Substanzen zum Einsatz: i.v. Immunglobulin 2x, Azathioprin 2x, BCG (Tuberkuloseimpfstoff) 2x, Buffy Coat 1x, CD3-Ak 2x, CD4-Ak: 1x, Linomid 1x, Methotrexat 1x, Nicotinamid 1x, Photopherese 1x, Natrium Fusidat 1x) Nebenwirkungen der Immuntherapeutika sind in dem Review nicht thematisiert, das Auftreten von Hypoglykämien wurde nicht untersucht.

Weiterhin wurden insgesamt acht Einzelstudien identifiziert, die nach Abschluss der Recherchen zu dem systematischen Review von Gandhi et al., 2008 [Gandhi et al. 2008 EK Ia] publiziert wurden. In drei der Studien wurde das Peptid DiaPep227 eingesetzt [Huurman et al. 2007 EK Ib; Raz et al. 2007 EK Ib; Schloot et al. 2007 EK Ib]. Die Studien ergaben zu verschiedenen Dosierungen des Peptids (0,2 mg, 1 mg, 2,5 mg s.c.) bei jeweils kleinen Gruppen ( $n = 10-18$ ) unterschiedliche Ergebnisse. Huurman et al., 2007 zeigten eine statistisch signifikant besser erhaltene C-Peptidfunktion unter 2,5 mg DiaPep227 nach 18 Monaten, Schloot et al., 2007 dagegen eine statistisch signifikante Verschlechterung und einen nichtsignifikanten Trend zu einer verbesserten Funktion bei 0,2 mg und 1 mg-Gabe. Raz et al., 2007 zeigten bei Gabe von 1 mg nach 18 Monaten eine statistisch signifikant höhere C-Peptidsekretion. Schwere Nebenwirkungen traten nicht oder nur in wenigen Einzelfällen auf.

Drei weitere Studien wiesen für unterschiedliche immunmodulierende Substanzen jeweils keine signifikanten Effekte nach. Walter et al., 2009 wiesen für den Peptid-Ligand NBI 6024 (jeweils monatlich s.c. in drei verschiedenen Dosierungen vs. Placebo) nach 24 Monaten keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Hinblick auf eine besser erhaltene C-Peptid-Sekretion, geringere Insulindosis, verbesserten HbA1c-Wert oder weniger Hypoglykämien nach [Walter et al. 2009 EK Ib]. Ludvigsson et al., 2009 konnten bei 35 jugendlichen Patienten nach 30 Monaten bei Gabe von 20 µg GAD-alum an Tag 1 + 30 keinen statistisch signifikant höheren Nüchternwert des C-Peptids nachweisen [Ludvigsson et al. 2008 EK Ib]. Rother et al., 2009 zeigten in einem offenen randomisierten Vergleich des oralen Antidiabetikums Exenatid vs. Exenatid + Gabe des Antikörpers Daclizumab an Menschen mit langjährigem Diabetes (> 10 J), keine Verbesserung der C-Peptidfunktion [Rother et al. 2009 EK IIb]. Unter Exenatid zeigte sich jedoch eine Gewichtsabnahme (im Mittel 4 kg) und eine niedrigere Insulindosis (0,07 IEU/kg/T).

Pescovitz et al., 2009 verabreichten den CD-20-Antikörper Rituximab i.v. (4x Tag 1-22) vs. Placebo [Pescovitz et al. 2009 EK Ib]. Nach einem Jahr zeigte sich eine um 6 pmol/ml verbesserte C-Peptidfunktion, die Konfidenzintervalle überlappen mit dem Wert der Placebogruppe. 93 % der Patienten in der Interventionsgruppe zeigten für Rituximab spezifische Nebenwirkungen (z. B. Leupopenien Grad 1-3). Keymeulen et al., 2010 publizierten die 4-Jahresergebnisse eines RCT mit Erstpublikation 2005 [Keymeulen et al. 2010 EK Ib]. Sie hatten den CD3-Antikörper ChAglyCD3 i.v. verabreicht. Nach vier Jahren fanden sie in der Interventionsgruppe eine statistisch signifikant niedrigere Insulindosis (0,25 IE/kg/T). Nebenwirkungen werden nicht berichtet.

## a) aggregierte Evidenz

### a1) Leitlinien

| Quelle   | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad  | Literaturbelege  | Methodische Bewertung   |
|--|--|--------------------------------|--|---|
| ADA 2010<br>[American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV] | Keine Aussagen zum Thema Immuntherapie, Pankreas- oder Inselzelltransplantation identifiziert.   |                                |  |   |
| CDA 2008<br>[Canadian Diabetes Association 2008 EK IV]       | For individuals with type 1 diabetes and end-stage renal disease who are undergoing or have undergone successful kidney transplant, pancreas transplant should be considered.  | <b>LoE Consensus<br/>GoR D</b> | n.a.   | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI als methodisch hochwertig zu bewerten. Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |
|  | For individuals with type 1 diabetes and preserved renal function, but with persistent metabolic instability characterized by severe glycemic lability and/or severe hypoglycaemia unawareness despite best efforts to optimize glycemic control, pancreas transplant or islet transplant may be considered. | <b>LoE 4<br/>GoR D</b>         | Robertson RP, Sutherland DE, Lanz KJ. Normoglycemia and preserved insulin secretory reserve in diabetic patients 10-18 years after pancreas transplantation. <i>Diabetes</i> . 1999;48:1737- 1740.<br><br>Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. <i>Diabetes</i> . 2005;54:2060-2069. |   |

## a2) Systematischer Review, Metaanalyse, HTA

| Autor/ Jahr/<br>Studien-typ   | Untersuchte<br>Studien und<br>Endpunkte   | Welche Frage-<br>stellung(en)<br>wurde unter-<br>sucht  | Charakteristik eingeschlossener Studien/<br>Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)  | Literaturbelege  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|---|---|---|---|--|---------------|-----|---|
|   |   |   |   |  | SIGN          | DDG |   |
| <p><b>Gandhi GY, 2008</b> [Gandhi et al. 2008 EK Ia]<br/>systematischer Review und Meta-analyse</p> | <p>Systematische Recherche in Medline, Embase, Cochrane Central + Handsuche in Referenzen</p> <p>Eingeschlossen wurden RCTs zum Nutzen der Immuntherapie bei Typ-1-Diabetes mit einem Follow up von mindestens 6 Monaten</p> <p>Ausgeschlossen wurden RCTs ohne relevante Ereignisse bezüglich der Fragestellung</p> <p>Recherchevokabular nicht veröffentlicht</p> | <p>Nutzen und der nicht antigenbasierten Immuntherapie zur Erhaltung der Restfunktion der Inselzellen des Pankreas bei Patienten mit neudiagnostiziertem Typ-1-Diabetes</p> | <p><b>0. Identifizierte Studien und Studienqualität</b><br/>Eingeschlossen wurden n = 20 RCTs<br/>Nur 6/20 mit adäquatem Allocation concealment, nur 7 von 20 mit Verblindung des Auswerters, medianer Loss of Follow up 12 %</p> <p><b>1. Ergebnisse</b><br/>Insgesamt n = 1.187 Patienten (Einzelstudie 10-188), Mehrzahl <math>\leq 40</math> J, Follow up 6 Mo.-36 Mo. (median 12 Mo)<br/>Patientencharakteristika, Interventionen, Studiengröße, Länge des Follow up mit beträchtlichen Unterschieden.<br/>Metaanalyse:<br/><b>1a. Nutzen</b><br/>Immuntherapie erzielt einen schwache -moderate Verbesserung der Betazellfunktion von 37 % [95 % KI 16 %-60 %] bei <math>I^2</math> von 65 % [95 % KI 39-77 %]<br/>Subgruppenanalyse: Gabe von <math>\geq 6</math> Mo stat. sign besser (für Cyclosporin und andere nonproliferative Substanzen als <math>&lt; 6</math> Mo.<br/><b>1b. Schaden</b><br/>nicht berichtet</p> <p><b>2. Interventionen der eingeschlossenen Einzelstudien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IV Ig 2x</li> <li>• Azathioprin 2x</li> <li>• BCG 2x</li> <li>• Buffy Coat 1x</li> <li>• CD3: 2x</li> <li>• CD4: 1x</li> </ul> | <p><b>Monoklonale AK:</b><br/>Herold et al., 2006<br/>Keymeulen et al., 2005<br/>Hehmke et al., 1994</p> <p><b>T-Zell-Inhibitoren:</b><br/>O'Brien et al., 1998<br/>Pozzilli et al., 1994<br/>Skyler et al., 1992<br/>Chase et al., 1990<br/>Canadian-European Group 1988,<br/>Feutren et al., 1986</p> <p><b>Antiproliferative Substanzen</b><br/>Buckingham et al., 2000<br/>Cook et al., 1989,<br/>Silverstein et al., 1988</p> <p><b>Andere:</b><br/>Allen et al., 1999<br/>Colagiuri et al., 1996<br/>Panto et al., 1990,<br/>Conget et al., 2005</p> | 1-            | 1a  | <p>Inhaltlich zweifelhafte Metaanalyse, da unterschiedliche Interventionen zusammengefasst wurden.</p> <p>Mit 65 % und KI 39-77 % liegt eine moderatsubstantielle einzustufende Heterogenität vor.</p> <p>Kein Bericht/keine Bewertung von Nebenwirkungen</p> |

| Autor/ Jahr/ Studien-typ | Untersuchte Studien und Endpunkte | Welche Fragestellung(en) wurde untersucht | Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)   | Literaturbelege  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|--------------------------|-----------------------------------|---|---|--|---------------|-----|-------------|
|                          |                                   |   |   |  | SIGN          | DDG |             |
|                          |                                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclosporin 5x</li> <li>• Linomid 1x</li> <li>• Methotrexat 1x</li> <li>• Nicotinamid 1x</li> <li>• Photopherese 1x</li> <li>• Sodium Fusidate 1x</li> </ul> | Ludvigsson et al., 2001<br>Elliott et al., 1998,<br>Cavanaugh et al., 1987 |               |     |             |

## b) Einzelstudien

| Artikel (Autor, Jahr)/ Studien-typ               | Anzahl der Patienten/ Patienten-merkmale               | Intervention/ ggf. Nachverfolgung  | Vergleichs-intervention    | Outcomes  | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen                             |
|--|--|--|----------------------------|---|--|---------------|-----|---|
|  |  |  |                            |   |  | SIGN          | DDG |   |
| Huurman VA, 2007 [Huurman et al. 2007 EK Ib] RCT | n = 48<br>Pat. mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes | A) Gabe von DiaPep 277 n = 36<br>n = 12 0,2mg<br>n = 12 1 mg<br>n = 12 2 mg<br><b>Nachverfolgung:</b><br>12 Mo | B) Gabe von Placebo n = 12 | <ol style="list-style-type: none"> <li><b>C-Peptid-Sekretion</b></li> <li><b>Sicherheit</b> sekundär:</li> <li><b>metabolische Kontrolle: HbA1c</b></li> <li><b>Insulindosis</b></li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li><b>C-Peptidsekretion</b><br/>nahm über die Zeit in allen Gruppen ab.<br/>in der Gruppe mit 2,5mg DiaPep blieb die Sekretion statistisch signifikant höher gegenüber Placebo (p=0,03) , in den anderen Gruppen nicht</li> <li><b>Sicherheit:</b><br/>2x Auffälligkeit bei Leberfunktionsparametern, 3x Reaktionen an Injektionsstellen, sonst keine ernsthaften NW, die nur im Therapiearm vorkamen</li> <li><b>Metabolische Kontrolle</b><br/>HbA1c n.s.</li> </ol> | 1-            | 1b  | Phase II-Studie, LoE 1- wegen kleinem n |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ   | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung   | Vergleichs-<br>intervention  | Outcomes   | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|---|--|---|--|--|---|---------------|-----|--|
|   |  |   |  |  |   | SIGN          | DDG |  |
|   |  |   |  |  | <b>4. Insulindosis</b> n.s.   |               |     |  |
| <b>Pescovitz M, 2009</b><br>[Pescovitz et al. 2009 EK Ib]<br><b>RCT, multizentrisch</b><br>(Type 1 Diabetes TrialNet Anti-CD20 Study Group) | <b>n = 87</b> v. 126 auf AK gescreente im Zeitraum Rekrutierung 5/2006-8/2007<br><b>Patientenmerkmale:</b><br>Pat. mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes und mind. 1 pos. AK (IAA; IAG; MAB; GAD)<br>8-40 J<br>stimulierter C-Peptid Peak mind. 0,2 pmol/ ml 3Wo-3Mo nach Diagnosestellung | A) Gabe von <b>Rituximab</b> (monoklonaler Anti — CD20 Antikörper) i.v. 375mg/m <sup>2</sup> KO Tag 1,8,15,22 nach Studienbeginn<br>Prämedikation: Acetaminophen, Diphenhydramin<br><b>Nachverfolgung:</b> 1 Jahr | B) Gabe von <b>Placebo</b><br><br>i. v.<br>Tag 1,8,15,22<br><br>Prämedikation: Acetaminophen, Diphenhydramin | <b>Primärer Endpunkt:</b><br><b>1. AUC stimulierter C-Peptid-Level nach einem Jahr</b> 2 h nach definierter Mahlzeit<br><b>Sekundäre Endpunkte:</b><br><b>2. Sicherheit</b> (Infusionsreaktionen innerhalb 24h, Infektionen, Labor: weiße Blutkörperchen, IG)<br><b>3. HbA1c</b><br><b>4. Insulindosis</b> | <b>0. Drop out:</b> n=9<br>(beim primären Endpunkt 6 nicht berechnet, die bereits nach Randomisierung ausschieden)<br><b>1. AUC C-Peptid nach 1 Jahr</b><br>A) 0,56 pmol/l [95 % KI 0,50-0,63]<br>B) 0,47 pmol/l [95 % KI 0,39-0,55]<br>95 % KI überlappen,<br>in Studie wird der Unterschied als stat. sign. deklariert.<br><b>2. Sicherheit</b><br>A) 1. Infusion: 93 % mit Reaktionen insgesamt n = 57 mit 392 Reaktionen<br>IgM stat. sign. niedriger<br>Im Verlauf Unterschied nicht mehr so deutlich, aber Reaktionen spezifisch für Rituximab .<br>Leukopenie für Rituximab erhöht, keine Grad 4, aber Grad 1,2+3.<br>B) 1. Infusion: 23 % mit Reaktionen<br>Insgesamt n = 30 mit 148 Reaktionen | 1+            | 1b  | Randomisierung 2:1 für Intervention;<br>Verblindung (Patienten und klin. Experten) schwierig wegen Reaktionen auf Rituximab;<br>Verblindete Auswertung;<br>Powerberechnung für 85 % Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied von 65 % in AUC C-Peptid zwischen den Gruppen zu entdecken<br>Intention-to-treat nicht korrekt berechnet, da drop out Rate für primären Endpunkt, aber nicht für Sicherheit abgezogen! |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ   | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale   | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung   | Vergleichs-<br>intervention  | Outcomes   | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|---|---|---|--|--|---|---------------|-----|---|
|   |   |   |  |  |   | SIGN          | DDG |   |
|   |   |   |  |  | <b>3. HbA1c</b><br>A) 6,76% $\pm$ 1,24<br>B) 7,00 $\pm$ 1,30 p < 0,001<br><br><b>4. Insulindosis</b><br>A) 0,39 U/kg KG $\pm$ 0,22<br>B) 0,49 U/kg KG $\pm$ 0,23 p < 0,001  |               |     |   |
| <b>Raz I, 2007</b><br><b>[Raz et al. 2007 EK Ib]</b><br><b>RCT und</b><br><b>nichtran-</b><br><b>domisierte</b><br><b>Folge-</b><br><b>studie</b> | n = 35<br>Pat. mit neu diagnosti-<br>ziertem Typ1 Diabetes<br>(< 6 Mo)<br>18-34 J<br>BMI 20-24 kg/m <sup>2</sup><br>C-Peptid-Sekretion basal:<br>0,26-0,49 nmol/l/min<br>AUC induziertes C-Peptid:<br>7,6-16<br>Insulindosis: 0,15-0,48<br>U/kg/Tag | A) Gabe von DiaPep<br>277 1mg s.c. in<br>10%Lipidlösung<br>Zeitpunkt: 0,1,6,12Mo<br>n = 17<br>Nachverfolgung:<br>1. 18 Mo<br>2. 42 Mo | B) Gabe von<br>Placebo s.c. in<br>10% Lipidlösung<br><br>Zeitpunkt:<br>0,1,6,12 Mo<br>n = 18 | 1.C-Peptid nach<br>Glukagon-<br>Stimulation als<br>Surrogat für<br>Betazell-Funktion,<br>Insulindosis<br>-2. HbA1c, Nü-BG<br>als Surrogat für<br>metabolische<br>Kontrolle<br>3. Sicherheit<br>(Nebenwirkungen,<br>Auswirkungen auf<br>Laborparameter) | <b>0. Drop out</b> nach 18Mo: 22,9%<br><b>1. Beta.Zellfunktion:</b><br>C-Peptid-Sekretion<br><b>1a. nach 18 Mo:</b><br>A) von 11,4 auf 10,9 nmol/l/min<br>n.s.<br>B) von 15,6 auf 6,2nmol/l/min<br>p<0,005<br>d.h. Erhalt der C-Peptidsekretion<br>unter DiaPep.<br><b>1b. weitere Ergebnisse</b><br>C-Peptid-Sekretion sank in der<br>Behandlungspause von 6-18Mo in<br>beiden Gruppen! , danach erneut<br>Behandlung und Beobachtung<br>über insgesamt 42 Mo (n=13), C-<br>Peptid-Sekretion bei behandelten<br>Patienten höher n.s.<br><b>2. metabolische Kontrolle</b><br>HbA1c : Unterschiede n.s<br>Insulindosis: Unterschiede n.s., | 1-            | 1b  | nur RCT-Phase<br>detailliert berichtet,<br>da Ausweitung der<br>Studie mit geringer<br>Fallzahl und nach<br>Behandlungs-<br>pause:<br>keine Berechnung<br>der Power, LoE 1-<br>wegen geringer<br>Fallzahl |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ  | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung  | Vergleichs-<br>intervention       | Outcomes   | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|--|--|--|-----------------------------------|--|---|---------------|-----|--|
|  |  |  |                                   |  |   | SIGN          | DDG |  |
|  |  |  |                                   |  | Trend niedrigere Dosis in A)<br><b>3. Sicherheit</b><br>insgesamt 4 „serious adverse events“, 2 in Placebogruppe, kein Event mit Medikation assoziiert.<br>sonst nur lokale Nebenwirkungen, alle mit spontaner Regression, keine Veränderungen der Laborparameter |               |     |  |
| <b>Rother KI, 2009</b><br>[Rother et al. 2009 EK IIb]<br>offene<br>cross-over<br>-Studie | n = 16 v 20<br>Pat. mit langjährigem Typ-1-Diabetes<br>mittl. Diab.-dauer 21,3+/-10,7 J<br>mittl. Alter 39,5 +/-11,1 J | Gabe von Exenatide<br>n = 8  | Gabe von Exenatide+<br>Daclizumab | <b>1. C-Peptidsekretion</b><br><b>2. Insulindosis</b><br><b>3. Weitere Wirkungen</b> | <b>1. C-Peptidsekretion</b><br>n.s.<br><b>2. Insulindosis</b><br>stat. sign. Senkung unter Gabe von Exenatide um 0,07U/kg<br><b>3. Weitere Wirkungen</b><br>durchschnittl. Gewichtsabnahme 4,1kg +/-2,9   | 2-            | 2b  | 2- wegen kleiner Fallzahl und fehlender Kontrollgruppe ohne Exenatide, im Wesentlichen nur Vorher-Nachher-Vergleich, keine relevanten Ergebnisse zu Exenatide+Daclizumab |
| <b>Schlott NC, 2007</b><br>[Schlott et al. 2007 EK Ib]<br>RCT                            | n = 50<br>Pat. mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes<br>16-44 J  | DiaPep 277 s.c.<br>n = 10 mit 0,2 mg<br>n = 10 mit 1,0 mg<br>n = 10 mit 2,5 mg<br><br>Nachverfolgung:<br>18 Mo | Placebo s.c.<br>n = 10            | <b>1. C-Peptidsekretion</b><br><b>2. Sicherheit</b>                                  | <b>1. C-Peptidsekretion</b><br>A) Trend zu verbesserter C-Peptid-Sekretion bei 0,2mg und 1,0mg Gabe n.s.,<br>stat. sign. Verschlechterung bei 2,5mg<br>B)<br><b>2. Sicherheit</b>   | 1-            | 1b  | Formal RCT, Dosisfindungs- und feasibility-Studie  |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ   | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung  | Vergleichs-<br>intervention | Outcomes   | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|---|--|--|-----------------------------|--|---|---------------|-----|---|
|   |  |  |                             |  |   | SIGN          | DDG |   |
|   |  |  |                             |  | keine bedenklichen Nebenwirkungen („severe side effects“)   |               |     |   |
| <b>Walter M, 2009</b><br>[Walter et al. 2009 EK Ib]<br><b>RCT, vierarmig, multizentrisch (Phase 2 Studie)</b> | n = 188<br>Pat. mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes<br>Alter: 10-35 Jahre, Inselzellantikörper oder GAD Antikörper positiv, C-Peptidspitzen zwischen 0,4 und 3,0 nmol/l, 102 Patienten in Südafrika rekrutiert, der Rest aus europäischen Staaten<br>Alle mit intensiver Insulintherapie | Peptid-Ligand NBI-6024 s.c. zu Beginn, nach 2 Wochen, 4 Wochen und dann monatlich in den Dosierungen 1, 0,5 und 0,1 mg<br>Nachverfolgung 24 Monate | Placebo                     | Primärer Endpunkt<br>1. C-Peptid Werte, 2 Stunden nach Stimulation<br>Sekundäre Endpunkte<br>2. C-Peptid AUC<br>3. Insulinverbrauch<br>4. HbA1c<br>5. Hyper- und Hypoglykämien               | Endpunkte 1-5, sowie Nebenwirkungen: keine signifikanten Effekte.   | 1+            | 1b  | Keine Hinweise auf Effekt der Therapie  |
| <b>Ludvigsson 2008</b><br>[Ludvigsson et al. 2008 EK Ib], <b>RCT multizentrisch</b>                           | n = 70,<br>Alter 10-18 Jahre<br>Nachweis von GAD Antikörpern und C-Peptid > 0,1 nmol/l,<br>Zeit seit Diagnose ca. 9 Monate   | 20µg GAD-alum s.c. am ersten und 30igsten Studientag<br><br>Nachverfolgung: 30 Monate  | Placebo                     | Primärer Endpunkt:<br>1. Änderung C-Peptid nüchtern nach 15 Monaten<br>Sekundäre Endpunkte:<br>2. Änderungen von C-Peptid nüchtern und 2 Stunden nach Stimulation während der Studie und bei | 1. keine signifikanter Effekt<br>2. signifikant geringere Reduktion des C-Peptid-Anstiegs nüchtern nach 30 Monaten und des C-Peptid 2 Stunden nach Stimulation nach 15 und 30 Monaten | 1+            | 1b  | Ergebnisse der sekundären Endpunkte als Hinweise zu betrachten.<br>Keine Adjustierung auf multiples Testen<br>Studie eher explorativen denn konfirmatorischen Charakter<br>Studie vom |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ   | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung   | Vergleichs-<br>intervention | Outcomes  | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|---|--|---|-----------------------------|---|--|---------------|-----|--|
|   |  |   |                             |   |  | SIGN          | DDG |  |
|   |  |   |                             | Ende (nach 30<br>Monaten)<br>Weitere tertiäre<br>Endpunkte<br>untersucht<br>(Ergebnisse hier<br>nicht aufgeführt)   |  |               |     | Hersteller<br>finanziert, relevante<br>Interessenkonflikte<br>der Autoren  |
| <b>Keymeulen<br/>2010<br/>[Keymeulen<br/>et al.<br/>2010 EK<br/>1b], RCT .<br/>multizentri-<br/>sch</b> | n = 73<br>Alter: 12-39 Jahre<br>Inselzellantikörper oder<br>GAD Antikörper positiv, C-<br>Peptide > 0,2 nmol/l,<br>Insulintherapie < 4<br>Wochen, Polyurie < 6<br>Wochen, Gewichtsverlust<br>< 10% in den letzten 6<br>Wochen, Infektion mit<br>Epstein-Barr Virus<br>Alle mit intensiver<br>Insulintherapie | CD3-Antikörper<br>ChAglyCD3 i.v.<br>konsekutiv<br>Nachbeobachtung 48<br>Monate (Studie ist<br>Verlängerung eines<br>RCT über 18 Monate<br>mit 80 Patienten) | Placebo                     | Primärer Endpunkt<br>1. Insulinverbrauch<br>(Änderung<br>des Endpunktes<br>(davor<br>Betazellfunktion<br>) wegen<br>fehlender<br>Zustimmung)<br>Weitere Endpunkte<br>2. C-Peptide | 1. signifikant geringere Insulindosen<br>(ca. 0,25 Einheiten/Kg/Tag) in der<br>Interventionsgruppe bei gleichen<br>HbA1c-Werten<br>2. keine signifikanten Unterschiede | 1-            | 1b  | Progressionshem-<br>mender Effekt nur<br>in den ersten 12<br>Monaten<br>beobachtbar.<br>Publikation stellt<br>Ergebnisse einer<br>Verlängerung eines<br>RCTs um 30<br>Monate dar.<br>Randomisierungs-<br>fraglich und<br>Verblindung<br>teilweise nicht mehr<br>gegeben. Primärer<br>Endpunkt wegen<br>Datenverfügbarkeit<br>geändert. Eignung<br>als Surrogapara-<br>meter nach den<br>Ergebnissen<br>fraglich. |

## **16.7. Therapie diabetesassoziierter Spät komplikationen**

Keine Evidenztabellen zu Kapitel 7.

## 16.8. Akutkomplikationen

Zu Kapitel 8

### a) aggregierte Evidenz

#### a1) Leitlinien

| Quelle  | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege                                     | Methodische Bewertung  |
|---|--|-------------------------------|---|--|
| ADA 2010 [American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV] | Glucose (15–20 g) is the preferred treatment for the conscious individual with hypoglycemia, although any form of carbohydrate that contains glucose may be used. If SMBG 15 min after treatment shows continued hypoglycemia, the treatment should be repeated. Once SMBG glucose returns to normal, the individual should consume a meal or snack to prevent recurrence of hypoglycemia. (E) | GoR E                         | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI von geringer methodischer Qualität. U.a. fehlen Angaben zur Literaturrecherche, Studienbewertung und zur Methodik der Erstellung der Empfehlungen.<br>Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |
|   | Glucagon should be prescribed for all individuals at significant risk of severe hypoglycemia, and caregivers or family members of these individuals should be instructed in its administration. Glucagon administration is not limited to health care professionals. (E)   | GoR E                         | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |
|   | Individuals with hypoglycemia unawareness or one or more episodes of severe hypoglycemia should be advised to raise their glycemic targets to strictly avoid further hypoglycemia for at least several weeks to partially reverse hypoglycemia unawareness and reduce risk of future episodes. (B)   | GoR B                         | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |
|   | Bezüglich hyperglykämischer Akutkomplikationen wird auf ein Consensus-Statement der ADA verwiesen  |                               |   |  |

| Quelle  | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad                     | Literaturbelege  | Methodische Bewertung   |
|---|--|---|--|---|
| CDA 2008 [Canadian Diabetes Association 2008 EK IV] | 1. In patients with DKA, a protocol incorporating the principles illustrated in Figure 1 should be followed [Grade D, Consensus].<br><br>For HHS, a similar protocol can be used; however, in this case, the plasma glucose level is used to titrate the insulin dose [Grade D, Consensus].  | LoE: Consensus<br>GoR: D                          | n.a.   | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI als methodisch hochwertig zu bewerten. Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |
|   | 2. In individuals with DKA, IV 0.9% sodium chloride should be administered initially at 500 mL/hour for 4 hours, then 250 mL/hour for 4 hours [Grade B, Level 2 (15)] with consideration of a higher initial rate (1–2 L/hour) in the presence of shock [Grade D, Consensus]. For persons with a HHS, IV fluid administration should be individualized based on the patient's needs [Grade D, Consensus].  | LoE: 2<br>GoR: B<br><br>LoE: Consensus<br>GoR: D; | Adrogue HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutory effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. JAMA. 1989; 262:2108-2113.   |   |
|   | 3. In patients with DKA, IV short-acting insulin should be administered at an initial dose of 0.1 U/kg/hour [Grade B, Level 2 (19, 20)]. The insulin infusion rate should be maintained until the resolution of ketosis [Grade B, Level 2 (24)] as measured by the normalization of the plasma anion gap [Grade D, Consensus]. Once the plasma glucose concentration reaches 14.0 mmol/L, IV dextrose should be started to avoid hypoglycaemia [Grade D, Consensus]. | LoE: 2<br>GoR: B<br><br>LoE: Consensus<br>GoR: D; | 19. Heber D, Molitch ME, Sperling MA. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with "conventional" insulin therapy. Arch Intern Med. 1977;137:1377-1380.<br>20. Butkiewicz EK, Leibson CL, O'Brien PC, et al. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. Diabetes Care. 1995;18:1187-1190.24)<br>24. Umpierrez GE, Latif K, Stoever J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. Am J Med. 2004;117:291-296. |   |
|   | Mild to moderate hypoglycemia should be treated by the oral ingestion of 15 g of carbohydrate, preferably as glucose or sucrose tablets or solution. These are preferable to orange juice and glucose gels.  | LoE: 2<br>GoR: B                                  | Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. Arch Intern Med. 1990;150:589-593.   |   |

| Quelle | Text  | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege | Methodische Bewertung |
|--------|---|-------------------------------|-----------------|-----------------------|
|        | Patients should be encouraged to wait 15 minutes, retest BG and retreat with another 15 g of carbohydrate if the BG level remains <4.0 mmol/L.  | LoE: Consensus<br>GoR:D       | n.a.            |                       |
|        | Severe hypoglycemia in a conscious person should be treated by the oral ingestion of 20 g of carbohydrate, preferably as glucose tablets or equivalent. Patients should be encouraged to wait 15 minutes, retest BG and retreat with another 15 g of glucose if the BG level remains <4.0 mmol/L.                               | LoE: Consensus<br>GoR:D       | n.a.            |                       |
|        | Severe hypoglycemia in an unconscious individual >5 years of age, in the home situation, should be treated with 1 mg of glucagon subcutaneously or intramuscularly. Caregivers or support persons should call for emergency services and the episode should be discussed with the diabetes healthcare team as soon as possible. | LoE: Consensus<br>GoR:D       | n.a.            |                       |
|        | For individuals at risk of severe hypoglycemia, support persons should be taught how to administer glucagon by injection.   | LoE: Consensus<br>GoR:D       | n.a.            |                       |
|        | To treat severe hypoglycaemia with unconsciousness, when intravenous access is available, glucose 10 to 25 g (20 to 50 cc of D50W) should be given over 1 to 3 minutes.   | LoE: Consensus<br>GoR:D       | n.a.            |                       |
|        | To prevent repeated hypoglycemia, once the hypoglycaemia has been reversed, the person should have the usual meal or snack that is due at that time of the day. If a meal is >1 hour away, a snack (including 15 g of carbohydrate and a protein source) should be consumed.  | LoE: Consensus<br>GoR:D       | n.a.            |                       |

## a2) Systematischer Review, Metaanalyse, HTA

| Autor/ Jahr<br>(Studientyp)            | Untersuchte Studien und Endpunkte  | Welche Frage-<br>stellung(en) wurde unter-<br>sucht   | Charakteristik eingeschlossener Studien /<br>Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)   | Literaturbelege   | Bemerkungen  | Evidenz |
|--|--|---|---|---|--|---------|
|  |  |   |   |   |  | SIGN    |
| Brands et al.<br>2005<br>(Metaanalyse) | <p><b>Einschlusskriterien:</b><br/>Engl. Sprache, zw. 1980-2004, Alter &gt; 18 Jahre, Typ-1-Diabetes, definierte Kontrollgruppe, kognitive Funktion mit standardisierten und reliablen Methoden, ausreichende Angaben für Meta-Analyse</p> <p><b>Endpunkte:</b><br/>Gesamtindex ‚kognitive Funktion‘;<br/>+ 7 kognitive Domänen, (Intelligenz, Lernen und Gedächtnis,<br/>Psychomotorik/Informationsverarbeitung,<br/>Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität, visuelle Auffassungsgabe, Sprache<br/>+ separate Analyse von Subdomänen</p> <p><b>Recherche:</b><br/>Medline und PsycLit bis 1980-2004</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Einfluss von Typ-1-Diabetes auf kognitive Funktion</li> <li>Einfluss verschiedener Faktoren bei Typ-1-Diabetes auf kognitive Funktion (2a:Erkrankungsdauer, 2b:HbA1c, 2c:schwere Hypoglykämieepisodes )</li> </ol> | <p><b>Studienqualität:</b><br/>Keine Angaben zur Qualität der untersuchten Studien bzw. ob diese erhoben wurde.<br/>Zur Fragestellung 2 wurden meist Querschnittstudien berücksichtigt, lediglich zwei Längsschnittstudien identifiziert (DCCT, SDIS); Hinweise auf signifikante Heterogenität bzgl. Intelligenz, Psychomotorik/Informationsverarbeitung, kognitive Flexibilität; Test auf publication bias mit fail-safe N, Ergebnisse diesbezüglich nicht berichtet.</p> <p><b>Ergebnisse:</b><br/>1: signifikant geringere kognitive Funktion, gesamt sowie in allen Domänen, bei moderatem Effekt (Cohens d zwischen -0,6 und -0,3)<br/>2a. kein konsistenter Effekt<br/>2b: kein konsistenter Effekt (qualitative Beurteilung)<br/>2c: kein signifikanter Effekt, (8 Studien, davon 1 Längsschnittstudie (DCCT), Subgruppenanalyse von Studien mit ähnlichem HbA1c gibt auch keine Hinweise auf Effekt</p> | Für Fragestellung 2c: Wredling 1990, Hershey 1997, Kramer 1998, Snoek 1998, Langan 1991, Chabriet 1994, DCCT 1996, Howorka 2000 | Keine Angaben zu Qualität der eingeschlossenen Studien.<br>Diskussion und Berücksichtigung von möglichen Störfaktoren (Confounder): Alter, Geschlecht, Hypertension und zerebrovaskuläre Komorbidität, Depression) | 1+      |

## b) Einzelstudien

| Autor/<br>Jahr/<br>Studien-<br>typ              | Welche<br>Fragestellung<br>(en) wurde<br>untersucht                     | Fallzahl /<br>Endpunkte /<br>Nachverfolgung  | Patientenmerkmale   | Ergebnisse   | Bemerkungen   | Evidenzniveau |     |
|---|---|--|---|--|---|---------------|-----|
|   |   |  |   |  |   | SIGN          | DDG |
| <b>Brismar et al.</b><br>2007<br>Kohortenstudie | Einflussfaktoren auf kognitive Funktion von Menschen mit Typ-1-Diabetes | <b>Fallzahl:</b><br>n = 150<br><b>Endpunkte:</b><br>kognitive Funktion gemessen anhand 8 Tests, Ergebnisse 10 Domänen zugeordnet<br><b>Nachverfolgung :</b><br>retrospektive Analyse, Beobachtungszeitraum 5 Jahre +/- 2,6 | Alter: 43,3 Jahre +/- 7,8<br>Geschlecht: 56 % Weiblich<br>HbA1c: 7,3 +/- 1,2<br>Diabetesdauer: 26,6 Jahre +/- 11,4 Jahre<br>Alter bei Diabetesmanifestation: 17,2 Jahre +/- 11,2<br>Hypoglykämische Episoden/ letzte 3 Jahre: 3,0 +/- 12,1<br>hypoglykämische Koma insgesamt: 3,0 +/- 7,8 | Multiple linearer Regressionsanalyse mit stepwise forward Methodik:<br>die stärksten negativen Einflussfaktoren auf die kognitive Funktion waren:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Lange Diabetesdauer</li> <li>• Frühes Manifestationsalter</li> <li>• periphere Nervenschädigungen (peripheral nerve conduction defects)</li> </ul> Hypoglykämiehäufigkeit hatte keinen signifikanten Einfluss auf kognitive Funktion | Hypoglykämien durch retrospektive Befragung erhoben (Messgenauigkeit fraglich)<br>Signifikanz aufgrund multiplem Testen unklar<br>Regressionsmodell nicht validiert.<br>Validität der Testverfahren für kognitive Funktion nicht erläutert.<br>Geringes Manifestationsalter als Prädiktor weist auf relevante Einflüsse im Kindesalter hin. | 2-            | IIb |

| Autor/<br>Jahr/<br>Studien-<br>typ   | Welche<br>Fragestellung<br>(en) wurde<br>untersucht   | Fallzahl /<br>Endpunkte /<br>Nachverfolgung  | Patientenmerkmale  | Ergebnisse  | Bemerkungen   | Evidenzniveau |     |
|--|---|--|--|---|---|---------------|-----|
|  |   |  |  |   |   | SIGN          | DDG |
| Jacobson<br>et al.,<br>2007<br>EK IIb<br>Prospektive<br>Kohorten-<br>studie<br>aus<br>DCCTKoll<br>ektiv:<br>EDIC<br>Epidemiol<br>ogy of<br>Diabetes<br>Interventi<br>ons and<br>Complicat<br>ions;<br>1994 –<br>2005 | Keine Inter-<br>vention,<br>sondern<br>Überprüfung<br>des Zusam-<br>menhangs<br>Anzahl<br>schwerer<br>Hypoglykämien und<br>glykämischer<br>Langzeitkontroll<br>e mit Langzeit-<br>störungen der<br>kognitiven<br>Funktionen | <b>Fallzahl</b><br>n = 1144<br><b>Endpunkte</b><br>1. HbA1c (stratifiziert<br>in < 7,4 %; 7,4<br>%-8,8 %; >8,8 %)<br>2. Anzahl schwerer<br>Hypoglykämien<br>mit Koma oder<br>Krämpfen<br>(stratifiziert in 0,<br>1-5, > 5<br>Episoden)<br>2. kognitive<br>Funktionen (8<br>kognitive<br>Domänen mit<br>mehreren<br>validierten Tests)<br>3. Psychiatrische<br>Symptome<br>(Checklist 90<br>Revised)<br><b>Nachverfolgung</b><br>18 J. (6 J. DCCT, 12<br>J. EDIC) | Patienten mit Typ-1-Diabetes<br>EDIC (-Trial) – Folgestudie zu<br>DCCT<br>Intensivierte Insulintherapie für alle<br>Patienten<br>mittl. Alter: 27 ± 7 J.<br>mittl. Diab.-Dauer: 6 ± 4 J.<br>mittl. HbA1c: 9,0 ± 1,6 %<br>mittl. IQ: 114 ± 10 | <b>Akutkomplikationen</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>innerhalb der 18 J. insgesamt 1 355 Fälle von hypoglykämischem Koma oder Anfall (896 bei 262 Pat. in 1. Gruppe vs. 459 bei 191 Patienten in 2. Gruppe)</li> <li>3 von 53 Todesfällen aufgrund von Hypoglykämie innerhalb der Nachbeobachtungszeit der EDIC-Studie</li> </ul> <b>Kognitive Funktion:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine signifikanten der Assoziationen zwischen Interventionsgruppe oder Hypoglykämiehäufigkeit auf kognitive Funktionen. Moderater signifikanter Einfluss hoher HbA1c-Werte auf psychomotorische Fertigkeit (p &lt; 0,001) und motorische Geschwindigkeit (p = 0,001)</li> <li>Auch bei weiterer Definition der schweren Hypoglykämien (Fremdhilfe erforderlich) keine Zusammenhänge</li> <li>Ergebnisse waren adjustiert nach Alter, Geschlecht, Bildung, Nachbeobachtungszeit niedrigerer</li> <li>Korrelation zwischen Grad selbstbeschriebener Symptome von Depression und schlechteren Testergebnissen bezüglich Gedächtnis, Lernfähigkeit, psychomotorischen Fertigkeiten</li> <li>keine sign. Interaktion zwischen den Schlüsselvariablen (key predictors) Behandlungsgruppenzuordnung, Anzahl schwerer Hypoglykämien, HbA1c-Wert und anderen Kovariaten</li> </ul> <b>4. Langzeitkomplikationen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nach 12 J. 89 % der Patienten mit Retinopathie in der Gruppe mit intensivierter Therapie vs. 97 % Patienten mit Retinopathie in der Gruppe mit konventioneller Therapie (p &lt; 0,001)</li> </ul> | Keine Aussage ableitbar auf Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes und Ältere bzw. Menschen mit Diabetesdauer > 30 Jahren.<br>Kognitive Schädigungen nach einzelnen schweren Hypoglykämien möglich, jedoch kein Langzeiteffekte häufigerer Hypoglykämien beobachtet. | 2+            | IIb |

## 16.9. Verlaufskontrolle

### Weitergehende Informationen und Übersichten zum Hintergrundtext

#### Zu Statement 9-3

#### Änderung des HbA1c-Wertes durch kontinuierliche Glukosemessung

Während Chetty et al., 2008 in einem systematischen Review ebenso wenig wie Cooke et al., 2009 (MITRE-Studie) für Sensoren ohne Echtzeitmessung eine statistisch signifikante Verbesserung des Stoffwechsels nicht nachweisen konnten [Chetty et al. 2008 EK Ia; Cooke et al. 2009 EK Ib], gibt es inzwischen einige RCTs [Beck et al. 2009 EK Ib; Raccach et al. 2009 EK Ib; Tamborlane et al. 2008 EK Ib], die auf eine statistisch signifikante Verbesserung des HbA1c-Wertes mit Echtzeitsensoren für die Subgruppe von Erwachsenen (Cave: Altersgruppe z. T. erst ab 25 Jahre definiert) hinweisen (zwischen 0,4–0,8%). Bei einer CGM-Anwendung in der Kontrollgruppe eines der RCTs, die nach dessen Abschluss über sechs Monate durchgeführt wurde (d. h. Vorher-Nachher-Design) zeigte sich ebenfalls eine statistisch signifikante Senkung des HbA1c-Wertes. Eine Studie von 2008 konnte einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle jedoch nicht nachweisen, auch nicht für die Subgruppe der Erwachsenen [Hirsch et al. 2008 EK Ib]. Es muss festgestellt werden, dass die Laufzeit der RCTs sechs Monate nicht überschreitet und somit Daten zum langfristigen Effekt der CGM nicht vorliegen. Ein RCT mit einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten zeigte bei gleichzeitiger Anwendung einer Insulinpumpe und kontinuierlicher Glukosemessung eine Reduktion des HbA1c-Wertes von 0,6% im Vergleich zu einer konventionell intensivierten Therapie. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ), bei jedoch weit auseinanderliegenden Konfidenzintervallen [95%Ki -0,8-0,4], die die Unsicherheit des Ergebnisses aufgrund der geringen Patientenzahl (mangelnde Power) zeigen [Bergental et al. 2010 EK Ib].

Die Verbesserung des HbA1c-Wertes korreliert positiv mit dem Alter ab 18 bzw. ab 25 Jahren und mit einer höheren Zahl an Glukoseselbstmessungen vor Beginn der Studie. Kinder- und Jugendliche weisen eine gegenüber Erwachsenen deutlich höhere Rate an Nichtadherenz in Bezug auf Tragen und Nutzen des CGM auf. Wird das CGM-Gerät im ersten Studienmonat häufig getragen, ist zu erwarten, dass dies auch längerfristig so bleibt. Ein häufigeres Tragen des CGM ist mit einer höheren Reduktion des HbA1c-Wertes assoziiert [Beck et al. 2009 EK Ib].

#### Änderung von Hypoglykämieraten durch kontinuierliche Glukosemessung

Bezüglich der Verbesserung der Rate an Hypoglykämien liegen heterogene Ergebnisse vor. Die unerwünschten Ereignisse bei CGM einschließlich eines möglichen technischen Ausfalls wurden in den Studien nur teilweise dargestellt. So kam es bei Hirsch et al., 2008 zu einer signifikanten Erhöhung des Risikos für schwere Hypoglykämien in der Interventionsgruppe (elf vs. drei Ereignisse in der Kontrollgruppe) bei unverändertem HbA1c-Wert [Hirsch et al. 2008 EK Ib]. Bei fünf der elf beobachteten schweren Hypoglykämien sehen die Autoren einen möglich Zusammenhang mit dem Gerät [Hirsch et al. 2008 EK Ib]. Beck et al. zeigte an einer Gruppe von Patienten mit guter Stoffwechseleinstellung (HbA1c-Wert  $< 7\%$ ) eine Verringerung des Anteils von Glukosewerten  $< 70$  mmol/l von ca. 90 auf ca. 50 Minuten am Tag, die bei der Vergleichsgruppe mit Blutglukoseselbstmessung nicht erreicht wurde [Beck et al. 2009 EK Ib]. Bei Patienten mit einem HbA1c-Wert  $\geq 7\%$  wurde dieser Effekt nicht beobachtet [Tamborlane et al. 2008 EK Ib]. In einem RCT, bei dem die Anwendung einer Insulinpumpe mit der

kontinuierlichen Glukosemessung verbunden wurde, führte diese Kombination nicht zu einer Reduktion schwerer Hypoglykämien im Beobachtungszeitraum von einem Jahr (13,3/100 Patientenjahre vs. 13,48/100 Patientenjahre) [Bergental et al. 2010 EK Ib].

### Änderung von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen durch kontinuierliche Glukosemessung

Hinsichtlich der Diagnose von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen wurden keine randomisierten kontrollierten Studien identifiziert, sondern nur kleine Fallserien bzw. Kohortenstudien [Kubiak et al. 2004 EK III; Streja 2005 EK III; Choudhary et al. 2010 EK III]. In einer Pilotstudie untersuchten Kubiak et al., 2004, die Korrelation der CGM-Werte mit den venösen BG-Werten und die Anzahl durch CGM nicht entdeckter Hypoglykämien (über insgesamt 72h) [Kubiak et al. 2004 EK III]. Die Korrelation von CGM und venösen BG-Werten erreichte insgesamt 77 % Übereinstimmung, für hypoglykämische Werte lag die Übereinstimmung bei 62,3 %. Die Rate an Hypoglykämien (definiert als BG-Wert < 3,3 mmol/l) war bei Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen mehr als doppelt so hoch wie bei Patienten mit intakter Hypoglykämiewahrnehmung (4,6 vs. 2,1 Episoden pro 24 h). Unter CGM wurde in beiden Gruppen jeweils ca. die Hälfte hypoglykämische Episoden pro 24 h nicht entdeckt (2,1v4, 6 und 1,1v.2, 1). Streja et al., 2005 untersuchten an 60 Patienten (über 72h, 25/60 mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung), inwieweit durch CGM-Messungen Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen diagnostiziert werden können [Streja 2005 EK III]. Sie fanden als beste Prädiktion für die Diagnose die maximale Dauer der Hypoglykämie (definiert als < 55 mg/dl) unter CCGM. Eine Dauer von mehr als 90 % hatte eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 88 % für die richtige Diagnose Hypoglykämiewahrnehmungsstörung. Choudhary et al, 2010 fanden in einer prospektiven Fallserie von 95 Menschen mit Typ-1-Diabetes keine Diskriminierung für Menschen mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen (n=21) bei einer CGM-Anwendung von 5 Tagen (jeweils monatlich für 9-12 Monate) [Choudhary et al. 2010 EK III]. Die Menschen mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung hatten eine 3-fach erhöhte Risiko für schwere Hypoglykämien (Incidence Rate Ratio 3,35 95%KI 1,3-8,7) und ein 1,6 fach erhöhtes Risiko für eine biochemische Hypoglykämie bei der wöchentliche 4-Punkt-Selbstmessung (IRR 1,63 95% KI 1,09-2,44). Für CGM zeigte sich eine nicht statistisch signifikant erhöhte Raten von 1,47 (95%KI 0,91-2,39) für BG >= 3mmol/l. Einschränkung muss angemerkt werden, dass alle diese Studien für eine sichere Aussage zu klein sind. Studien zur Therapie von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen mittels CGM wurden nicht identifiziert.

## a) aggregierte Evidenz

### a1) Leitlinien

| Quelle   | Text  | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege                                     | Methodische Bewertung   |
|--|---|-------------------------------|---|---|
| ADA 2010<br>[American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV] | Glucose monitoring: SMBG should be carried out three or more times daily for patients using multiple insulin injections or insulin pump therapy.  | GoR: A                        | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI von geringer methodischer Qualität. U.a. fehlen Angaben zur Literaturrecherche, Studienbewertung und zur Methodik der Erstellung der |
|  | Glucose monitoring: For patients using less frequent insulin injections, noninsulin therapies, or medical nutrition therapy (MNT) and physical activity alone, SMBG may be useful as a guide to the success of therapy. | GoR: E                        | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |   |

| Quelle | Text  | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege                                     | Methodische Bewertung  |
|--------|---|-------------------------------|---|--|
|        | Glucose monitoring: To achieve postprandial glucose targets, postprandial SMBG may be appropriate.  | GoR: E                        | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden | Empfehlungen.<br>Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |
|        | Glucose monitoring: When prescribing SMBG, ensure that patients receive initial instruction in, and routine follow-up evaluation of, SMBG technique and their ability to use data to adjust therapy.                  | GoR: E                        | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |
|        | Glucose monitoring: Continuous glucose monitoring (CGM) in conjunction with intensive insulin regimens can be a useful tool to lower A1C in selected adults (age > 25 years) with type 1 diabetes.                    | GoR: A                        | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |
|        | Glucose monitoring: Although the evidence for A1C lowering is less strong in children, teens, and younger adults, CGM may be helpful in these groups. Success correlates with adherence to ongoing use of the device. | GoR: C                        | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |
|        | Glucose monitoring: CGM may be a supplemental tool to SMBG in those with hypoglycemia unawareness and/or frequent hypoglycaemic episodes.   | GoR: E                        | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |
|        | A1C: Perform the A1C test at least two times a year in patients who are meeting treatment goals (and who have stable glycemic control).   | GoR: E                        | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |
|        | A1C: Perform the A1C test quarterly in patients whose therapy has changed or who are not meeting glycemic goals.  | GoR: E                        | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |
|        | A1C: Use of point-of-care testing for A1C allows for timely decisions on therapy changes, when needed.  | GoR: E                        | n.a. Hintergrundtext mit Literaturangaben vorhanden |  |

| Quelle   | Text  | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad | Literaturbelege   | Methodische Bewertung   |
|--|---|-------------------------------|---|---|
| CDA 2008<br>[Canadian Diabetes Association 2008 EK IV] | For most individuals with diabetes, A1C should be measured every 3 months to ensure that glycemic goals are being met or maintained. Testing at least every 6 months may be considered in adults during periods of treatment and lifestyle stability when glycemic targets have been consistently achieved[Grade D, Consensus].   | LoE: Consensus<br>GoR: D      |   | Die Erstellung der Leitlinie ist gemäß DELBI als methodisch hochwertig zu bewerten. Aussagen zur methodischen Qualität bezüglich spezifischer Aussagen können daraus nicht abgeleitet werden. |
|  | For individuals using insulin, SMBG (selfmonitoring of blood glucose) should be recommended as an essential part of diabetes self-management [Grade A, Level 1 (33) for type 1 diabetes ; for type 2 diabetes [Grade C, Level 3 (8)], and should be undertaken at least 3 times per day [Grade C, Level 3 (8, 28)], and include both pre- and postprandial measurements [Grade C, Level 3 (6, 28, 32)]. In those with type 2 diabetes on once-daily insulin in addition to oral antihyperglycemic agents, testing at least once a day at variable times is recommended [Grade D, Consensus] | LoE 1, 3<br>GoR A, C, D       | 33) Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. Am J Med. 1991;90:450-459.<br>8) Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Am J Med. 2001;111:1-9.<br>28) Sheppard P, Bending JJ, Huber JW. Pre- and post-prandial capillary glucose self-monitoring achieves better glycaemic control than pre-prandial only monitoring. A study in insulin treated diabetic patients. Practical Diabetes Int 2005;22:15-22.<br>6) Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care. 2002;25:275-278.<br>32) Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, et al; Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). Diabetes Care. 2003;26:1759-1763. |   |

| Quelle | Text   | Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad                    | Literaturbelege  | Methodische Bewertung |
|--------|--|--|--|-----------------------|
|        | For individuals treated with oral antihyperglycemic agents or lifestyle alone, the frequency of SMBG should be individualized depending on glycemic control and type of therapy and should include both pre- and postprandial measurements [Grade D, Consensus].   | LoE: Consensus<br>GoR: D                         |  |                       |
|        | In many situations, for all individuals with diabetes, more frequent testing should be undertaken to provide information needed to make behavioural or treatment adjustments required to achieve desired glycemic targets and avoid risk of hypoglycaemia [Grade D, Consensus].  | LoE: Consensus<br>GoR: D                         |  |                       |
|        | In order to ensure accuracy of BG (Blood glucose) meter readings, meter results should be compared with laboratory measurement of simultaneous venous FPG (fasting plasma glucose) at least annually, and when indicators of glycemic control do not match meter readings [Grade D, Consensus].  | LoE: Consensus<br>GoR: D                         |  |                       |
|        | Individuals with type 1 diabetes should be instructed to perform ketone testing during periods of acute illness accompanied by elevated BG (Blood glucose), when preprandial BG levels remain >14.0 mmol/L or in the presence of symptoms of DKA (diabetische Ketoazidose) [Grade D, Consensus], Blood ketone testing methods may be preferred over urine ketone testing, as they have been associated with earlier detection of ketosis and response to treatment [Grade B, Level 2 (44)] . | LoE: Consensus<br>GoR: D<br><br>LoE: 2<br>GoR: B | 44) Bektas F, Eray O, Sari R, et al. Point of care blood ketone testing of diabetic patients in the emergency department. Endocr Res. 2004;30:395-402. |                       |

## a2) Systematischer Review, Metaanalyse, HTA

| Autor/<br>Jahr<br>(Studien-<br>typ)  | Untersuchte<br>Studien und<br>Endpunkte   | Welche<br>Fragestellung(en)<br>wurde untersucht                   | Charakteristik eingeschlossener Studien /<br>Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)  | Literaturbelege  | Bemerkungen  | Evidenzniveau |     |
|--|---|---|--|--|--|---------------|-----|
|  |   |   |  |  |  | SIGN          | DDG |
| <b>1. Zur Blutglukoseselbstmessung</b>                                       |   |   |  |  |  |               |     |
| <b>Coster S, 2000</b><br>[Coster et al. 2000 EK Ia]<br>systematischer Review | <b>Einschlusskriterien:</b><br>u.a. Studien zu Effektivität von SMBG bei Typ-1-Diabetes<br>keine methodischen Beschränkungen<br><b>Endpunkte:</b><br>Alle verfügbaren Endpunkte (klinisch, metabolisch und patientenberichtet)<br><b>Recherche:</b><br>Handsuche in Diabetic Medicine und Diabetic Care, Datenbanksuche (Medline, BIDS) | u.a. Effektivität der Blutglukoseselbstmessung bei Typ-2-Diabetes | <b>Studienqualität:</b><br>3 RCTs mit Erwachsenen, 2 mit cross-over-design<br>Keine einheitliche Vorgabe von Frequenz und Zeitpunkt der Messungen zwischen den Studien<br>Sehr schlechte Berichtsqualität bei den berücksichtigten Studien<br><b>Ergebnisse:</b><br>3 RCTs mit insgesamt 100 Probanden,<br>Gordon 1991: keine Unterschiede hinsichtlich HbA1c und BG<br>Terent 1985: keine Unterschiede hinsichtlich HbA1c<br>Worth 1982: keine Unterschiede hinsichtlich HbA1c, BG und Gewicht und weiterer Endpunkte | Gordon 1991<br>Terent 1985<br>Worth 1982                       | Ausführliche Analyse der identifizierten und Darstellung der eingeschlossenen Studien, keine formale Qualitätsbewertung der Primärstudien durchgeführt | 1++           | 1b  |
| <b>2. Zur kontinuierlichen Glukosemessung</b>                                |   |   |  |  |  |               |     |
| <b>Chetty VT, 2008</b><br>[Chetty et   | <b>Einschlusskriterien:</b><br>RCTs mit mehr als  | 1. Vergleich von kontinuierlicher Glukosemessung                  | <b>Studienqualität:</b><br>Beurteilung in Anlehnung an Jadad-Score (interne Validität)<br>n = 3 hohe methodische Qualität  | Chase et al., 2001<br>Chico et al., 2003<br>Deiss et al., 2006 | Es wurden keine Geräte mit Echtzeit-Monitoring geprüft.  | 1++           | 1a  |

| Autor/<br>Jahr<br>(Studien-<br>typ)    | Untersuchte<br>Studien und<br>Endpunkte  | Welche<br>Fragestellung(en)<br>wurde untersucht  | Charakteristik eingeschlossener Studien /<br>Befunde in Bezug auf Fragestellung(en)   | Literaturbelege   | Bemerkungen   | Evidenzniveau |     |
|--|--|--|---|---|---|---------------|-----|
|  |  |  |   |   |   | SIGN          | DDG |
| al. 2008<br>EK Ia]<br>Meta-<br>analyse | 80 % Follow up,<br>> 90 % T1DM,<br>Dauer der<br>Anwendung mind.<br>1 Monat<br>keine Studien mit<br>real-time<br>Monitoring<br><b>Endpunkte:</b><br>HbA1c<br><b>Recherche:</b><br>Medline , Embase,<br>Pubmed,<br>Cochrane 1996-<br>3/2007 mit<br>Angabe der<br>Suchstrategie | (CGM) mit<br>intermittierender<br>Blutglukoseselbst-<br>messung<br>im Hinblick auf die<br>Stoffwechselein-<br>stellung (HbA1c) | n = 4 ohne Nennung des Randomisierungsprotokolls oder des Allocation<br>Concealment<br>n = 2 mit cross-over und ohne Nennung der Verblindungsmethods<br><b>Ergebnisse:</b><br>insgesamt n = 335 Patienten<br>5 Studien mit Kindern/Jugendlichen (< 18 J)<br>Studiendauer 12-24 Wo<br>HbA1c-Senkung n.s. unter Nutzung von CGM :-0,22 % [95 % KI -0,439 %- | Lagarde et al., 2006<br>Ludvigsson und Hana<br>2003<br>Tanenberg et al., 2004<br>Yates et al., 2006 | Angaben zum Alter<br>der eingeschlos-<br>senen Patienten<br>stimmen zumindest<br>bei Lagarde et al.<br>nicht<br>Keine valide Aus-<br>sage für Erwachsene<br>möglich |               |     |

## b) Einzelstudien

zusätzlich zitiert: Choudhary et al. 2010 [Choudhary et al. 2010 EK III] (nach Abschluss der Recherche publiziert)

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ                                  | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale   | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung                                  | Vergleichs-<br>intervention | Outcomes  | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|--|---|--|-----------------------------|---|--|---------------|-----|-------------|
|  |   |  |                             |   |  | SIGN          | DDG |             |
| <b>Kontinuierliche Glukosemessung</b>  |   |  |                             |   |  |               |     |             |
| <b>Kubiak T. et al., 2004 [Kubiak et al. 2004 EK III]</b><br>Fall-Kontrollstudie | n = 20 Pat. mit T1DM<br>n = 10 mit stark beeinträchtigtiger Hypoglykämiewahrnehmung<br>und<br>n = 10 mit normaler Hypoglykämiewahrnehmung | Kontinuierliche Glukosemessung mit CGM<br><br><b>Nachverfolgung: 72H</b> | BG-Messung per Fingestick   | <b>1. Übereinstimmung BG-Werte CGM – venös</b><br><b>2. Anteil nicht entdeckter biochemischer Hypoglykämien mit CGM (&lt; 3,3 mmol/L)</b> | <b>1. Übereinstimmung BG-Werte CGM-venös</b><br>insgesamt 77% ; Cohens Korrelationskoeffizient 0,573 p<0,05<br><b>Übereinstimmung Hypoglykämie 62,3%</b><br>Übereinstimmung Euglykämie 86,5%<br>Übereinstimmung Hyperglykämie 69,4%<br><b>2. Rate nicht entdeckter biochemischer Hypoglykämie</b><br>a. Pat. mit starker Hypoglykämiewahrnehmung:<br>Rate an Hypoglykämien pro 24h: 4,6+/- 2,6 Episoden<br>Rate nicht entdeckter Hypoglykämien: 4,1+/-2,1 pro 24h<br>b. Patienten mit intakte Hypoglykämiewahrnehmung:<br>Rate an Hypoglykämien pro 24h: | 2-            | 3   |             |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ   | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale                         | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung   | Vergleichs-<br>intervention | Outcomes  | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen        |
|---|---|---|-----------------------------|---|---|---------------|-----|--------------------|
|   |   |   |                             |   |   | SIGN          | DDG |                    |
|   |   |   |                             |   | 2,1 +/-1,5<br>Rate nicht entdeckter<br>Hypoglykämien<br>1,1 +/-1,7 pro 24h<br>Raten entdeckter Hypoglykämien<br>interindividuell sehr<br>unterschiedlich!!  |               |     |                    |
| <b>Streja et al., 2005</b><br>[Streja 2005 EK III]<br>Fallserie                                       | n = 60 Pat. mit<br>mit langjährigem T1DM<br>(5-56 J) 18-84 J            | 1. Applikation von<br>CGM<br>2. Erheben der<br>Diagnose HWS<br>durch einen<br>Fragebogen: nach<br>Janssen et al.,<br>2000<br><br><b>Nachverfolgung:<br/>72h</b> | --                          | <b>Prädiktion von<br/>Hypoglykämiewa<br/>hrnehmungsstöru<br/>ng (HWS) durch<br/>CGM</b> | <b>1. Beste Prädiktion einer<br/>Hypoglykämiewahrnehmungsstö<br/>rung:</b> maximale Dauer der<br>Hypoglykämie aufgrund CGM-<br>Messung<br><b>2. Cut-off für Diagnose<br/>Hypoglykämiewahrnehmungsstö<br/>rung:</b> eine Hypoglykämiedauer<br>(Definition BG-Wert < 55 mmol/l)<br>von mehr als 90 Minuten<br>identifizierte Patienten mit HWS mit<br>einer Sensitivität von 75 % und<br>einer Spezifität von 88 %. | 3             | 3   | Feasibility-Studie |
| <b>Cooke D, 2009</b><br>[Cooke et al. 2009 EK Ib]<br>vierarmiger<br>RCT<br><b>MITRE »-<br/>Studie</b> | n = 404<br>mind. 2 Inj./Tag<br>2 konsekutive HbA1c-<br>Werte<br>≥ 7,5 % | BG Selbstmessung<br>+<br>1. CGM 72h (kein<br>Echtzeitgerät) zu<br>Beginn, nach<br>6+12Wo<br>+<br>2. Glucowatch (nicht<br>berichtet, da nicht<br>mehr auf dem    | • nur BG<br>Selbstmessung   | <b>1. HbA1C-Werte</b>   | <b>1. HbA1C-Werte</b><br>keine stat. sign Unterschiede<br>zwischen den Gruppen, weder nach<br>intention to treat noch nach per<br>protocol Analyse  | 1+            | 1b  |                    |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ  | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung   | Vergleichs-<br>intervention                                   | Outcomes   | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|--|--|---|---|--|---|---------------|-----|--|
|  |  |   |   |  |   | SIGN          | DDG |  |
|  |  | Markt)<br>+<br>3. Besprechung der<br>BG-Werte und<br>Adjustierung nach<br>4 , 8 und 12 Wo<br><b>Nachverfolgung:</b> insg<br>esamt 18 Mo |   |  |   |               |     |  |
| <b>Hirsch IB,<br/>2008<br/>[Hirsch et<br/>al. 2008 EK<br/>Ib]<br/>multizentri-<br/>scher RCT</b> | n = 146<br>Pat. mit Typ 1 DM<br>12-71 J (mittl. 34,0 J)<br>68 % Erwachsene ab 18 J<br>initial HbA1c im Mittel<br>8,44 %<br>mind. 6 Mo bereits CSII | Insulinpumpe<br>kombiniert mit<br>Echtzeit-CGM<br>73<br>Nachverfolgung:<br>26 Wo  | Insulinpumpe mit<br>konventioneller<br>BG-Selbstmessung<br>73 | 1a. HbA1c –<br>Veränderung bis<br>zum Ende der<br>Studie und<br>1b. Anteil Pat.<br>mit HbA1c<br>< 7,0 %<br>2. <b>AUC<br/>Hypoglykämie<br/>(&lt;70mg/dl)</b><br>3. <b>AUC<br/>Hyperglykämie<br/>&gt; 180 mg/dl</b><br>4. <b>Compliance<br/>CMGS</b><br>5. <b>Sicherheit</b> | <b>1. Drop out 5,5 %</b><br><b>1a. HbA1c-Veränderung bis zum<br/>Ende der Studie:</b><br>stat. sign. in beiden Gruppen<br>gesunken (p < 0,001)<br>keine stat. sign. Diff. zwischen den<br>Gruppen<br><b>1b Anteil mit HbA1c &lt;7,0 %</b><br>n.s.<br>(19,4 % ohne CMGS, 24,2 % mit<br>CGM)<br>Nach 13 Wo stat. sign, mehr als<br>nach 26 Wo!<br><b>2. AUC Hypoglykämie</b><br>nur stat. sign. geringerer Anteil an<br>AUC Hypoglykämie bei<br>Betrachtung von Mittelwerten für<br>CGM<br>p < 0,0002<br>CMGS: 11 vs BGSM: 3 schwere<br>Hypoglykämien , stat. sign. | 1+            | 1b  | der Studie liegt<br>keine Power-<br>berechnung zu-<br>grunde |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ                            | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung  | Vergleichs-<br>intervention | Outcomes  | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|--|--|--|-----------------------------|---|---|---------------|-----|---|
|  |  |  |                             |   |   | SIGN          | DDG |   |
|  |  |  |                             |   | <p>p = 0,04</p> <p><b>3. AUC Hyperglykämie</b><br/>beide Gruppen zeigten stat. sign, weniger BG &gt; 180 mg/dl<br/>Unterschied zwischen den Gruppen n.stat. sign</p> <p><b>4. Compliance &gt; 60 % zeigte stat. sign. größere Senkung des HbA1c-Wertes</b></p> <p><b>5. Sicherheit:</b><br/>stat. sign, häufiger schwere Hypoglykämien in CGM,<br/>1x Ketoazidose<br/>1x Abszess an Einstichstelle</p>  |               |     |   |
| <p><b>O'Connell M.A et al., 2008 [O'Connell et al. 2009 EK Ib] RCT</b></p> | <p>n = 62<br/>mittl. Alter 23,4+/-8,6J<br/>Pat mit T1DM<br/>alle mit intensivierter Therapie und Pumpe<br/>mittl HbA1c-Wert 7,3 %<br/>Baseline-Charakteristika zwischen den Gruppen gleich</p> | <p><b>Echtzeit- CGM « patient led use »</b><br/>keine besonderen Instruktionen<br/>Nachverfolgung : 3 Mo</p> | BGSM                        | <p><b>1. primärer Endpunkt: Anteil BG-Werte innerhalb des Zielbereichs 4-40mmol/l</b></p> <p><b>2. HbA1c-Wert</b></p> <p><b>3. Hypo-(≤ 3,9mmol/l)/Hyp erglykämie (≥10,1mmol/l)-Rate</b></p> | <p><b>0. Drop out: 5 CGM, 2 BGSM = 7/62 11,3 % alle Adoleszenten 15,6 J mittl Alter</b><br/>cave-Auswertung als treatment-per protocol</p> <p><b>1. Anteil BG-Werte innerhalb des Zielbereichs</b><br/>keine stat. sign. Diff.</p> <p><b>2. HbA1c-Wert</b><br/>CGM vs BGSM -0,43 % [95 % KI-0,19, -0,75]<br/>CGM-Anwendung &gt; 70 % : -0,51 % niedrigerer HbA1c als bei CGM &lt;70 % Anwendung p = 0,04</p> <p><b>3. keine stat. sign. Diff. in Hypo- oder</b></p> | 1+            | 1b  | <p><b>cave:</b> Auswertung ist "treatment per protocol"</p> |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ   | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale   | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung  | Vergleichs-<br>intervention | Outcomes  | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|---|---|--|-----------------------------|---|--|---------------|-----|---|
|   |   |  |                             |   |  | SIGN          | DDG |   |
|   |   |  |                             |   | Hyperglykämie  |               |     |   |
| <b>Ryan EA, 2009 [Ryan et al. 2009 EK III] Fallserie</b>  | n = 18<br>Pat. mit T1DM<br>mittl. Alter 52+/-2,3 J<br>mittl. Diab. Dauer 29,4+/-2,8 J<br>BGSM 4,4+/-1 pro Tag<br>alle MDI<br>alle mit Problematik schwerer Hypoglykämien = mind. 1 schwere Hypoglykämie pro Jahr und erhöhter Score > 75.%ile des HYPO-Score Fragebogens<br>mittl. HbA1c-Wert 8,4+/-0,3 | nach 1 Monat BGSM + 1 Mo Interim + 1 Monat Trainingsphase: Echtzeit CGM mit Alarm für Hypoglykämie für 1 Monat<br>dann 3 Mo Pause und erneute Erhebung<br><b>Nachverfolgung:</b> | keine                       | <b>1. Rate an Hypoglykämien (&lt; 3,0 mmol/l) + HYPO-Score jeweils mit BG-Werten über 1 Monat</b>   | <b>0. Drop out: 2/18 (11%)</b><br><b>1. Rate an Hypoglykämien</b> intention to treat: n.s. (16 vs. 4)<br>HYPO-Score ebenfalls n.s.<br>Anzahl BG < 3 mmol/l 7,5 (4,5-11) zu Beginn vs. 4,5 unter CGM<br>p = 0,01<br><br><b>treatment per protocol:</b><br>CGM angewendet und funktionierend: alle Parameter stat. sign. | 3             | 3   |   |
| <b>Tamborlane WV, 2008 [Tamborlane et al. 2008 EK Ib] The Juvenile Diabetes Research Foundation CGM-Study Group</b> | n = 322<br>alle mit intensivierter Insulintherapie<br>82 % Insulinpumpe<br>med. Zahl von BGSM 6,6+/-2,3/Tag   | BG-Messung mit CGM (3 verschiedene Geräte, Echtzeitmessung)<br><b>Nachverfolgung:</b> 26 Wo  | BG-Messung mit Stix         | <b>1. Änderung des HbA1c stratifiziert nach Alter</b><br><b>2. Vollständigkeit der Anwendung von CGM</b><br><b>3. Analyse von Faktoren, die mit Anwendung</b> | <b>1. Änderung des HbA1c-Wert</b><br>Erwachsene > 25 J<br>CGM -0,53 % niedriger als SBGM (95 % KI -0,71,-0,31)<br>p < 0,001<br>Kinder (8-14) und Jugendliche (15-24): n.s.<br><b>2. Anwendung von CGM:</b><br>> 24 J: Anwendung im Durchschnitt > 6 Tage = 83 %<br>15-24 J: 30 %                                       | 1+            | 1b  | Studie war im Hinblick auf einen Unterschied der Hypoglykämierate nicht gepowert. |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ  | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung | Vergleichs-<br>intervention | Outcomes   | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|--|---|---|-----------------------------|--|--|---------------|-----|-------------|
|  |   |   |                             |  |  | SIGN          | DDG |             |
| <b>RCT</b><br><b>multizent-</b><br><b>risch</b><br><b>+ Auswert-</b><br><b>ung von</b><br><b>Beck R.W.</b><br><b>et al., 2009</b><br><b>(siehe</b><br><b>outcomes</b><br><b>3.+4.)</b><br><b>+ Auswert-</b><br><b>ung von</b><br><b>Beck et al.,</b><br><b>2009 zu</b><br><b>Nachbeo-</b><br><b>bachtung</b><br><b>von Er-</b><br><b>wachsenen</b><br><b>(siehe</b><br><b>outcomes</b><br><b>5.)</b> |   |   |                             | <b>von CGM</b><br><b>assoziiert</b><br><b>waren</b><br><b>4. Analyse von</b><br><b>Faktoren, die</b><br><b>mit einer</b><br><b>HbA1c-</b><br><b>Reduktion</b><br><b>assoziiert waren</b><br><b>5. Nachbeoba-</b><br><b>chtung 83/86</b><br><b>Erwachsene 6</b><br><b>Mo nach Ende</b><br><b>des RCT</b><br><b>(CGMs-</b><br><b>Anwendung,</b><br><b>HbA1c,</b><br><b>Hypoglykämie)</b> | 8-14 J: 50 %<br><b>3. Analyse von Faktoren, die mit</b><br><b>höherer Anwendung von CGM</b><br><b>assoziiert waren (multivariat)</b><br>Baseline-Faktoren:<br>Alter > 25 J p < 0,001<br>häufigere BGSM zu Beginn<br>p < 0,001 für alle Altersgruppen<br>CGM Anwendung im 1. Monat<br>stat. sign, assoziiert mit<br>Anwendung nach 6 Monaten<br>p < 0,001<br><b>4. Analyse von Faktoren, die mit</b><br><b>einer HbA1c-Reduktion</b><br><b>assoziiert waren (multivariat)</b><br>Einschluss alle mit HbA1c > 7 %<br>• höherer HbA1c zu Beginn<br>p < 0,001 (HbA1c > 8 %:<br>Reduktion -0,52 %, HbA1c 7,0-<br>7,5 % -0,11)<br>• Tragen des Sensors mind.<br>6Tage/Wo p < 0,001<br>(Reduktion -0,58 i.Vgl zu < 4 Tage<br>keine Reduktion)<br><b>5. Nachbeobachtung 83/86</b><br><b>Erwachsene 6 Mo nach Ende</b><br><b>des RCT (= 12 Mo gesamt)</b><br>• CGM-Anwendung: med. 6,8<br>Tage/Wo |               |     |             |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ   | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale  | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung  | Vergleichs-<br>intervention        | Outcomes  | Ergebnisse   | Evidenzniveau |     | Bemerkungen  |
|---|--|--|------------------------------------|---|--|---------------|-----|--|
|   |  |  |                                    |   |  | SIGN          | DDG |  |
|   |  |  |                                    |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c-Wert bei 49 Pat. mit &gt; 7 % zu Anfang: -0,4+/-0,6 % p &lt; 0,001</li> <li>HbA1c-Wert bei 34 Pat. mit &lt; 7 % zu Anfang stabil bei 6,4 %</li> <li>Rate schwerer Hypoglykämien</li> <li>21,8 pro 100 PJ während RCT</li> <li>7,1 pro 100 PJ 6Mo-12Mo</li> <li>n. stat. sign.</li> </ul>  |               |     |  |
| <b>Beck RW, 2009 [Beck et al. 2009 EK Ib]</b><br>The Juvenile Diabetes Research Foundation CGM-Study Group<br><b>RCT</b><br><b>multizentrisch</b> | n = 129<br>8-69 J<br>52 % mind 25 J<br>48 % 8-14 J<br>keine stat. sign. Diff. in Pat. Merkmalen zwischen den Gruppen<br>alle mit intensivierter Therapie oder Insulinpumpe<br>HbA1c < 7,0 %<br>7,3+/-2,4 Selbstmessungen pro Tag | n=67<br>BG-Kontrolle mit CGM –Echtzeitmessung<br><br><b>Nachverfolgung:</b><br>26 Wo | n=62<br>BG-Messung mit Stix (BGSM) | primärer Endpunkt:<br>1. BG ≤ 70 mg/dl biochemische Hypoglykämie<br>sekundäre Endpunkte:<br>2. HbA1c-Wert-Änderung ≥ 0,3 % (geplant)<br>3. Rate schwerer Hypoglykämien (Fremdhilfe erforderlich)<br>4. tägl. Gebrauch des CGM | <b>0. Drop out:</b><br><b>1. BG ≤ 70mg/dl nach 26 Wo</b><br>CGM: Absinken von 91min/Tag auf 52min/Tag p < 0,002<br>BGSM: Absinken von 96min/Tag auf 91min/Tag n.s.<br><b>Differenz</b> zwischen den Gruppen nach 26 Wo Median: 51min vs 91min n.s.<br><b>2. HbA1c-Wert</b><br><b>Verbesserung des HbA1c-Werts</b> > 0,3 %<br>CGM: 31 %<br>BGSM 5 % p < 0,001<br><b>Verschlechterung des HbA1c-Werts</b> ≥ 0,3 %<br>CGM: 28 %<br>BGSM: 52 % p=0,002<br><b>HbA1c-Wert &lt; 7,0</b> | 1+            | 1b  | Studie gepowert für 90 % Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied zwischen den Gruppen von mind. 29min/Tag zu entdecken |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ   | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale   | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung  | Vergleichs-<br>intervention | Outcomes   | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen                            |
|---|---|--|-----------------------------|--|---|---------------|-----|--|
|   |   |  |                             |  |   | SIGN          | DDG |  |
|   |   |  |                             |  | CGM: 88 %<br>BGSM: 63 % p < 0,001<br><b>Verbesserung HbA1c-Wert &gt; 3 %<br/>           ohne schwere Hypoglykämie</b><br>CGM: 28 %<br>BGSM: 5 % p < 0.001<br><b>3. Rate schwerer Hypoglykämien</b><br>CGM: 10 %<br>BGSM: 11 % n.s.<br><b>4. täglicher Gebrauch des CGM.</b><br>nach 26 Wo stat. sign. weniger 78<br>% vs. 67 % mind. 6 Tage/Wo<br>p < 0,001<br>med. Gebrauch bei Pat. ab 25 J:<br>6,8 Tage/Wo |               |     |  |
| <b>Bode et al.,<br/>2009</b><br><b>[Bode et al.<br/>2009 EK III]</b><br>Fallserie<br>aus<br>Kontroll-<br>gruppe nach<br>RCT | n = 83 v. 86 aus<br>Kontrollgruppe des RCT<br>JDRFCGM<br>n = 51 ≥ 25 J<br>n = 56 14-24 J<br>Kontrollgruppe der "The<br>Juvenile Diabetes<br>Research Foundation<br>CGM-Study" | CGM aber mit<br>weniger intensiver<br>Betreuung als im<br>RCT<br>Nachverfolgung:<br>6 Mo | keine                       | <b>1. HbA1c-Wert</b><br><b>2. Rate schwere<br/>Hypoglykämien</b><br>(Fremdhilfe)<br><b>3. Anwenden des<br/>CGM</b> | <b>0. Drop out</b> (keine CGM-Anwendung<br>mehr)<br>5 % ab 25 J<br>21 % 14-14 J<br><b>1. HbA1c-Wert</b><br>für Erwachsene ab 25 J:<br>stat. sign. Senkung -0,4 % +/- 0,5 %<br>nicht bei Jugendlichen 14-25 oder<br>Kindern<br>HbA1c-Senkung war korreliert mit<br>Häufigkeit der CGM-Anwendung.<br>Senkung nur für Pat. mit Ausgangs  | 3             | 3   | Ergebnisse nach<br>Alter stratifiziert |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ  | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale   | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung          | Vergleichs-<br>intervention              | Outcomes   | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen   |
|--|---|--|--|--|---|---------------|-----|---|
|  |   |  |  |  |   | SIGN          | DDG |   |
|  |   |  |  |  | <p>HbA1c &gt; 7 %.</p> <p><b>2. Rate schwerer Hypoglykämien</b><br/>keine stat. sign. Änderung, jedoch Trend zu weniger schweren Hypoglykämien 27,7 pro 100 PJ vs 15,1 pro 100 PJ p = 0.08</p> <p><b>3. Anwendung CGM</b><br/>nach 6 Mo stat. sign. weniger p &lt; 0,001<br/>Erwachsene ab 25 J:<br/>von 7,0 T/Wo zu 6,5 Tage/Wo<br/>Anteil mind. 6 Tage : 64 %<br/>14-24 J:<br/>von 6,3 T/Wo zu 3,3 Tage/Wo<br/>Anteil mind. 6 Tage: 19 %<br/>Trend zu mehr Anwendung bei Pumpentherapie<br/>Anwendung nach 6 Mo stark assoziiert mit Anwendung im 1. Mo p &lt; 0,001 unabhängig vom Alter</p> |               |     |   |
| <p><b>Raccach D, 2009</b><br/>[Raccach et al. 2009 EK Ib]<br/>RCT „Real Trend Study“</p> | <p>n = 132<br/>81 Erwachsene,<br/>51 Kinder<br/>mittl. Alter 28,1 J<br/>T1DM, alle vor Therapiebeginn mit MDI<br/>mittl HbA1c-Wert: ≥ 8 %</p> | <p>Wechsel von MDI auf CSII mit Echtzeit-CGM</p> | <p>Wechsel von MDI auf CSII mit BGSM</p> | <p><b>1. HbA1c-Wert</b><br/><b>2. Insulindosis (nicht dargestellt)</b><br/><b>3. Unerwünschte Ereignisse</b></p> | <p><b>0. Drop out:</b> n = 17 (12,9 %)<br/><b>1. HbA1c-Wert</b><br/>CGM: -0,81 % +/-1,09 p &lt; 0,001<br/>BGSM: -0,57 % +/-0,94 % p &lt; 0,001<br/>Diff. zwischen den Gruppen n.stat. sign.<br/>Analyse per-protocol (Anwendung</p>   | 1+            | 1b  | <p>cave: Analyse bezieht sich auf n = 115 Pat.<br/>per protocol – Analyse schließt nur 91 Pat. ein (alle in CGM Gruppe mit mind. 70 %</p> |

| Artikel<br>(Autor,<br>Jahr)/<br>Studien-<br>typ  | Anzahl der Patienten/<br>Patienten-<br>merkmale             | Intervention/<br>ggf.<br>Nachverfolgung | Vergleichs-<br>intervention | Outcomes | Ergebnisse  | Evidenzniveau |     | Bemerkungen |
|--|---|---|-----------------------------|----------|---|---------------|-----|-------------|
|  |   |   |                             |          |   | SIGN          | DDG |             |
|  | Baseline-Charakteristika<br>waren gleich für die<br>Gruppen |   |                             |          | mind 70 %)<br>CGM vs. BGSM stat. sign.<br>-0,96 +/-0,93 vs. -0,55 +/-0,93<br>p < 0,004.<br><b>3. Unerwünschte Ereignisse</b><br>n.stat. sign. |               |     | Anwendung)  |
| <b>HbA1c-Wert-Verlaufskontrolle</b>  |   |   |                             |          |   |               |     |             |
| zur erforderlichen Frequenz der HbA1-Wert Verlaufskontrollen wurden keine Einzelstudien identifiziert. |   |   |                             |          |   |               |     |             |

## 17. Anlagen

### Anlage 1: Qualitätsbewertungen der berücksichtigten umfassenden Leitlinien

#### Titel der Leitlinie: American Diabetes Association 2010 Standards of Medical Care in Diabetes - 2010

| Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck   |               | Bewertung<br>1,2,3,oder 4 | Bemerkungen   |
|---|---------------|---------------------------|---|
| 1. Das Gesamtziel der Leitlinie ist differenziert beschrieben.                      |               | 2                         | Auf Seite 11 werden allgemeine Ziele formuliert.                                      |
| 2. Die in der Leitlinie behandelten Fragen/Probleme sind differenziert beschrieben. |               | 2                         | Die den Empfehlungen zugrundeliegenden Fragen werden nur in einigen Fällen dargelegt. |
| 3. Die Patienten, für die die Leitlinie gelten soll, sind eindeutig beschrieben.    |               | 1                         | Eine Beschreibung der Patientenzielgruppe konnte nicht identifiziert werden.          |
| <b>Gesamt</b>   | 5 von max. 12 |                           |   |
| <b>standardisierter Domänenwert</b>   | 0,22          |                           |   |

| Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen   |               | Bewertung<br>1,2,3,oder 4 | Bemerkungen   |
|---|---------------|---------------------------|---|
| 4. Die Entwicklergruppe der Leitlinie schließt Mitglieder aller relevanten Berufsgruppen ein. |               | 1                         | Die Mitglieder des Professional Practice Committee werden in der Einführung aufgeführt, jedoch ohne weitere Informationen zu Fachgruppe oder beruflichem Hintergrund. |
| 5. Die Ansichten und Präferenzen der Patienten wurden ermittelt.                              |               | 1                         | Hierzu konnten keine Angaben identifiziert werden.  |
| 6. Die Anwenderzielgruppe der Leitlinie ist definiert.  |               | 4                         | Auf Seite 11 werden die Anwenderzielgruppen klar benannt inklusive Forscher und Kostenträger.   |
| 7. Die Leitlinie wurde in einer Pilotstudie von Mitgliedern der Anwenderzielgruppe getestet.  |               | 1                         | Hierzu konnten keine Angaben identifiziert werden.  |
| <b>Gesamt</b>   | 7 von max. 16 |                           |   |
| <b>standardisierter Domänenwert</b>   | 0,25          |                           |   |

| Domäne 3: Methodische Exaktheit der Leitlinienentwicklung                  |  | Bewertung<br>1,2,3,oder 4 | Bemerkungen   |
|--|--|---------------------------|---|
| 8. Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt. |  | 1                         | Die Leitlinie enthält keine näheren Angaben zur Suche nach Evidenz für diese Fassung. |
| 9. Die Kriterien für die Auswahl der Evidenzen sind klar beschrieben.      |  | 1                         | Hierzu konnten keine Angaben identifiziert werden.                                    |

|  |      |   |
|--|------|---|
| 10. Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.                                | 1    | Hierzu konnten keine Angaben identifiziert werden.  |
| 11. Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt. | 2    | Nutzen und Risiken werden für einige Empfehlungen dargelegt.  |
| 12. Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt.                | 2    | Die Empfehlungen sind nicht direkt mit der zugrundeliegenden Literatur verknüpft, da sich die Hintergrundtexte oft auf mehrere Empfehlungen beziehen. |
| 13. Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.                          | 1    | Hierzu konnten keine Angaben identifiziert werden.  |
| 14. Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben   | 2    | Die Leitlinie wird jährlich aktualisiert.   |
| <b>Gesamt</b>  | 10   | von max. 28   |
| <b>standardisierter Domänenwert</b>  | 0,14 |   |

| Domäne 4: Klarheit und Gestaltung   | Bewertung<br>1,2,3,oder 4 | Bemerkungen  |
|---|---------------------------|--|
| 15. Die Empfehlungen der Leitlinie sind spezifisch und eindeutig.                             | 2                         | Die Empfehlungen sind teilweise nicht spezifisch und eindeutig.  |
| 16. Die verschiedenen Handlungsoptionen für das Versorgungsproblem sind dargestellt.          | 2                         | In einigen Bereichen (bspw. Insuline, Chirurgie, kontinuierliche Glukose messung) werden Handlungsoptionen dargestellt, oft jedoch ohne konkrete Entscheidungskriterien. |
| 17. Schlüsselempfehlungen der Leitlinie sind leicht zu identifizieren                         | 4                         | Die Empfehlungen können einfach identifiziert werden.  |
| 18. Es existieren Instrumente bzw. Materialien, die die Anwendung der Leitlinie unterstützen. | 1                         | Hierzu konnten keine Angaben identifiziert werden.   |
| <b>Gesamt</b>   | 9                         | von max. 16  |
| <b>standardisierter Domänenwert</b>   | 0,42                      |  |

| Domäne 5: Generelle Anwendbarkeit   | Bewertung<br>1,2,3,oder 4 | Bemerkungen  |
|---|---------------------------|--|
| 19. Die möglichen organisatorischen Barrieren gegenüber der Anwendung der Empfehlung werden diskutiert.                                 | 1                         | Hierzu konnten keine Angaben identifiziert werden. |
| 20. Die durch die Anwendung der Empfehlungen der Leitlinie möglicherweise entstehenden finanziellen Auswirkungen werden berücksichtigt. | 1                         | Hierzu konnten keine Angaben identifiziert werden. |
| 21. Die Leitlinie benennt wesentliche Messgrößen für das Monitoring und / oder die Überprüfungskriterien.                               | 2                         | HbA1c (S. 18 ff.)                                  |
| <b>Gesamt</b>   | 4                         | von max. 12  |

|                                     |      |
|-------------------------------------|------|
| <b>standardisierter Domänenwert</b> | 0,11 |
|-------------------------------------|------|

| Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit  | Bewertung<br>1,2,3,oder 4 | Bemerkungen   |
|---|---------------------------|---|
| 22. Die Leitlinie ist redaktionell von der (den) finanzierenden Organisation (en) unabhängig. | 2                         | Herausgeber (ADA) wird genannt. Keine Angaben zu sonstigen Finanzquellen enthalten.             |
| 23. Interessenkonflikte von Mitgliedern der Leitlinienentwicklungsgruppe wurden dokumentiert. | 4                         | In der Einführung werden die Ergebnisse der Interessenkonflikt-darlegung der Autoren dargelegt. |
| <b>Gesamt</b>   | 6 von max. 8              |   |
| <b>standardisierter Domänenwert</b>   | 0,67                      |   |

| Domäne 7: Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem   | Bewertung<br>1,2,3,oder 4 | Bemerkungen   |
|--|---------------------------|---|
| 24. Es liegen Empfehlungen zu präventiven, diagnostischen und rehabilitativen Maßnahmen in den verschiedenen Versorgungsbereichen vor.   | 2                         | Die Leitlinie enthält Empfehlungen zu Prävention und ambulanter und stationärer Therapie  |
| 25. Es existieren Angaben, welche Maßnahmen unzweckmäßig, überflüssig oder obsolet erscheinen.   | 3                         | Die Leitlinie enthält Angaben zu nicht empfohlenen Maßnahmen, einmal auch mit Empfehlungsgrad versehen (S. 42).   |
| 26. Die klinischen Information der Leitlinie ist so organisiert, dass der Ablauf des medizinischen Entscheidungsprozesses systematisch nachvollzogen wird und schnell erfassbar ist. | 1                         | Die Informationen der Leitlinien ermöglichen kein einfaches Nachvollziehen der Entscheidungsprozesse, vor allem weil die verschiedenen Diabetestypen nicht durchgehend separat betrachtet werden. |
| 27. Es ist eine Strategie/ ein Konzept für die einfache Zugänglichkeit und für die Verbreitung der Leitlinie dargelegt.  | 4                         | Die Leitlinie ist auf diabetes.org frei zugänglich. Hinweis in der Leitlinie enthalten.   |
| 28. Ein Konzept zur Implementierung der Leitlinie wird beschrieben.  | 1                         | Hierzu konnten keine Angaben identifiziert werden.  |
| 29. Der Leitlinie ist eine Beschreibung zum methodischen Vorgehen (Leitlinien-Report hinterlegt).  | 1                         | Hierzu konnten keine Angaben identifiziert werden.  |
| <b>Gesamt</b>  | 12 von max. 24            |   |
| <b>standardisierter Domänenwert</b>  | 0,33                      |   |

Domäne 8: Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien: nicht anwendbar

**Titel der Leitlinie: Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada**

| Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck   |      | Bewertung<br>1,2,3,oder 4 | Bemerkungen   |
|---|------|---------------------------|---|
| 1. Das Gesamtziel der Leitlinie ist differenziert beschrieben.                      |      | 3                         | Auf Seite 2 werden spezifische Ziele der Leitlinie formuliert.  |
| 2. Die in der Leitlinie behandelten Fragen/Probleme sind differenziert beschrieben. |      | 1                         | Es konnte keine Diskussion der den Empfehlungen zugrundeliegenden Fragen identifiziert werden.  |
| 3. Die Patienten, für die die Leitlinie gelten soll, sind eindeutig beschrieben.    |      | 1                         | Die Patientenzielgruppe ergibt sich lediglich indirekt aus dem Titel bzw. Text der Leitlinie. Da auch Patienten mit einem Risiko für Diabetes adressiert werden, reicht der Hinweis auf <u>alle</u> Diabetes nicht aus. |
| <b>Gesamt</b>   | 5    | von max. 12               |   |
| <b>standardisierter Domänenwert</b>   | 0,22 |                           |   |

| Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen   |      | Bewertung<br>1,2,3,oder 4 | Bemerkungen  |
|---|------|---------------------------|--|
| 4. Die Entwicklergruppe der Leitlinie schließt Mitglieder aller relevanten Berufsgruppen ein. |      | 3                         | Die Autoren werden auf den Seiten v bis ix mit Angabe der Interessengruppe/Fachgruppe genannt. Die Autorengruppe ist multiprofessionell besetzt (Endokrinologen, Geriater, Public Health, Kardiologen etc.). |
| 5. Die Ansichten und Präferenzen der Patienten wurden ermittelt.                              |      | 1                         | Hierzu wurden keine Angaben in der Leitlinie identifiziert.  |
| 6. Die Anwenderzielgruppe der Leitlinie ist definiert.  |      | 4                         | Auf Seite 1 und 3 werden die möglichen Anwender der Leitlinie angesprochen. Dazu zählen auch Mitarbeiter der Regierung (S. 3).   |
| 7. Die Leitlinie wurde in einer Pilotstudie von Mitgliedern der Anwenderzielgruppe getestet.  |      | 1                         | Hierzu wurden keine Angaben in der Leitlinie identifiziert.  |
| <b>Gesamt</b>   | 9    | von max. 16               |  |
| <b>standardisierter Domänenwert</b>   | 0,42 |                           |  |

| Domäne 3: Methodische Exaktheit der Leitlinienentwicklung                  |  | Bewertung<br>1,2,3,oder 4 | Bemerkungen   |
|--|--|---------------------------|---|
| 8. Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt. |  | 3                         | Auf Seite 5 wird das allgemeine Vorgehen bei der Suche nach Evidenzen dargelegt, inklusive der Angabe von Datenbanken und Suchbegriffen. Angaben zu Treffern und vor allem zum Suchzeitraum fehlen. |
| 9. Die Kriterien für die Auswahl der Evidenzen sind klar beschrieben.      |  | 2                         | Auf Seite 5 wird das allgemeine Vorgehen bei der Suche nach Evidenzen dargelegt. Konkrete Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien spezifisch für  |

|  |                |  |
|--|----------------|--|
|  |                | Schlüsselempfehlungen werden nicht gemacht.  |
| 10. Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.                                | 2              | Auf Seite 5 wird dargelegt, dass alle Empfehlungen mit 100% Konsens verabschiedet wurden. Hinweise auf die Verwendung formaler Konsentechniken konnten nicht identifiziert werden.   |
| 11. Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt. | 3              | Zu den Empfehlungen werden Angaben zum Nutzen und zu Risiken und Nebenwirkungen gegeben. Angaben zum Umfang des Nutzen bzw. der Risiken konnten ebenfalls identifiziert werden (S. 53 ff.).  |
| 12. Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt.                | 4              | Die Verbindung von Empfehlungen mit Empfehlungs- und Evidenzgraden sowie der entsprechenden Literatur ist durch die explizite Darstellung durchgehend möglich. Darüber hinaus können Empfehlungen, die auf Expertenkonsens beruhen einfach identifiziert werden. |
| 13. Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.                          | 3              | Auf Seite 8 und 9 werden die externen Reviewer mit Namen und Fachgruppe genannt. Hinweise auf die Ergebnisse des Reviewverfahrens konnten nicht identifiziert werden.  |
| 14. Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben   | 1              | Auf Seite 1 wird lediglich das bisherige Verfahren zur Aktualisierungsverfahren dargelegt. Angaben zur Gültigkeit der Leitlinie konnten nicht identifiziert werden.  |
| <b>Gesamt</b>  | 18 von max. 28 |  |
| <b>standardisierter Domänenwert</b>  | 0,52           |  |

| Domäne 4: Klarheit und Gestaltung   | Bewertung<br>1,2,3,oder 4 | Bemerkungen  |
|---|---------------------------|--|
| 15. Die Empfehlungen der Leitlinie sind spezifisch und eindeutig.                             | 4                         | Die Empfehlungen der Leitlinie sind durchgehend spezifisch und eindeutig. Bereiche in denen keine spezifischen Empfehlungen möglich sind, werden benannt (bspw. 73). |
| 16. Die verschiedenen Handlungsoptionen für das Versorgungsproblem sind dargestellt.          | 3                         | In der Leitlinie werden einige Handlungsoptionen mit Entscheidungskriterien angeboten und auch in Form von Algorithmen dargestellt (bspw. S. 65 ff.).                |
| 17. Schlüsselempfehlungen der Leitlinie sind leicht zu identifizieren                         | 4                         | Die Empfehlungen der Leitlinie sind durchgehend einfach zu identifizieren.   |
| 18. Es existieren Instrumente bzw. Materialien, die die Anwendung der Leitlinie unterstützen. | 1                         | Hierzu wurden keine Angaben in der Leitlinie identifiziert.  |

|                                     |                |
|-------------------------------------|----------------|
| <b>Gesamt</b>                       | 12 von max. 16 |
| <b>standardisierter Domänenwert</b> | 0,67           |

| Domäne 5: Generelle Anwendbarkeit   | Bewertung<br>1,2,3,oder 4 | Bemerkungen   |
|---|---------------------------|---|
| 19. Die möglichen organisatorischen Barrieren gegenüber der Anwendung der Empfehlung werden diskutiert.                                 | 1                         | Hierzu wurden keine Angaben in der Leitlinie identifiziert.   |
| 20. Die durch die Anwendung der Empfehlungen der Leitlinie möglicherweise entstehenden finanziellen Auswirkungen werden berücksichtigt. | 1                         | Hierzu wurden keine Angaben in der Leitlinie identifiziert.   |
| 21. Die Leitlinie benennt wesentliche Messgrößen für das Monitoring und/oder die Überprüfungskriterien.                                 | 2                         | Im Anhang 2 werden Messgrößen zur Kontrolle mehrerer Aspekte der Diabetesversorgung dargelegt. Bezüge zu Schlüsselempfehlungen konnten jedoch nicht identifiziert werden. |
| <b>Gesamt</b>   | 4 von max. 12             |   |
| <b>standardisierter Domänenwert</b>   | 0,11                      |   |

| Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit  | Bewertung<br>1,2,3,oder 4 | Bemerkungen  |
|---|---------------------------|--|
| 22. Die Leitlinie ist redaktionell von der(den) finanzierenden Organisation(en) unabhängig.   | 4                         | Auf Seite 8 wird die Finanzierung der Leitlinie erläutert. Dies beinhaltet eine explizite Erklärung zur Unabhängigkeit bei der Entwicklung der Leitlinie von den Geldgebern. |
| 23. Interessenkonflikte von Mitgliedern der Leitlinienentwicklungsgruppe wurden dokumentiert. | 4                         | Die Interessenkonflikte der Autoren sind unter <a href="http://www.diabetes.ca">www.diabetes.ca</a> einsehbar.   |
| <b>Gesamt</b>   | 8 von max. 8              |  |
| <b>standardisierter Domänenwert</b>   | 1,00                      |  |

| Domäne 7: Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem   | Bewertung<br>1,2,3,oder 4 | Bemerkungen  |
|--|---------------------------|--|
| 24. Es liegen Empfehlungen zu präventiven, diagnostischen und rehabilitativen Maßnahmen in den verschiedenen Versorgungsbereichen vor. | 1                         | Hierzu wurden keine Angaben in der Leitlinie identifiziert.  |
| 25. Es existieren Angaben, welche Maßnahmen unzweckmäßig, überflüssig oder obsolet erscheinen.   | 3                         | Die Leitlinie enthält mehrere Informationen zu unzweckmäßigen Maßnahmen und weist auch in Empfehlungen auf diese hin (bspw. S. 14, 92, 116). |
| 26. Die klinischen Information der Leitlinie ist so organisiert, dass der Ablauf des medizinischen                                     | 3                         | In der Leitlinie werden durch tabellarische und grafische Elemente (Algorith-  |

|  |                |   |
|--|----------------|---|
| Entscheidungsprozesses systematisch nachvollzogen wird und schnell erfassbar ist.                                      |                | men) die wichtigen Entscheidungssituationen übersichtlich dargestellt (bspw. S. 66).  |
| 27. Es ist eine Strategie/ein Konzept für die einfache Zugänglichkeit und für die Verbreitung der Leitlinie dargelegt. | 3              | Die Leitlinie ist als im pdf-Format auf der Internetseite der Canadian Diabetes Association verfügbar. Hinweise auf weitere Materialien konnten nicht identifiziert werden  |
| 28. Ein Konzept zur Implementierung der Leitlinie wird beschrieben.  | 3              | Auf Seite 3 werden ausführliche Angaben zur Implementationsstrategie der Autoren dargelegt. Die Implementationsstrategie beinhaltet die Einbeziehung der relevanten Nutzer. |
| 29. Der Leitlinie ist eine Beschreibung zum methodischen Vorgehen (Leitlinien-Report hinterlegt).                      | 2              | Auf Seite 5 bis 8 werden grundlegende Angaben zum Erstellungsprozess der Leitlinie gegeben.   |
| <b>Gesamt</b>  | 15 von max. 24 |   |
| <b>standardisierter Domänenwert</b>  | 0,50           |   |

Domäne 8: Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien: nicht anwendbar

## Anlage 2: Stellungnahme der DEGAM

Deutsche Gesellschaft für  
Allgemeinmedizin und Familienmedizin



Deutsche Gesellschaft für  
Allgemeinmedizin und Familienmedizin

DEGAM – Bundesgeschäftsstelle · Goethe-Universität · Haus 10C  
Theodor-Stern-Kai 7 · D-60580 Frankfurt a. M.

An  
Frau  
Dr. med M. Nothacker  
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin  
TiergartenTower  
Strae des 17. Juni 106 - 108  
10623 Berlin  
Email: Nothacker@azq.de

Dr. med. Til Uebel  
Facharzt für Allgemeinmedizin,  
Notfallmedizin und Diabetologie

Sprecher der Arbeitsgruppe Diabetes  
Burgtorstr. 2  
74930 Ittlingen

Telefon: ++49-(0)7266-914141  
Telefax: ++49-(0)7266-914142  
eMail: [til.uebel@t-online.de](mailto:til.uebel@t-online.de)

Sektion Versorgungsaufgaben  
Internet: [www.degam.de](http://www.degam.de)

Ittlingen, den 0812. Januar 2011

Sehr geehrte Frau Nothacker

Betr.: Leitlinie Diabetets mellitus Typ 1 - 2010 , Konsensusfindung mit den Fachgesellschaften  
Aktualisierte Therapieleitlinie zur Konsensusfindung

Hiermit übersende ich Ihnen die überarbeitete Stellungnahme unserer Fachgesellschaft, die gleichzeitig mein persönliches Schreiben vom 24. Oktober 2010 ersetzt.

Diese Leitlinie ist mit erfreulicher Gründlichkeit erarbeitet, die meisten Einwände der DEGAM wurden berücksichtigt. Sie erhält in weiten Teilen den Konsens der DEGAM.

### Abschließende Beurteilung:

Leider merkt man der Leitlinie den „Krankenhaus-Spezialistischen Blick“ auf den Typ-1-Diabetiker an. Mindestens 5 der 6 Autoren sind Klinikspezialisten, das erklärt vielleicht, dass typische Versorgungsprobleme für Typ-1-Diabetiker (z.B. Sexualität/Partnerschaft, Berufsfindung) ebenso wie extrem wichtige Überlegungen der ambulanten Behandler (Notwendigkeit der Verordnung zu BZ-Eigenmessung, Indikation zur Einweisung) sowie der existentiellste Bereich - die im fortgeschrittenen Stadium in aller Regel bestehende Multimorbidität und hier die Priorisierung von Therapien - überhaupt keine Abbildung findet. Andererseits spielt die Lipodystrophie eine hervorgehobene Rolle.

Prof. Dr. Gerlach, MPH, Präsident  
Prof. Dr. Baum, Vizepräsidentin  
Prof. Dr. Scherer, Vizepräsident  
Prof. Dr. Donner-Sanzhoff, MPH, Schriftführer  
Prof. Dr. Wilim, Schatzmeister  
Prof. Dr. Niebling, Beisitzer  
Dr. Simmenroth-Nayda, Beisitzerin

Dr. Dietrich (SGAM)

Prof. Dr. Bergmann (Studium und Hochschule)  
Prof. Dr. Altner (Forschung)  
Prof. Dr. Chenot (Weiterbildung)  
Dr. Egidi (Fortbildung)  
Dr. Schmiemann (Qualitätsförderung)  
Dr. Engeser (Versorgungsaufgaben)

Deutsche Gesellschaft für  
Allgemeinmedizin und Familienmedizin  
Deutsche Apotheker- und Ärztebank Frankfurt  
Konto-Nr. 0 101 021 753  
BLZ 500 906 07

Eine vernünftige Schnittstellendiskussion, wie sie beispielsweise in der „NVL DM Typ-2, Fußkomplikationen“ zu finden ist, fehlt.

Autorenschaft, wenn auch viele Anmerkungen der DEGAM umgesetzt wurden, kann nicht angeboten werden. Dazu müsste einerseits die DEGAM von Beginn an in die Leitlinienarbeit eingebunden werden, wichtiger noch ist aber die Abbildung der Diabetikerbehandlung in der ambulanten Medizin, samt Schnittstellendiskussion und Definition der Zuständigkeiten in der in Deutschland üblichen, international nicht bzw. selten zu findenden 3-stufigen Versorgung mit niedergelassenen und stationären Spezialisten.

Dem Zielkriterium Lebensqualität wird im Gegenteil zu älteren Publikationen kaum bzw. nur bei CSII und Analoga und in der aktuellsten Version bei der Indikation „Überweisung zum Spezialisten“ Beachtung geschenkt. Noch in der Version 2002 hatten damalige Autoren der deutschen Leitlinie beklagt, dass es praktisch keine Evidenz gebe. Jetzt hat das Thema, obwohl als Ziel angekündigt und als Item in die Literaturrecherchen aufgenommen, nicht einmal mehr einen eigenen Platz.

Im Rahmen der Konferenz im November 2011 zur Konsensusfindung mit den Fachgesellschaften, zu der auch die DEGAM eingeladen wurde, wurde betont, psychosomatische Aspekte des „Nicht-Akzeptierens der Diabetes-Diagnose“, den entsprechenden Folgen und Empfehlungen zum therapeutischen Umgang damit, seien als eigene Leitlinie geplant, bzw. in der Leitlinie „Diabetes und Kinder“ eingearbeitet. Befremdet stellt die DEGAM fest, dass diese Leitlinie ohne Anfrage an die DEGAM als S3-Leitlinie firmiert. Ein Großteil deutscher Kinder wird durch Hausärzte mit-, zum Teil ausschließlich betreut und zumindest im ländlichen Bereich werden Notfälle, wie die Erstmanifestation eines Diabetes, aber auch die psychosoziale Aufarbeitung der neuen Situation für die gesamte Familie durch Hausärzte geleistet.

Bei Neuauflage dieser Leitlinien ist eine Beteiligung durch die DEGAM also durchaus möglich und sinnvoll, werden doch Typ-1-Diabetiker über Jahre oft ausschließlich, manchmal dauerhaft

parallel, häufig bei Komplikationen und im Stadium schwerster Komplikationen innerhalb der Palliativversorgung in aller Regel fast ausschließlich von Hausärzten betreut.

Im Übrigen kann diese Leitlinie aber den Konsens der DEGAM erhalten. Nicht zuletzt, weil fast alle Anteile dieser Leitlinie, die Hausärzte betreffen, nach ihrer Überarbeitung in ihren Aussagen wissenschaftlichen Standard entsprechen und die heute bekannte Evidenz wiedergeben.

Fehlende Evidenz findet sich weiterhin der Empfehlung 4.8.a Hier sei zum einen das Sondervotum 4.8.b von Prof Dreyer erwähnt, welche von der DEGAM gestützt wird. Es handelt sich also keinesfalls um ein Minderheitenvotum, zum anderen impliziert die Aussage 4-8a etwas anderes als das IQWiG sagt. Richtiger müsste es wohl heißen:

*Menschen mit Typ-1 Diabetes sollen Insulin erhalten. Hierzu können NPH oder Analog-Insuline genutzt werden. Bevorzugt sollten NPH Insuline eingesetzt werden.*

Es fehlt unverändert der Hinweis, dass letztlich mit Analoginsulinen bisher keine Endpunktstudie bei Typ-1-Diabetikern durchgeführt wurde.

Auch fehlt die besprochene Korrektur der Empfehlung 4.9 entsprechend der Diskussion in der Konsensusrunde vom November 2010, lediglich der Hintergrundtext ist geändert worden.

Bitte korrigieren Sie diese also wie folgt:

*Der Einsatz von Insulinanaloga bieten sich nur an, wenn durch die besondere Pharmakokinetik individuelle Blutglukoseziele unter Vermeidung von Hypoglykämien verbessert werden können.*

Ggf müsste man dieses als Sondervotum, welches auf Sondervotum 4.8.b aufbaut getrennt als 4.9.b einfügen.

Evidenz fehlt auch für die Empfehlung 4.20

*Die strukturierte Schulung von Menschen mit Typ-1-Diabetes soll von einem speziell ausgebildeten Betreuungsteam durchgeführt werden.*

Insbesondere bei Typ-1-Diabetes ist die Studienlage ungenügend und individuelle Probleme häufig ursächlich für Therapieschwankungen. Um so mehr ist zum Beispiel eine Schulung durch vertraute Personen (Hausarzt/Diabetologe) anstelle zu wünschen. Oder ist das „hausärztliche Team“ mit „speziell ausgebildet“ gemeint?

Während die Empfehlung zur Schulung als Expertenkonsens als sinnvoll erachtet werden kann – trotz wie dargestellt nur sehr karger Studienlage – , ist es inakzeptabel, eine Empfehlung für eine besondere Schulungssituation mit der Versorgungssituation von 1987 in Bukarest zu begründen.

Die Ausbildung zur Diabetesberaterin wird vereinsintern nur innerhalb der DDG strukturiert, die Beraterinnen durchlaufen dort ein zwar anspruchsvolles, aber von den Interessen der DDG gesteuertes Curriculum. Letztlich bleibt vollkommen unklar, wer und was die DiabetesberaterDDG schult und inwiefern Ausbilder und Prüfer sicherstellen, ihrerseits keine Interessenkonflikte zu verbreiten. Insofern entbehrt diese Empfehlung jeder externen wissenschaftlichen Grundlage. In der Versorgung der DMP gilt jede vergleichbare Ausbildung als ebenbürtig. In Anbetracht bereits heute häufig fehlender Angebote sollte jede/r Qualifizierte schulen (dürfen) und das in jeder Praxis der Primär- und Spezialversorgung. Warum nicht, wie bisher auch, Ärzte schulen sollen und dürfen, entzieht sich nachvollziehbarer Logik. Für eine Sonderstellung des Berufes „Diabetesberater“ im Sinne der DDG fehlt Evidenz. Da innerhalb des Versorgungswettbewerbs über diese Sonderstellung anders qualifiziertes Personal unter Umständen abgewertet wird, steht zu befürchten, bzw ist derzeit sogar bereits zu beobachten. (z.B. Verträge der KV Baden-Württemberg mit der AOK BW zur Vergütung der Diabetesberater 2010)

Die Änderung der bisherigen Empfehlung 4.4, jeden Diabetiker grundsätzlich dauerhaft Spezialisten vorzustellen, ist in dieser Leitlinie nun fallen gelassen worden. Dies entspricht der Ratio, Spezialisten grundsätzlich nur dann einzubinden, wenn für die Patienten ein Benefit zu erwarten ist. Um insbesondere dem korrekten Hintergrundtext für die immer noch

missverständliche Empfehlung gerecht zu werden empfiehlt die DEGAM folgend die Umformulierung der Empfehlung 4.4 um ein weiteres Sondervotum zu vermeiden.

*Bei unzureichender Blutglukoseeinstellung und Lebensqualität oder zu erwartender Verbesserung bei drohenden bzw. aufgetretenen Folgeerkrankungen soll eine spezialisierte ambulante Versorgung oder Mitbetreuung angeboten werden.*

Heidelberg/Ittlingen, 08.01.2010

Til Uebel, FA für Allgemeinmedizin und Diabetologie

Burgtorstr.2

74930 Ittlingen

til.uebel@t-online.de

## Anlage 3: unpublizierte Daten zur HyPOS-Studie (Angaben der Autoren)

### Ad: 1) Drop Out zum Follow up Zeitraum:

Von den ursprünglich insgesamt 164 Studienteilnehmern waren 80 Patienten in der Kontrollgruppe und 84 Patienten in der HyPOS Gruppe randomisiert worden. Nach 31 Monaten waren sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der HyPOS-Gruppe jeweils 12 Teilnehmer nicht mehr für eine Nacherhebung erreichbar. Die Drop Out verteilen sich gleichmäßig auf beide Gruppen. Einen Hinweis für einen selektiven Drop Out gibt es nicht.

Zentrale Baseline-Charakteristika der Patienten, von denen zum 31 Monats Follow up Daten vorliegen (N=140), sind in der Tabelle 1 wieder gegeben. Die Wahl der Parameter orientiert sich an der Tabelle 2 der Publikation der 6 Monatsdaten (Diabetes Metab Res Rev 2007, 23:528-538). Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den Baselinedaten zwischen den Gruppen.

|  | Kontrolle (n=68) | HyPOS (n=72) | p   |
|--|------------------|--------------|-----|
| Alter (Jahre)  | 45.7 ± 13.5      | 46.3 ± 11.6  | .75 |
| Weibliches Geschlecht N (%)                                    | 35 (51.4)        | 35 (48.6)    | .76 |
| Bildung (Schuljahre)   | 11.0 ± 2.4       | 10.9 ± 2.3   | .67 |
| Diabetesdauer (Jahre)  | 21.9 ± 11.3      | 20.9 ± 2.9   | .58 |
| HbA1c (%)  | 7.4 ± 1.0        | 7.2 ± 0.9    | .15 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                       | 25.6 ± 4.3       | 25.1 ± 2.9   | .40 |
| Patienten mit CSII N (%)                                       | 29 (42.6)        | 28 (38.9)    | .65 |
| Anzahl der Insulininjektionen (Pat. ohne CSII-Therapie)        | 5.0 ± 1.3        | 4.8 ± 0.9    | .37 |
| Anzahl an Diabeteskomplikationen                               | 0.38 ± 0.81      | 0.37 ± 0.70  | .95 |
| Anzahl schwerer Hypoglykämien (in den 12 Monaten vor Baseline) | 0.75 ± 1.5       | 0.70 ± 1.1   | .80 |
| Anteil Patienten mit reduzierter Hypoglykämiewahrnehmung (%)   | 63 (78,8)        | 64 (76,2)    | .70 |

*Angegeben sind jeweils Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Anzahl (N) bzw. prozentualer Anteil*

### Ad 2: Absolutzahlen und Inzidenz sowie Konfidenzintervall der Absenkung schwerer Hypoglykämien

In der Tabelle 2 finden Sie Daten zur Inzidenz schwerer Unterzuckerungen zwischen Abschluss der 6 Monats-Katamnese und der 31 Monats-Katamnese.

|  | Kontrolle | HyPOS | Δ Kontrolle vs. HyPOS (95% CI) | P (T-test) |
|--|-----------|-------|--------------------------------|------------|
| Absolute Anzahl schwerer Hypoglykämien | 28        | 13    |                                |            |
| Absolute Anzahl Patientenjahre         | 133,3     | 147,7 |                                |            |

|                              |              |              |                      |      |
|------------------------------|--------------|--------------|----------------------|------|
| (Patientenjahre pro Patient) | (1,96)       | (2,04)       |                      |      |
| Event-Rate pro Patientenjahr | 0.210 ± 0.42 | 0.088 ± 0.24 | 0.122<br>(0.03-0.23) | .038 |

### Ad 3: 95% Konfidenzintervall der adjustierten Differenz der hypoglykämieinzidenz

Die Ausgangswertkorrektur wurde von den Reviewern gefordert. Die ausgangswertkorrigierte Differenz der Inzidenzreduktion zwischen HyPOS und der Kontrollgruppe beträgt 0.116 Ereignisse pro Patientenjahr, das entsprechende 95% Konfidenzintervall beträgt 0.002 – 0.229; p=0.04.

Würde man eine „Number needed to treat“ ausrechnen so beträgt diese  $72/15 = 4,8$ . Allerdings muss man hierbei natürlich berücksichtigen, dass es sich bei der Kontrollgruppe keineswegs um eine unbehandelte Patientengruppe handelt. Diese bekamen auch 4 Kursstunden, welche auf die Optimierung der Insulintherapie und die Vermeidung von Hypoglykämien ausgelegt waren, (im Vergleich zu 5 Kursstunden in der HyPOS-Schulung). Deshalb denke ich, dass der Effekt der Schulung größer ist, als der pure Vergleich zwischen Kontrolle und HyPOS.

## Anlage 4: Erklärung über Interessenkonflikte

### *Vorbemerkung*

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus eine Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten oder anderer Interessenkonflikte, die die Leitlinieninhalte beeinflussen. Es gibt eine Vielzahl von materiellen (z. B. finanzielle oder kommerzielle) und immateriellen (z. B. politische, akademische oder persönliche) Beziehungen, deren Ausprägungsgrade und Bedeutungen variieren können. Interessenkonflikte sind somit zumeist unvermeidbar, aber nicht zwangsläufig problematisch in Hinblick auf eine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

Eine Erklärung zu den Beziehungen und den daraus entstehenden Interessenkonflikten durch die Autoren der Leitlinien und die Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend.

Die Erklärungen werden zu Beginn des Leitlinienprojekts gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Bei länger andauernden Projekten kann eine zusätzliche Abgabe im Verlauf erforderlich sein. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen Bereichen das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch die Interessen Dritter unangemessen beeinflusst sein könnte, ist in der Leitliniengruppe zu diskutieren und zu bewerten.

Die Inhalte der Erklärungen und die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten sollten im Leitlinienreport offen dargelegt werden. In der Langfassung der Leitlinien ist auf das Verfahren der Sammlung und Bewertung der Erklärungen hinzuweisen.

Wir möchten Sie bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

### *Erklärung*

Die Erklärung betrifft finanzielle und kommerzielle (materielle) sowie psychologische und soziale (immaterielle) Aspekte sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner innerhalb **der letzten 3 Jahre**. Bitte machen Sie **konkrete Angaben zu folgenden Punkten**:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der

---

Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

4. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

7. Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinien-

---

entwicklung

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

8. Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre:

### ***Bewertung***

Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?

Nein

Ja

Falls ja, bitte Angabe eines Vorschlags zur Diskussion in der Leitliniengruppe (z. B. Stimmenthaltung zu speziellen Fragestellungen):

Name/Anschrift (Stempel)

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## Anlage 5: Recherchestrategien und Ergebnisse der systematischen Literatur- und Leitlinienrecherchen

### Leitlinienrecherche

#### Ergebnisse der Suche in fachübergreifenden oder fachspezifischen Leitliniendatenbanken

| Datenbankname  | Trefferanzahl | Anzahl relevanter Treffer | Anzahl Dublettenkontrolle |
|--|---------------|---------------------------|---------------------------|
| American Association of Diabetes Educators, USA                  | 19            | 13                        | 13                        |
| American Academy of Family Physicians, USA                       | 21            | 0                         | 0                         |
| American College of Physicians, USA                              | 42            | 0                         | 0                         |
| American Diabetes Association, USA                               | 1             | 1                         | 1                         |
| Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft, D                    | 19            | 0                         | 0                         |
| Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften, D | 32            | 17                        | 17                        |
| Australian Diabetes Society, AU                                  | 15            | 1                         | 1                         |
| British Diabetes Association/Diabetes UK                         | 42            | 28                        | 28                        |
| The Colorado Clinical Guidelines Collaborative, USA              | 8             | 2                         | 1                         |
| Deutsche Diabetes-Gesellschaft                                   | 30            | 17                        | 0 (bei AWMF)              |
| Guidelines Advisory Committee, CDN                               | 19            | 17                        | 17                        |
| Guidelines International Network, INT                            | 12            | 9                         | 4                         |
| Institute for Clinical Systems Integration, USA                  | 4             | 0                         | 0                         |
| International Diabetes Federation, EU                            | 6             | 0                         | 0                         |
| Ministry of Health Singapore, SG                                 | 16            | 1                         | 1                         |
| New Zealand Guidelines Group, NZ                                 | 79            | 0                         | 0                         |
| National Guideline Clearinghouse, USA                            | 43            | 26                        | 26                        |
| National Health and Medical Research Council, AUS                | 82            | 1                         | 1                         |
| National Institute for Clinical Excellence, GB                   | 22            | 5                         | 3                         |
| National Library of Health, GB                                   | 95            | 54                        | 22                        |
| Royal Australian College of General Practitioners, AUS           | 37            | 1                         | 1                         |
| Royal College of Physicians of London, GB                        | 26            | 0                         | 0                         |
| Scottish Intercollegiate Guidelines Network, GB                  | 8             | 1                         | 1                         |
| <b>Summe</b>   | <b>678</b>    | <b>194</b>                | <b>137</b>                |

#### Suchstrategie und Trefferzahlen der Leitlinienrecherche in Pubmed

| Search | Most Recent Queries  | Result |
|--------|--|--------|
| #4     | Search (#1) AND (#2) Limits: Publication Date from 2005, English, German   | 86     |
| #3     | Search (#1) AND (#2)   | 256    |
| #2     | Search ("Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("Consensus Development Conferences | 70.221 |

|    |  |        |
|----|--|--------|
|    | <b>as Topic”[Mesh] OR “Consensus Development Conferences, NIH as Topic”[Mesh] OR “Consensus Development Conference, NIH “[Publication Type] OR “Consensus Development Conference “[Publication Type]</b> |        |
| #1 | Search <b>“Diabetes Mellitus, Type 1”[Mesh]</b>  | 49.559 |

### Recherche 1: Individueller Insulinbedarf

Einschlusskriterien: keine Einschränkungen bzgl. des Studiendesigns, Studien mit Angaben zu Einflußfaktoren auf den individuellen Insulinbedarf, Erwachsene mit Typ-1-Diabetes.

| Suchzeitraum        | Identifizierte Abstracts (nach Dublettenabgleich) | Ausgeschlossene Abstracts | Bestellte Volltextpublikationen | Ausgeschlossene Volltextpublikationen | Eingeschlossene Volltextpublikationen | Zusätzlich berücksichtigte Volltextpublikationen (Handsuche, Referenzencheck) |
|---------------------|---|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 2006 bis 07.12.2009 | 3.127   | 3.115                     | 12                              | 5                                     | 7                                     | 1   |

### PubMed

| a   | Suchfrage   | Anzahl  |
|-----|---|---------|
| #11 | (#4) AND (#9) Limits: <b>Publication Date from 2006, English, German</b>  | 785     |
| #10 | (#4) AND (#9)   | 4649    |
| #9  | (#7) AND (#8)   | 30689   |
| #8  | insulin (administration OR dose OR dosage OR use OR need)   | 69292   |
| #7  | (#5) OR (#6)  | 2786980 |
| #6  | "clinical parameters" OR "medication use" OR ((physical OR motor) AND activity) OR smoking OR (alcohol AND (consumption OR drinking)) OR "laboratory parameters" OR "body mass index" OR BMI OR "waist circumference" OR age OR sex OR (duration AND diabetes) OR ("blood pressure" AND lowering AND drugs) OR "insulin pump" OR "metabolic syndrome" OR "insulin resistance" OR weight | 2566449 |
| #5  | (((((("Sex"[Mesh] OR "Alcohol Drinking"[Mesh]) OR "Body Mass Index"[Mesh]) OR "Body Weight"[Mesh]) OR ("Cholesterol, HDL"[Mesh] OR "Cholesterol, HDL/blood"[Mesh])) OR "Insulin Resistance"[Mesh]) OR "Life Style"[Mesh]) OR "Metabolic Syndrome X/metabolism"[Mesh]) OR "Smoking"[Mesh]) OR "Waist-Hip Ratio"[Mesh]) OR "Blood Pressure"[Mesh]) OR "Age Factors"[Mesh]                 | 975887  |
| #4  | ((#1) OR (#2)) OR (#3)  | 70980   |
| #3  | (diabet* AND (insulin*depend[TIAB] OR juvenile*[TIAB] OR Sudden-Onset[TIAB] OR IDDM[TIAB] OR Brittle[TIAB] OR Autoimmune[TIAB])) OR (Wolfram Syndrome[TIAB] OR DIDMOAD)   | 17048   |
| #2  | "Hypoglycemia"[Mesh]  | 18182   |
| #1  | "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]   | 50095   |

Anzahl der Treffer: 785

Davon potentiell relevant: 58 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

)

### Cochrane

| Nr. | Suchfrage   | Anzahl |
|-----|---|--------|
| #8  | (#6) AND (#7)   | 1260   |
| #7  | (insulin):ti,ab,kw, from 2006 to 2009   | 3006   |
| #6  | (#4) AND (#5)   | 3641   |
| #5  | (diabet*):ti,ab,kw, from 2006 to 2009   | 5231   |
| #4  | #1 OR #2 OR #3  | 57768  |
| #3  | (physical activity):ti,ab,kw or (waist hip ration):ti,ab,kw or (medication use):ti,ab,kw, from 2006 to 2009 | 4485   |

|    |   |       |
|----|---|-------|
| #2 | (sex):ti,ab,kw or (age):ti,ab,kw or (insulin resistance):ti,ab,kw or (metabolic syndrome):ti,ab,kw and (smoking):ti,ab,kw, from 2006 to 2009        | 53542 |
| #1 | (alcohol):ti,ab,kw or (body mass index):ti,ab,kw or (body weight):ti,ab,kw or (blood pressure):ti,ab,kw or (life style):ti,ab,kw, from 2006 to 2009 | 10731 |

Cochrane Database of Systematic Reviews (17)  
 Database of Abstracts of Reviews of Effects (8)  
 Cochrane Central Register of Controlled Trials (1204)  
 Cochrane Methodology Register (3)  
 Health Technology Assessment Database (0)  
 NHS Economic Evaluation Database (28)

Anzahl der Treffer: 1260

Davon neu: 1118

Davon potentiell relevant: 115 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

## EMBASE

| Nr. | Suchfrage   | Anzahl  |
|-----|---|---------|
| 12  | 11 AND PY>=2006 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)  | 1530    |
| 11  | 5 AND 10  | 4672    |
| 10  | 6 AND 9   | 48880   |
| 9   | 7 AND 8   | 100989  |
| 8   | FT=administration OR FT=dose OR FT=dosage OR FT=use OR FT=need  | 3407676 |
| 7   | FT=insulin  | 284227  |
| 6   | FT=sex OR FT=alcohol OR FT=body mass index OR FT=body weight OR FT=cholesterol OR FT=insulin resistance OR FT=life style OR FT=metabolic syndrome OR FT=smoking OR FT=waist?hip ratio OR FT=blood pressure OR FT=age OR FT=activity OR FT=waist circumference | 3390465 |
| 5   | 3 OR 4  | 35772   |
| 4   | FT=Wolfram Syndrome OR FT=DIDMOAD   | 375     |
| 3   | 1 AND 2   | 35483   |
| 2   | FT=diabet?  | 320121  |
| 1   | FT=Type 1 OR FT=insulin?depend? OR FT=juvenile OR FT=Sudden-Onset OR FT=IDDM OR FT=Brittle OR FT=Autoimmune   | 233148  |

Anzahl der Treffer: 1530

Davon neu: 1224

Davon potentiell relevant: 86 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

## Recherche 2: konventionelle vs. intensivierte Insulintherapie

Einschlusskriterien: RCT oder Metaanalyse von RCTs, Vergleich intensivierte vs. konventionelle Insulintherapie; Publikation 2006-2009, deutsch, englisch; Erwachsene, nichtschwangere Typ-1-DiabetikerInnen, patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)

| Suchzeitraum        | Identifizierte Abstracts (nach Dublettenebgleich) | Ausgeschlossene Abstracts | Bestellte Volltextpublikationen | Ausgeschlossene Volltextpublikationen | Eingeschlossene Volltextpublikationen | Zusätzlich berücksichtigte Volltextpublikationen (Handsuche, Referenzencheck) |
|---------------------|---|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 2006 bis 09.12.2009 | 574   | 537                       | 37                              | 30                                    | 7                                     | 3   |

## PubMed

| Nr. | Suchfrage   | Anzahl |
|-----|---|--------|
| #14 | Search (#4) AND (#12) Limits: <b>Publication Date from 2006, English, German</b>  | 284    |
| #13 | Search #4 AND #12   | 1533   |
| #12 | Search #7 OR #10 OR #11   | 3142   |
| #11 | Search "insulin regimen" OR "insulin regimens"  | 747    |
| #10 | Search #8 AND #9  | 1323   |
| #9  | Search (intensive OR intensified OR multiple daily OR supplementary OR continuous subcutaneous OR basal* OR bolus OR combined OR functional) AND insulin AND (management OR therapy OR treatment) | 19845  |
| #8  | Search (once-daily OR conventional) AND insulin AND (therapy OR management OR treatment)  | 3162   |
| #7  | Search #6 AND #7  | 1445   |
| #6  | Search "Drug Administration Schedule"[Mesh]   | 70025  |
| #5  | Search "Insulin"[Mesh]  | 134981 |
| #4  | Search #1 OR #2 OR #3   | 70990  |
| #3  | Search (diabet* AND (insulin*depend[TIAB] OR juvenile*[TIAB] OR Sudden-Onset[TIAB] OR IDDM[TIAB] OR Brittle[TIAB] OR Autoimmune[TIAB])) OR (Wolfram Syndrome[TIAB] OR DIDMOAD)                    | 17058  |
| #2  | Search "Hypoglycemia"[Mesh]   | 18182  |
| #1  | Search "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]  | 50095  |

Anzahl der Treffer: 284

Davon potentiell relevant: 139 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

### Cochrane

| Nr. | Suchfrage   | Anzahl |
|-----|---|--------|
| #7  | (#5) AND (#6)   | 279    |
| #6  | (diabet*):ti,ab,kw, from 2006 to 2009                               | 5231   |
| #5  | #3 OR #4  | 382    |
| #4  | (insulin regimen*):ti,ab,kw, from 2006 to 2009                      | 185    |
| #3  | #1 AND #2   | 250    |
| #2  | (once-daily):ti,ab,kw or (conventional):ti,ab,kw, from 2006 to 2009 | 5360   |
| #1  | (insulin):ti,ab,kw, from 2006 to 2009                               | 3006   |

Cochrane Database of Systematic Reviews (9)  
 Database of Abstracts of Reviews of Effects (4)  
 Cochrane Central Register of Controlled Trials (265)  
 Cochrane Methodology Register (0)  
 Health Technology Assessment Database (1)  
 NHS Economic Evaluation Database (0)

Anzahl der Treffer: 279

Davon neu: 216

Davon potentiell relevant: 38 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

### EMBASE

| Nr. | Suchfrage   | Anzahl |
|-----|---|--------|
| 12  | 11 AND PY>=2006 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)  | 171    |
| 11  | 5 AND 10  | 691    |
| 10  | 8 OR 9  | 2005   |
| 9   | FT="insulin regimen" OR FT="insulin regimens"   | 754    |
| 8   | 6 AND 7   | 1350   |
| 7   | (FT=intensive OR FT=intensified OR FT=multiple daily OR FT=supplementary OR FT=continuous subcutaneous OR FT=basal? OR FT=bolus OR FT=combined OR FT=functional) AND FT=insulin | 19491  |

|   |   |        |
|---|---|--------|
|   | AND (FT=management OR FT=therapy OR FT=treatment)   |        |
| 6 | (FT=once-daily OR FT=conventional) AND FT=insulin AND (FT=therapy OR FT=management OR FT=treatment)         | 3865   |
| 5 | 3 OR 4  | 35799  |
| 4 | FT=Wolfram Syndrome OR FT=DIDMOAD   | 375    |
| 3 | 1 AND 2   | 35510  |
| 2 | FT=diabet?  | 320349 |
| 1 | FT=Type 1 OR FT=insulin?depend? OR FT=juvenile OR FT=Sudden-Onset OR FT=IDDM OR FT=Brittle OR FT=Autoimmune | 233324 |

Anzahl der Treffer: 171

Davon neu: 74

Davon potentiell relevant: 42 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

### Recherche 3: Insulinpumpentherapie

Einschlusskriterien: RCT oder Metaanalyse von RCTs, Vergleich Therapie mit Insulinpumpe vs. Kontrolle (i.d.R intensivierete Insulintherapie mit Spritzen/Pens); Publikation 2006-2009, deutsch, englisch; Erwachsene, nichtschwängere Typ-1-DiabetikerInnen, patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)

| Suchzeitraum        | Identifizierte Abstracts (nach Dublettenabgleich) | Ausgeschlossene Abstracts | Bestellte Volltextpublikationen | Ausgeschlossene Volltextpublikationen | Eingeschlossene Volltextpublikationen | Zusätzlich berücksichtigte Volltextpublikationen (Handsuche, Referenzencheck) |
|---------------------|---|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 2006 bis 01.12.2009 | 521   | 450                       | 71                              | 54                                    | 17                                    | 1   |

### PubMed

| Nr. | Suchfrage  | Anzahl |
|-----|--|--------|
| #9  | Search (#6) AND (#7) Limits: <b>Publication Date from 2006, English, German</b>  | 341    |
| #8  | Search (#4) AND (#7)   | 1993   |
| #7  | Search (#5) OR (#6)  | 3491   |
| #6  | Search (insulin pump*) OR CSII OR "continuous subcutaneous insulin injection"  | 1538   |
| #5  | Search "Insulin Infusion Systems"[Mesh]  | 3037   |
| #4  | Search ((#1) OR (#2)) OR (#3)  | 70973  |
| #3  | Search (diabet* AND (insulin*depend[TIAB] OR juvenile*[TIAB] OR Sudden-Onset[TIAB] OR IDDM[TIAB] OR Brittle[TIAB] OR Autoimmune[TIAB])) OR (Wolfram Syndrome[TIAB] OR DIDMOAD) | 17041  |
| #2  | Search "Hypoglycemia"[Mesh]  | 18182  |
| #1  | Search "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]   | 50095  |

Anzahl der Treffer: 341

Davon potentiell relevant: 180 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

### Cochrane

| Nr. | Suchfrage   | Anzahl |
|-----|---|--------|
| #3  | Search (#1) AND (#2)  | 92     |
| #2  | Search (diabet*):ti,ab,kw, from 2006 to 2009  | 5231   |
| #1  | Search (insulin pump):ti,ab,kw or (insulin infusion system*):ti,ab,kw or (continuous subcutaneous insulin injection):ti,ab,kw or (CSII):ti,ab,kw, from 2006 to 2009 | 133    |

Cochrane Database of Systematic Reviews (2)

Database of Abstracts of Reviews of Effects (5)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (73)

Cochrane Methodology Register (0)

Health Technology Assessment Database (4)

NHS Economic Evaluation Database (8)

Anzahl der Treffer: 92

Davon neu: 42

Davon potentiell relevant: 24 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

**EMBASE**

| Nr. | Suchfrage   | Anzahl |
|-----|---|--------|
| 8   | 7 AND PY>=2006 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)   | 309    |
| 7   | 5 AND 6   | 850    |
| 6   | FT=insulin pump OR FT=insulin infusion system? OR FT=CSII OR FT=continuous subcutaneous insulin injection   | 2237   |
| 5   | 3 OR 4  | 35742  |
| 4   | FT=Wolfram Syndrome OR FT=DIDMOAD   | 375    |
| 3   | 1 AND 2   | 35453  |
| 2   | FT=diabet?  | 319765 |
| 1   | FT=Type 1 OR FT=insulin?depend? OR FT=juvenile OR FT=Sudden-Onset OR FT=IDDM OR FT=Brittle OR FT=Autoimmune | 232913 |

Anzahl der Treffer: 309

Davon neu: 138

Davon potentiell relevant: 82 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

**Recherche 4: Humaninsulin vs. Analoginsuline**

Einschlusskriterien: RCT oder Metaanalyse von RCTs, Vergleich Humaninsulin vs. Insulinanaloge; Publikation 2006-2009, deutsch, englisch; Erwachsene, nichtschwangere Typ-1-DiabetikerInnen, patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)

| Suchzeitraum        | Identifizierte Abstracts (nach Dublettenabgleich) | Ausgeschlossene Abstracts | Bestellte Volltextpublikationen | Ausgeschlossene Volltextpublikationen | Eingeschlossene Volltextpublikationen | Zusätzlich berücksichtigte Volltextpublikationen (Handsuche, Referenzencheck) |
|---------------------|---|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 2006 bis 08.12.2009 | 1.949   | 1.917                     | 32                              | 29                                    | 3                                     | 4   |

**PubMed**

| Nr. | Suchfrage  | Anzahl  |
|-----|--|---------|
| #20 | Search (#4) AND (#16) Limits: Publication Date from 2006, Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Consensus Development Conference, Consensus Development Conference, NIH, Controlled Clinical Trial, Guideline, English, German, All Adult: 19+ years | 374     |
| #19 | Search (#4) AND (#16) Limits: Publication Date from 2006, Humans, English, German, All Adult: 19+ years  | 1763    |
| #18 | Search (#4) AND (#16) Limits: Publication Date from 2006, Humans, English, German  | 3964    |
| #17 | Search (#4) AND (#16)  | 38376   |
| #16 | Search (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15)  | 2800744 |
| #15 | Search insulin* AND (analog* OR derivat* OR longacting OR ((long* OR delayed* OR slow* OR ultralong*) AND (acting OR action))) OR novel OR new   | 2591041 |
| #14 | Search detemir* OR Lys*B29 OR B29Lys* OR Ala*B30 OR B30Ala* OR NN-304 OR NN304 OR Levemir*   | 313     |

|     |  |        |
|-----|--|--------|
| #13 | Search glargin* OR Gly*A21 OR A21Gly* OR Arg*B31 OR B31Arg* OR Arg*B32 OR B32Arg* OR HOE-901 OR HOE901 OR Lantus*  | 890    |
| #12 | Search (insulin* AND (analog* OR derivat* OR shortacting OR fastacting OR rapidacting OR short* OR fast* OR rapid* OR novel OR new))   | 81100  |
| #11 | Search Glulisin* OR Glu*B29 OR Lys*B3 OR B3Lys* OR Apidra*   | 110    |
| #10 | Search "insulin* aspart*" OR Asp*B28 OR B28Asp* OR Novorapid* OR Novolog*  | 453    |
| #9  | Search Lyspro* OR Lispro* OR Lys*B28 OR B28*Lys OR Pro*B29 OR B29*Pro OR humalog*  | 823    |
| #8  | Search Insulin AND (Hagedorn OR NPH OR Isophane)   | 1453   |
| #7  | Search Insulin AND ("Long*Acting" OR Lente OR Monotard OR Ultralente OR Protamine OR Semilente) OR Mixtard OR Protophan  | 2772   |
| #6  | Search (Insulin AND (regular OR (Globin AND Zinc) OR Sodium OR "Type I" OR "Type II" OR "A Chain")) OR Humulin OR Iletin OR Velosulin OR Novolin                               | 253977 |
| #5  | Search "Insulin"[Mesh]   | 134981 |
| #4  | Search ((#1) OR (#2)) OR (#3)  | 70987  |
| #3  | Search (diabet* AND (insulin*depend[TIAB] OR juvenile*[TIAB] OR Sudden-Onset[TIAB] OR IDDM[TIAB] OR Brittle[TIAB] OR Autoimmune[TIAB])) OR (Wolfram Syndrome[TIAB] OR DIDMOAD) | 17055  |
| #2  | Search "Hypoglycemia"[Mesh]  | 18182  |
| #1  | Search "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]   | 50095  |

Anzahl der Treffer: 374

Davon potentiell relevant: 123 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

## Cochrane

| Nr. | Suchfrage                                    | Anzahl |
|-----|--|--------|
| #3  | Search (#1) AND (#2)                         | 1561   |
| #2  | Search (diabet*):ti,ab,kw, from 2006 to 2009 | 5231   |
| #1  | Search (insulin):ti,ab,kw, from 2006 to 2009 | 3006   |

Cochrane Database of Systematic Reviews (30)

Database of Abstracts of Reviews of Effects (30)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (1413)

Cochrane Methodology Register (7)

Health Technology Assessment Database (18)

NHS Economic Evaluation Database (63)

Anzahl der Treffer: 1561

Davon neu: 1339

Davon potentiell relevant: 226 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

## EMBASE

| Nr. | Suchfrage  | Anzahl  |
|-----|--|---------|
| 25  | 24 AND PY>=2006 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND pps=Mensch  | 360     |
| 24  | 22 AND 23  | 1083    |
| 23  | (CT=("REVIEW LITERATURE"; "REVIEW LITERATURE AS TOPIC"; "REVIEW, SYSTEMATIC") OR (CT D ("GUIDELINE"; "GUIDELINES"; "GUIDELINES AS TOPIC") OR UT=("GUIDELINE"; "GUIDELINES"; "GUIDELINES AS TOPIC") OR IT=("GUIDELINE"; "GUIDELINES"; "GUIDELINES AS TOPIC") OR SH=("GUIDELINE"; "GUIDELINES"; "GUIDELINES AS TOPIC"))) OR (CT D "META ANALYSIS" OR UT="META ANALYSIS" OR IT="META ANALYSIS" OR SH="META ANALYSIS") OR (CT D ("RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC") OR UT=("RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC") OR IT=("RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC") OR SH=("RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC")))) | 381318  |
| 22  | 18 NOT 21  | 18052   |
| 21  | 19 NOT 20  | 1710353 |

|    |  |         |
|----|--|---------|
| 20 | (CT D "adult" OR UT="adult" OR IT="adult" OR SH="adult")   | 2316146 |
| 19 | (CT D "child"? OR UT="child"? OR IT="child"? OR SH="child"? ) OR (CT D "adolesc"? OR UT="adolesc"? OR IT="adolesc"? OR SH="adolesc"? )                                     | 2296241 |
| 18 | 5 AND 17   | 23314   |
| 17 | 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16   | 159718  |
| 16 | FT=insulin AND (FT=analog? OR FT=derivat? OR FT=longacting OR ((FT=long? OR FT=delayed? OR FT=slow? OR FT=ultralong?) AND (FT=acting OR FT=action)) OR FT=novel OR FT=new) | 53872   |
| 15 | FT=detemir? OR FT=Lys?B29 OR FT=B29Lys? OR FT=Ala?B30 OR FT=B30Ala? OR FT=NN-304 OR FT=NN304 OR FT=Levemir?  | 957     |
| 14 | FT=glargin? OR FT=Gly?A21 OR FT=A21Gly? OR FT=Arg?B31 OR FT=B31Arg? OR FT=Arg?B32 OR FT=B32Arg? OR FT=HOE-901 OR FT=HOE901 OR FT=Lantus?                                   | 2554    |
| 13 | FT=insulin AND (FT=analog? OR FT=derivat? OR FT=shortacting OR FT=fastacting OR FT=rapidacting OR FT=short? OR FT=fast? OR FT=rapid? OR FT=novel OR FT=new)                | 98129   |
| 12 | FT=Glulisin? OR FT=Glu?B29 OR FT=Lys?B3 OR FT=B3Lys? OR FT=Apidra?   | 501     |
| 11 | FT="insulin? aspart?" OR FT=Asp?B28 OR FT=B28Asp? OR FT=Novorapid? OR FT=Novolog?  | 1675    |
| 10 | FT=Lyspro? OR FT=Lispro? OR FT=Lys?B28 OR FT=B28?Lys OR FT=Pro?B29 OR FT=B29?Pro OR FT=humalog?  | 2570    |
| 9  | FT=Insulin AND (FT=Hagedorn OR FT=HPN OR FT=Isophane)  | 4409    |
| 8  | FT=Insulin AND (FT="Long?Acting" OR FT=Lente OR FT=Monotard OR FT=Ultralente OR FT=Protamine OR FT=Semilente)  | 3743    |
| 7  | FT=Humulin OR FT=Iletin OR FT=Velosulin OR FT=Novolin OR FT=Mixtard OR FT=Protphan   | 2291    |
| 6  | FT=Insulin AND (FT=regular OR FT=Globin OR FT=Sodium OR FT=Type OR FT=Chain)   | 93494   |
| 5  | 3 OR 4   | 35787   |
| 4  | FT=Wolfram Syndrome OR FT=DIDMOAD  | 375     |
| 3  | 1 AND 2  | 35498   |
| 2  | FT=diabet?   | 320222  |
| 1  | FT=Type 1 OR FT=insulin?depend? OR FT=juvenile OR FT=Sudden-Onset OR FT=IDDM OR FT=Brittle OR FT=Autoimmune  | 233222  |

Anzahl der Treffer: 360

Davon neu: 236

Davon potentiell relevant: 90 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

### Recherche 5: Spritz-Ess-Abstand

Einschlusskriterien: keine Einschränkung des Studiendesigns, deutsch, englisch; Erwachsene, nichtschwängere Typ-1-DiabetikerInnen

| Suchzeit-<br>raum | Identifiziert<br>e Abstracts<br>(nach<br>Dublettena<br>bgleich) | Ausge-<br>schlossene<br>Abstracts | Bestellte<br>Volltext-<br>publikationen | Ausge-<br>schlossene<br>Volltext-<br>publikationen | Einge-<br>schlossene<br>Volltext-<br>publikationen | Zusätzlich<br>berücksichtigte<br>Volltext-<br>publikationen<br>(Handsuche,Referen-<br>zencheck) |
|-------------------|---|-----------------------------------|---|--|--|---|
| bis<br>04.03.2010 | 41  | 32                                | 9                                       | 3  | 6  | 1   |

### Suchstrategie in PubMed

Es wurde unter Verwendung der Suchbegriffe 'diabetes', 'meal', 'injection', 'time', 'interval' gesucht.

### Recherche 6: Lipodystrophie

Einschlusskriterien: keine Einschränkung des Studiendesigns, Angaben zu Inzidenz, Ursachen oder Folgen von Lipodystrophie bei insulinpflichtigem Diabetes sowie Therapieansätze und deren Wirksamkeit hinsichtlich

patientenrelevanter Endpunkte, deutsch, englisch; Erwachsene

| Suchzeitraum   | Identifizierte Abstracts (nach Dublettenabgleich) | Ausgeschlossene Abstracts | Bestellte Volltextpublikationen | Ausgeschlossene Volltextpublikationen | Eingeschlossene Volltextpublikationen | Zusätzlich berücksichtigte Volltextpublikationen (Handsuche, Referenzcheck) |
|----------------|---|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| bis 10.12.2009 | 185   | 165                       | 20                              | 12                                    | 8                                     | 3   |

### PubMed

| Nr. | Suchfrage  | Anzahl |
|-----|--|--------|
| #14 | Search #4 AND #7 AND #8 Limits: English, German  | 75     |
| #9  | Search #4 AND #7 AND #8  | 100    |
| #8  | Search Insulin   | 254037 |
| #7  | Search #5 OR #6  | 4254   |
| #6  | Search Lipodystrophy OR Lipodystrophies  | 4254   |
| #5  | Search "Lipodystrophy"[Mesh]   | 3267   |
| #4  | Search #1 OR #2 OR #3  | 70993  |
| #3  | Search (diabet* AND (insulin*depend[TIAB] OR juvenile*[TIAB] OR Sudden-Onset[TIAB] OR IDDM[TIAB] OR Brittle[TIAB] OR Autoimmune[TIAB])) OR (Wolfram Syndrome[TIAB] OR DIDMOAD) | 17061  |
| #2  | Search "Hypoglycemia"[Mesh]  | 18182  |
| #1  | Search "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]   | 50095  |

Anzahl der Treffer: 75

Davon potentiell relevant: 65 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

### Cochrane

| Nr. | Suchfrage               | Anzahl |
|-----|-------------------------|--------|
| #3  | #1 AND #2               | 64     |
| #2  | (lipodystroph):ti,ab,kw | 155    |
| #1  | (insulin):ti,ab,kw      | 14768  |

Cochrane Database of Systematic Reviews (0)  
 Database of Abstracts of Reviews of Effects (0)  
 Cochrane Central Register of Controlled Trials (64)  
 Cochrane Methodology Register (0)  
 Health Technology Assessment Database (0)  
 NHS Economic Evaluation Database (0)

Anzahl der Treffer: 64

Davon neu: 64

Davon potentiell relevant: 64 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

### EMBASE

| Nr. | Suchfrage                              | Anzahl |
|-----|--|--------|
| 9   | 8 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)             | 65     |
| 8   | 5 AND 6 AND 7                          | 73     |
| 7   | FT=Insulin                             | 284449 |
| 6   | FT=Lipodystrophy OR FT=Lipodystrophies | 5647   |
| 5   | 3 OR 4                                 | 35806  |
| 4   | FT=Wolfram Syndrome OR FT=DIDMOAD      | 375    |

|   |   |        |
|---|---|--------|
| 3 | 1 AND 2   | 35517  |
| 2 | FT=diabet?  | 320407 |
| 1 | FT=Type 1 OR FT=insulin?depend? OR FT=juvenile OR FT=Sudden-Onset OR FT=IDDM OR FT=Brittle OR FT=Autoimmune | 233353 |

Anzahl der Treffer: 65

Davon neu: 46

Davon potentiell relevant: 19 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

## Recherche 7: Schulungsprogramme

Einschlusskriterien: RCT oder Metaanalyse von RCTs, Vergleich Schulungsprogramm vs. Kontrollintervention; Publikation 2006-2009, deutsch, englisch; Erwachsene, nichtschwängere Typ-1-DiabetikerInnen, patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)

| Suchzeitraum        | Identifizierte Abstracts (nach Dublettenabgleich) | Ausgeschlossene Abstracts | Bestellte Volltextpublikationen | Ausgeschlossene Volltextpublikationen | Eingeschlossene Volltextpublikationen | Zusätzlich berücksichtigte Volltextpublikationen (Handsuche, Referenzcheck) |
|---------------------|---|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 2006 bis 11.12.2009 | 1.406   | 1.358                     | 48                              | 44                                    | 4                                     | 22 <sup>12</sup>  |

## PubMed

| Nr. | Suchfrage  | Anzahl |
|-----|--|--------|
| #14 | Search #4 AND #10 Limits: <b>Publication Date from 2006, English, German</b>   | 844    |
| #11 | Search #4 AND #10  | 4249   |
| #10 | Search #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9  | 298924 |
| #9  | Search empowerment   | 17926  |
| #8  | Search self AND (treatment* OR management* OR care OR medication)  | 129603 |
| #7  | Search patient* AND (teach* OR train* or education*)   | 167067 |
| #6  | Search "Self Care"[Mesh]   | 29617  |
| #5  | Search "Patient Education as Topic"[Mesh]  | 56297  |
| #4  | Search #1 OR #2 OR #3  | 70993  |
| #3  | Search (diabet* AND (insulin*depend[TIAB] OR juvenile*[TIAB] OR Sudden-Onset[TIAB] OR IDDM[TIAB] OR Brittle[TIAB] OR Autoimmune[TIAB])) OR (Wolfram Syndrome[TIAB] OR DIDMOAD) | 17061  |
| #2  | Search "Hypoglycemia"[Mesh]  | 18182  |
| #1  | Search "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]   | 50095  |

Anzahl der Treffer: 844

Davon potentiell relevant: 215 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

## Cochrane

| Nr. | Suchfrage                             | Anzahl |
|-----|---------------------------------------|--------|
| #6  | #4 AND #5                             | 572    |
| #5  | (diabet*):ti,ab,kw, from 2006 to 2009 | 5231   |

<sup>12</sup> Die hohe Zahl zusätzlich berücksichtigter Publikationen erklärt sich durch den zu engen Suchzeitraum der Recherche. Viele relevante Arbeiten zu diesem Thema wurden vor 2006 publiziert. Diese konnten durch Abgleich der Referenzlisten eingeschlossener Artikel identifiziert werden.

|    |  |      |
|----|--|------|
| #4 | #1 OR #2 OR #3   | 7341 |
| #3 | (empowerment):ti,ab,kw, from 2006 to 2009  | 80   |
| #2 | (self treatment*):ti,ab,kw or (self management*):ti,ab,kw or (self care):ti,ab,kw or (self medication):ti,ab,kw, from 2006 to 2009 | 3676 |
| #1 | (patient* teach*):ti,ab,kw or (patient* train*):ti,ab,kw or (patient* education*):ti,ab,kw, from 2006 to 2009                      | 4435 |

Cochrane Database of Systematic Reviews (11)  
 Database of Abstracts of Reviews of Effects (22)  
 Cochrane Central Register of Controlled Trials (498)  
 Cochrane Methodology Register (7)  
 Health Technology Assessment Database (4)  
 NHS Economic Evaluation Database (30)

Anzahl der Treffer: 572

Davon neu: 467

Davon potentiell relevant: 122 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

### EMBASE

| Nr. | Suchfrage   | Anzahl |
|-----|---|--------|
| 9   | 8 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)  | 188    |
| 8   | 5 AND 9   | 718    |
| 9   | 6 OR 7 OR 8   | 47793  |
| 8   | FT=empowerment  | 2486   |
| 7   | FT=self treatment? OR FT=self management? OR FT=self care OR FT=self medication                             | 16600  |
| 6   | FT=patient? teach? OR FT=patient? train? OR FT=patient? education?  | 31083  |
| 5   | 3 OR 4  | 35806  |
| 4   | FT=Wolfram Syndrome OR FT=DIDMOAD   | 375    |
| 3   | 1 AND 2   | 35517  |
| 2   | FT=diabet?  | 320409 |
| 1   | FT=Type 1 OR FT=insulin?depend? OR FT=juvenile OR FT=Sudden-Onset OR FT=IDDM OR FT=Brittle OR FT=Autoimmune | 233353 |

Anzahl der Treffer: 188

Davon neu: 95

Davon potentiell relevant: 38 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

### Recherche 8: Metformin

Einschlusskriterien: RCT oder Metaanalyse von RCTs, Insulintherapie mit Metformin vs. Insulintherapie ohne Metformin bei Typ-1-Diabetes hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität), deutsch, englisch, Erwachsene.

| Suchzeitraum        | Identifizierte Abstracts (nach Dublettenabgleich) | Ausgeschlossene Abstracts | Bestellte Volltextpublikationen | Ausgeschlossene Volltextpublikationen | Eingeschlossene Volltextpublikationen | Zusätzlich berücksichtigte Volltextpublikationen (Handsuche, Referenzencheck) |
|---------------------|---|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 2000 bis 13.04.2010 | 563   | 551                       | 11                              | 7                                     | 4                                     | 0   |

### PubMed

| Nr. | Suchfrage | Anzahl |
|-----|-----------|--------|
|-----|-----------|--------|

|     |  |         |
|-----|--|---------|
| #21 | Search (#4) AND (#16) AND (#19) Limits: <b>Publication Date from 2000, English, German</b>   | 89      |
| #20 | Search (#4) AND (#16) AND (#19)  | 141     |
| #19 | Search (#17) OR (#18)  | 4275    |
| #18 | Search Dimethylguanylguanidine[TIAB] OR Dimethylbiguanidine[TIAB] OR Glucophage[TIAB]  | 80      |
| #17 | Search "Metformin"[Mesh]   | 4253    |
| #16 | Search (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15)  | 2866283 |
| #15 | Search insulin* AND (analog* OR derivat* OR longacting OR ((long* OR delayed* OR slow* OR ultralong*) AND (acting OR action)) OR novel OR new                                  | 2652931 |
| #14 | Search detemir* OR Lys*B29 OR B29Lys* OR Ala*B30 OR B30Ala* OR NN-304 OR NN304 OR Levemir*   | 334     |
| #13 | Search glargin* OR Gly*A21 OR A21Gly* OR Arg*B31 OR B31Arg* OR Arg*B32 OR B32Arg* OR HOE-901 OR HOE901 OR Lantus*  | 943     |
| #12 | Search (insulin* AND (analog* OR derivat* OR shortacting OR fastacting OR rapidacting OR short* OR fast* OR rapid* OR novel OR new)  | 83015   |
| #11 | Search Glulisin* OR Glu*B29 OR Lys*B3 OR B3Lys* OR Apidra*   | 121     |
| #10 | Search "insulin* aspart*" OR Asp*B28 OR B28Asp* OR Novorapid* OR Novolog*  | 468     |
| #9  | Search Lyspro* OR Lispro* OR Lys*B28 OR B28*Lys OR Pro*B29 OR B29*Pro OR humalog*  | 838     |
| #8  | Search Insulin AND (Hagedorn OR NPH OR Isophane)   | 1481    |
| #7  | Search Insulin AND ("Long*Acting" OR Lente OR Monotard OR Ultralente OR Protamine OR Semilente) OR Mixtard OR Protophan  | 2826    |
| #6  | Search (Insulin AND (regular OR (Globin AND Zinc) OR Sodium OR "Type I" OR "Type II" OR "A Chain")) OR Humulin OR Iletin OR Velosulin OR Novolin                               | 258824  |
| #5  | Search "Insulin"[Mesh]   | 136826  |
| #4  | Search ((#1) OR (#2)) OR (#3)  | 72013   |
| #3  | Search (diabet* AND (insulin*depend[TIAB] OR juvenile*[TIAB] OR Sudden-Onset[TIAB] OR IDDM[TIAB] OR Brittle[TIAB] OR Autoimmune[TIAB])) OR (Wolfram Syndrome[TIAB] OR DIDMOAD) | 17274   |
| #2  | Search "Hypoglycemia"[Mesh]  | 18401   |
| #1  | Search "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]   | 50836   |

Anzahl der Treffer: 89

Davon potentiell relevant: 26 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

## Cochrane

| Nr. | Suchfrage                                      | Anzahl |
|-----|--|--------|
| #4  | Search (#1) AND (#2)                           | 478    |
| #3  | Search (metformin):ti,ab,kw, from 2000 to 2010 | 1067   |
| #2  | Search (insulin):ti,ab,kw, from 2000 to 2010   | 7340   |
| #1  | Search (diabet*):ti,ab,kw, from 2000 to 2010   | 12893  |

Cochrane Database of Systematic Reviews (7)

Database of Abstracts of Reviews of Effects (2)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (458)

Cochrane Methodology Register (1)

Health Technology Assessment Database (0)

NHS Economic Evaluation Database (10)

Anzahl der Treffer: 478

Davon neu: 422

Davon potentiell relevant: 72 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

## EMBASE

| Nr. | Suchfrage                                | Anzahl |
|-----|--|--------|
| 26  | 25 AND PY>=2000 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) | 62     |

|    |  |         |
|----|--|---------|
| 25 | 23 AND 24  | 68      |
| 24 | (CT=("REVIEW LITERATURE"; "REVIEW LITERATURE AS TOPIC"; "REVIEW, SYSTEMATIC") OR (CT D ("GUIDELINE"; "GUIDELINES"; "GUIDELINES AS TOPIC") OR UT=("GUIDELINE"; "GUIDELINES"; "GUIDELINES AS TOPIC") OR IT=("GUIDELINE"; "GUIDELINES"; "GUIDELINES AS TOPIC") OR SH=("GUIDELINE"; "GUIDELINES"; "GUIDELINES AS TOPIC")) OR (CT D "META ANALYSIS" OR UT="META ANALYSIS" OR IT="META ANALYSIS" OR SH="META ANALYSIS") OR (CT D ("RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC") OR UT=("RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC") OR IT=("RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC") OR SH=("RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC"))) | 393946  |
| 23 | 19 NOT 22  | 444     |
| 22 | 20 NOT 21  | 1746026 |
| 21 | (CT D "adult" OR UT="adult" OR IT="adult" OR SH="adult")   | 2375359 |
| 20 | (CT D "child"? OR UT="child"? OR IT="child"? OR SH="child"? ) OR (CT D "adolesc"? OR UT="adolesc"? OR IT="adolesc"? OR SH="adolesc"?)  | 2348038 |
| 19 | 5 AND 17 AND 18  | 694     |
| 18 | FT=metformin OR FT=Dimethylguanylguanidine OR FT=Demethylbiguanidine OR FT=Glucophage  | 17227   |
| 17 | 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16   | 65018   |
| 16 | FT=insulin AND (FT=analog? OR FT=derivat? OR FT=longacting OR ((FT=long? OR FT=delayed? OR FT=slow? OR FT=ultralong?) AND (FT=acting OR FT=action)) OR FT=novel OR FT=new)   | 55804   |
| 15 | FT=detemir? OR FT=Lys?B29 OR FT=B29Lys? OR FT=Ala?B30 OR FT=B30Ala? OR FT=NN-304 OR FT=NN304 OR FT=Levemir?  | 1057    |
| 14 | FT=glargin? OR FT=Gly?A21 OR FT=A21Gly? OR FT=Arg?B31 OR FT=B31Arg? OR FT=Arg?B32 OR FT=B32Arg? OR FT=HOE-901 OR FT=HOE901 OR FT=Lantus?   | 2775    |
| 13 | FT=insulin AND (FT=analog? OR FT=derivat? OR FT=shortacting OR FT=fastacting OR FT=rapidacting OR FT=short? OR FT=fast? OR FT=rapid? OR FT=novel OR FT=new)  | 101238  |
| 12 | FT=Glulisin? OR FT=Glu?B29 OR FT=Lys?B3 OR FT=B3Lys? OR FT=Apidra?   | 542     |
| 11 | FT="insulin? aspart?" OR FT=Asp?B28 OR FT=B28Asp? OR FT=Novorapid? OR FT=Novolog?  | 1806    |
| 10 | FT=Lyspro? OR FT=Lispro? OR FT=Lys?B28 OR FT=B28?Lys OR FT=Pro?B29 OR FT=B29?Pro OR FT=humalog?  | 2677    |
| 9  | FT=Insulin AND (FT=Hagedorn OR FT=HPN OR FT=Isophane)  | 4547    |
| 8  | FT=Insulin AND (FT="Long?Acting" OR FT=Lente OR FT=Monotard OR FT=Ultralente OR FT=Protamine OR FT=Semilente)  | 3817    |
| 7  | FT=Humulin OR FT=Iletin OR FT=Velosulin OR FT=Novolin OR FT=Mixtard OR FT=Protphan   | 2333    |
| 6  | FT=Insulin AND (FT=regular OR FT=Globin OR FT=Sodium OR FT=Type OR FT=Chain)   | 97053   |
| 5  | 3 OR 4   | 36887   |
| 4  | FT=Wolfram Syndrome OR FT=DIDMOAD  | 384     |
| 3  | 1 AND 2  | 36592   |
| 2  | FT=diabet?   | 330903  |
| 1  | FT=Type 1 OR FT=insulin?depend? OR FT=juvenile OR FT=Sudden-Onset OR FT=IDDM OR FT=Brittle OR FT=Autoimmune  | 239528  |

Anzahl der Treffer: 62

Davon neu: 52

Davon potentiell relevant: 6 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

## Recherche 9: Erhaltung der Betazellfunktion

Einschlusskriterien: keine Einschränkungen bzgl. des Studiendesigns, Angaben zum Nutzen von immunmodulierenden Therapieoptionen zur Erhaltung der Beta-Zellfunktion, deutsch, englisch, Erwachsene.

| Suchzeitraum | Identifizierte Abstracts (nach Dubletten) | Ausgeschlossene Abstracts | Bestellte Volltextpublikationen | Ausgeschlossene Volltextpublikationen | Eingeschlossene Volltextpublikationen | Zusätzlich berücksichtigte Volltextpublikationen |
|--------------|---|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
|--------------|---|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|

|                     |          |     |    |   |   |                             |
|---------------------|----------|-----|----|---|---|-----------------------------|
|                     | bgleich) |     |    |   |   | (Handsuche,Referenzencheck) |
| 2000 bis 12.03.2010 | 439      | 428 | 14 | 6 | 8 | 1                           |

**PubMed**

| Nr. | Suchfrage  | Anzahl |
|-----|--|--------|
| #9  | Search (#4) AND (#7) Limits: <b>Publication Date from 2000, Humans, English, German</b>  | 174    |
| #8  | Search (#4) AND (#7)   | 723    |
| #7  | Search (#5) OR (#6)  | 10519  |
| #6  | Search "Islets of Langerhans/drug effects"[Mesh]   | 9271   |
| #5  | Search preservation beta (cell OR cells)   | 1338   |
| #4  | Search ((#1) OR (#2)) OR (#3)  | 71852  |
| #3  | Search (diabet* AND (insulin*depend[TIAB] OR juvenile*[TIAB] OR Sudden-Onset[TIAB] OR IDDM[TIAB] OR Brittle[TIAB] OR Autoimmune[TIAB])) OR (Wolfram Syndrome[TIAB] OR DIDMOAD) | 17237  |
| #2  | Search "Hypoglycemia"[Mesh]  | 18360  |
| #1  | Search "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]   | 50727  |

Anzahl der Treffer: 174

Davon potentiell relevant: 145 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

**Cochrane**

| Nr. | Suchfrage   | Anzahl |
|-----|---|--------|
| #3  | Search (#1) AND (#2)  | 120    |
| #2  | Search (diabet*):ti,ab,kw, from 2000 to 2010                                    | 12893  |
| #1  | Search (Langerhans):ti,ab,kw, or (preservation beta):ti,ab,kw from 2000 to 2010 | 179    |

Cochrane Database of Systematic Reviews (1)  
 Database of Abstracts of Reviews of Effects (1)  
 Cochrane Central Register of Controlled Trials (106)  
 Cochrane Methodology Register (0)  
 Health Technology Assessment Database (9)  
 NHS Economic Evaluation Database (3)

Anzahl der Treffer: 120

Davon neu: 98

Davon potentiell relevant: 46 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

**EMBASE**

| Nr. | Suchfrage   | Anzahl |
|-----|---|--------|
| 10  | 9 AND PY>=2000 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND pps=Mensch  | 208    |
| 9   | 5 AND 8   | 588    |
| 8   | 6 OR 7  | 13822  |
| 7   | FT=preservation AND (FT=beta AND (FT=cell OR FT=cells))   | 1238   |
| 6   | FT=Langerhans   | 12598  |
| 5   | 3 OR 4  | 36602  |
| 4   | FT=Wolfram Syndrome OR FT=DIDMOAD   | 383    |
| 3   | 1 AND 2   | 36308  |
| 2   | FT=diabet?  | 328186 |
| 1   | FT=Type 1 OR FT=insulin?depend? OR FT=juvenile OR FT=Sudden-Onset OR FT=IDDM OR FT=Brittle OR FT=Autoimmune | 237972 |

Anzahl der Treffer: 208

Davon neu: 167

Davon potentiell relevant: 144 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

## Recherche 10: Hypoglykämiefolgen

Einschlusskriterien: keine Einschränkungen bzgl. des Studiendesigns, Angaben zu kognitiven Spätfolgen von Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetes, deutsch, englisch, Erwachsene.

| Suchzeitraum        | Identifizierte Abstracts (nach Dublettenabgleich) | Ausgeschlossene Abstracts | Bestellte Volltextpublikationen | Ausgeschlossene Volltextpublikationen | Eingeschlossene Volltextpublikationen | Zusätzlich berücksichtigte Volltextpublikationen (Handsuche, Referenzencheck) |
|---------------------|---|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 2006 bis 26.03.2010 | 439   | 403                       | 36                              | 34                                    | 2                                     | 1   |

### PubMed

| Nr. | Suchfrage  | Anzahl |
|-----|--|--------|
| #9  | Search (#3) AND (#6) Limits: <b>Publication Date from 2006, Humans, English, German</b>  | 742    |
| #8  | Search (#3) AND (#6) Limits: <b>Publication Date from 2006, Humans, English, German</b>  | 1385   |
| #7  | Search (#3) AND (#6)   | 3507   |
| #6  | Search (#4) OR (#5)  | 26259  |
| #5  | Search Hypoglycemia [TIAB] OR Hypoglykämie [TT]  | 16198  |
| #4  | Search "Hypoglycemia"[Mesh]  | 18374  |
| #3  | Search (#1) OR (#2)  | 56223  |
| #2  | Search (diabet* AND (insulin*depend[TIAB] OR juvenile*[TIAB] OR Sudden-Onset[TIAB] OR IDDM[TIAB] OR Brittle[TIAB] OR Autoimmune[TIAB])) OR (Wolfram Syndrome[TIAB] OR DIDMOAD) | 17237  |
| #1  | Search "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]   | 50785  |

Anzahl der Treffer: 742

Davon potentiell relevant: 124 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

### Cochrane

| Nr. | Suchfrage   | Anzahl |
|-----|---|--------|
| #3  | Search (#1) AND (#2)                              | 682    |
| #2  | Search (diabet*):ti,ab,kw, from 2000 to 2010      | 12893  |
| #1  | Search (hypoglycemia):ti,ab,kw, from 2000 to 2010 | 861    |

Cochrane Database of Systematic Reviews (3)  
 Database of Abstracts of Reviews of Effects (15)  
 Cochrane Central Register of Controlled Trials (627)  
 Cochrane Methodology Register (1)  
 Health Technology Assessment Database (11)  
 NHS Economic Evaluation Database (25)

Anzahl der Treffer: 682

Davon neu: 496

Davon potentiell relevant: 8 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

### EMBASE

| Nr. | Suchfrage   | Anzahl  |
|-----|---|---------|
| 14  | 13 AND PY>=2000 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND pps=Mensch | 239     |
| 13  | 11 AND 12   | 401     |
| 12  | FT=consequences OR FT=effects                           | 1605884 |
| 11  | 7 NOT 10  | 2135    |

|    |  |         |
|----|--|---------|
| 10 | 8 NOT 9  | 1741540 |
| 9  | (CT D "adult" OR UT="adult" OR IT="adult" OR SH="adult")   | 2367834 |
| 8  | (CT D "child"? OR UT="child"? OR IT="child"? OR SH="child"? ) OR (CT D "adolesc"? OR UT="adolesc"? OR IT="adolesc"? OR SH="adolesc"? ) | 2341505 |
| 7  | 5 AND 6  | 2958    |
| 6  | (CT D "hypoglycaemia" OR UT="hypoglycaemia" OR IT="hypoglycaemia" OR SH="hypoglycaemia")   | 29159   |
| 5  | 3 OR 4   | 36602   |
| 4  | FT=Wolfram Syndrome OR FT=DIDMOAD  | 383     |
| 3  | 1 AND 2  | 36308   |
| 2  | FT=diabet?   | 328186  |
| 1  | FT=Type 1 OR FT=insulin?depend? OR FT=juvenile OR FT=Sudden-Onset OR FT=IDDM OR FT=Brittle OR FT=Autoimmune                            | 237972  |

Anzahl der Treffer: 239

Davon neu: 160

Davon potentiell relevant: 16 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

### Recherche 11: Blutglukoseselbstmessung

Einschlusskriterien: RCT oder Metaanalyse von RCTs, Vergleich Blutglukoseselbstmessung vs. Kontrollen; Publikation 2000-2010, deutsch, englisch; Erwachsene, nichtschwangere Typ-1-DiabetikerInnen, patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)

| Suchzeitraum        | Identifizierte Abstracts (nach Dublettenabgleich) | Ausgeschlossene Abstracts | Bestellte Volltextpublikationen | Ausgeschlossene Volltextpublikationen | Eingeschlossene Volltextpublikationen | Zusätzlich berücksichtigte Volltextpublikationen (Handsuche, Referenzencheck) |
|---------------------|---|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 2000 bis 23.03.2010 | 1.347   | 1.294                     | 53                              | 52                                    | 1                                     | 0   |

### PubMed

| Nr. | Suchfrage  | Anzahl  |
|-----|--|---------|
| #11 | Search (#4) AND (#9) Limits: Publication Date from 2000, English, German   | 581     |
| #10 | Search (#4) AND (#9)   | 1157    |
| #9  | Search (#7) AND (#8)   | 5284    |
| #8  | Search self*blood [TIAB] OR finger-stick [TIAB] self*monitoring [TIAB] OR Blutzucker* [TT] OR control [TIAB] OR *kontrolle [TT]  | 1337986 |
| #7  | Search (#5) OR (#6)  | 24564   |
| #6  | Search (glucose [TIAB] AND monitoring[TIAB])   | 7355    |
| #5  | Search "Monitoring, Ambulatory"[Mesh] OR "Blood Glucose Self-Monitoring"[Mesh]   | 18741   |
| #4  | Search ((#1) OR (#2)) OR (#3)  | 71888   |
| #3  | Search (diabet* AND (insulin*depend[TIAB] OR juvenile*[TIAB] OR Sudden-Onset[TIAB] OR IDDM[TIAB] OR Brittle[TIAB] OR Autoimmune[TIAB])) OR (Wolfram Syndrome[TIAB] OR DIDMOAD) | 17228   |
| #2  | Search "Hypoglycemia"[Mesh]  | 18376   |
| #1  | Search "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]   | 50768   |

Anzahl der Treffer: 581

Davon potentiell relevant: 131 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

### Cochrane

| Nr. | Suchfrage            | Anzahl |
|-----|----------------------|--------|
| #3  | Search (#1) AND (#2) | 573    |

|    |   |       |
|----|---|-------|
| #2 | Search (diabet*):ti,ab,kw, from 2000 to 2010  | 12893 |
| #1 | Search (blood):ti,ab,kw, and (glucose):ti,ab,kw, and (monitoring):ti,ab,kw, from 2000 to 2010 | 790   |

Cochrane Database of Systematic Reviews (5)  
 Database of Abstracts of Reviews of Effects (15)  
 Cochrane Central Register of Controlled Trials (504)  
 Cochrane Methodology Register (2)  
 Health Technology Assessment Database (18)  
 NHS Economic Evaluation Database (29)

Anzahl der Treffer: 573

Davon neu: 438

Davon potentiell relevant: 64(Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

## EMBASE

| Nr. | Suchfrage  | Anzahl  |
|-----|--|---------|
| 14  | 13 AND PY>=2000 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND pps=Mensch  | 530     |
| 13  | 9 NOT 12   | 822     |
| 12  | 10 NOT 11  | 1739130 |
| 11  | (CT D "adult" OR UT="adult" OR IT="adult" OR SH="adult")   | 2363695 |
| 10  | (CT D "child"? OR UT="child"? OR IT="child"? OR SH="child"? ) OR (CT D "adolesc"? OR UT="adolesc"? OR IT="adolesc"? OR SH="adolesc"? ) | 2337909 |
| 9   | 5 AND 8  | 1187    |
| 8   | 6 AND 7  | 6291    |
| 7   | FT=self?blood OR FT=finger-stick OR FT=self*monitoring OR FT=control   | 1688836 |
| 6   | FT=glucose AND FT=monitoring   | 15388   |
| 5   | 3 OR 4   | 36663   |
| 4   | FT=Wolfram Syndrome OR FT=DIDMOAD  | 383     |
| 3   | 1 AND 2  | 36369   |
| 2   | FT=diabet?   | 328698  |
| 1   | FT=Type 1 OR FT=insulin?depend? OR FT=juvenile OR FT=Sudden-Onset OR FT=IDDM OR FT=Brittle OR FT=Autoimmune                            | 238261  |

Anzahl der Treffer: 530

Davon neu: 328

Davon potentiell relevant: 42 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

## Recherche 12: Kontinuierliche Glukoseselbstmessung

Einschlusskriterien: keine Einschränkung bzgl. des Studiendesigns, Vergleich kontinuierliche Glukosemessung vs. Kontrollen; Publikation 2000-2010, deutsch, englisch; Erwachsene, nichtschwangere Typ-1-DiabetikerInnen, patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)

| Suchzeit-<br>raum      | Identifiziert<br>e Abstracts<br>(nach<br>Dubletten<br>gleich) | Ausge-<br>schlossene<br>Abstracts | Bestellte<br>Volltext-<br>publikationen | Ausge-<br>schlossene<br>Volltext-<br>publikationen | Einge-<br>schlossene<br>Volltext-<br>publikationen | Zusätzlich<br>berücksichtigte<br>Volltext-<br>publikationen<br>(Handsuche,Referen-<br>zencheck) |
|------------------------|---|-----------------------------------|---|--|--|---|
| 2000 bis<br>23.03.2010 | 631   | 585                               | 46                                      | 34   | 12   | 1   |

## PubMed

| Nr. | Suchfrage   | Anzahl |
|-----|---|--------|
| #11 | Search (#4) AND (#9) Limits: <b>Publication Date from 2000, English, German</b> | 421    |
| #10 | Search (#4) AND (#9)  | 582    |

|    |  |        |
|----|--|--------|
| #9 | Search (#7) AND (#8)   | 2531   |
| #8 | Search continuous[TIAB] OR kontinuierlich* [TT]  | 204765 |
| #7 | Search (#5) OR (#6)  | 24564  |
| #6 | Search (glucose [TIAB] AND monitoring[TIAB])   | 7355   |
| #5 | Search "Monitoring, Ambulatory"[Mesh] OR "Blood Glucose Self-Monitoring"[Mesh]   | 18741  |
| #4 | Search ((#1) OR (#2)) OR (#3)  | 71888  |
| #3 | Search (diabet* AND (insulin*depend[TIAB] OR juvenile*[TIAB] OR Sudden-Onset[TIAB] OR IDDM[TIAB] OR Brittle[TIAB] OR Autoimmune[TIAB])) OR (Wolfram Syndrome[TIAB] OR DIDMOAD) | 17228  |
| #2 | Search "Hypoglycemia"[Mesh]  | 18376  |
| #1 | Search "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]   | 50768  |

Anzahl der Treffer: 421

Davon potentiell relevant: 192 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

### Cochrane

| Nr. | Suchfrage  | Anzahl |
|-----|--|--------|
| #3  | Search (#1) AND (#2)   | 127    |
| #2  | Search (diabet*):ti,ab,kw, from 2000 to 2010   | 12893  |
| #1  | Search (continuous):ti,ab,kw, and (glucose):ti,ab,kw, and (monitoring):ti,ab,kw, from 2000 to 2010 | 160    |

Cochrane Database of Systematic Reviews (2)  
 Database of Abstracts of Reviews of Effects (2)  
 Cochrane Central Register of Controlled Trials (113)  
 Cochrane Methodology Register (1)  
 Health Technology Assessment Database (8)  
 NHS Economic Evaluation Database (1)

Anzahl der Treffer: 127

Davon neu: 65

Davon potentiell relevant: 18 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

### EMBASE

| Nr. | Suchfrage   | Anzahl |
|-----|---|--------|
| 8   | 7 AND PY>=2000 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND pps=Mensch  | 403    |
| 7   | 5 AND 6   | 483    |
| 6   | FT=continuous AND FT=glucose AND FT=monitoring  | 1875   |
| 5   | 3 OR 4  | 36663  |
| 4   | FT=Wolfram Syndrome OR FT=DIDMOAD   | 383    |
| 3   | 1 AND 2   | 36369  |
| 2   | FT=diabet?  | 328698 |
| 1   | FT=Type 1 OR FT=insulin?depend? OR FT=juvenile OR FT=Sudden-Onset OR FT=IDDM OR FT=Brittle OR FT=Autoimmune | 238261 |

Anzahl der Treffer: 403

Davon neu: 165

Davon potentiell relevant: 45 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

### Recherche 13: Verlaufskontrolle HbA1c-Wert

Einschlusskriterien: keine Einschränkung bzgl. des Studiendesigns, Nutzen einer Verlaufskontrolle des HbA1c-Wertes bei Typ-1-Diabetes 2000-2010, deutsch, englisch; Erwachsene, nichtschwängere Typ-1-DiabetikerInnen, patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)

| Suchzeit-<br>raum | Identifiziert<br>e Abstracts | Ausge-<br>schlossene | Bestellte<br>Volltext- | Ausge-<br>schlossene | Einge-<br>schlossene | Zusätzlich<br>berücksichtigte |
|-------------------|------------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------|
|-------------------|------------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------|

|                     | (nach Dublettenabgleich) | Abstracts | publikationen | Volltextpublikationen | Volltextpublikationen | Volltextpublikationen (Handsuche, Referenzencheck) |
|---------------------|--------------------------|-----------|---------------|-----------------------|-----------------------|--|
| 2000 bis 26.03.2010 | 1788                     | 1760      | 28            | 24                    | 1                     | 6  |

**PubMed**

| Nr. | Suchfrage  | Anzahl |
|-----|--|--------|
| #12 | Search (#4) AND (#9) Limits: Publication Date from 2000, Humans, English, German, All Adult: 19+ years   | 581    |
| #11 | Search (#4) AND (#9) Limits: Publication Date from 2000, Humans, English, German   | 917    |
| #10 | Search (#4) AND (#9)   | 1865   |
| #9  | Search (#7) AND (#8)   | 4520   |
| #8  | Search "glycaemic control"[TIAB] OR assessment[TIAB] OR monitoring[TIAB] OR follow[TI] OR *kontrolle[TT]   | 663632 |
| #7  | Search (#5) OR (#6)  | 21982  |
| #6  | Search (((glycated OR glycosylated) AND Hemoglobin*) OR Hb A1c OR HbA(1c) OR HbA1c OR ((haemoglobin OR hemoglobin) AND (A1c OR A(1))))   | 21982  |
| #5  | Search "Hemoglobin A, Glycosylated"[Mesh]  | 15466  |
| #4  | Search ((#1) OR (#2)) OR (#3)  | 71915  |
| #3  | Search (diabet* AND (insulin*depend[TIAB] OR juvenile*[TIAB] OR Sudden-Onset[TIAB] OR IDDM[TIAB] OR Brittle[TIAB] OR Autoimmune[TIAB])) OR (Wolfram Syndrome[TIAB] OR DIDMOAD) | 17237  |
| #2  | Search "Hypoglycemia"[Mesh]  | 18381  |
| #1  | Search "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]   | 50785  |

Anzahl der Treffer: 581

Davon potentiell relevant: 58 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

**Cochrane**

| Nr. | Suchfrage  | Anzahl |
|-----|--|--------|
| #3  | Search (#1) AND (#2) AND (#3)  | 1072   |
| #3  | Search (glycaemic control):ti,ab,kw or (assessment):ti,ab,kw or (monitoring):ti,ab,kw, (follow*):ti, from 2000 to 2010 | 51357  |
| #2  | Search (hemoglobin OR haemoglobin OR Hb A1c OR HbA(1c) OR HbA1c):ti,ab,kw, from 2000 to 2010                           | 5591   |
| #1  | Search (diabet*):ti,ab,kw, from 2000 to 2010   | 12893  |

Cochrane Database of Systematic Reviews (16)

Database of Abstracts of Reviews of Effects (13)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (1022)

Cochrane Methodology Register (2)

Health Technology Assessment Database (3)

NHS Economic Evaluation Database (16)

Anzahl der Treffer: 1072

Davon neu: 907

Davon potentiell relevant: 52 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

**EMBASE**

| Nr. | Suchfrage  | Anzahl  |
|-----|--|---------|
| 14  | 13 AND PY>=2000 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND pps=Mensch  | 472     |
| 13  | 9 NOT 12   | 861     |
| 12  | 10 NOT 11  | 1741540 |
| 11  | (CT D "adult" OR UT="adult" OR IT="adult" OR SH="adult")   | 2367834 |
| 10  | (CT D "child"? OR UT="child"? OR IT="child"? OR SH="child"? ) OR (CT D "adolesc"? OR UT="adolesc"? OR IT="adolesc"? OR SH="adolesc"? ) | 2341505 |

|   |   |        |
|---|---|--------|
| 9 | 5 AND 8   | 1180   |
| 8 | 6 AND 7   | 7274   |
| 7 | TI=control OR TI=assessment OR TI=monitoring OR TI=follow?  | 476525 |
| 6 | FT=hemoglobin OR FT=haemoglobin OR FT=Hb A1c OR FT=HbA(1c) OR FT=HbA1c                                      | 109826 |
| 5 | 3 OR 4  | 36758  |
| 4 | FT=Wolfram Syndrome OR FT=DIDMOAD   | 383    |
| 3 | 1 AND 2   | 36464  |
| 2 | FT=diabet?  | 329532 |
| 1 | FT=Type 1 OR FT=insulin?depend? OR FT=juvenile OR FT=Sudden-Onset OR FT=IDDM OR FT=Brittle OR FT=Autoimmune | 238732 |

Anzahl der Treffer: 472

Davon neu: 303

Davon potentiell relevant: 72 (Ausschlussgründe: A1: andere Erkrankung , A2: andere Therapie A3: Kinder und Jugendliche)

1. Scherbaum WA, Kerner W, (eds.), Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. Evidenzbasierte Leitlinie der DDG. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Dm\\_Typ1\\_Update\\_2007.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Dm_Typ1_Update_2007.pdf), 2007, EK IV
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Diabetes Mellitus. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. 2. Auflage. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Archiv/Diabetes.pdf>, 2009, EK IV
3. Toeller M. Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. Diabet Stoffw 2005; 14:75-94, EK IV
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes - Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Version Konsultation 1.0. <http://www.diabetes.versorgungsleitlinie.de>, 2010, EK IV
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Allogeneic pancreatic islet cell transplantation for type 1 diabetes mellitus: guidance. <http://guidance.nice.org.uk/IPG257>, 2008, EK IV
6. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009; 32:1335-43, EK IV
7. Haak T, Kellerer M, (eds.), Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG): Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter, Kirchheim, Mainz (2009) EK IV
8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes - Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen. Version 2.8. <http://www.diabetes.versorgungsleitlinie.de>, 2006, EK IV

9. Scherbaum WA, Kerner W, (eds.), Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie der DDG. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Herz\\_Update\\_2006.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Herz_Update_2006.pdf), 2006, EK IV
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report 4. Auflage. <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/reports>, 2010, EK IV
11. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Gunster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52:1732-44, EK Iib
12. Jonasson JM, Ljung R, Talback M, Haglund B, Gudbjornsdottir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009; 52:1745-54, EK Iib
13. Ljung R, Talback M, Haglund B, Jonasson JM, Gudbjornsdottir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies - a three-year population-based observation. *Acta Oncol* 2011; 50:685-93
14. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Halle JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009; 52:1971-3, EK Ia
15. Colhoun HM. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009; 52:1755-65, EK Iib
16. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1766-77, EK Iib
17. Canadian Diabetes Association. 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. <http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf>, 2008, EK IV
18. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1:S11-S61, EK IV
19. Scherbaum WA, Kiess W, (eds.), Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Klassifikation\\_Update\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2004.pdf), 2004, EK IV
20. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86, EK Ib

21. DCCT Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology* 1995; 102:647-61, EK Ib
22. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22 Suppl 2:B35-B39, EK Ia
23. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krahenbuhl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152:27-38, EK Ia
24. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-53, EK Iib
25. Muis MJ, Bots ML, Bilo HJ, Hoogma RP, Hoekstra JB, Grobbee DE, Stolk RP. Determinants of daily insulin use in Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2006; 20:356-60, EK III
26. Arai K, Yokoyama H, Okuguchi F, Yamazaki K, Takagi H, Hirao K, Kobayashi M. Association between body mass index and core components of metabolic syndrome in 1486 patients with type 1 diabetes mellitus in Japan (JDDM 13). *Endocr J* 2008; 55:1025-32, EK III
27. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, Sommer C, Cleary PA, Lachin JM, Herman WH. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* 2009; 119:2886-93, EK Iib
28. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes* 2008; 57:995-1001, EK III
29. de Boer I, Kestenbaum B, Rue TC, Steffes MW, Cleary PA, Molitch ME, Lachin JM, Weiss NS, Brunzell JD. Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2008; 168:1867-73, EK Ib und EK Iia
30. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, Zinman B, Jacobson A, Sun W, Lachin JM, Nathan DM. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2006; 55:3556-65, EK III
31. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, Hubbard LD, Lachin JM, Nathan DM. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:1707-15, EK III

32. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA. Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin-Pump Therapy in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2010; EK Ib
33. Barnard KD, Lloyd CE, Skinner TC. Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24:607-17, EK Ia
34. Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:729-40, EK Ia
35. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, Siebenhofer A. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51:941-51, EK Ia
36. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; 25:765-74, EK IIB
37. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005542, EK Ia
38. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:447-56, EK Ia
39. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, Selam JL, Home PD. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009; 32:1170-6, EK Ib
40. Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, Costa S, Dal PM, Girelli A, Lepore G, Aragona M, Iori E, Valentini U, Del Prato S, Tiengo A, Buhr A, Trevisan R, Baritussio A. In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabet Med* 2008; 25:326-32
41. Bartolo PD, Pellicano F, Scaramuzza A, Sardu C, Casetti T, Bosi E, Miselli V, Brandolini S, Fabbri T, Meandri P, Cannata F. Better postprandial glucose stability during continuous subcutaneous infusion with insulin aspart compared with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10:495-8
42. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, Wiefels KJ, de la CH, Schweitzer DH, Pfohl M, Torlone E, Krinelke LG, Bolli GB. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based

- multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet Med* 2006; 23:141-7, EK Ib
43. Hoogma RP, Schumicki D. Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2006; 38:429-33
  44. Raz I, Weiss R, Yegorchikov Y, Bitton G, Nagar R, Pesach B. Effect of a local heating device on insulin and glucose pharmacokinetic profiles in an open-label, randomized, two-period, one-way crossover study in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Clin Ther* 2009; 31:980-7
  45. Thomas RM, Aldibbiat A, Griffin W, Cox MA, Leech NJ, Shaw JA. A randomized pilot study in Type 1 diabetes complicated by severe hypoglycaemia, comparing rigorous hypoglycaemia avoidance with insulin analogue therapy, CSII or education alone. *Diabet Med* 2007; 24:778-83
  46. Chen R, Ben-Haroush A, Weismann-Brenner A, Melamed N, Hod M, Yogev Y. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:404-5, EK IIB
  47. Cypryk K, Kosinski M, Kaminska P, Kozdraj T, Lewinski A. Diabetes control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes treated during pregnancy with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118:339-44, EK IIB
  48. Gimenez M, Conget I, Nicolau J, Pericot A, Levy I. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. *Acta Diabetol* 2007; 44:34-7, EK III
  49. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180:385-97, EK Ia
  50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-02. Version 1.0. [http://www.iqwig.de/download/A05-02\\_Abschlussbericht\\_Kurzwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf), 2007, EK Ia
  51. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11:372-8, EK Ia
  52. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA, Robertson LI. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007; 24:635-42, EK Ib
  53. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with

- neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29:1607-19, EK Ia
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-01. Version 1.0. [http://www.iqwig.de/download/A05-01\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf), 2010, EK Ia
55. Ashwell SG, Amiel SA, Bilous RW, Dashora U, Heller SR, Hepburn DA, Shutler SD, Stephens JW, Home PD. Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23:285-92, Ib
56. Hermansen K, Fontaine P, Kukuljica KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47:622-9, EK Ib
57. Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW, Witthaus E, Home PD. Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:1112-7, EK Ib
58. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289:2254-64, EK Ib
59. Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G, Wutte A, Ellmerer M, Balent B, Schaupp L, Krejs GJ, Pieber TR. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17:371-5, EK Ib
60. Lean ME, Ng LL, Tennison BR. Interval between insulin injection and eating in relation to blood glucose control in adult diabetics. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:105-8, EK III
61. Overmann H, Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43:137-42, EK III
62. Rave K, Klein O, Frick AD, Becker RH. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1812-7, EK Ib
63. Scheen AJ, Letiexhe MR, Lefebvre PJ. Minimal influence of the time interval between injection of regular insulin and food intake on blood glucose control of type 1 diabetic patients on a basal-bolus insulin scheme. *Diabetes Metab* 1999; 25:157-62, EK Iib
64. Vignati L, Anderson JH, Jr., Iversen PW. Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clin Ther* 1997; 19:1408-21, Ib

65. Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P, Shraga I, Karp M, Sprecher E, David M. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care* 1998; 21:506-9, EK III
66. Chowdhury TA, Escudier V. Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. *BMJ* 2003; 327:383-4, EK III
67. Johansson UB, Amsberg S, Hannerz L, Wredling R, Adamson U, Arnqvist HJ, Lins PE. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care* 2005; 28:2025-7, EK Ib
68. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:634, EK IIb
69. Lopez X, Castells M, Ricker A, Velazquez EF, Mun E, Goldfine AB. Human insulin analog--induced lipoatrophy. *Diabetes Care* 2008; 31:442-4, EK III
70. Hussein SF, Siddique H, Coates P, Green J. Lipoatrophy is a thing of the past, or is it? *Diabet Med* 2007; 24:1470-2, EK III
71. Arranz A, Andia V, Lopez-Guzman A. A case of lipoatrophy with Lispro insulin without insulin pump therapy. *Diabetes Care* 2004; 27:625-6, EK III
72. Murao S, Hirata K, Ishida T, Takahara J. Lipoatrophy induced by recombinant human insulin injection. *Intern Med* 1998; 37:1031-3, EK III
73. Vardar B, Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77:231-6, EK III
74. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104:106-10, EK III
75. Bird P, Fowler I, Boyle MJ. Early rapid onset lipohypertrophy in a patient with type 1 diabetes mellitus. *Aust N Z J Med* 1998; 28:467-8, EK III
76. Mühlhauser I, Bruckner I, Berger M, Cheta D, Jörgens V, Ionescu-Tirgoviste C, Scholz V, Mincu I. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-Dusseldorf Study. *Diabetologia* 1987; 30:681-90, EK IIa
77. Schachinger H, Hegar K, Hermanns N, Straumann M, Keller U, Fehm-Wolfsdorf G, Berger W, Cox D. Randomized controlled clinical trial of Blood Glucose Awareness Training (BGAT III) in Switzerland and Germany. *J Behav Med* 2005; 28:587-94, EK Ib
78. Hermanns N, Kulzer B, Kubiak T, Krichbaum M, Haak T. The effect of an education programme (HyPOS) to treat hypoglycaemia problems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:528-38, EK Ia
79. Pang TT, Narendran P. Addressing insulin resistance in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25:1015-24, EK Ia

80. Jacobsen IB, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. The effect of metformin in overweight patients with type 1 diabetes and poor metabolic control. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 105:145-9, EK Ib
81. Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, Hovind P, Jacobsen PK, Alibegovic AC, Parving I, Pietraszek L, Frandsen M, Rossing P, Parving HH, Vaag AA. Effect of adjunct metformin treatment on levels of plasma lipids in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11:966-77, EK Ib
82. Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, Hovind P, Jacobsen PK, Alibegovic AC, Parving I, Pietraszek L, Frandsen M, Rossing P, Parving HH, Vaag AA. Effect of adjunct metformin treatment in patients with type-1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A randomized study. *PLoS One* 2008; 3:e3363, EK Ib
83. Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, Elamin MB, Erwin PJ, Montori VM, Kudva YC. Immunotherapeutic agents in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:244-52, EK Ia
84. Huurman VA, Decochez K, Mathieu C, Cohen IR, Roep BO. Therapy with the hsp60 peptide DiaPep277 in C-peptide positive type 1 diabetes patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:269-75, EK Ib
85. Raz I, Avron A, Tamir M, Metzger M, Symer L, Eldor R, Cohen IR, Elias D. Treatment of new-onset type 1 diabetes with peptide DiaPep277 is safe and associated with preserved beta-cell function: extension of a randomized, double-blind, phase II trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:292-8, EK Ib
86. Schloot NC, Meierhoff G, Lengyel C, Vandorfi G, Takacs J, Panczel P, Barkai L, Madacsy L, Oroszlan T, Kovacs P, Suto G, Battelino T, Hosszufalusi N, Jermendy G. Effect of heat shock protein peptide DiaPep277 on beta-cell function in paediatric and adult patients with recent-onset diabetes mellitus type 1: two prospective, randomized, double-blind phase II trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:276-85, EK Ib
87. Walter M, Philotheou A, Bonnici F, Ziegler AG, Jimenez R. No effect of the altered peptide ligand NBI-6024 on beta-cell residual function and insulin needs in new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2036-40, EK Ib
88. Ludvigsson J, Faresjo M, Hjorth M, Axelsson S, Cheramy M, Pihl M, Vaarala O, Forsander G, Ivarsson S, Johansson C, Lindh A, Nilsson NO, Aman J, Ortqvist E, Zerhouni P, Casas R. GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1909-20, EK Ib
89. Rother KI, Spain LM, Wesley RA, Digon BJ, III, Baron A, Chen K, Nelson P, Dosch HM, Palmer JP, Brooks-Worrell B, Ring M, Harlan DM. Effects of exenatide alone and in combination with daclizumab on beta-cell function in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2251-7, EK Ib
90. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R, Gottlieb PA, Marks JB, McGee PF, Moran AM, Raskin P, Rodriguez H, Schatz DA, Wherrett D, Wilson DM, Lachin JM, Skyler JS. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med* 2009; 361:2143-52, EK Ib

91. Keymeulen B, Walter M, Mathieu C, Kaufman L, Gorus F, Hilbrands R, Vandemeulebroucke E, Van d, V, Crenier L, De BC, Candon S, Waldmann H, Ziegler AG, Chatenoud L, Pipeleers D. Four-year metabolic outcome of a randomised controlled CD3-antibody trial in recent-onset type 1 diabetic patients depends on their age and baseline residual beta cell mass. *Diabetologia* 2010; 53:614-23, EK Ib
92. Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HbA1c) levels in Type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81:79-87, EK Ia
93. Cooke D, Hurel SJ, Casbard A, Steed L, Walker S, Meredith S, Nunn AJ, Manca A, Sculpher M, Barnard M, Kerr D, Weaver JU, Ahlquist J, Newman SP. Randomized controlled trial to assess the impact of continuous glucose monitoring on HbA(1c) in insulin-treated diabetes (MITRE Study). *Diabet Med* 2009; 26:540-7, EK Ib
94. Beck RW, Buckingham B, Miller K, Wolpert H, Xing D, Block JM, Chase HP, Hirsch I, Kollman C, Laffel L, Lawrence JM, Milaszewski K, Ruedy KJ, Tamborlane WV. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1947-53, EK Ib
95. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, Jeandidier N, Nicolino M. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care* 2009; 32:2245-50, EK Ib
96. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, Fiallo-Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Hirsch IB, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Laffel L, Lawrence JM, Lee J, Mauras N, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzimer S, Wilson DM, Wolpert H, Wysocki T, Xing D. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1464-76, EK Ib
97. Hirsch IB, Abelseh J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, Parkin CG, Wolpert HA, Buckingham BA. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10:377-83, EK Ib
98. Kubiak T, Hermanns N, Schreckling HJ, Kulzer B, Haak T. Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 2004; 21:487-90, EK III
99. Streja D. Can continuous glucose monitoring provide objective documentation of hypoglycemia unawareness? *Endocr Pract* 2005; 11:83-90, EK III
100. Choudhary P, Geddes J, Freeman JV, Emery CJ, Heller SR, Frier BM. Frequency of biochemical hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes with and without impaired awareness of hypoglycaemia: no identifiable differences using continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 2010; 27:666-72, EK III
101. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4:i-93, EK Ia

- 
102. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, Davis EA, Cameron FJ. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52:1250-7, EK Ib
  103. Ryan EA, Germsheid J. Use of continuous glucose monitoring system in the management of severe hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11:635-9, EK III
  104. Bode B, Beck RW, Xing D, Gilliam L, Hirsch I, Kollman C, Laffel L, Ruedy KJ, Tamborlane WV, Weinzimer S, Wolpert H. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1C, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2047-9, EK III