

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2015-B-056 (Dapagliflozin)

Stand: Juni 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Dapagliflozin als Zusatztherapie zur Behandlung des Typ-1-Diabetes mellitus

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Insuline, <i>siehe II.: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>nicht angezeigt</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	– Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 16.10.2014: Insulin degludec – Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 20.08.2015: Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) – Beschluss des G-BA vom 16.06.2016 über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei Patientinnen und Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dapagliflozin Forxiga® A10BK01	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem – Typ-2-Diabetes mellitus [...] – Typ-1-Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf die untersuchten Populationen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle und Kombinationen mit anderen Arzneimitteln siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.
Humaninsulin, biphasisch/-Isophan A10AB/AC/AD/AE z.B. Berlinsulin®	Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glucosehomöostase benötigen. (FI Berlinsulin, Stand 06/2018)
Insulin-Analoga	
Langwirksame Insulin-Analoga	
Insulin degludec A10AE06 Tresiba® ¹	Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba mit kurz/schnell wirkendem Insulin kombiniert werden, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken. [...] (FI Tresiba, Stand 11/2018)

¹ Nach der Marktrücknahme am 15.01.2016 ist Tresiba® seit dem 01.12.2018 wieder in Deutschland verfügbar.

Insulin detemir A10AE05 Levemir®	Levemir® wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. (FI Levemir, Stand 04/2018)
Insulin glargin A10AE04 z.B. Lantus®	Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. (FI Lantus, Stand 04/2018)
Kurzwirksame Insulin-Analoga	
Insulin aspart (auch biphasisch) A10AB05 NovoRapid®	NovoRapid® wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. [...] Warnhinweis zu Hyperglykämien: Eine unzureichende Dosierung oder das Unterbrechen der Therapie kann, insbesondere bei Typ 1 Diabetes, zu Hyperglykämie und diabetischer Ketoazidose führen. (FI NovoRapid, Stand 04/2018)
Insulin glulisin A10AB06 Apidra®	Zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit Diabetes mellitus, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist. (FI Apidra, Stand 04/2018)
Insulin lispro (auch biphasisch) A10AB04 z.B. Humalog®	Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog® ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. (FI Humalog, Stand 05/2018)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	5
3.2 Cochrane Reviews	9
3.3 Systematische Reviews.....	12
3.4 Leitlinien.....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	31
Referenzen	33

Abkürzungsverzeichnis

AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	DAHTA Datenbank
DM	Diabetes Mellitus
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HFS	Hypoglycaemia Fear Survey
HR	Hazard Ratio
IAsp	insulin aspart
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPH	neutral protamine Hagedorn
OR	Odds Ratio
RHI	regular human insulin
RR	Relatives Risiko
rtCGM	Real-Time-Messgeräten
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Diabetes Mellitus Typ 1 durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.04.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 920 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 15 Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2014 [7].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec (Vom 16. Oktober 2014)

Siehe auch IQWiG, 2014 [8].

Anwendungsgebiet

Insulin degludec (Tresiba®) ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen:

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [6].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung Humaninsulin, Gruppe 1 bis 3, in Stufe 1 nach § 35 Absatz 1 SGB V (Vom 18. September 2014)

I. In Anlage IX werden folgende Festbetragsgruppen „Humaninsulin, Gruppe 1“, „Humaninsulin, Gruppe 2“ und „Humaninsulin, Gruppe 3“ in Stufe 1 eingefügt:

1. „Stufe:	1
Wirkstoff:	Humaninsulin
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	schnell wirkend, parenterale Darreichungsformen; ausgenommen Fertigarzneimittel, die ausschließlich für die Verwendung in Insulinpumpen zugelassen sind
Darreichungsformen:	Injektionslösung“
2. „Stufe:	1
Wirkstoff:	Humaninsulin
Festbetragsgruppe Nr.:	2
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	intermediär und lang wirkend, parenterale Darreichungsformen

Darreichungsformen:	Injektionssuspension“
3. „Stufe:	1
Wirkstoff:	Humaninsulin
Festbetragsgruppe Nr.:	3
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	intermediär wirkend kombiniert mit schnell wirkend, parenterale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Injektionssuspension“

G-BA, 2016 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei Patientinnen und Patienten mit Insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Vom 16. Juni 2016)

Ergebnis

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 beschlossen, Anlage I („Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“) der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz S. 1523), zuletzt geändert am 27. November 2015 (BAnz AT 15.02.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage I (Methoden, die als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen) wird folgende Nummer angefügt:

„20. Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei Patientinnen und Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus.“

IQWiG, 2010 [10].

Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 (Abschlussbericht)

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.02.2005.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin

und

- die vergleichende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga untereinander

jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Studien mit Erwachsenen

Insgesamt wurden 12 relevante Studien identifiziert, zu denen hinreichend transparente Informationen vorlagen und die deshalb in die Nutzenbewertung eingingen.

Der Langzeitnutzen und -schaden der langwirksamen Insulinanaloga ist generell nicht ausreichend untersucht. Nur eine der relevanten Studien hatte eine Laufzeit von 24 Monaten, die übrigen Studien liefen nur ca. 6 bis 12 Monate. Ein Großteil der Studien zum Vergleich der Insulinanaloga mit NPH-Insulin war zudem nur eingeschränkt zu verwerten, da das NPH-Insulin nicht optimiert eingesetzt wurde.

- *Insulin Glargin vs. NPH-Insulin*: Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.
- *Insulin Detemir vs. NPH-Insulin*: Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin. In einer der Studien zeigte sich zwar ein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten von Insulin Detemir bezüglich des Auftretens schwerer (nächtlicher) Hypoglykämien. In dieser Studie wurde NPH-Insulin jedoch nicht optimiert eingesetzt, sodass sich hieraus kein Zusatznutzen für Insulin Detemir ergibt.

Es gibt einen Hinweis für einen höheren Schaden von Insulin Detemir in Bezug auf Reaktionen an der Injektionsstelle. Zudem gibt es einen Nachweis einer geringeren Gewichtszunahme unter Insulin Detemir. Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen betrug im Mittel nach 6 bis 24 Monaten ca. 0,7 kg. Die Relevanz des Unterschieds ist unklar.

- *Insulin Detemir vs. Insulin Glargin*: Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen eines Insulinanalogons gegenüber dem jeweils anderen.

IQWiG, 2007 [9].

Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 (Abschlussbericht)

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss erteilte dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen den Auftrag, eine Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 durchzuführen.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem kurzwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin sowie
- die vergleichende Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga untereinander jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele (insbesondere Morbidität, Mortalität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse).

Bewertet wurden alle zum Zeitpunkt der Berichtserstellung in Deutschland zugelassenen und erhältlichen kurzwirksamen Insulinanaloga: Insulin Aspart, Insulin Glulisin und Insulin Lispro.

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen (Nutzen-Schaden-Abwägung).

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Erwachsene Patienten

Der Nutzen von Insulin Aspart im Vergleich mit Humaninsulin bei erwachsenen Patienten ist auf Grund fehlender oder mangelhafter Daten unklar und ein Zusatznutzen damit nicht belegt. Bei Patienten, bei denen nicht ein über das übliche Maß hinaus erhöhtes Hypoglykämierisiko besteht, liefern die Studien zu Insulin Lispro in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse im Vergleich zu Humaninsulin. Für Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien ist auf Grundlage der vorliegenden Daten unklar, ob Insulin Lispro einen Zusatznutzen hat.

Wegen fehlender Daten gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glulisin gegenüber Humaninsulin.

Es gibt einen Hinweis für einen Zusatznutzen von Insulin Lispro gegenüber Insulin Glulisin. Dieser Hinweis beruht ausschließlich auf einer geringeren Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin Lispro, die in einer Studie beobachtet wurde. Weitere direkte Vergleichsstudien zwischen 2 kurzwirksamen Insulinanaloga lagen nicht vor.

Der Nutzen der Insulinanaloga für die Insulinpumpentherapie ist unklar. Es liegen lediglich Kurzzeitstudien vor, anhand derer der patientenrelevante Nutzen der Insulinanaloga bei einer langfristigen Anwendung nicht bewertet werden kann.

3.2 Cochrane Reviews

Fullerton B et al., 2016 [4].

Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus (Review)

Fragestellung

To assess the effects of short-acting insulin analogues versus regular human insulin in adults with type 1 diabetes.

Methodik

Population:

- Adults (aged 18 years and older) with type 1 diabetes mellitus who were not pregnant

Intervention/Komparator:

- short acting insulin analogue treatment (intervention group) in comparison to people receiving treatment with RHI (control group), whether the short-acting insulin treatment was used with or without other long-acting or intermediate-acting insulin, as long as any additional treatment was given equally to both groups

Endpunkte:

- Primäre Endpunkte: All-cause mortality, macrovascular and microvascular complications, severe hypoglycaemic episodes.
- Sekundäre Endpunkte: Glycaemic control (glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c)), Adverse events, Health-related quality of life.

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, Ovid, EMBASE and ClinicalTrials.gov until March 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs in Meta-Analyse eingeschlossen (2693 people with type 1 diabetes)

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Objective outcomes	Blinding of participants and personnel (performance bias): Subjective outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Objective outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Subjective outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Objective outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Subjective outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ferguson 2001	?	?	-	-	?	?	?	?	-	?
Home 2000	?	?	-	-	?	?	?	?	?	-
Iwamoto 2001	?	?	-	-	?	?	-	-	?	?
Provenzano 2001	+	?	-	-	?	?	?	?	?	-
Raskin 2000	?	?	-	-	?	?	+	+	?	-
Recasens 2003	?	?	-	-	?	?	-	-	?	?
Z11 2007	+	+	-	-	?	?	+	+	-	?
Z13 2007	+	+	-	-	?	?	+	+	-	?
Z15 2007	+	+	-	-	?	?	+	+	-	?

Studienergebnisse:

- All-Cause Mortality: Kein RCT verfügbar, welches Aussagen dazu liefert
- Microvascular and macrovascular complications: War kein EP, der in einem der RCTs erhoben wurde
- Severe hypoglycaemic episodes: OR 0.89, 95% CI 0.71 to 1.12; p-value = 0.31; 2459 participants; 7 trials; very low quality evidence
- Severe nocturnal hypoglycaemia: 3 RCTs: All three trials concluded that insulin analogues might be beneficial regarding the avoidance of nocturnal hypoglycaemia. However, no trial provided convincing results to support this claim.
- Weight gain: 7 RCTs: MD of -0.11 kg (95% CI -0.25 to 0.04; P value = 0.14; 2385 participants; 6 trials; moderate quality evidence; $I^2=22\%$, stratifizierte Analyse nach Art des Insulinanalogons ergab keinen Unterschied.

- Other adverse events: Most publications presented little information on their assessment of other adverse events. Basierend auf den verfügbaren Informationen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden.
- Health-related quality of life: Hypoglycaemia Fear Survey (HFS): Ferguson 2001: no differences between groups Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire (DQOLCTQ): Z015 2007: no significant group differences in patients from Canada and USA

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our analysis suggests only a minor benefit of short-acting insulin analogues on blood glucose control in people with type 1 diabetes. Overall, the limited methodological quality of the included trials allowed only a cautious interpretation of the results To make conclusions about the effect of short acting insulin analogues on long-term patient-relevant outcomes, long-term efficacy and safety data are needed.

Kommentare zum Review: Keine Studie verblindet, Operationalisierung von Hypoglykämie: Notwendigkeit Hilfe Dritter – anfällig für Verzerrung

3.3 Systematische Reviews

Wojciechowski P et al., 2015 [15].

Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We performed a systematic review to summarize and update the evidence on relative efficacy and safety of insulin aspart (IAsp) and regular human insulin (RHI) in both types of diabetes.

Methodik

Population:

- patients with diabetes (Darstellung von relevanten Ergebnissen zum Typ 1 DM)

Intervention:

- Insulin Aspartat

Komparator:

- RHI

Endpunkte:

- Mean HbA1c level, mean glucose level after breakfast, lunch, and dinner, risk of overall, severe, and nocturnal hypoglycemic events

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (via PubMed), EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) until May 2013

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score (randomization and its method, blinding and correctness of its method, and information concerning patients lost to follow-up)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs zu Typ 1 DM with 3447 patients

Charakteristika der Population:

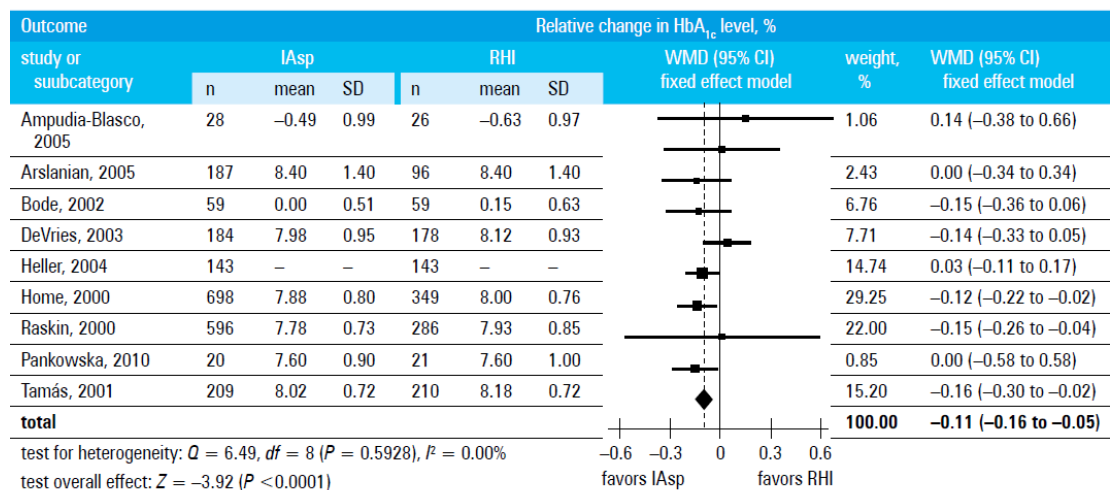
- Arslanian, 2005, Cherubini 2006, Danne 2007 und Panokowska 2010 untersuchten Kinder und Jugendliche

Qualität der Studien:

- The methodological quality of the included studies ranged from 1 to 3 points, according to the Jadad score, and was most often downgraded because of an open-label design and insufficient information regarding the number of patients lost to follow-up.

Studienergebnisse:

- HbA1c: Statistisch signifikanter Vorteil für Aspartat vs. RHI



- Postmeal glucose:

Breakfast

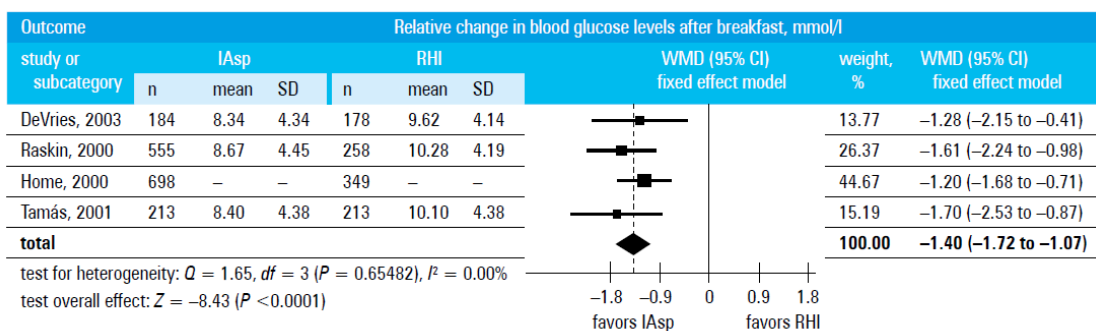


FIGURE 3 Relative change in blood glucose levels after breakfast for comparison between insulin aspart and regular human insulin in patients with type 1 diabetes

Lunch:

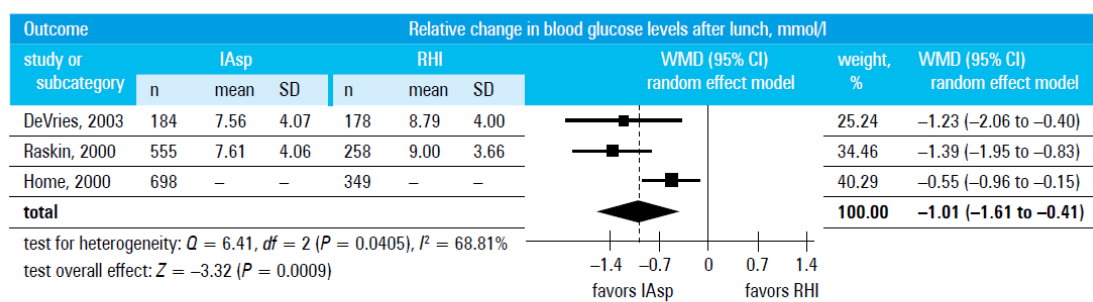


FIGURE 4 Relative change in blood glucose levels after lunch for comparison between insulin aspart and regular human insulin in patients with type 1 diabetes

Dinner:

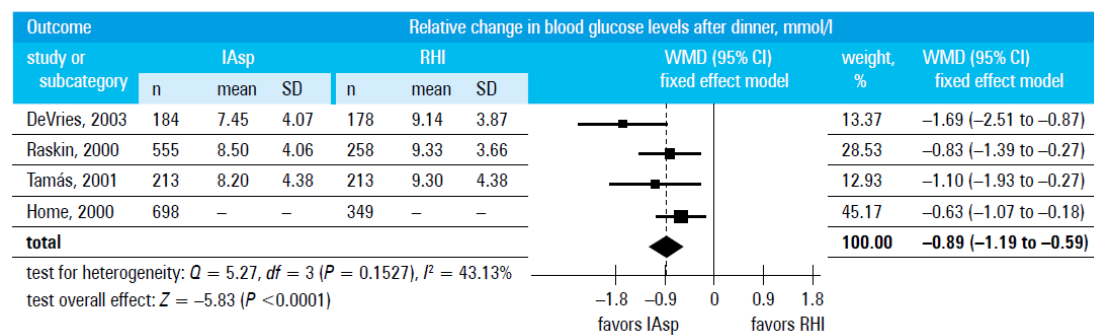


FIGURE 5 Relative change in blood glucose levels after dinner for comparison between insulin aspart and regular human insulin in patients with type 1 diabetes

Hypoglykämie:

- Hilfe durch Dritte: 5 RCTs davon 2 RCTs bei Kindern und Jugendlichen: kein stat. Signifikanter Unterschied
- Nächtliche Hypoglykämien: 4 RCTs davon 1 bei Kindern und Jugendlichen: Meta-Analysis: stat. sign. Geringeres Risiko zugunsten von Aspartat im Vergleich zu RHI: RR = 0.76; 95% CI, 0.64–0.91], with no evidence for between-study heterogeneity ($P = 0.13$, $I^2 = 46\%$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

IAsp provides better glycemic control when compared with RHI in patients with T1DM and T2DM. Fewer T1DM patients treated with IAsp experienced nocturnal hypoglycemia, while both interventions showed a comparable risk of severe hypoglycemic events in both types of diabetes.

Dzygalo K et al., 2015 [3].

The beneficial effect of insulin degludec on nocturnal hypoglycaemia and insulin dose in type 1 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials

Fragestellung

The aim of this study was to compare the effect of treatment with insulin degludec and longacting insulin analogues glargine and detemir in type 1 diabetic (T1D) patients by means of a systematic review and meta-analysis.

Methodik

Population:

- type 1 diabetic patients using basal–bolus therapy

Intervention:

- insulin degludec

Komparator:

- other longacting basal insulin analogues

Endpunkte:

- Primäre Endpunkte: glycaemic control as measured by HbA1c level at study endpoint and episodes of nocturnal, overall or severe hypoglycaemia.

- Sekundäre Endpunkte: change in basal and bolus insulin doses, FPG, adverse events and body weight

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (through PubMed), EMBASE (through Ovid) and The Cochrane Library until January 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- folgende Kriterien wurden herangezogen: generation of allocation concealment, allocation concealment, blinding of participants, outcome assessors, data analysis (yes/no/not reported), intention-to-treat analysis (yes/no) and comprehensive follow-up

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs eingeschlossen

Charakteristika der Population:

- Vergleich von Degludec mit Glargin (3 RCTs) und Degludec mit Detemir (1 RCT)

Qualität der Studien:

- Alle RCTs offen ohne Verblindung, teils unklare verdeckte Zuteilung: risk of bias kann nicht ausgeschlossen werden.

Studienergebnisse:

- HbA1c: Kein statistisch sign. Unterschied
- FPG (fasting plasma glucose): Kein statistisch sign. Unterschied
- Nocturnal hypoglycaemia: Random effect model: $I^2 = 80.6 \%$, significantly lower episodes in the degludec group compared with other treatment arm (4 RCTs, $n = 1,848$, rate ratio 0.697, 95 % CI 0.617–0.786, $p=0.001$)

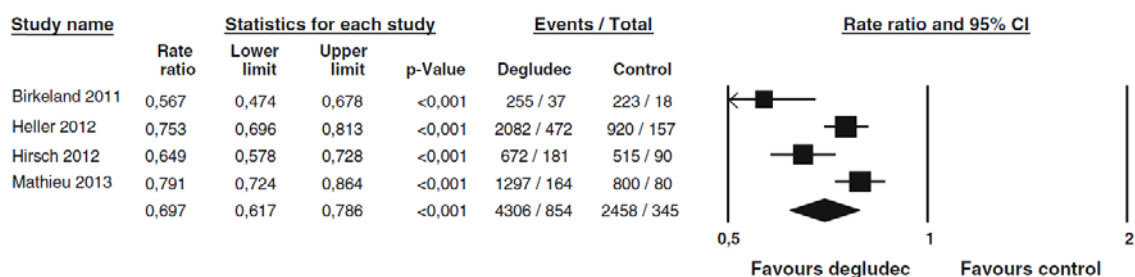


Fig. 5 The effect of degludec on nocturnal hypoglycaemia event rate: rate ratio and 95 %CI ($I^2 = 80.6 \%$; random-effect model)

- Adverse Events: meta-analysis of all 4 RCTs showed no difference between the groups, $n = 1,848$, $RR = 0.967$ (95 % CI 0.914–1.023, $p = 0.244$)

SAE: ebenfalls kein statistisch sign. Unterschiede

Anmerkung/Fazit der Autoren

Basal–bolus treatment with insulin degludec was superior to long-acting insulin analogues detemir and glargine in reducing the rate of nocturnal hypoglycaemia. In comparison with other long-acting analogues, treatment with insulin degludec was safe and patients obtained similar metabolic control expressed by HbA1c and FPG levels with the added benefit of a reduced basal and total insulin dose.

Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

To examine the safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting insulin for type 1 diabetes

Methodik

Population:

- adults with type 1 diabetes

Intervention/Komparator:

- long acting (glargine, detemir) and intermediate acting (neutral protamine Hagedorn (NPH), lente) insulin; NPH administered twice daily = usual care (that is, the reference standard)

Endpunkte:

- nicht explizit benannt

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials, supplemented by searching trial registry websites, conference abstracts, and the reference lists of included studies and relevant reviews until January 8 2013

Qualitätsbewertung der Studien:

- according Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Direkte Vergleiche zwischen den Präparaten dargestellt

Netzwerk-Meta-Analyse basierend auf RCTs nicht dargestellt, da unklar ist, ob zentrale Annahmen wie Homogenität, Konsistenz gegeben waren und der Brückenkompator nicht begründet wurde.

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 38 RCTs

Qualität der Studien:

- Most of the trials had an unclear risk of bias on three to five of the seven items; 17 randomized controlled trials had a high risk of bias on one to three of the criteria (appendices 1 and 2). Only 41% of the randomized controlled trials had a low risk of bias for random sequence generation, and approximately 19% had a low risk of bias on allocation concealment. Twenty randomized controlled trials were funded by drug companies, and some of the authors of these trials were employed by the company funding the study.

Studienergebnisse:

Direct comparisons:

- number of patients experiencing serious hyperglycemia: 1 RCT: no stat. significant difference between detemir and NPH twice daily

- microvascular complications: 3 RCTs: No statistically significant differences for glargine twice daily versus NPH twice daily, detemir twice daily versus NPH twice daily and detemir twice daily versus NPH twice daily after
- Macrovascular complications: 1 RCT: No statistically significant difference between detemir twice daily and NPH twice daily
- All-cause mortality: After a median of 24 weeks of follow-up, no a statistically significant difference was observed between detemir twice daily and NPH twice daily for all cause mortality (two randomized controlled trials; odds ratio 0.97, 0.10 to 9.44; I²=0%).
- Incident cancer: Ergebnisse nicht dargestellt, da follow-up Zeit von 16 und 24 Wochen als nicht ausreichend angesehen wird.
- Quality of Life: After 24 weeks of follow-up, quality of life did not differ between glargine once daily (median 32, interquartile range 27-34) and NPH twice daily (median 31, interquartile range 25-34) on the Well-Being Enquiry for Diabetics questionnaire in one randomized controlled trial

Anmerkung/Fazit der Autoren

Kein Unterschied in direkten Vergleichen bzw. Keine Daten vorhanden.

Kommentare zum Review: Kein Unterschied in direkten Vergleichen bzw. Keine Daten vorhanden

3.4 Leitlinien

NICE et al., 2015 [11] & [12].

National Clinical Guideline Centre

Type 1 diabetes in adults

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline describes methods for achieving optimal outcomes for adults with type 1 diabetes and to inform service design and delivery. Its intended audience includes healthcare professionals involved in delivering services to adults with type 1 diabetes, service managers and commissioners, and adults with type 1 diabetes and their families.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- This guidance was developed in accordance with the methods outlined in the NICE guidelines manual 2012
- Review protocol
- Review questions were developed using PICO-framework
- Systematic literature searches: in Medline, Embase and The Cochrane Library until 28 August 2014
- Title and abstract screening, thereafter full-text screening
- Critical appraisal of the relevant literature
- Summary of findings tables by outcome
- Meta-analysis
- Grading the evidence (GRADE)
- Interpretation of the results
- NMA for long-acting insulins
- Appraisal of study quality by using GRADE: Risk of bias ('Study limitations'), inconsistency, indirectness, imprecision, publication bias
- Risk of bias: Allocation concealment Lack of blinding Incomplete accounting of patients and outcome events Selective outcome reporting Other risks of bias
- Recommendations were drafted on the basis of the GDG interpretation of the available evidence, taking into account the balance of benefits, harms and costs between different courses of action

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase and The Cochrane Library until 28 August 2014

LoE

- wird über GRADE berücksichtigt

GoR

- wird über die Formulierung der Empfehlung ausgedrückt: The strength of the recommendation (for example the word 'offer' was used for strong recommendations and 'consider' for weak recommendations).

Review question: In adults with type 1 diabetes, what are the most effective long-acting insulins (detemir versus degludec versus glargine versus NPH) for optimal diabetic control?

- Empfehlung: Offer twice-daily insulin detemir as basal insulin therapy for adults with type 1 diabetes. [new 2015]
- Empfehlung: Consider, as an alternative basal insulin therapy for adults with type 1 diabetes:
 - o an existing insulin regimen being used by the person that is achieving their agreed targets
 - o once-daily insulin glargine or insulin detemir if twice-daily basal insulin injection is not acceptable to the person, or once-daily insulin glargine if insulin detemir is not tolerated. [new 2015]

Evidenzbasis: NMA: a separate network is developed for each of the two outcomes: change in HbA1c, and rate of severe/major hypoglycaemia. The analyses were based on 28 studies, of four different long-acting insulins, in seven different regimens.

HbA1c: insulin detemir (twice daily) is significantly more effective than insulin NPH (twice daily) in reducing HbA1c, while Insulin NPH (four times daily) is significantly less effective. All other treatment comparisons versus insulin NPH (twice daily) in this network cross the line of no difference and statistical significance is not achieved.

Table 88: Mean change in HbA1c from baseline

Insulin	Mean change*(95% CrI)	Difference compared with insulin NPH (twice daily)* (95% CrI)
NPH (twice daily)	-0.32 (-0.49 to -0.15)	-
Glargine (once daily)	-0.42 (-0.71 to -0.13)	-0.10 (-0.34 to 0.14)
Detemir (once daily)	-0.40 (-0.66 to -0.13)	-0.08 (-0.27 to 0.13)
Detemir (twice daily)	-0.48 (-0.69 to -0.29)	-0.16 (-0.27 to -0.05)
NPH (four times daily)	-0.01 (-0.34 to 0.34)	0.31 (0.02 to 0.62)
Degludec (once daily)	-0.35 (-0.68 to -0.02)	-0.03 (-0.31 to 0.26)
NPH (once daily)	-0.28 (-0.61 to 0.06)	0.04 (-0.25 to 0.33)
NPH (once or twice daily)	-0.38 (-0.68 to -0.06)	-0.06 (-0.31 to 0.21)
Detemir (once or twice daily)	-0.53 (-0.92 to -0.11)	-0.21 (-0.57 to 0.17)

(a) Median of the posterior distribution for the mean change.

Ranking:

insulin detemir (once or twice daily)
 insulin detemir (twice daily),
 insulin glargine (once daily),
 insulin detemir (once daily),
 insulin NPH (once or twice daily),
 insulin degludec (once daily),
 insulin NPH (twice daily),
 insulin NPH (once daily) and
 insulin NPH (four times daily).

credible interval around the ranks were wide, spanning at least six ranks, except for insulin NPH (four times daily) which was significantly less effective when compared with the twice daily regimen of insulin NPH

severe/major hypoglycaemia: None of the comparisons had a treatment effect compared with NPH twice daily that reached statistical significance. [Anmerkung FB-Med: Vergleiche der Behandlungen haben weite Konfidenzintervalle, da meist nur eine Studie verfügbar war]

Ranking:

all interventions had very wide credible intervals around their rank

On the basis of the median rank, none of the insulin regimens is ranked first.

2nd rank: Insulin detemir (once or twice daily) intervention is ranked second.

5.th rank: Insulin detemir (twice daily), insulin glargine (once daily), insulin NPH (twice daily) and insulin degludec (once daily) have median rank of four insulin NPH (once daily) and insulin detemir (once daily) in rank five,

6th rank: insulin NPH (once/twice)

Review question: In adults with type 1 diabetes, which are the most effective rapid-acting insulins for meal times: analogues versus human (intermediate NPH), for optimal diabetic control?

- Empfehlung: Offer rapid-acting insulin analogues injected before meals, rather than rapid-acting soluble human or animal insulins, for mealtime insulin replacement for adults with type 1 diabetes. [new 2015]
- Empfehlung: Do not advise routine use of rapid-acting insulin analogues after meals for adults with type 1 diabetes. [new 2015]

Evidenzbasis:

Lispro versus human insulin: Low and Very low quality evidence showed a clinical benefit of insulin lispro compared with human insulin on HbA1c, severe hypoglycaemia, hypoglycaemia, nocturnal hypoglycaemia

Lispro versus glulisine: Evidence that was mostly moderate and very low quality, and mostly from a single study, showed that there was no clinical difference between lispro and glulisine

Aspart versus human insulin: Moderate quality evidence from a single study showed a clinical benefit of aspart compared with human insulin for QoL – DTSQ score

Evidence that was mostly low and very low quality evidence showed that there was no clinically significant difference between aspart and human insulin for the following outcomes: HbA1c, severe hypoglycaemia, and hypoglycaemia at both less than or equal to 6 months and more than 6 months and for QoL – DTSQ score 0-6 at less than or equal to 6 months, regardless of the basal insulin regimen used by the studies.

Glulisine versus human insulin: Moderate, low and very low quality evidence mostly from single studies, showed that there was no clinical difference between glulisine and human insulin.

Review question: In adults with type 1 diabetes, what are the most effective mixed insulins (degludec-aspart versus glargine versus NPH) for optimal diabetic control?

- Empfehlung: Consider a twice-daily human mixed insulin regimen for adults with type 1 diabetes if a multiple daily injection basal–bolus insulin regimen is not possible and a twice-daily mixed insulin regimen is chosen. [new 2015]
- Empfehlung: Consider a trial of a twice-daily analogue mixed insulin regimen if an adult using a twice-daily human mixed insulin regimen has hypoglycaemia that affects their quality of life. [new 2015]

Evidenzbasis: 14 studies

Mixed insulin (human mix) versus basal–bolus insulin

Low and very low quality evidence from single studies showed a clinically significant harm of human mixed insulin at less than or equal to 6 months compared with basal–bolus insulin in terms of reduction in HbA1c

No differences in nocturnal hypoglycaemia or severe/major hypoglycaemia, the number of patients experiencing ketoacidosis or injection site reactions

Mixed insulin (lispro mix) versus basal–bolus insulin

Low and very low quality evidence showed a clinically significant harm of lispro mixed insulin at less than or equal to 6 months compared with basal–bolus insulin in terms of reduction in HbA1c

No difference for hypoglycaemia episodes, nocturnal hypoglycaemia episodes, severe/major hypoglycaemia, weight change

Mixed insulin (aspart mix) versus basal–bolus insulin

Low and very low quality evidence showed a clinically significant harm of aspart mixed insulin at less than or equal to 6 months compared with basal–bolus insulin in terms of the percentage of patients with treatment satisfaction.

No difference for number of patients experiencing measures of hypoglycaemia: hypoglycaemia, nocturnal hypoglycaemia, and severe/major hypoglycaemia, for SF-36 Physical or mental, treatment satisfaction, or regimen acceptance

Mixed insulin versus mixed insulin

Low and very low quality evidence showed no clinical benefit of mixed insulin at less than or equal to 6 months compared with another mixed insulin in terms of HbA1c, episodes of nocturnal hypoglycaemia, and episodes of severe/major hypoglycaemia

American Diabetes Association (ADA) et al., 2018 [1].

Standards of Medical Care in Diabetes – 2018

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The American Diabetes Association's (ADA's) "Standards of Medical Care in Diabetes" is intended to provide clinicians, patients, researchers, payers, and other interested individuals with the components of diabetes care, general treatment goals, and tools to evaluate the quality of care.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Standards of Care: ADA position statement that provides key clinical practice recommendations.
- ADA position statements are typically based on a systematic review or other review of published literature. Position statements undergo a formal review process. They are updated annually or as needed.
- Professional Practice Committee (PPC) is a multidisciplinary expert committee comprised of physicians, diabetes educators, registered dietitians, and others who have expertise in a range of areas, including adult and pediatric endocrinology, epidemiology, public health, lipid research, hypertension, and preconception and pregnancy care.
- Recommendations were revised based on new evidence or, in some cases, to clarify the prior recommendation or match the strength of the wording to the strength of the evidence
- Feedback from the larger clinical community was valuable for the 2016 revision of the Standards of Care.

Recherche/Suchzeitraum:

- For the current revision, PPC members human studies related to each section and published since 1 January 2017. Recommendations were revised based on new evidence or, in some cases, to clarify the prior recommendation or match the strength of the wording to the strength of the evidence.

LoE

Table 1—ADA evidence-grading system for “Standards of Medical Care in Diabetes”	
Level of evidence	Description
A	Clear evidence from well-conducted, generalizable randomized controlled trials that are adequately powered, including • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by the Centre for Evidence-Based Medicine at the University of Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study
C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies • Evidence from randomized clinical trials with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation
E	Expert consensus or clinical experience

GoR

- Nicht dargestellt

Empfehlungen

- Most people with type 1 diabetes should be treated with multiple daily injections of prandial insulin and basal insulin or continuous subcutaneous insulin infusion. (A)
- Most individuals with type 1 diabetes should use rapid-acting insulin analogs to reduce hypoglycemia risk. (A)
- Consider educating individuals with type 1 diabetes on matching prandial insulin doses to carbohydrate intake, premeal blood glucose levels, and anticipated physical activity. (E)
- Individuals with type 1 diabetes who have been successfully using continuous subcutaneous insulin infusion should have continued access to this therapy after they turn 65 years of age. (E)

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2010 (updated November 2017) [13].

Management of diabetes. A national clinical guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- systematische Evidenzaufbereitung ohne formalisierte Konsensusprozesse - eigene Checklisten - eigenes Graduierungssystem - repräsentatives Gremium – Conflict of Interest-Erklärungen auf Anfrage einsehbar - öffentliche Konsultation und Expertenreview.
- Empfehlungen mit Literaturstellen verknüpft

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum: 2003-2009
- Update der SIGN guideline on management of diabetes (SIGN 55) published in 2001
- Weiteres Update im November 2017

LoE/GoR

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺
GOOD PRACTICE POINTS	
☒	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Recommendations

Management of type 1 diabetes

There is at present no evidence for the effectiveness of any medication other than insulin in the management of type 1 diabetes in the young.

- ☒ Medications other than insulin presently have no role in the management of type 1 diabetes in young people.

5.3.2 INSULIN REGIMEN

- B** Intensive insulin therapy should be delivered as part of a comprehensive support package.

Rapid-acting/basal insulin analogues in adults

- B** An intensified treatment regimen for adults with type 1 diabetes should include either regular human or rapid-acting insulin analogues.

Basal insulin analogues in adults

- B** Basal insulin analogues are recommended in adults with type 1 diabetes who are experiencing severe or nocturnal hypoglycaemia and who are using an intensified insulin regimen. Adults with type 1 diabetes who are not experiencing severe or nocturnal hypoglycaemia may use basal analogues or NPH insulin.

CSII therapy

- A** CSII therapy is associated with modest improvements in glycaemic control and should be considered for patients unable to achieve their glycaemic targets.
- B** CSII therapy should be considered in patients who experience recurring episodes of severe hypoglycaemia.
- ☒ An insulin pump is recommended for those with very low basal insulin requirements (such as infants and very young children), for whom even small doses of basal insulin analogue may result in hypoglycaemia.
- ☒ Pump therapy should be available from a local multidisciplinary pump clinic for patients who have undertaken structured education.
- ☒ Targets for improvement in HbA1c and/or reduction in hypoglycaemia should be agreed by patients using CSII therapy and their multidisciplinary diabetes care team. Progress against targets should be monitored and, if appropriate, alternative treatment strategies should be offered.

DDG, 2018 [2].

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DGG)

S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes (2. Auflage)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Mit der Erstellung und Aktualisierung dieser Leitlinien verfolgen die Autoren die folgenden Ziele:

1. Die Rate diabetesassoziierter Komplikationen und diabetesassoziierter Folgeschäden zu senken. Hierbei wird erstmals auch die Diagnostik und Behandlung von Lipodystrophien beschrieben.
2. Die Lebensqualität von Menschen mit Typ-1-Diabetes zu verbessern.
3. Zu einer angemessenen Versorgung von Menschen mit Typ-1-Diabetes im Krankenhaus sowohl auf Normalstationen als auch auf Intensivstationen beizutragen. Insbesondere sollte die Implementierung sicherer Protokolle zum Schutz vor Hypoglykämien bei intravenöser Insulintherapie gefördert werden.
4. Eine korrekte Behandlung von Akutkomplikationen sicherzustellen und damit das Risiko von Komplikationen aufgrund der Behandlung zu senken.
5. Die adäquate Schulung von Menschen mit Typ-1-Diabetes besonders im ambulanten Bereich stärker zu verankern.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Die Grundlage für die Aktualisierung der Leitlinie bildete die bestehende Leitlinie sowie insgesamt 6 neue systematische Literaturrecherchen zu priorisierten Themen. Ausführliche Informationen zu den einzelnen Recherchen können dem Methodenreport zu dieser Leitlinie entnommen werden. Weiterhin wurden Publikationen berücksichtigt, die den Autoren und Beteiligten bekannt waren, sowie Publikationen, die in Literaturdatenbanken durch Freihandsuche oder in Literaturverzeichnissen bekannter Publikationen identifiziert wurden. Sowohl die Inhalte der eingeschlossenen Leitlinien als auch die Ergebnisse der berücksichtigten Studien zu den priorisierten Themen wurden in Evidenztabelle extrahiert.

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A. Die Leitlinie ist von 03/2018 bis 03/2023 gültig

LoE

Tabelle 1: Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen

Evidenzklassen (EK)	
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht randomisierten und nicht kontrollierten klinischen Studie, z. B. Kohortenstudie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV	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.

GoR

Die methodische Güte einer Studie wird nicht nur von dem zugrundeliegenden 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 2).

Tabelle 2: Evidenzbewertung nach SIGN

Grading system for recommendations in evidence based guidelines – 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>
<i>4 Expert opinion</i>

Empfehlungsgraduierung

Die Nomenklatur und Graduierung der Empfehlungen wurde entsprechend dem Vorgehen bei Nationalen Versorgungsleitlinien [Bundesärztekammer 2017, EK IV] angewandt.

Tabelle 3: Empfehlungsgraduierung

Nomenklatur	Beschreibung	Empfehlungsgrad
Soll	Starke Empfehlung	A
Sollte	Empfehlung	B
Kann	offen	0

Empfehlungen

Therapieziele

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
3-1 Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen in Bezug auf die glykämische Kontrolle individualisierte Therapieziele mit den Patienten vereinbart werden. Die Wahl des HbA1c-Zielwertes soll stets als ein Kompromiss zwischen dem Risiko für Hypo- und Hyperglykämien und deren Folgen, dem erwartbaren Nutzen der Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Akut- und Folgekomplikationen, der Patientenpräferenz und den Möglichkeiten des Patienten zur Therapieadhärenz behandelt werden, wobei etwaige Komorbiditäten, das Alter und die Erkrankungsdauer zu berücksichtigen sind. <i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i>	A
Empfehlungen	Empfehlungsgrad
3-2 Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen neben dem Nutzen auch über die Gefahren einer intensiven Insulintherapie aufgeklärt werden. Diese Aufklärung soll insbesondere das Thema der Hypoglykämien und dabei auch das der unbemerkten Stoffwechselentgleisungen beinhalten sowie den dadurch möglichen negativen Einfluss einer intensiven Insulintherapie auf kognitive Fähigkeiten, Wahrscheinlichkeiten für z. B. Herzrhythmusstörungen, Unfälle und Unfalltod umfassen. Diese Aufklärung soll in verständlichen Worten und ergebnisoffen geschehen. <i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i>	A
3-2a Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sollte ein HbA1c-Wert $\leq 7,5\%$ (≤ 58 mmol/mol) angestrebt werden, solange keine problematischen Hypoglykämien auftreten. <i>[American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2015, EK IV]</i>	B
3-2b Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes kann auch ein HbA1c-Wert $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol) angestrebt werden, wenn ein niedriges intrinsisches Hypoglykämierisiko besteht (z. B. neu manifestierter Typ-1-Diabetes, stabil geringe glykämische Variabilität). <i>[American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2015, EK IV] (starker Konsens)</i>	0

3-2c Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sollte ein weniger strenger HbA1c-Wert < 8,5% (69 mmol/mol) angestrebt werden, wenn die Therapiesicherheit nicht gewährleistet werden kann, gehäuft schwere Hypoglykämien aufgetreten sind, extensive Komorbiditäten oder fortgeschrittene makrovaskuläre Komplikationen vorliegen. <i>[American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2015, EK IV] (starker Konsens)</i>	B
3-2d Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes ist ab einem HbA1c-Wert > 9% (75 mmol/mol) von Symptomen der Polyurie und einem deutlich gesteigerten Risiko für Folgeerkrankungen auszugehen. <i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i>	Statement
3-3 Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und schweren Hypoglykämien in den letzten Monaten sollte eine Anhebung des HbA1c-Ziels erfolgen. <i>[DCCT Research Group 1993, EK Ib; Fanelli 1993, EK IIb; Fritzsche 2001, EK IIb] (starker Konsens)</i>	B
3-4 Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und geringer Lebenserwartung oder bedeutenden Komorbiditäten kann eine Anhebung des Blutzuckers mit dem alleinigen Therapieziel der Symptomfreiheit erwogen werden. <i>[Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2017, EK IV] (starker Konsens)</i>	0

Therapie des Typ-1-Diabetes

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
4-1 Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes beeinflussen folgende Faktoren die adäquate Insulinersatztherapie: a. das Ausmaß des Insulindefizits; b. die individuelle Insulinempfindlichkeit unter Berücksichtigung von BMI (Body Mass Index), körperlicher Aktivität, Vorliegen weiterer Erkrankungen und Einnahme von Medikamenten; c. die Pharmakokinetik und -dynamik der verwendeten Insulinpräparate (siehe dort); d. die Nahrungszufuhr. <i>[Arai 2008, EK III; Muis 2006, EK III] (starker Konsens)</i>	Statement

4-2 Die intensivierte Insulintherapie sollte der Behandlungsstandard bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sein. <i>[Boer 2008, EK Ib und EK IIa; Cleary 2006, EK III; DCCT Research Group 1993, EK Ib; Nathan 2005, EK IIb; Wang 1993, EK Ib; White 2008, EK III] (starker Konsens)</i>	B
4-3 Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll die Insulintherapie im Rahmen einer strukturierten Diabetesbetreuung erfolgen. Ebenso soll die Schulung strukturiert erfolgen. <i>[Bundesärztekammer (BÄK) 2012, EK IV; DCCT Research Group 1993, EK Ib] (starker Konsens)</i>	A
4-4 Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloga (kurzwirksame oder langwirksame) eingesetzt werden. <i>[Ashwell 2008, EK Ib; Bühn 2016; Hermansen 2004, EK Ib; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2010, EK Ia; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007, EK Ia; Monami 2009, EK Ia; Mullins 2007, EK Ia; Singh 2009, EK Ia] (starker Konsens)</i>	A
4-5 Werden strenge Therapieziele angestrebt, ist der Einsatz kurzwirksamer und langwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu Normalinsulinen mit Vorteilen hinsichtlich HbA1c-Absenkung sowie dem Risiko für Hypoglykämien assoziiert. <i>[Bühn 2016; Fullerton 2016, EK Ia/LoE 1++; Vardi 2008, EK Ia/LoE 1+] (starker Konsens)</i>	Statement

CSII/rtCGM

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
4-10 Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte der Einsatz einer Insulinpumpentherapie bei Nichterreichen der individuellen Therapieziele unter intensivierter Insulintherapie überprüft werden. <i>[Bolli 2009, EK Ib; Fatourehchi 2009, EK Ia; Jeitler 2008, EK Ia; Pickup 2008, EK IIb; Retnakaran 2004, EK Ia] (starker Konsens)</i>	B
4-11 Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte bei häufigen Hypoglykämien bzw. bei rezidivierenden schweren Hypoglykämien unter intensivierter Insulintherapie der Einsatz einer Insulinpumpentherapie überprüft werden. <i>[Pickup 2008, EK IIb; Steineck 2015, EK IIb] (starker Konsens)</i>	B

4-12

Menschen mit Typ-1-Diabetes kann eine Insulinpumpentherapie bei folgenden Konstellationen angeboten werden:

- bei häufig unregelmäßigem Tagesablauf, z. B. Schichtarbeit, Tätigkeiten mit variierender körperlicher Aktivität, Probleme bei der Durchführung einer klassischen ICT/Spritzentherapie (unter anderem zur Verbesserung der Lebensqualität)
[Barnard 2007, EK Ia; Hoogma 2006, EK Ib];
- bei geplanter Schwangerschaft (Beginn präkonzeptionell) bzw. zu Beginn einer Schwangerschaft;
- bei geringem Insulinbedarf
Expertenkonsens EK IV;
- bei unzureichender glykämischer Kontrolle der Stoffwechsellage unter ICT, z. B. Dämmerungsphänomen.

[Chen 2007, EK IIb; Cypryk 2008, EK IIb; Farrar 2007, EK Ia; Gimenez 2007, EK III; Mukhopadhyay 2007, EK Ia] (starker Konsens)

0

4-13

Voraussetzungen für den Beginn einer Insulinpumpentherapie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind:

- Beherrschung einer intensivierten Insulintherapie durch den Patienten;
- die Sicherstellung der Betreuung durch eine qualifizierte diabetologische Einrichtung mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulinpumpen;
- Schulung zur Insulinpumpentherapie durch ein ausgebildetes Schulungsteam.

Expertenkonsens (starker Konsens)

Statement

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 26.04.2018

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees
#2	(diabet* or dm):ti,ab,kw
#3	((type next 1) or (type next i)):ti,ab,kw
#4	#2 and #3
#5	(t1dm or tidm or t1d or dmt1 or dmti):ti,ab,kw
#6	#1 or #4 or #5
#7	#6 Publication Year from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 26.04.2018

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 1/therapy"[MeSH Terms]
2	(diabet*[Title/Abstract]) OR dm[Title/Abstract]
3	("type 1"[Title/Abstract]) OR "type I"[Title/Abstract]
4	(#2) AND #3
5	((t1dm[Title/Abstract]) OR tidm[Title/Abstract]) OR t1d[Title/Abstract] OR dmt1[Title/Abstract] OR dmti[Title/Abstract]
6	(#4) OR #5
7	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
8	(#6) AND #7
9	(#1) OR #8
10	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
11	((((((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
12	(#10) OR #11

13	(#9) AND #12
14	(#13) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
16	(#15) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.04.2018

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 1[MeSH Major Topic]
2	(diabet*[Title]) OR dm[Title]
3	("type 1"[Title]) OR "type I"[Title]
4	(#2) AND #3
5	((t1dm[Title]) OR tidm[Title]) OR t1d[Title] OR dmt1[Title] OR dmti[Title]
6	(#1 OR #4 OR #5)
7	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
8	(#6) AND #7
9	(#8) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes - 2018. Diabetes Care 2018;41(26.04.2018).
2. **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG).** S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes: 2. Auflage [online]. AWMF-Nr. 057/013. Berlin (GER): Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG); 2018. [Zugriff: 26.04.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2018-04_01.pdf.
3. **Dzygalo K, Golicki D, Kowalska A, Szypowska A.** The beneficial effect of insulin degludec on nocturnal hypoglycaemia and insulin dose in type 1 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Acta Diabetol 2015;52(2):231-238.
4. **Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al.** Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(6):Cd012161. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012161/abstract>.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei Patientinnen und Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus vom 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 26.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2623/2016-06-16_MVV-RL_rtCGM_BAnz.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung Humaninsulin, Gruppe 1 bis 3, in Stufe 1 nach § 35 Absatz 1 SGB V vom 18. September 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 26.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2068/2014-09-18_AM-RL-IX_Humaninsulin_G1-3S1_BAnz.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec vom 16. Oktober 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 26.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2074/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_BAnz.pdf.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Insulin degludec - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-13 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 26.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 230). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1; Abschlussbericht; Auftrag A05-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2007. [Zugriff: 26.04.2018].

- (IQWiG-Berichte; Band 22). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1; Abschlussbericht; Auftrag A05-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2010. [Zugriff: 26.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 70). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
 11. **National Clinical Guideline Centre.** Type 1 Diabetes in Adults: Diagnosis and Management [online]. London (GBR): National Clinical Guideline Centre; 2015. [Zugriff: 26.04.2018]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0079032/pdf/PubMedHealth_PMH0079032.pdf.
 12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management (last updated 2016) [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 26.04.2018]. (NICE Guideline; Band 17). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/resources/type-1-diabetes-in-adults-diagnosis-and-management-1837276469701>.
 13. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of diabetes: a national clinical guideline (updated November 2017) [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2010. [Zugriff: 27.04.2018]. (SIGN publication; Band 116). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign116.pdf>.
 14. **Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwatthai W, et al.** Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014;349:g5459.
 15. **Wojciechowski P, Niemczyk-Szechowska P, Olewinska E, Jaros P, Mierzejewska B, Skarzynska-Duk J, et al.** Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* 2015;125(3):141-151.