

Diplomarbeit

Ein Vergleich aktuell verfügbarer automatischer Insulinabgabesysteme (AID) hinsichtlich Wirksamkeit (TIR) und Sicherheit (TBR) bei Menschen mit Typ 1- Diabetes: eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse

eingereicht von

Lena Alexandra Kienzl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. Othmar Moser

Graz, am 25.07.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 25.07.2024

Lena Alexandra Kienzl eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, die mich während meines Studiums begleitet und diese Zeit dadurch zu einem unvergesslichen Lebensabschnitt gemacht haben, auf den ich immer gerne zurückblicken werde.

Mein besonderer Dank gilt meinem Diplomarbeitsbetreuer Univ.-Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. Othmar Moser, der mir stets mit fachkundigem Wissen zur Seite stand und so die Durchführung dieser Diplomarbeit ermöglichte.

Zudem bedanke ich mich vielmals bei Faisal Aziz, PhD, der durch seine Expertise und sein Engagement bei der Erstellung der Statistik wesentlich zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen hat.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch meinen Eltern aussprechen, die mir ermöglicht haben, diesen Weg vom Aufnahmetest bis zum Studienabschluss zu gehen, und mir dabei stets mit Rat und einem offenen Ohr zur Seite standen. Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Lebensgefährten Christoph bedanken, dem ich für seine grenzenlose Unterstützung unglaublich dankbar bin.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	1
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	2
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	4
TABELLENVERZEICHNIS	5
ZUSAMMENFASSUNG	6
ABSTRACT	8
EINLEITUNG	10
RISIKOFAKTOREN	10
DIAGNOSTIK DIABETES MELLITUS	11
THERAPIE DES T1DM	16
<i>Therapieschemata</i>	21
<i>Blutzuckerüberwachung</i>	23
<i>Einteilung der CGM-Systeme nach Art der Analyse</i>	30
<i>AID-Systeme:</i>	33
<i>Kommerziell verfügbare AID- Systeme</i>	35
MATERIAL UND METHODEN	40
ERGEBNISSE – RESULTATE MIT GRAPHISCHEN DARSTELLUNGEN	44
DISKUSSION	62
LITERATURVERZEICHNIS	64
ANHANG	75

Abkürzungen und deren Erklärung

ADA = American Diabetes Association

AID = Automated Insulin Delivery System

AGEs = Advanced Glycation End Products

ARD = Absolute Relative Differenz

ATP = Adenosintriphosphat

BE = Broteinheit

BMI = Body Mass Index

BZ = Blutzucker

Ca²⁺ = Kalzium

CGM = Continuous glucose monitoring

CSII = Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

CLC = Closed Loop Control

DM = Diabetes Mellitus

DIY = Do it Yourself

DM-1 = Diabetes Mellitus Typ 1

DM-2 = Diabetes Mellitus Typ 2

DRKS = Deutsches Register Klinischer Studien

EASD = European Association for the Study of Diabetes etc. = et cetera

GCP = Good Clinical Practice

GLUT = Glukosetransporter

HbA = adultes Hämoglobin

HbA1c = Hämoglobin A1c

i.v = intravenös

IDF = International Diabetes Federation

IE = Internationale Einheit

isCGM = flash or intermittently scanned glucose monitoring ISF = Interstitielle Flüssigkeit

ISO = International Organisation for Standardization

IU = International Unit

K⁺ = Kalium

LoA = Limits of Agreement

MARD= Mittlere Absolute Relative Differenz

MDI = Multiple Daily Injection

MedARD = Mediane Absolute Relative Differenz

min. = Minute(n)

MMTT = Mixed Meal Tolerance Test

Na⁺ = Natrium

NPG = Nüchtern Plasmaglukose

OGTT = Oraler Glukose Toleranz Test

PARD = Precision Absolute Relative Difference PEG = Parkes Errgor Grid

rtCGM = real time Continious Glucose Monitoring

ROB = Risk of Bias

SMBG = Self Monitoring of Blood Glucose T1DM = Typ 1 Diabetes Mellitus

T1DM = Typ 1 Diabetes Mellitus

T2DM = Typ 2 Diabetes Meliitus

TAR = Time above Range / Zeit über dem Zielbereich

TBR = Time below Range / Zeit unter dem Zelbereich

TIR = Time in Range / Zeit im Zielbereich

WHO = Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PRISMA, Flussdiagramm	45
Abbildung 2: Übersicht der Publikationen in Fachzeitschriften (%)	52
Abbildung 3: Risk of Bias Analyse (Grafische Darstellung).....	53
Abbildung 4: Subgruppenanalyse: Zeit im Zielbereich (%) (TIR= 70-180 mg/dl)	54
Abbildung 5: Subgruppenanalyse: Zeit unter dem Zielbereich 1 (%); (TBR1<70 mg/dl)..	55
Abbildung 6 Subgruppenanalyse: Zeit unter dem Zielbereich 2 (%) (TBR2 <54 mg/dl)...	56
Abbildung 7: Subgruppenanalyse: Zeit über dem Zielbereich (%) (TAR1>180 mg/dl)	57
Abbildung 8: Subgruppenanalyse: Zeit über dem Zielbereich 2 (%) (TAR2 >250 mg/dl) .	58
Abbildung 9:Subgruppenanalyse: durchschnittliche Glukose nach Intervention(mg/dL)	59
Abbildung 10: Subgruppenanalyse: Glukosevariabilität (CV; %) in Abhängigkeit von AID- System	60
Abbildung 11: Subgruppenanalyse; HbA1c (%) in Abhängigkeit von AID-System	61
Abbildung 12: Anhang; Risk of Bias Analyse	86
Abbildung 13:Prisma Statement 2020_Teil 1.....	87
Abbildung 14: Prisma Statement 2020_Teil 2.....	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Korrespondierende HbA1c Werte in % mit der angenommenen durchschnittlichen Blutglukose (mg/dl)	14
Tabelle 2: Beurteilung von CGM-Daten	19
Tabelle 3: Übersicht derzeit verfügbare Insuline (49).....	21
Tabelle 4: Patient:Innen Charakteristika Metaanalyse	46
Tabelle 5: Eingeschlossene Publikationen und deren Studiencharakteristika.....	50
Tabelle 6: Eingeschlossene Publikationen und deren Veröffentlichung in Fachzeitschriften	51
Tabelle 7: Suchbegriffe Pubmed/Medline	76
Tabelle 8: Suchbegriffe Embase.....	81
Tabelle 9: Suchbegriffe Scopus	83
Tabelle 10: Suchbegriffe Cochrane Central	85

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele

Durch autoimmun bedingte Destruktion von Beta-Zellen des Pankreas leiden Menschen mit Diabetes Mellitus Typ 1 (DM-1) unter einem absoluten Insulinmangel. Derzeit verfügbare Therapien versuchen die Physiologie des Glukosestoffwechsels durch exogene Zufuhr von Insulin möglichst nachzuahmen. Neben der Entwicklung von Insulinen mit unterschiedlicher Pharmakokinetik und Dynamik, zeigten sich im letzten Jahrzehnt große Fortschritte in der Diabetestechnologie. Sowohl betroffene Kinder als auch Erwachsene profitieren in ihrem alltäglichen Leben sehr von kontinuierlichen Glukosemonitoring Sensoren (CGM), Insulinpumpen und zuletzt auch von sogenannten automatisierten Insulinabgabesystemen (Automated Insulin Delivery Systems/ AID). Diese ermöglichen durch Kombination einer Insulinpumpe mit einem CGM-Sensor sowie einem entsprechend programmierten Algorithmus eine bedarfsbedingte Insulinangabe, angepasst an die aktuelle Sensorglukose. In den letzten Jahren kam es zur Entwicklung einer Vielzahl unterschiedlicher Systeme, wodurch deren positiver Einfluss auf das Diabetesmanagement sowie der Vermeidung von akuten und chronischen Komplikationen durch eine Vielzahl von Studien bestätigt wurde. Unabhängig davon sind nach aktueller Recherche keine direkten Vergleiche von kommerziell verfügbaren AID-Systemen verfügbar. Aufgrund dessen versuchte diese systematische Übersichtsarbeit, in Form einer Metaanalyse, derzeit verfügbare AID- Systeme anhand deren Effektivität (Zeit im Zielbereich; 70-180 mg/dL) und Sicherheit (Zeit unter dem Zielbereich; <70 mg/dL) zu vergleichen.

Material und Methoden

Eine systematische Literaturrecherche wurde auf den Literaturdatenbanken Pubmed/Medline, Embase, Scopus und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Zwei Wissenschaftler:Innen untersuchten unabhängig voneinander relevante Studien, und extrahierten in weiterer Folge relevante Daten. Weiters wurden die Publikationen hinsichtlich der methodischen Qualität und des Evidenzniveaus bewertet. Es wurden randomisiert kontrollierte Studien in englischer Sprache untersucht, welche herkömmliche AID-Systeme anhand deren Effektivität und Sicherheit bewerteten eingeschlossen. Als Studienpopulationen wurden Menschen mit DM-1 ausgewählt, unabhängig von Alter/Geschlecht und physischer

Verfassung. Die Metaanalyse wurde unter Verwendung des „random effects models“ durchgeführt.

Ergebnisse

41 randomisiert kontrollierte Studien konnten in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Aufgrund von Crossover-Testdesigns wurden Studien mit mehreren Interventions- oder Vergleichsgruppen mehrfach inkludiert. Aufgrund dessen ergab sich eine gesamt Proband:Innen Zahl von 2.770 (Alter 28,10 (16,09); männliches Geschlecht 0,46% (0,15) t;ØHbA1c(%) 7,58 (0,62)). Folgende Ergebnisse konnten für die eingeschlossenen Ergebnisse erhoben werden: *Medtronic MiniMed 780G*: TIR: 76,07% (95% KI. 73,11; 79,03); TBR: 2,44% (95% KI. 2,16;2,72) *Medtronic MiniMed 670G*: TIR: 2,77% (95% KI. 69,64; 75,90) TBR: 2,25% (95% KI. 1,85;2,66) *BetaBionics iLet Bionic Pancreas*: TIR: 65,91% (95% KI. 63,15; 68,68); TBR: 1,90% (95% KI. 1,78;2,03); *Tandem Diabetes Care*:TIR: 67,78% (95% KI. 65,69; 69,87); TBR: 2,03% (95% KI. 1,69;2,38); *CamAPS FX*: TIR: 71,22% (95% KI. 64,96; 77,48/ TBR: 3,33% (95% KI. 2,20;4,46); *Diabeloop DLBGI*: TIR: 68,50% (95% KI. 66,18; 70,82)/ TBR: 2,00% (95% KI. 1,41;2,59)

Diskussion

Dies ist nach aktuellem Wissensstand die erste systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zu dieser Thematik. Insgesamt zeigten sämtliche untersuchten Systeme eine Zeit im Zielbereich >70%, was den derzeitigen Vorgaben von internationalen/nationalen Leitlinien entspricht. Ebenfalls die Ergebnisse bezüglich der Zeit unter dem Zielbereich befanden sich innerhalb der empfohlenen 4% Grenze.

Abstract

Background and aims

Due to autoimmune-related destruction of beta cells in the pancreas, people with DM-1 suffer from an absolute insulin deficiency. Currently, available therapies attempt to mimic the physiology of glucose metabolism as much as possible by exogenously supplying the anabolic hormone. In addition to developing insulins with different pharmacokinetics and dynamics, the last decade has seen great advances in diabetes technology. Both affected children and adults benefit greatly in their everyday lives from interstitially measuring blood sugar sensors, insulin pumps, and, most recently, so-called “closed-loop systems”. Combining an insulin pump with a CGM sensor and an appropriately programmed algorithm enables continuous insulin delivery, adapted to the current blood sugar level. In recent years, a large number of different systems have been developed. While their positive influence on diabetes management and the prevention of acute and chronic complications has been confirmed by many studies, according to current research, no direct comparisons of commercially available hybrid closed-loop systems are available. For this reason, this systematic review attempts, in the form of a meta-analysis, to compare currently available hybrid closed-loop systems based on their effectiveness (measured by the time in the target range) and safety (measured by the time below the target range).

Materials and methods

A systematic literature search was conducted on the literature databases Pubmed/Medline, Embase, Scopus, and Cochrane Central Register of Controlled Trials. Two scientists independently examined relevant studies and subsequently extracted relevant data. Furthermore, the studies were assessed for methodological quality and level of evidence. Randomized controlled studies in English were examined, which evaluated conventional AID systems based on their effectiveness and safety. All people suffering from type 1 diabetes were selected as study populations, regardless of age/gender and physical condition. The meta-analysis was performed using the random effects model.

Results

41 randomized controlled studies were included in the meta-analysis. Due to crossover test designs, studies with multiple interventions or comparison groups were included multiple times. Due to this, there was a total number of test subjects of 2.770 (age 28.10 (16.09);

0.46% (0.15) male; $\bar{HbA1c}$ (%) 7.58 (0.62)). *Medtronic MiniMed 780G* TIR: (76,07% (95% KI. 73,11; 79,03); TBR: 2,44% (95% KI. 2,16;2,72) *Medtronic MiniMed 670G*: TIR: 2,77% (95% KI. 69,64; 75,90) TBR: 2,25% ((95% KI. 1,85;2,66) *BetaBionics iLet Bionic Pancreas*: TIR: 65,91% (95% KI. 63,15; 68,68);/ TBR: 1,90% (95% KI. 1,78;2,03) *Tandem Diabetes Care*: TIR: 67,78% (95% KI. 65,69; 69,87); / TBR: 2,03% (95% KI. 1,69;2,38) *CamAPS FX*: TIR: 71,22% (95% KI. 64,96; 77,48/TBR: 3,33% (95% KI. 2,20;4,46); *Diabeloop DLBG1*: TIR: 68,50% (95% KI. 66,18; 70,82)/ TBR: 2,00% (95% KI. 1,41;2,59)

Discussion

According to current knowledge, this is the first systematic review and meta-analysis on this topic. Overall, all systems examined showed a time in the target range >70%, which corresponds to the current requirements of international/national guidelines. The time below target results were also within the recommended 4% limit.

Einleitung

Epidemiologie

Weltweit gilt Diabetes mellitus als eine der wichtigsten chronischen Erkrankungen und betrifft laut Angaben der „International Diabetes Fédération (IDF)“, nach im Jahr 2021 erhobenen Daten, 573 Millionen Personen (9,3% der Erwachsenen zwischen dem 20. und 79. Lebensjahr). In diesem von der IDF herausgegebenen Bericht wird ein weiterer Anstieg der Fallzahlen mit bis zu 700 Millionen (10,9%) im Jahr 2045 prognostiziert. Hierbei ist jedoch die Beachtung der unterschiedlichen Diabetes Formen von enormer Bedeutung. So können 90% der angegebenen Fallzahlen auf eine Typ 2 Diabetes mellitus Erkrankung zurückgeführt werden und nur 5% bis 10% auf die autoimmunbedingte Typ 1 Form. (1)

In Österreich wird laut im Jahr 2017 erhobenen Daten eine Anzahl von ca. 515.000 bis 809.000 an Diabetes erkrankten Personen angegeben. Dies entspricht zwischen sieben und elf Prozent der Gesamtbevölkerung. Diese Daten beinhalten 368.000 bis 515.000 ärztlich diagnostizierte Diabetesfälle sowie angenommene 147.000 bis 294.000 undiagnostizierte Fälle. In der Altersgruppe bis 14 Jahre wird für Österreicher:Innen ein Anteil an Diabetes mellitus erkrankten Personen von etwa 0,1% angenommen (ca.1600 Kinder). (2)

Risikofaktoren

Alter und Geschlecht

Die Diagnose eines Typ 1 Diabetes kann allgemein in jedem Alter gestellt werden, trotz dessen handelt es sich bei der Autoimmunerkrankung um die häufigste chronische Erkrankung des Kindesalters. (3,4) Beobachtet werden kann eine zweigipflige Häufung der Inzidenz in Abhängigkeit zum Alter. Der erste Gipfel ergibt sich dabei zwischen dem vierten und sechsten Lebensjahr, der zweite zu Beginn der Pubertät, ungefähr zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr. In 45% der Fälle wird die Erkrankung noch vor dem 10. Lebensjahr diagnostiziert.(5) In jener Gruppe, umfassend Kinder unter dem 15. Lebensjahr, kann auch die größte Zunahme der Inzidenz in den letzten Jahren beobachtet werden. (6)

In Anbetracht der verfügbaren Studienlage kann kein signifikanter Inzidenzunterschied in Abhängigkeit zum Geschlecht beschrieben werden. (7–9) Dennoch dokumentieren einige Studien eine leicht erhöhte Inzidenz in Zusammenhang mit dem männlichen Geschlecht. (1,5:1,0) (10–13)

Genetik

Das Risiko an T1DM zu erkranken ist bei familiären Vorkommen signifikant erhöht.

So liegt das Lebenszeitrisko für die Allgemeinbevölkerung bei ca. 0,4%. Bei Erkrankung der Mutter zwischen einem bis vier Prozent, des Vaters zwischen drei und acht Prozent und bei Krankheitsmanifestation beider Eltern wird ein Lebenszeitrisko bis zu 30% angegeben. (13–15)

Saisonale Unterschiede

Mehrere Studien beschreiben eine saisonale Abhängigkeit der Inzidenzzahlen. Ein besonderer Anstieg wird diesbezüglich in den Herbst und Wintermonaten beobachtet. Am häufigsten wird die Diagnose im Jänner und am seltensten im Juni gestellt. (16–18)

Geografische Differenzen

Die Inzidenz/Prävalenz von Typ 1 Diabetes ist durch rätselhafte geografische Unterschiede mit diffusem Verteilungsmuster gekennzeichnet. Die höchsten Inzidenzzahlen weisen dabei Finnland (>60 Fälle/100.000/ Jahr) und Sardinien (40 Fälle/100.000/Jahr) auf. Seltener betroffen sind Personen in asiatischen Ländern insbesondere Japan (2.2 Fälle/100.000/Jahr). (19) Ein Zusammenhang zwischen der geografischen Lokalisation eines Landes und dem Vorkommen von Typ 1 Diabetes kann nicht beobachtet werden. Eine aussagekräftige Differenz zwischen benachbarten Ländern wie zum Beispiel zwischen Finnland und Estland, mit nur einem Drittel der Inzidenzzahlen, trotz einer Entfernung von nur 120 Kilometer zwischen beiden Ländern, wird beschrieben. (20)

Diagnostik Diabetes Mellitus

Die Diagnose einer Diabetes mellitus Erkrankung umfasst standardisierte diagnostische Tests. Die in dieser Arbeit dargelegten Methoden und Kriterien spiegeln dabei die übereinstimmenden Empfehlungen der „International diabetes association (International Diabetes Fédération (IDF))“, American Diabetes Association (ADA)“, European Association for the Study of Diabetes (EASD)“ und Welt Gesundheitsorganisation (WHO) wider.

Zunächst gilt es Personen anhand typischer anamnestischer als auch klinischer Beschwerden zu beurteilen und weiter die richtigen diagnostischen Schritte einzuleiten.

Zur Diagnostik eines veränderten Glukosestoffwechsels stehen standardgemäß drei Untersuchungen zur Verfügung. Jene wären die Messung der Nüchternplasmaglukose (NPG), des zwei Stunden Wertes im Rahmen eines oralen Glukose Toleranztests mit 75g Glukose, sowie der laborchemische Parameter Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}). In ihrer diagnostischen Wertigkeit sind die drei genannten Tests derzeit als gleichwertig einzustufen, dennoch gilt als Goldstandard die Ermittlung der Nüchternplasmaglukose. Zu beachten ist jedoch, dass ein auffälliges Ergebnis durch Wiederholung des durchgeführten Tests oder durch Durchführung weiterer

Diagnostik bestätigt werden muss. Eine Verifizierung des Ergebnisses ist bei zusätzlichem Vorliegen klassischer klinischer Symptome sowie einem Spontanblutzuckerwert >200 mg/dL an zwei unterschiedlichen Tagen nicht notwendig. Die durchgeführten Untersuchungen lassen dann eine Zuordnung zu einem physiologischen Glukosestoffwechsel, Prädiabetes oder manifesten Diabetes mellitus zu. (13,21)

Nüchternplasmaglukose (NPG)

Der laborchemische Parameter der NPG sollte nach einer mindestens achtstündigen Fastenperiode aus dem venösen Blut erhoben werden. Werte von <100 mg/dL (5,6 mmol/L) gelten dabei als physiologisch und beschreiben ein euglykämisches Zustandsbild. Als eine „abnormalen Nüchternglukose“ (impaired fasting glucose) ist der Bereich von 100 bis <126 mg/dL (5,55 bis $<7,0$ mmol/L) definiert und sind bezeichnend für das Vorhandensein eines Prädiabetes. Weiters sind Werte ≥ 126 mg/dL (≥ 7 mmol/L) einem manifesten Diabetes mellitus zuzuordnen. Allerdings ist eine abnormal erhöhte Nüchternglukosekonzentration international uneinheitlich definiert. So legt die ADA den Glukosegrenzwert auf ≤ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) fest, während die IDF als auch WHO den Grenzwert bei ≤ 110 mg/dL ansetzt. Wichtig ist dabei jedoch zu beachten, dass eine Nüchternplasmaglukose ≤ 126 mg/dL (≤ 7 mmol/L) eine manifeste Diabetes mellitus Erkrankung nicht ausschließt. (21–23)

Oraler Glukose Toleranztest (OGTT)

Der orale Glukose Toleranztest wird bei Personen empfohlen, bei welchen der Verdacht auf das Vorliegen eines DM aufgrund der Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe gestellt wird. Beispiele für Risikopopulationen sind Menschen mit einem BMI >25 kg/m², einer positiven Familienanamnese sowie Ethnien mit erhöhtem Risiko. Weiters ältere Menschen mit auffälliger Nüchternglukose. Ein routinemäßiges Screening aufgrund des Alters wird nicht empfohlen. Darüber hinaus ist der OGTT eine der empfohlenen Untersuchungen im Rahmen der Mutter-Kind Pass Untersuchung und ist für den Zeitraum zwischen der 24.-28. Schwangerschaftswoche zur Detektion eines Gestationsdiabetes indiziert. Ablauf: Empfohlen wird vor der Durchführung der Untersuchung, für zumindest drei Tage, auf eine kohlenhydratreiche Ernährung (≥ 150 g/Tag) zu achten. Weiters sollte die Untersuchung nüchtern erfolgen, mit einer Fastenperiode von zehn bis sechzehn Stunden. Im Rahmen des Tests wird die Blutglukose zwei Stunden nach Konsum einer standardisierten Glukoselösung gemessen. Diese beinhaltet 75g Glukose gelöst in 300ml Wasser. Interpretation: Durch die Durchführung eines OGTT kann eine gestörte Glukose-Toleranz,

trotz unauffälliger Nüchtern-Blutzucker aufgezeigt werden. Ein zwei Stunden Wert <140 mg/dl ($7,8$ mmol/L) gilt dabei als physiologisch. Blutzuckerwerte zwischen 140 bis 200 mg/dL ($7,8$ bis $11,1$ mmol/L) werden dem prädiabetischen Bereich zugeordnet. Eine manifeste Diabetes mellitus Erkrankung liegt bei Werten ≥ 200 mg/dL ($11,1$ mmol/L) vor.(21–23)

Hämoglobin A1c (HbA1c)

Hämoglobin fungiert als ein Transportprotein der Erythrozyten. Physiologisch wird das Hämoglobinmolekül bei Erwachsenen aus zwei Alpha- und zwei Beta-Globinketten gebildet (HbA). Hämoglobin A1c ist ein weiterer Bestandteil des Hämoglobins und entsteht durch posttranslationale Modifikation von HbA durch eine nicht enzymatische Bindung von Glukose an Hämoglobin. (24–26) Verwendung findet dieser Bestandteil des Hämoglobins zur Diagnostik, aber vor allem in der Verlaufskontrolle eines Diabetes mellitus, indem der Anteil von HbA1c im Blut bemessen wird. Dabei gilt, je höher der durchschnittliche Glukosespiegel ist, desto mehr Hämoglobinmoleküle werden posttranslational glykeliert. Diese Modifikation des Hämoglobins findet dabei, je nach durchschnittlichen Blutzuckerwerten, kontinuierlich über die Lebensdauer von Erythrozyten (≈ 120 Tage) statt. Aufgrund dessen bildet der HbA1c-Wert den durchschnittlichen Blutzuckerwert der drei letzten Monate ab. Als physiologisch gelten dabei Werte $<5,7\%$ (<39 mmol/mol). Werte zwischen $5,7\%$ bis $6,4\%$ (39 bis 48 mmol/mol) werden einem prädiabetischen Bereich zugeordnet. Kennzeichnend für eine manifeste Diabetes mellitus Erkrankung sind Werte $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol).(21,27) Eine allgemeine Empfehlung zur Verwendung eines einzelnen HbA1c Wertes für die Diabetes Diagnose besteht nicht. So empfiehlt zum Beispiel die „Deutsche Diabetes Gesellschaft“ (DDG) die Verwendung eines einzelnen Wertes, aufgrund der Beeinflussbarkeit durch unterschiedliche Faktoren nicht zur Diagnostik. Auch wenn bei pathologischen Werten in der Regel eine Störung des Glukosehaushaltes vorliegt, ist der Ausschluss eines Diabetes bei normalen HbA1c Werten nicht sicher möglich. (28,29) Ein Grund hierfür ist, wie bereits erwähnt, dass der HbA1c eine Messung des durchschnittlichen Blutzuckerspiegels der letzten drei Monate ist, aber die Bereiche des durchschnittlichen Blutzuckers überlappen für die verschiedenen HbA1c-Werte. Als Beispiel kann eine Person mit einer durchschnittlichen Blutglukose von 185 mg/dL einen HbA1c-Wert von 7% aufweisen, während andere mit einem Durchschnitt von 150 mg/dL einen höheren Wert von 8% haben können. Weiters können erniedrigte HbA1c-Werte durch häufiges Auftreten von

Hypoglykämien gerechtfertigt sein, oder Ergebnis von großen Glukoseschwankungen sein.(30,31)

Hämoglobin A1c (%)	Angenommene Glukose im Durchschnitt (mg/dL)
5	100
6	125
7	150 (120-185)
8	180 (150-220)
9	210

Tabelle 1: Korrespondierende HbA1c Werte in % mit der angenommenen durchschnittlichen Blutglukose (mg/dl)

Ein weiterer Faktor, der zur Verfälschung des Wertes führen kann ist, wenn die durchschnittliche Lebensdauer von Erythrozyten von circa 120 Tagen verändert ist. So kann ein großer Blutverlust, die Transfusion von Blutkonserven, eine Anämie, maligne Erkrankungen oder auch Hämoglobinopathien den HbA1c Wert verfälschen.(32) Darüber hinaus haben epidemiologische Faktoren einen Einfluss auf den Wert. So werden bei Personen afroamerikanischer Herkunft tendenziell höhere HbA1c Werte, bei gleichen durchschnittlichen Blutzuckerspiegeln, festgestellt.(33) Weiters hat das Alter einen Einfluss auf den „Langzeitblutzucker“. So steigt der HbA1c-Wert bei Menschen ohne Diabetes mit fortgeschrittenem Alter an. Dieser Anstieg kann in absoluten Zahlen 0,4 bis 0,7% (4 bis 8 mmol/mol) betragen. Diesbezüglich ist die Verwendung des HbA1c Wertes als diagnostisches Mittel, insbesondere im Bereich von 7% (<53 mmol/mol) bei Personen ab 60 Jahren eingeschränkt.(34)

Aus den oben genannten Gründen wird der HbA1c-Wert nicht als Goldstandard zur Diagnostik eines Diabetes mellitus angegeben.

C-Peptid

Das C-Peptid wird als wichtiger diagnostischer Parameter, zur Quantifizierung der β -Zell Funktion und damit der endogenen Insulinsekretion, geführt.(21,29) Physiologisch handelt es sich bei dem Peptid um ein Abspaltprodukt des Vorläuferhormons von Insulin (Präproinsulin \rightarrow Proinsulin \rightarrow Insulin). Diesbezüglich wird das C-Peptid zu gleichen Mengen wie Insulin aus den β -Zellen des Pankreas sezerniert. (24) Anwendung findet der laborchemische Parameter vor allem in der Differenzierung zwischen

einem Insulinmangeldiabetes (C-Peptid niedrig) und einem Diabetes Typ 2 mit erhöhter Insulinresistenz der Zellen (C-Peptid normal bis hoch). Weiters findet das Peptid Verwendung, um die passende exogene Insulindosierung zu finden. (29,35) Die direkte Quantifizierung des Insulinspiegels im Blut ist aufgrund der verminderten Halbwertszeit von drei bis fünf Minuten, im Vergleich zu jener des C-Peptids mit 20 bis 30 Minuten nicht sinnvoll. Außerdem würde eine exogene Insulintherapie die erhobenen Werte bei einer direkten Insulinbestimmung entsprechend verfälschen. Bei der Kontrolle des C-Peptids muss jedoch die Nierenfunktion beachtet werden, da eine Erniedrigung dieser zu falsch hohen Werten führen könnte. Zur laborchemischen Bestimmung des C-Peptids stehen unterschiedliche Testverfahren zur Verfügung. So kann dieses einerseits im Rahmen einer nüchtern, aber auch „spontanen“ Blutabnahme erfolgen. Weiters kann es über die C-Peptid:Kreatinin Ratio aus dem Urin bestimmt werden. Die größte diagnostische Wertigkeit wird mittels einem „mixed-meal-tolerance-test“ (MMTT) erreicht.(35,36) Weiters findet der Parameter Anwendung zur Evaluierung der Notwendigkeit einer Insulintherapie bei Patient:Innen mit Typ 2 Diabetes. Diesbezüglich empfiehlt Fritsche et.al die Berechnung der sogenannten „C-Peptid zu Glukose Ratio“ (37) Diese zeigte jedoch im Vergleich zu bereits etablierten Methoden wie dem HOMA-2b Index oder auch der kontinuierlichen Kontrolle des HbA1c-Wertes eine geringere prognostische Aussagekraft, kann aber aufgrund der Einfachheit der Berechnung eine Orientierung für die Einleitung einer Insulintherapie sein. (38)

Autoantikörper

Als eine Autoimmunerkrankung, ist ein Kennzeichen des Typ 1 Diabetes das Vorkommen von einem oder mehreren Autoantikörpern. Das Vorhandensein von Antikörpern kann dabei schon vor Manifestation der Erkrankung beobachtet werden. Dabei geht die Anzahl an unterschiedlichen Autoantikörpern mit dem Risiko der Erkrankung einher. Das höchste Risiko besteht dabei, beim Vorhandensein von mehr als zwei unterschiedlichen Antikörpern. Der erste Gipfel des Nachweises von Autoantikörpern ist im Alter von 9 Monaten bis 2 Jahren beschrieben. Eine Serokonversion im Alter von drei bis sechs Monaten wurde bisher, auch bei Kindern von Eltern mit Typ 1 Diabetes noch nicht beobachtet. Die Diagnostik von spezifischen Inselzell-Autoantikörpern ist für die Unterscheidung unterschiedlicher Diabetes Typen hilfreich. Eine allgemeine Diagnostik wird in der Praxis jedoch nicht empfohlen. Das Vorliegen von Diabetes spezifischen Antikörpern kann dabei als Erststadium in der Entwicklung eines autoimmunbedingten Diabetes betrachtet werden, ohne

dass Symptome bzw. metabolische Veränderungen vorliegen. Folgende Antikörper sind derzeit zur Bestimmung im Rahmen der Diagnostik geeignet: (39–42)

- Inselzell-Antikörper (ICA-AK)
- Antikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der Beta-Zellen (GAD65-AK):
Das Enzym Glutamatdecarboxylase katalysiert die Decarboxylierung von Glutamat zu γ -Aminobuttersäure(GABA)- welcher ein wichtiger inhibitorisch fungierender Neurotransmitter ist. Das Enzym kommt dabei in den Neuronen des zentralen Nervensystems und den β -Zellen des Pankreas vor. Das Enzym kommt dabei in zwei Isoformen vor – GAD 65 und GAD 67 wobei nur GAD 65 von den Insulin sezernierenden β -Zellen des Pankreas exprimiert werden. Antikörper gegen die GAD 65 Isoform werden dabei bei 70-80% der neu diagnostizierten Typ 1 Diabetesfällen beobachtet. Aufgrund der langen Detektierbarkeit der Antikörper, dem häufigen Vorkommen bei Menschen mit DM-1 und der Korrelation mit Plasma C-Peptid Spiegeln wird der GAD-65 Antikörper für die Vorhersage und Kontrolle der β -Zell Funktion und damit einhergehenden Insulinausschüttung verwendet.
- Insulinautoantikörper
- Antikörper gegen den Zink-Transporter der Beta-Zellen (ZnT8-AK)
- Antikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2-AK)

Therapie des T1DM

Typ 1 Diabetes mellitus gilt auch heute noch als eine unheilbare chronische Erkrankung deren Ausbruch und auch Progredienz unvermeidbar ist. Die Therapie der Erkrankung setzt sich aus unterschiedlichen Komponenten zusammen und umfasst folgende Teilbereiche: Medikamentöse Therapie, Glukoseselbstmanagement, diätologisches Management sowie psychosoziale Betreuung. Ziele der Therapie sind die Lebensqualität von Betroffenen zu erhalten sowie Kurz- als auch Langzeitkomplikationen zu vermeiden, beziehungsweise deren Risiko zu minimieren. (29,43)

Therapieziele

Folgende Ziele wurden von der American Diabetes Association in den jährlich neu veröffentlichten Leitlinien festgelegt: (43)

Blutglukose

Der allgemein empfohlene glykämische Zielbereich für Menschen mit DM liegt zwischen 70 und 180 mg/dL (3,9-10,0 mmol/L). In eben diesem sollten erkrankte Personen eine Zeit von >70% am Tag verbringen. Dies entspricht einer Zeit von 16h und 48 Minuten. Dysglykämien in Form von hypoglykämischen (<70 mg/dL (3,9 mmol/L)) und hyperglykämischen (>180 mg/dL (10 mmol/L)) Entgleisungen sollten dabei möglichst minimiert werden (TBR1 <4%; TAR1 <25%). Hypoglykämien der Stufe 2 (<54 mg/dL (3 mmol/L)) und Hyperglykämien der Stufe 2 (>250 mg/dL (13,9 mmol/L)) sollten aufgrund der Gefahr von akuten Komplikationen möglichst vermieden werden (TBR2 <1%; TAR 2 <5%). (44) Um den empfohlenen Langzeitblutzuckerwert HbA1c <7% zu erreichen sind ein Nüchternblutzuckerwert von 144 mg/dL, 140 mg/dL vor Mahlzeiten und 154 mg/dL vor der Nachtruhe empfohlen. (45)

HbA1c

Trotz eines, durch konsensuelle Leitlinien, empfohlenen HbA1c-Wertes ist die Wahl des Zielwertes individuell anzupassen und sollte so festgelegt werden, dass ein Kompromiss zwischen dem Risiko für Hypo- und Hyperglykämien, dem erwartbaren Nutzen der Risikoreduktion von Akut-/Langzeitkomplikationen sowie den Möglichkeiten der Patient:Innen zur Therapieadhärenz gefunden wird. Weiters sind etwaige Komorbiditäten, das Alter der betroffenen Person und darüber hinaus die Erkrankungsdauer zu berücksichtigen. (23) Der Ziel HbA1c- Wert liegt nach den neuesten Leitlinien der ADA für erwachsene, nicht schwangere Personen mit Typ-1 Diabetes Mellitus bei $\leq 7\%$ (53 mmol/mol), sofern keine signifikanten Hypoglykämien vorliegen. Je nach Beurteilung der betreuenden Ärztin/ des betreuenden Arztes sowie der Möglichkeiten der Patientin/ des Patienten sind niedrigere HbA1c-Wert akzeptabel oder sogar von Vorteil zur Vermeidung von Langzeitkomplikationen, falls diese sicher, ohne dem Auftreten von schweren Hypoglykämien oder anderen dysglykämischen Ereignissen erreicht werden können.(43,46)

Ein HbA1c -Wert von <8,5% (69 mmol/mol) sollte bei Menschen mit DM-1 angestrebt werden, wenn die Therapiesicherheit nicht gegeben ist und gehäuft schwere Hypoglykämien auftreten oder durch das Vorliegen von Komorbiditäten oder erhöhtem Alter die Lebenserwartung herabgesetzt ist. (23,43)

Interstitiell gemessene Glukose

CGM/isCGM-Geräte erfassen die interstitielle Glukosekonzentration, abhängig vom verwendeten System, durchschnittlich alle fünf Minuten. Eine Vielzahl von Studien, als auch entsprechende Leitlinien, bestätigen eine Korrelation der interstitiell gemessenen Glukosewerte mit jenen der Blutglukose. Aufgrund dessen gewinnen die durch den Sensor erfassten Daten immer mehr an Bedeutung zur Therapieevaluierung. Zur Beurteilung wird neben weiteren Parametern (siehe Tabelle 02) vor allem die sogenannte Zeit im Zielbereich (Time in Range; TIR) beurteilt. Glukosesensoren erstellen dabei eine Zusammenfassung aller erhobenen Messwerte und ordnen diese den unterschiedlichen glykämischen Bereichen zu.(44,47)

Erfasste Daten	Interpretation	Ziel
Anzahl der Tage an denen das CGM-Gerät getragen wurde		Eine Tragedauer von 14 Tagen wird zur Beurteilung empfohlen
Aktiver Zustand des CGM-Geräts (%)		Mind. 70% der Daten sollten in einem Zeitraum von 14 Tagen erfasst werden
Durchschnittliche Glukose (Mean Glucose)	Durchschnittlicher Glukosewert aller erfassten Daten	Keine standardisierten Empfehlungen
Glykämische Variabilität (Glycemic variability (%CV))	Streuung aller erfassten Daten	<36%
„Glukose Management Indikator“ (GMI)	Wert zur Bestimmung der glykämischen Kontrolle. Mit Hilfe einer Formel wird dabei aus den durchschnittlichen Messwerten ein Äquivalent für den HbA1c-Wert errechnet	Keine standardisierten Empfehlungen
Zeit über dem Zielbereich 2: % der erfassten Daten und Zeit >250 mg/dL (>13,9 mmol/L)	Hyperglykämie Stufe 2	<1%
Zeit über dem Zielbereich 1: % der erfassten Daten und Zeit 181-250 mg/dL (10,1-13,9 mmol/L)	Hyperglykämie Stufe 1	<25%

Zeit im Zielbereich: % der erfassten Daten und Zeit 70-180 mg/dL (3,9-10,0 mmol/L)	Euglykämie	>70%
Zeit unter dem Zielbereich 1: % der erfassten Daten und Zeit 54-69 mg/dL (3,0-3,8 mmol/L)	Hypoglykämie Stufe 1	<4%
Zeit unter dem Zielbereich 2: % der erfassten Daten und Zeit <54 mg/dL (<3,0 mmol/L)	Hypoglykämie Stufe 2	<1%

Tabelle 2: Beurteilung von CGM-Daten

Insulintherapie

Aufgrund der autoimmunbedingten Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas sind Menschen mit Typ 1 Diabetes ein Leben lang auf eine exogen zugeführte, subkutan administrierte Insulintherapie angewiesen. Durch Verwendung von Insulinen mit unterschiedlicher Pharmakokinetik und Dynamik wird das Ziel der Therapie, die Physiologie der Blutzuckerkontrolle möglichst gut nachzuahmen, verfolgt. (29,46,48)

Insulinarten

Insulin	Wirkung	Einsatzmöglichkeiten	Besonderheiten
Schnell- und kurz-wirksame Insulinanaloga („Bolus-Insuline“) z.B Insulin Lispro, Aspart, Glulisin	Beginn: 5-15min Maximum: 1h Dauer:2-3h	Intensivierte konventionelle Insulintherapie: zu den Mahlzeiten	Kein Spritz-Ess-Abstand notwendig Rasche Resorption aufgrund sofortigen Zerfalls in einzelne Insulinmoleküle
Normalinsulin (Altinsulin)	Beginn: 15-30 min Maximum: 1-3h	„Standardinsulin“: Akute Verwendung zur Senkung des BZ. Konventionelle Insulintherapie als Mischinsulin in Komb. Mit NPH-Insulin	Spritz-Ess-Abstand notwendig: 15-30min

	Dauer: 5-8h	Intensivierte konventionelle Insulintherapie: zu den Mahlzeiten	Intravenöse Therapie möglich (einziges Insulin)
Verzögerungsinsuline und langwirksame Insulinanaloga			
NPH-Insuline	Beginn: 45-90min	Konventionelle Insulintherapie (als Mischinsulin)	Suspension aus gut löslichem Normalinsulin und schwer löslichem Protamin
	Maximum: 4-10h	Bei therapierefraktärem T2DM als supportives Basalinsulin	Spritz-Ess-Abstand notwendig: 30-60min Kristalline Suspension
	Dauer: 10-20h		
Insulin Glargin	Beginn: 2-4h	Intensivierte konventionelle Insulintherapie: Basalinsulin	Insulinanaloga
	Maximum: flache Wirkkurve mit langem Plateau	Bei therapierefraktärem T2DM als supportives Basalinsulin	Gleichmäßigeres Wirkungsprofil und längere Wirkdauer als NPH-Insuline aufgrund unterschiedlicher Mechanismen:
Insulin Detemir	Dauer: ca. 24h		<ul style="list-style-type: none"> • Glargin: Bildung von langsam löslichen Präzipitaten an der Injektionsstelle • Detemir: Bindung an Serumalbumin
Insulin Degludec	Dauer: ca. 48h	Intensivierte konventionelle Insulintherapie: Als Basalinsulin	Bildung langsam löslicher Multihexamere

Kombinationsinsuline	<ul style="list-style-type: none"> • Biphasische Wirkung • Kurzfristig wie Normalinsulin • Langfristig wie ein NPH-Insulin 	Konventionelle Insulintherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Enthalten Normalinsulin und NPH-Insulin in einem definierten prozentualen Mischverhältnis
Gemeinsame Nebenwirkungen	Hypoglykämien Gewichtszunahme Lipodystrophie an der Injektionsstelle		

(49)

Tabelle 3: Übersicht derzeit verfügbare Insuline (49)

Therapieschemata

Intensivierte Insulintherapie (Basis-Bolus Therapie)

Die intensivierte Insulintherapie bildet die heutige Standardtherapieform. Das Basalinsulin deckt dabei, als langwirksames oder mittellangwirksames Präparat, den physiologischen basalen Insulinbedarf ab und muss ein bis zweimal täglich verabreicht werden. (48) Physiologisch erfolgt diesbezüglich eine pulsatile Abgabe von Insulin aus den β -Zellen des Pankreas alle 15 bis 20 Minuten und beträgt beim Erwachsenen ungefähr eine internationale Einheit (IE) pro Stunde. (24,50) Diese pulsatile Abgabe wird durch exogene Zufuhr eines langwirksamen Insulins, welches eine flache Wirkkurve kennzeichnet, versucht zu imitieren. Ein kurz beziehungsweise sehr kurz wirksames Insulin fungiert als sogenanntes Bolusinsulin und wird mahlzeitenabhängig als auch zur Korrektur von erhöhten Blutzuckerspiegeln verabreicht. (23,48) Dies soll die physiologische stimulierte Insulinfreisetzung imitieren. β -Zellen setzen dabei physiologisch, als Reaktion auf einen erhöhten Blutzuckerspiegel aber auch getriggert von Aminosäuren sowie diversen gastrointestinalen Hormonen Insulin frei. Beeinflusst wird die Insulinausschüttung durch die Zusammensetzung der aufgenommenen Nährstoffe. Während eine kohlenhydratreiche Mahlzeit zu einem höheren Anstieg der Blutzucker- und damit auch der Insulinkonzentration im Blut führt, löst eine proteinreiche Speise

einen flacheren und niedrigeren Konzentrationsanstieg aus.(24) Die Dosis des exogen zugeführten kurzzeitigen Bolusinsulins ist dabei abhängig vom Blutzucker vor Konsum der Mahlzeit, der Kohlenhydratmenge, geplanter körperlicher Aktivität und dem Glukosetrend (falls verfügbar). Die Kohlenhydratmenge wird von Personen mit DM über die sogenannte Broteinheit (BE) berechnet. Eine Broteinheit entspricht dabei dem Konsum von 12 Gramm an Kohlenhydraten und hebt den Blutzuckerspiegel um etwa 30-60 mg/dL. Wird das Bolusinsulin zur Korrektur von erhöhten Blutzuckerwerten verwendet, senkt eine internationale Einheit (IU), abhängig von der jeweiligen Sensibilität gegenüber Insulin, die Blutglukose um etwa 30-50 mg/dL. Weiters muss bei der Injektion des kurzwirksamen Insulins auf einen möglichen „Spritz-Ess-Abstand“ geachtet werden. Dieser beträgt bei der Verwendung von Normalinsulin ungefähr 10-15 Minuten. Bei sehr schnell wirksamen Insulinen (Insulin Aspart, Lispro, etc.) ist kein Spritz-Ess-Abstand mehr notwendig. (23,48,51)

Konventionelle Insulintherapie

Die sogenannte konventionelle Insulintherapie wird heute aufgrund eines schlechteren Therapieerfolges nicht mehr als Standard-Therapieschema empfohlen. Es findet hauptsächlich Anwendung bei Patient:Innen mit einer niedrigen Therapieadhärenz oder anderweitigen Einschränkungen, zum Beispiel kognitive Beeinträchtigungen, hohes Alter oder eine ausgeprägte Pflegebedürftigkeit, welche eine intensivierete Insulintherapie nicht zulassen. Bei der konventionellen Insulintherapie wird zumeist zweimal täglich Mischinsulin (Mischung aus Normal und NPH-Insulin) injiziert. Die Dosierung von diesem basiert dabei auf einem festen Ernährungsplan, mit vorgegebener Größe und Zusammensetzung der Mahlzeit. (23,52)

Verabreichungsformen

Derzeit stehen zwei unterschiedliche Verabreichungsformen zur Administration von exogem Insulin im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie zur Verfügung.

- Multiple subkutane Insulininjektionen (Multiple daily injection (MDI)): Bei dieser Form der intensivierten Insulintherapie wird ein bis zweimal täglich ein langwirksames Basalinsulin injiziert, um den physiologischen Grundbedarf des Körpers an Insulin abzudecken. Zusätzlich wird mahlzeitenabhängig oder zur Korrektur von hyperglykämischen Entgleisungen ein (Ultra-) Kurzzeitinsulin verabreicht. Das Insulin wird dabei am häufigsten mittels Insulinpen appliziert. Ebenfalls zur

Verfügung stehen sogenannte Insulin-Pen-Patronen und mit Insulin gefüllte Durchstechflaschen, welche jedoch deutlich aufwändiger in der Anwendung sind. Injiziert wird das Insulin in weiter Folge in den Bauch, das obere Drittel des anterior-lateralen Bereichs beider Oberschenkel, den posterior-lateralen Bereich beider Gesäßhälften und Flanken sowie das mittlere Drittel des posterioren Bereichs beider Oberarme. Beachtet werden muss die Injektionsstelle regelmäßig zu ändern, da das exogen zugeführte Insulin ansonsten zu lokalen Gewebsreaktionen wie einer Lipoatrophie führen kann.(23,48,52)

- Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (Continuous subcutaneous insulin infusion(CSII)):

Die CSII-Therapie funktioniert über eine Insulinpumpe. Diese gibt kontinuierlich über einen Katheter durch eine subkutan gelegene Injektionsnadel ein kurzwirksames/ultrakurzwirksames Insulin in das Gewebe ab. Die Abgabe des schnellwirksamen Insulins als Pendant zum MDI Basalinsulin erfolgt dabei kontinuierlich über eine zuvor definierte Basalrate. Zusätzlich müssen mahlzeitenabhängig höhere Dosen des kurzwirksamen Insulins in Form eines Bolus abgegeben werden. Diese „Bolusfunktion“ kann ebenfalls zur Korrektur erhöhter Blutzuckerwerte verwendet werden. (23,48,52,53)

Blutzuckerüberwachung

Blutglukose

Der allgemeine Begriff der Blutglukose spiegelt grundsätzlich die Konzentration der Glukose im Blutplasma wider. Traditionell wurde die Blutglukose aus dem Vollblut bestimmt, heutzutage ist es internationaler Standard den Wert aus dem Blutplasma zu bestimmen. Dies ist insofern wichtig, da die Erythrozyten nach der durchgeführten Blutabnahme eventuell mit der Metabolisierung von Glukose in Form der Glykolyse fortfahren und so falsch niedrige Werte gemessen werden könnten. Vollblutproben werden weiters durch die Konzentration von Proteinen (hauptsächlich Hämoglobin) in der Probe beeinflusst und sind aufgrund der genannten Gründe 12-15% niedriger als die Plasmaglukose. Die Blutzuckerbestimmung erfolgt dabei zumeist aus dem venösen oder kapillären System. Wobei hier zwischen privat durchgeführten „Heimmessungen“ und der laborchemischen Blutglukosebestimmung zum Beispiel im Krankenhaus differenziert werden muss. Zur Selbstkontrolle wird kapilläres Blut, zumeist mittels Stechhilfe aus einer Fingerbeere,

gewonnen. Im Krankenhaus findet die Abnahme oftmals aus dem venösen System statt und wird in Kombination mit anderen Werten laborchemisch untersucht. Angegeben wird der Glukosegehalt im Blut in der SI (Systeme International) Einheit Millimol/Liter (mmol/L) oder der traditionell verwendeten Einheit Milligramm/Deziliter (mg/dL). Um von mmol/L auf mg/dL umzurechnen, muss der Wert mit 18 multipliziert werden. Die venös gemessenen Blutglukosewerte sind, im nüchternen Zustand, normalerweise ähnlich den arteriell oder kapillär gemessenen Werten. Postprandial ist die venös gemessene Blutglukose um bis 10% niedriger als arteriell erhobene Werte. (54)

Blutzuckerselbstmessung (Self Monitoring of Blood Glucose)

Die Blutzuckerselbstmessung aus dem kapillären Blut spielt auch heute noch eine wichtige Rolle im Diabetesmanagement und ist die am weitesten verbreitete Methode der Blutzuckerüberwachung. Durchgeführt wird diese durch Benutzung einer geeigneten Stechhilfe, die durch eine limitierte Eindringtiefe eine möglichst schmerzarme Entnahme gewährleisten soll. Gewonnen wird das kapilläre Blut zumeist aus der Fingerbeere. Nach Durchführung der Punktion wird der erhaltene Blutstropfen auf einen Teststreifen aufgetragen, welcher zuvor mit einem geeigneten Messgerät verbunden werden muss. Kapilläre Blutzuckertestungen sollten dabei sechs bis zehnmal täglich durchgeführt werden, auch wenn diese Zahl als äußerst individuell angesehen werden muss. Dabei korrelieren häufige Blutzuckerkontrollen mit einem verbesserten HbA1c Wert und dem verminderten Auftreten von Dysglykämien.(46,55–57) Mögliche Fehlerquellen bilden dabei eine Verunreinigung der Probe oder des Teststreifens. Weiters kann der Hämatokrit-Wert Einfluss auf das Messergebnis haben. So werden bei einem exsikkotischen Zustandsbild, aufgrund des verringerten Plasmaanteils, falsch niedrige Blutzuckerwerte angezeigt. Weiters belegten mehrere Studien eine höhere Messungenauigkeit im hypoglykämischen Bereich. Weitere Nachteile der Blutzuckerselbstmessung sind einerseits die Abbildung von Momentaufnahmen, mit der Gefahr glykämische Entgleisungen undetektiert zu lassen und weiters lässt sich nur eine eingeschränkte Aussage über die Blutzuckerdynamik treffen. (22,23)

Kontinuierliche Glukose Messung (Continuous Glucose Monitoring (CGM))

CGM-Sensoren ermitteln den Blutzuckerspiegel durch Messung des interstitiellen Glukosegehalts. Dieser erfasste Wert wird dann mittels unterschiedlicher Algorithmen dem tatsächlichen Blutzuckerwert angenähert und korreliert grundsätzlich sehr gut mit den im

Blutplasma erfassten Werten. Kommerziell verwendete aktuelle CGM-Systeme bestehen in der Regel aus kleinen Flex-Sensoren, welche ca. fünf Millimeter unter die Haut eingeführt werden und abhängig vom Sensor alle paar Minuten die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit messen. Der Sensor sendet die erfassten Daten drahtlos an einen Monitor oder das Smartphone und gibt Informationen über den derzeitigen Glukosewert als auch eine Tendenz über die Entwicklung des Blutzuckerspiegels in Form von Trendpfeilen. Mithilfe dieser können sowohl Glukosedynamik und -Variabilität als auch die Entwicklung des Blutzuckers in bestimmte Richtungen angegeben werden. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die Benutzerin/den Benutzer über Hyper- und Hypoglykämien in Form eines akustischen Warnsignals zu informieren. (47)

Vorteile von kontinuierlichem Blutglukosemonitoring

Eine Vielzahl von randomisiert kontrollierten Studien wurden zur Überprüfung des Einflusses von rtCGM oder isCGM Geräten auf den Therapieerfolg bei Menschen mit DM durchgeführt. Die Ergebnisse waren dabei, in Bezug auf Reduktion des HbA1c-Wertes sowie der Vermeidung von Hypoglykämien, äußerst vielversprechend. Der Großteil der Studien wurde dabei mit erwachsenen Personen mit DM-1 unter Verwendung einer Insulinpumpe oder MDI durchgeführt. Die positiven Ergebnisse waren dabei in allen Altersgruppen zu beobachten. Durchgeführte Studien mit Kindern zeigten ähnlich positive Ergebnisse mit einer verminderten Anzahl an Hypoglykämien sowie in weiterer Folge auch eine Unterstützung der Eltern im Umgang als auch Management mit der Erkrankung. Weiters war auch eine positive Auswirkung mit gestörter Hypoglykämiewahrnehmung ersichtlich. (58–60) Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Verwendung eines CGM-Sensors, ohne regelmäßige Blutzuckerselbstmessung bei Menschen mit DM-1, mit gut eingestelltem Blutzuckermanagement, ohne hohes Risiko für schwere Hypoglykämien, sicher ist. So wurde zum Beispiel die Verwendung des „Dexcom G5 Mobile Continuous Glucose Monitoring System“ laut der U.S. Food and Drug Administration (FDA) als vollständiger Ersatz für die kapilläre Blutzuckerselbstbestimmung, und somit auch zur Ableitung von Therapieentscheidungen, zugelassen.(61,62) In der prospektiv randomisiert durchgeführten DIAMOND Studie (Multiple Daily Injections and Continuous Glucose Monitoring in Diabetes) mit dem Ziel, die Auswirkungen der Verwendung eines CGM-Geräts im Vergleich mit SMBG zu untersuchen, konnte gezeigt werden, dass neben der Reduktion des HbA1c auch eine signifikante Verbesserung im Diabetes-spezifischen „Quality of Life“ Index erreicht wird. Dieser umfasst zum Beispiel den

sogenannten Diabetes Distress Score, welcher sämtliche Sorgen, Bedenken aber auch Ängste, welche mit der Erkrankung einhergehen, berücksichtigt, aber auch den Begriff der „hypoglycemic confidence“- dieser wiederum beschreibt die Sicherheit einer Person, adäquat mit Hypoglykämien umzugehen. Ein Einfluss auf den allgemeinen „Quality of Life Index (QOL)“ wurde nicht beobachtet (63,64)

Blutglukose VS. interstitiell gemessener Glukose

Während das im venösen/arteriellen und kapillären Gefäßsystem fließende Blut als Transportträger für alle mögliche Blutbestandteile, unter anderem auch Glukose dient, arbeitet die interstitielle Flüssigkeit vielmehr als Verbindungsglied zwischen Gefäßsystem und dem Gewebe/den Zellen und transportiert durch Diffusion die benötigten Blutbestandteile in eben diese. Aufgrund dessen, repräsentiert der „Blutzucker“ die Gesamtmenge an für den Körper zur Verfügung stehender Glukose. Die Glukosekonzentrationen in der interstitiellen Flüssigkeit stehen dabei viel mehr in Abhängigkeit von lokalen Gegebenheiten. So zum Beispiel, wie viel Glukose aus dem Vollblut in das Interstitium diffundiert und von der metabolischen Aktivität des umgebenden Gewebes. Das bedeutet, es handelt sich grundsätzlich um zwei unterschiedliche Messkompartimente. Interstitielle Glukose wird dabei von den Sensoren in einem relativ kleinen Kompartiment erfasst, welches durch eine geringe und vor allem träge Variabilität gekennzeichnet ist, während sich die Blutglukose um einiges dynamischer verhält. Einen signifikanten Einfluss auf die Sensorleistung hat dabei vor allem die sogenannte Änderungsrate der Glukose (Rate of change). Eine Vielzahl an Studien verglich dabei die Auswirkung dieser physiologischen Unterschiede auf die Messgenauigkeit der Sensoren. So zeigt eine rezent publizierte Studie von Moser et.al. mit 311 Studienteilnehmer:Innen sowie 15.837 gepaarten isCGM/Blutglukosewerten einen gesamten MedARD von 12,7% (5,9-23,5) für den isCGM Sensor Libre 1. Dabei zeigte sich weiters eine signifikante Abhängigkeit der Messgenauigkeit des Sensors abhängig von der Änderungsrate der Glukose. So wurde eine absolute Differenz von -22 mg/dL (-1,2 mmol/L) beobachtet, wenn Glukosewerte sehr schnell anstiegen. Dies, zum Beispiel nach Aufnahme einer kohlenhydratreichen Mahlzeit. Weiters wurde bei sehr schnell abfallenden Glukosewerten eine absolute Differenz von Sensor zu Glukosewerten von -32 mg/dL (1,8mmol/L) beobachtet. Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass interstitiell gemessene Glukosewerte gut mit Blutglukosewerten korrelieren, jedoch die Änderungsrate der Glukose einen signifikanten Einfluss auf die Leistung des Sensors hat. (65,66)

Kriterien zur Beurteilung von (is)CGM-Geräten

Aufgrund der Erfassung des Glukosegehalts in zwei unterschiedlichen Kompartimenten (Blut vs. Interstitium) variieren die erhobenen Werte entsprechend. Diesbezüglich gibt es unterschiedliche Beurteilungsmöglichkeiten, um die Messgenauigkeit bzw. die Fähigkeit eines CGM-Sensors und seines verwendeten Algorithmus, interstitiell erfasste Werte an den tatsächlichen Blutzuckerwert anzugleichen, zu bewerten. Im Allgemeinen ist in den letzten Jahren, seit der Einführung von CGM-Geräten, eine Verbesserung der Messqualität ersichtlich.

Ungenauere Messwerte führen in weiterer Folge zu suboptimalen Therapieentscheidungen, wie der Verabreichung einer zu hohen oder zu niedrigen Insulinmenge, welches zu einer Häufung von hypo-/hyperglykämischen Entgleisungen führen kann und damit mit dem Auftreten von Kurz- und Langzeitkomplikationen und Folgeschäden verbunden sind. Aus diesem Grund besteht die Notwendigkeit, die Fähigkeit von CGM-Geräten den tatsächlichen Blutzuckerspiegel widerzuspiegeln, anhand von standardisierten Bewertungsmethoden zu beurteilen. Im nachfolgenden Abschnitt werden mögliche Bewertungsmethoden genannt.

Kriterien der „International Organization for Standardization (ISO“)

Die ISO-Kriterien standardisieren Anforderungen an In-vitro-Blutzuckermessgeräten, die eine Bestätigung der Messgenauigkeit der zu testende Geräte zulässt. Ein CGM-Gerät wird für die Anwendung nur dann zugelassen, wenn diese Kriterien erfüllt sind. In die Bewertung fließen unter anderem die absolute und relative Fehlergröße zum Referenzwert ein.(67) Nach der ISO (15197:2013) sollen Glukosemessgeräte folgende Kriterien erfüllen:

- Im Blutzuckerbereich unter 100 mg/dL weichen mindestens 95% der erhobenen Werte maximal 15 mg/dL vom Referenzwert ab.
- Im Blutzuckerbereich über 100 mg/dL weichen mindestens 95% der erhobenen Werte maximal 15% vom Referenzwert ab.

Arithmetische Deviation

Die Arithmetische Deviation wird durch Differenz der erhobenen Sensor-und Referenzwerte berechnet. Dabei ergeben sich sowohl positive als auch negative Werte für jedes Messpaar. Der Durchschnitt dieser sollte im besten Fall an null grenzen. (67,68)

Absolute Deviation

Die absolute Deviation stellt die möglich negativen Werte der arithmetischen Deviation als positive Zahl dar.

Absolute relative Differenz (ARD)

Die absolute relative Differenz stellt die mögliche Abweichung vom Referenzwert in unterschiedlicher Gewichtung dar, da die gleiche Abweichung in unterschiedlichen glykämischen Bereichen eine andere Relevanz hat. So hätte eine Abweichung von 15 mg/dL bei einem tatsächlichen Blutzuckerwert von 55 mg/dL eine größere Gewichtung als bei einem tatsächlichen Blutglukosewert von 130 mg/dL. Berechnet wird die absolute relative Differenz zum Referenzwert durch folgende Formel:

$$ARD = 100 * (|\mu\text{CGM} - \mu\text{RBG}| / \mu\text{RBG})$$

Wobei μCGM der mit dem CGM-Gerät gemessenen BZ-Konzentration und μRBG dem entsprechenden Referenzwert entspricht. (67)

Mittlere Absolute Relative Differenz (MARD)

Die MARD ergibt sich aus dem Mittelwert der gemessenen absoluten relativen Differenz. Bei der MARD handelt es sich um die gängigste Methode, um die Genauigkeit von CGM-Messgeräten im Vergleich zu Referenzwerten zu erfassen. Vorteil der MARD ist die einfache Berechnung sowie Interpretation. Nachteil ist jedoch, dass sie als relative Deviation beeinflussbar von den Blutglukosewerten, beziehungsweise der Glukosevariabilität der Kontrollpopulation ist. So belegten mehrere Studien, dass die erhobene MARD des identischen CGM-Sensors bei Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus im Vergleich zu Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus höher ist, da naturgemäß bei der autoimmunbedingten Diabetesvariante eine größere Schwankungsbreite der Blutglukosewerte vorhanden ist. Diesbezüglich wird empfohlen, die MARD für einen klar definierten Blutzuckerbereich zu errechnen, da dadurch die Aussagekraft gesteigert wird. Weiters ist die Aussagekraft mit einer höheren Anzahl an Sensor-Referenz-Datenpaaren größer. (67,69,70)

Mediane Absolute Relative Differenz (MedARD)

Neben der MARD kann auch der MedARD berechnet werden, welcher den Median der einzelnen absoluten relativen Deviationen darstellt. Vorteil hierbei ist eine geringere Fehleranfälligkeit gegenüber etwaigen Ausreißern.(67,70)

Zeit im Zielbereich (Time in Range)

Derzeit bildet der HbA1c-Wert den Kontrollparameter zur Evaluierung der bestehenden Diabetestherapie sowie bei Erreichen des empfohlenen Zielbereichs der Vermeidung von Langzeitkomplikationen. Weiters wurde der „Langzeitblutzuckerwert“ in vielen CGM-Studien als primärer Endpunkt verwendet. Der HbA1c gibt, wie bereits erwähnt, Informationen über den durchschnittlichen Blutzucker der letzten zwei bis drei Monate an. Die Limitation des Wertes besteht jedoch in der mangelnden Aussagekraft über akute glykämische Veränderungen im alltäglichen Leben und weiters lässt er keinen Rückschluss auf das Vorliegen und Anzahl von hypo- und hyperglykämischen Entgleisungen und damit einhergehenden Komplikationen zu. Eine Einschätzung der sogenannten Glukosevariabilität ist ebenfalls nicht möglich. Diesbezüglich ermöglicht die Verwendung einer kontinuierlichen Blutzuckerüberwachung eine detaillierte Betrachtung von glykämischen Entgleisungen und eine Betrachtung von Tages-/ Wochen-/ Monats- oder sogar Jahresblutzuckerprofilen. Diese Informationen können in weiterer Folge für eine personalisierte Medizin zur Therapieadaptierung genutzt werden. Weiters hat die Zeit im Zielbereich eine große Bedeutung als Prädiktor für diabetesbezogene Komplikationen. So zeigten Beck et. al., dass für jede 10%-Stufe, die sich die Zeit im Zielbereich reduziert, eine vorbekannte Retinopathie um 64% und eine Mikroalbuminurie um 40% voranschreitet. (71) Weiters zeigten Patient:Innen mit einer verminderten Zeit im Zielbereich eine wesentliche höhere Intima-Media-Dicke der Karotiden auf, und damit einem erhöhten Risiko für makrovaskuläre Komplikationen. (72)

Folgende Zielbereiche werden empfohlen. Die Angaben können hier einerseits in Prozent, andererseits in durchschnittlichen Stunden im jeweiligen Bereich angegeben werden.

- Zeit unter dem Zielbereich 2 (Time below Range 2/TBR 2) (<54 mg/dL; 3,0 mmol/L): <1%
- Zeit unter dem Zielbereich 1 (Time below Range 1/TBR 1) (54-69 mg/dL; 3,0-3,8 mmol/L): <4%

- Zeit im Zielbereich (Time in Range/TIR) (70-180 mg/dL; 3,9-10,0 mmol/L): >70%
- Zeit über dem Zielbereich 1 (Time above Range 1/ TAR 1) (181-250 mg/dL; 10,1-13,9 mmol/L): <25%
- Zeit über dem Zielbereich 2 (Time above Range 2/TAR 2) (>250 mg/dL; 13,9 mmol/L): <5%

Die Subklassifizierung der Zeit unter sowie über dem Zielbereich wurde zur Risikostratifizierung für schwere Hypoglykämien sowie diabetische Ketoazidosen und Spätkomplikationen etabliert. (44,47)

Einteilung der CGM-Systeme nach Art der Analyse

Echtzeitüberwachung (Real-Time-Monitoring)

Sogenannte “real-time”-Glukosesensoren (rtCGM) detektieren die interstitiell gemessene Glukose kontinuierlich ohne die Notwendigkeit eines aktiven „Scanprozesses“ durch die Anwenderin/ den Anwender. Die erhobenen Daten werden in weiterer Folge drahtlos und in Echtzeit auf einen zugehörigen Empfänger oder direkt auf das Smartphone zur Kontrolle gesendet. Neben Angaben zum derzeitigen Blutzuckerspiegel, bieten diese Sensoren auch prädiktive Informationen bezüglich der Entwicklung der Blutglukose in Form von Trendangaben. Diese Trendangaben werden mittels Pfeile dargestellt und werden zumeist neben dem erhobenen Sensorglukosewert abgebildet. Darüber hinaus verfügen die meisten rtCGM Sensoren über eine individuell anpassbare Alarmfunktion. Diese gibt bei drohenden Hypo- oder Hyperglykämien ein akustisches Alarmsignal ab. Weiters bieten diese Geräte die Möglichkeit der Datenübertragung an Dritte mit sich. Dies können zum Beispiel Eltern oder Betreuungspersonen von Kindern mit Diabetes nutzen, um auf Daten zuzugreifen und notwendige Therapieentscheidungen zu treffen. Eine Vielzahl an Studien bestätigten diesbezüglich die Vorteile, umfassend eine Senkung des HbA1c, eine Reduktion von Hypoglykämien und schweren Hypoglykämien sowie eine Verbesserung der Lebensqualität sowie der Behandlungszufriedenheit. Als Beispiel für einen rtCGM-Sensor kann der Dexcom G6 oder G7 rtCGM Sensor angeführt werden. Die Firma Dexcom (Dexcom, Inc., San Diego, CA, USA) präsentierte im Jahr 2017 den Dexcom G6 rtCGM-Sensor, welcher ohne in-vivo Kalibration funktioniert und eine empfohlene Tragedauer von 10 Tagen aufweist. Entsprechend der Funktion eines rtCGM Systems werden Sensorglukosewerte kontinuierlich und in Echtzeit mittels „low energy Bluetooth“ auf ein kompatibles Smart-Device übertragen. Weiters besteht die Möglichkeit einer

individualisierbaren Alarmfunktion, sowie einer prädiktiven Warnung, mit welcher der Benutzerin/des Benutzers über eine drohende hypoglykämische Entgleisung bis zu 20 Minuten vor Eintreten des Events informiert werden kann. Die MARD des Sensors variiert je nach Tragedauer und beträgt zu Beginn der Sensornutzung 8,7% und gegen Ende der empfohlenen Tragedauer 10,6%. (73,74)

Seit dem Jahr 2022 ist eine neue Version des Dexcom rtCGM in Form des G7 Sensors verfügbar. Vorteile der neuen Version sind eine um 60% reduzierte Sensor Größe, was einen höheren Tragecomfort verspricht, sowie eine verkürzte „Aufwärmphase“ von 27 Minuten, anstatt von zwei Stunden wie im Falle des G6 Sensors. Für den G7 wird eine MARD von 8,2% angegeben. (47,75,76)

Flash Glukose Monitoring

Unter dem Begriff „Flash Glukose Monitoring (auch „intermittently-scanned-CGM (is-CGM))“ versteht man eine Sonderform des rtCGM. Kennzeichnend für diese Art von Systemen ist, dass die interstitielle Glukosemessung zwar kontinuierlich erfolgt, jedoch werden der aktuelle Sensorglukosewert als auch die damit verbundene Trendanzeige nur bei einem aktiv durchgeführten Scan wiedergegeben. Ein Vorteil des Systems ist es, dass keine Kalibrierung in Form eines Abgleichs von Sensorglukose mit kapillär gemessener Blutglukose, durch die Benutzerin/den Benutzer erfolgen muss. Als Beispiel für ein solches System ist der Freestyle Libre Flash 1 von Abbott zu nennen, welcher 2014 in der ersten Generation in Europa eingeführt wurde. Der Freestyle Libre in der ersten Version verfügt über keine Alarmfunktion bei glykämischen Entgleisungen. Sensoren ab der Generation zwei verfügen über solch akustische Warnsignale, prädiktive Alarmer, die vorzeitig über hypo-/hyperglykämische Bereiche informieren stehen jedoch nicht zur Verfügung. Wie bereits erwähnt, benötigt der Libre Freestyle einen aktiven Scan-Vorgang um über den derzeitigen Sensorglukosewert zu informieren. Daten werden dabei für eine maximale Dauer von acht Stunden gespeichert, sollte in dieser Zeitspanne kein Scan durchgeführt werden, gehen die Daten verloren. Ein Sensor kann für einen Zeitraum von 14 Tagen verwendet werden bevor er sich automatisch ausschaltet. Beim Freestyle Libre handelt es sich um das kostengünstigste Angebot eines kontinuierlichen Blutzuckersensors. (47,66,76,77)

Insulinpumpen

Untersuchungen zum Nutzen von Insulinpumpen reichen zurück bis in die 1970er Jahre, (78) es vergingen jedoch weitere 20 Jahre bis diese kommerziell verfügbar waren. Die größere Bedeutung von Insulinpumpen im Diabetesmanagement resultiert von einer Vielzahl an Entwicklungen, einerseits in der Pumpentechnologie selbst, aber auch durch das Aufkommen von (Ultra-)Kurzzeitinsulinen. Weltweit schwankt die Anzahl an Insulinpumpen Nutzer:Innen. Dies ist vor allem auf die unterschiedliche Verfügbarkeit von Diabetestechnologie zurückzuführen beziehungsweise auf die große Differenz in der Krankenversorgung unterschiedlicher Länder. (79) In Industrienationen erfassten große Diabetesregister einen Anwenderprozentsatz von 40% -60% der T1DM-Population. (53,80)

Arten von Insulinpumpen

Insulinpumpen nutzen (Ultra-)Kurzzeitinsulin und applizieren dieses in das Subkutangewebe via Teflon oder Stahlkatheter in einer voreingestellten Rate. Abgegeben wird diese „Basalrate“ normalerweise halbstündlich bis stündlich. Weiters werden höher dosierte Insulindosen in Form einer Bolusabgabe, mahlzeitenabhängig, durch die Benutzerin/den Benutzer abgegeben. Bei herkömmlichen Pumpen sind das Insulinreservoir der Pumpe und die transkutan platzierte Kanüle über einen 30-110 cm langen Schlauch verbunden. Das Gerät mit dem integrierten Insulinreservoir, einem Pumpenmechanismus, Batterien sowie einem Mikrochip, welcher die Insulinabgabe steuert, ist durchschnittlich so groß wie ein Spielkartendeck. Diese Insulinpumpen müssen folglich in einer kleinen Tasche getragen werden.

Sogenannte „Patch-Pumpen“ wie der Omnipod 5 bestehen aus einem sehr kurzen Insulin-Infusionsset, welcher typischerweise im Pumpengehäuse oder im Basisteil modular aufgebauter Pumpen eingebettet ist und werden direkt an der Haut der Benutzerin/des Benutzers angebracht. Ein weiteres Beispiel ist die Kaleido Insulinpumpe welche in Kombination mit dem DLBG1-Algorithmus von Diabeloop und dem Dexcom G6 als automatisches Insulindosierungssystem verwendung findet. (81,82) Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2017 konnte keinen Unterschied bezüglich des Einflusses auf den HbA1c Wert zwischen traditionellen Insulinpumpen und „Patchpumpen“ feststellen. (83)

Wirksamkeit einer Insulinpumpentherapie

In Patient:Innen mit T1DM, welche eine CSII Therapie mittels Insulinpumpe verwenden, wurde eine Reduktion des HbA1c um 0,3-0,6%, im Vergleich mit einer MDI Therapie, beobachtet.(84–87) Besonders profitierten hierbei jene Anwender:Innen, welche zuvor mittels MDI-Therapie die vorgegebenen glykämischen Ziele nicht erreichten und allgemein einen schlecht eingestellten Diabetes mellitus hatten. (85) Das Risiko für klinisch relevante Hypoglykämien (BZ <54 mg/dL) ist für beide Therapieformen (CSII vs. MDI) ähnlich, dies gilt auch für das Auftreten einer diabetischen Ketoazidose. Die Lebensqualität anhand des Quality of Life Index wird jedoch für Insulinpumpen Nutzer:Innen höher angegeben. (85,86,88) Weiters ist der tägliche Insulinbedarf bei einer CSII-Therapieform mittels Insulinpumpe im Vergleich zur MDI-Therapie niedriger. (87,89)

AID-Systeme:

Geschichte

Anfang der 1960er entwickelte Arnold Kadish das erste „closed-loop“ Insulin System-damals unter dem Namen „servomechanism for blood glucose control“. Das System bestand aus einem kontinuierlichen Glukosemonitor welcher mithilfe eines intravenösen Katheters den aktuellen Blutglukosespiegel erfasste sowie zwei intravenös gelegene Pumpen, welche einerseits Insulin und andererseits entweder Glukose oder Glukagon beinhalteten. Befand sich der Blutzucker in einem definierten Zielbereich, schalteten sich beide Pumpen ab. Lag der Glukosespiegel über dem festgelegten Zielbereich, gab einer der Applikatoren entsprechend Insulin ab. Jene Pumpe, welche Glukose oder Glukagon enthielt, applizierte diese, wenn der Zielbereich unterschritten wurde. Die Ergebnisse der erfolgreich durchgeführten Studie, mit jedoch nur einem freiwilligen Probanden, publizierte Kadish im Jahr 1963. (90–92) Schon in den 1970ern wurden die ersten Systeme, welche als künstliches Pankreas bezeichnet werden konnten, von zwei unabhängigen Forschungsgruppen entwickelt. Zum einem eine kanadische Gruppe unter der Leitung von Dr. Albisser, sowie eine deutsche Forschungsgruppe unter der Führung von Dr. Pfeiffer. Beide Gruppen entwickelten dabei unabhängig voneinander das gleiche System zur Blutglukosekontrolle und publizierten ihre Ergebnisse im Jahr 1974. Beide Systeme nutzten dabei ein Computerprogramm, welches auf die kontinuierlich venös gemessene Blutglukose mit der Abgabe von entweder Insulin und/oder Dextrose reagierte. Das System von Pfeifer et. al. wurde 1977 unter dem Namen „Biostator“ (Miles Laboratories, Elkhart,Indiana, USA) kommerzialisiert und bestand aus

folgenden Bestandteilen: 1) Einer Pumpe, die die kontinuierliche Blutentnahme aus dem venösen System kontrollierte. 2) Einem kontinuierlichen Blutglukose Messgerät 3) Einem Computerprogramm welcher die notwendige Abgabe von Insulin oder Dextrose berechnete 4) Einer Pumpe für die Abgabe von Insulin oder Dextrose 5) Einem Drucker für die Dokumentation der minütlich erhobenen Blutglukosewerte (93–95)

Verwendung fand der „Biostator“ aufgrund der Größe sowie der Komplexität des Systems, sowie der Notwendigkeit venöser Zugänge hauptsächlich für wissenschaftliche Zwecke. Dabei fand das System Verwendung in über 200 Publikationen, hauptsächlich in den Jahren zwischen 1980 und 1990. Weiters wurde das System genutzt, um individuelle glykämische Muster zu erfassen und anhand eines 24-36 Stunden andauernden Krankenhausaufenthaltes die ideale Insulindosierung zu vermessen. (92) Das erste tragbare System zur automatischen Blutzuckereinstellung wurde von einer japanischen Gruppe unter der Leitung von Motoaki Shichiri Anfang der 1980er entwickelt. Das System bestand dabei aus einem Sensor, einem Mikrocomputer sowie zwei Pumpen mit einem Gewicht von ca. 400g und Maßen von 15 x 12 x 6 cm. Diese konnten von der anwendenden Person in der Jackentasche getragen werden. Während der „Biostar“ den Blutzucker aus dem venösen System erfasste, nutzte Shichiri's Technologie, bereits wie heute in Verwendung befindliche Glukosesensoren, das Interstitium zur Messung der Blutglukose. Insulin und Glukagon wurden wie bei den Vorgängermodellen intravenös abgegeben (92,96) Mit der Weiterentwicklung als auch Kommerzialisierung von Glukosesensoren sowie Insulinpumpen bestand das Bestreben nach einem „subkutanen-subkutanen closed-loop“ System.

Entwicklung der Insulinpumpe zur Automated Insulin Delivery- Therapie

Im Jahr 2006 erfolgte die erste gemeinsame Anwendung von Insulinpumpe und CGM-Sensor um eine sogenannte „sensor-augmented pump (SAP)“ Therapie zu bilden. Das initiale System von Medtronic informierte lediglich über Hypo- /Hyperglykämien während die Insulinpumpen „Veo“ und „530G Minimed“ bereits über eine Basalraten-Abschaltfunktion verfügten. Das bedeutet, sollte der Glukosesensor eine Hypoglykämie detektieren kommt es zur Pausierung der Basalrate. Diese Funktion wird auch als „Low Glucose Suspend“ bezeichnet und stellte die erste Generation eines AID-Systems dar. Einige Jahre später wurde diese Funktion in Form der „prädiktiven Hypoglykämie Abschaltung (Predictive Low Glucose Suspend)“ weiterentwickelt. Diese pausiert die basalraten Abgabe bereits bei zu erwartender Hypoglykämie. Seit erst wenigen Jahren ist die nächste Entwicklungsstufe, sogenannte „Automated Insulin Delivery; (AID)“ Systeme verfügbar. Diese reagieren nicht

nur auf erniedrigte beziehungsweise zu erwartende erniedrigte Glukosewerte, sondern steigern auch automatisch die Insulinabgabe bei zu erwartenden hohen Glukosewerten. Die derzeit zugelassenen AID-Systeme sind sogenannte „Hybrid-Closed Loop Systeme“ mit automatisierter Basalrate, automatisierter Korrekturinsulinabgabe und manuellem Abruf von Mahlzeitenboli. Weiters besteht die Möglichkeit dem AID-System körperliche Aktivität anzukündigen und so eine angepasste Basalrate abzugeben. Für die Nutzung einer AID-Therapie sind eine Insulinpumpe, ein kompatibler CGM-Sensor sowie ein kompatibler AID-Algorithmus erforderlich. (47,52,76,97)

Kommerziell verfügbare AID- Systeme

Die Bestandteile eines AID- Systems in Form von CGMs, Insulinpumpen und Algorithmen lässt sich in einer Vielzahl von Möglichkeiten kombinieren. Eine weitere wichtige Rolle spielt der Kontrollalgorithmus, welcher als Schnittstelle zwischen CGM und Insulinpumpe fungiert, und damit die automatische Insulinabgabe bestimmt.

Medtronic-MiniMed

Medtronic plc. (Northridge, CA, USA) bietet derzeit folgende Geräte kommerziell verfügbar an: MiniMed 670G, 770G und das 780G System. (98) Das neueste verfügbare System, MiniMed 780G AHCL, erfasst die interstitiell gemessene Sensorglukose alle 5 Minuten. (99,100) Dieses kurze Zeitintervall ermöglicht dem System eine kontinuierliche automatisierte Basalrate des verwendeten Kurzzeitinsulins als auch eine automatisierte Abgabe von höherdosierten Bolusabgaben bei Bedarf. Weiters adaptiert sich das System bei prädiktiv erfassten niedrigen Sensorglukosewerten innerhalb der nächsten vier Stunden. (99) In diesem Fall wird die Insulinabgabe durch Reduzierung der Basalrate, als auch von etwaig abgegebenen Boluseinheiten unterbrochen, solange bis kein Hypoglykämierisiko mehr besteht. In einer rezent durchgeführten Studie mit 4.120 Proband:Innen zeigten 77,3% der Studienteilnehmer:Innen eine TIR >70% und ein GMI <7%. (101,102) Das AID-System besteht insgesamt aus den MiniMed Insulinpumpen (z.B 780G), einem Medtronic CGM Sensor (Guardian 3-4) und dem sogenannten hauseigenen Smart-Guard Sensor. Eine Besonderheit des Systems ist die persönliche Einstellung von Zielwerten (100,110,120 mg/dL) je nach Bedarf. Weiters besteht die Möglichkeit einer zeitlich begrenzten Zielwertanpassung auf 150 mg/dl. Dieses sogenannte „temporary target“ ist besonders Sinnvoll in Zeit mit verminderten Insulinbedarf-zum Beispiel während sportlicher Aktivität.

Weiters lässt sich individuell eine aktive Insulinzeit zwischen zwei und acht Stunden auswählen. (103)

CamDiab – CamAPS FX

CamAPS FX ist eine Android App der Firma CamDiab Ltd. (Cambridge,UK). Zur Einstellung benötigt die App Angaben zum totalen täglichen Insulinbedarf (total daily dose (TDD)) sowie den Body Mass Index der Benutzer:Innen, zur Berechnung des Insulin Sensitivitäts Faktors (ISF) sowie der aktiven Insulin Zeit. Anhand dieser Berechnungen erfolgt eine Insulinbolusabgabe alle zehn bis zwölf Minuten. Dabei erfolgt eine automatische Anpassung der abgegebenen Insulindosis anhand des aktuellen Sensorglukosewertes. (102,104,105) Weiters „lernt“ der Algorithmus kontinuierlich über den unterschiedlichen Insulinbedarf von Anwender:Innen. Wiederum können unterschiedliche Zielbereiche mit Werten von 80-200 mg/dL definiert werden. Ein weiterer Vorteil des Systems ist, dass Insulinbolus direkt über das Smartphone abgegeben werden können. (103)

Tandem Diabetes Care – Control-IQ22

Als Control-IQ22 wird der Algorithmus bezeichnet, mit welchem die Insulinpumpe Tandem t:slim X2 Insulin Pumpe (Tandem Diabetes Care Inc., Sun Diego, CA, USA) betrieben wird. Dabei handelte es sich um den ersten eigenständigen interoperablen automatischen Blutzuckerregler, welcher 2019 von der FDA zugelassen wurde. Zur Verwendung des Control-IQ wird die Blutglukose sowie die totale tägliche Insulindosis (TDD) der Anwenderin/des Anwenders benötigt. Eingestellt werden können drei unterschiedliche Aktivitätsprotokolle. Diese sind das Standardprogramm, ein “Schlafmodus” sowie ein an sportliche Aktivität angepasstes Profil. Der Algorithmus versucht dabei, zum Beispiel während einer Trainingseinheit, die Sensorglukose in einem Bereich zwischen 140 und 160 mg/dL (7,8-8,9 mmol/L) zu halten. Die abgegebene Insulindosis wird dabei anhand des durch den Algorithmus berechneten Sensorwerts in 30 Minuten angepasst. (102,104–107)

Diabeloop – DBLG1

Der von Diabeloop SA (Grenoble, France) entwickelte DBLG1-Algorithmus wird auf einem zugeordneten „Handset“ geführt, welcher als Schnittstelle zwischen CGM und Insulinpumpe via Bluetooth fungiert. Zur Konfiguration sind vier Werte anzugeben: die Blutglukose, der totale tägliche Insulinbedarf, Broteinheit zu Insulineinheit Ratio (meal ratios), und das

Basalratenprofil. Weiters lässt sich die gewünschte Zeit im Zielbereich sowie Hypo- und Hyperglykämieschwellwerte einstellen. (102,108,109)

Insulet Corporation – Omnipod

Der Omnipod 5 von Insulet Corporation (Acton, MA, USA) ist das derzeit einzig verfügbare schlauchlose AID-System.(110) Es verwendet sogenannte „Pods“, welche kontinuierlich für eine Tragedauer von 72 Stunden verwendet werden können. Das verwendete Design verzichtet dabei auf die Verwendung eines Schlauchsystems, um eine Verbindung zwischen Insulinpumpe und dem Körper herzustellen. Es verspricht dabei einen größeren Tragekomfort. Ein weiterer Vorteil des Systems ist sein wasserabweisendes Design, kann also auch bei Wasseraktivitäten und sportlichen Betätigungen wie Schwimmen getragen werden.(111) Darüber hinaus ist der Omnipod 5 speziell für die Steuerung der Pumpe und die Überwachung des Glukosespiegels mithilfe einer mobilen App konzipiert. Der Omnipod 5 empfängt die CGM-Daten dabei alle fünf Minuten und zielt darauf ab, eine Vorhersage über den Glukosespiegel für 60 Minuten zu treffen. Der Algorithmus passt dann, über Steuerung des AID-Systems die jeweilige Insulinabgabe an und versucht das Glukoseziel von 110-150 mg/dL (6,1-8,3 mmol/L) zu erreichen. Weiters werden die vom CGM-Gerät angegebenen Trendpfeile, welche Angaben zur Entwicklung des Blutzuckers geben, in den systemspezifischen „Smart-Bolus Calculator“ miteinberechnet. (102,112,113)

Beta Bionics – iLet Bionic Pancreas

Derzeit verfügbare halbautomatische Insulinverabreichungssysteme erfordern für den Routinebetrieb individualisierte Insulinschemata für die Initialisierung der Therapie sowie Angaben zu Kohlenhydrat- abhängigen Insulindosen. Das „iLet-Bionic Pancreas“ System (Beta Bionic, Concor; Massachusetts, USA) ist ein automatisiertes Insulinabgabesystem bestehend aus einer Pumpe, einem CGM-Gerät und der „iLet Dosing Decision Software“.Die einzige notwendige Angabe, die von der Benutzerin/ dem Benutzer eingegeben werden muss ist das Körpergewicht. Nach Angabe des Körpergewichts arbeitet das System mit drei Algorithmen. Einer steuert die basale Insulinabgabe, angepasst an die aktuelle Sensorglukose. Diese wird alle fünf Minuten neu reevaluiert. Der „Korrekturbolus“ Algorithmus bezieht neben der aktuellen Sensorglukose, das derzeit aktive Insulin in die Abgabe mit ein. Die mahlzeitenabhängige Insulinabgabe wird durch Angabe der Benutzer:In zur Portionsgröße gesteuert. Dabei kann zwischen einer Standard größe, einer überdurchschnittlich oder unterdurchschnittlichen Mahlzeit unterschieden werden. Studien unter realen Lebensbedingungen

zeigten dabei eine Verbesserung des HbA1c, ohne vermehrte Zeit unter dem Zielbereich. (102,114,115)

„Do it yourself“ AID-Systeme:

Unterschieden werden müssen Hybrid Closed Loop Systeme von „echten“ Closed Loop Systemen, welche auch als „Do-it-yourself“ AID-Systeme bezeichnet werden und eine Sonderstellung einnehmen. Dies sind von Privatpersonen selbst programmierte AID Systeme, welche mittels selbstcodierter Algorithmen die Insulinabgabe ihrer Pumpe beeinflussen. Die Algorithmen werden dabei über entsprechende Apps (z.B AndroidAPS, Loop) ausgeführt und kommunizieren kabellos über Bluetooth mit kompatiblen Insulinpumpen und CGM-Systemen. Hintergrund dieser „Do it yourself“ Variante ist oftmals eine Unzufriedenheit über bisher verfügbare Hybrid Closed Loop Systeme und deren eingeschränkte Funktion oder die persönliche Nichtverfügbarkeit eines kommerziellen AID-Systems. Diesbezüglich etablierte sich im Jahr 2013 unter Personen mit DM-1, welche mit bisherigen Möglichkeiten der Diabetestherapie unzufrieden waren, der Hashtag #WeAreNotWaiting, um sich selbstständig untereinander zu einem technischen Fortschritt zu verhelfen.(116)

Allgemein arbeitet die Gemeinschaft an DIY-Closed Loop Anwender:Innen über unterschiedliche Plattformen und soziale Medien zusammen um verfügbare Algorithmen kollaborativ zu entwickeln und zu optimieren. Die Basiskomponenten des DIY-Systems sind:

- rtCGM/isCGM: CGM Daten können sowohl in „Echtzeit“ als auch intermittierend erhoben werden. Daten erhoben durch ein isCGM müssen in weiterer Folge in kontinuierliche Daten konvertiert werden unter Verwendung von zum Beispiel Miao Miao oder Blucon readers, welche eine kontinuierliche Datenerhebung gewährleisten. In weiterer Folge werden die erhobenen Daten über Apps wie xDrip+ für Android Anwender:Innen oder „Spike“ für iOS NutzerInnen benötigt welche die Daten auf einem Smartphone darstellen. Die Apps nutzen das Smartphone um die CGM Output Daten zu erfassen und laden diese dann weiter auf Nightscout welches die CGM Daten über den Computer, das Smartphone oder auch Smartwatch verfügbar macht.
- Insulinpumpe: die verwendete Pumpe muss „loopable“ sein um in einem DIY-System angewendet werden zu können. Zumeist in Verwendung sind ältere Versionen

der Medtronic Pumpen (Minimed Paradigm models 512/712, 515/715, 522/722) welche die Vorteile eines Radiofrequenz- Protokolls aufweisen. Weiters in Verwendung sind die Omnipod Systeme EROS und DASH welche über Bluetooth fungieren.

- Smartphoneapp: Weiters benötigt wird eine Smartphoneapp welche den öffentlich zugänglichen Algorithmus anwenden kann, um die notwendige Insulindosis zu berechnen.

Derzeit gibt es drei verschiedene DIY-closed loop Systeme: OpenAPS; Loop; AndroidAPS. In ihrer Funktionalität sind bisher erhobene Daten und Erfolge vielversprechend und in ihrer Leistung teilweise kommerziell verfügbaren Systemen voraus. So zeigten Lewis et.al., in einer im Jahr 2018 durchgeführten retrospektiven Studie im cross-over Design mit 20 Open APS Anwender:Innen von einer Verbesserung der durchschnittlichen Blutglukose von 135,7 mg/dL zu 128,3 mg/dL, einem Anstieg der Zeit im Zielbereich von 75,8% zu 82,2% und einer Erniedrigung des HbA1c um 0,4%. Weiters zeigten sich in weiter durchgeführten Studien neben dem Einfluss auf die Glykämie auch eine Verbesserung in der Lebensqualität und Schlafqualität sowie allgemeinen Therapiezufriedenheit. Nachteile sind jedoch, dass kein offizielles Riskmanagement zur Verfügung steht und keine offizielle Zulassung bzw. Zertifizierung vorhanden ist sowie die Nutzung zumeist älterer Pumpensysteme. (117–120)

Problemstellung:

Während die Effektivität und Sicherheit unterschiedlicher AID- Systeme mehrfach belegt wurde (113,121–125), fehlen nach aktuellem Recherchestand Vergleichsdaten zu den unterschiedlichen, am Markt verfügbaren, automatisierten Insulinabgabesystemen hinsichtlich deren Effektivität und Sicherheit. Dieser Mangel an Evidenz führt zu Unsicherheiten und gegebenenfalls auch zu Fehlentscheidungen in der Beratung von Anwender:Innen. Während die meisten verfügbaren AID-Systeme aus ähnlichen Einzelbestandteilen aufgebaut sind, weisen diese dennoch auch wichtige Unterschiede bezüglich der Bedienung und Funktionen auf (Siehe Abschnitt kommerziell verfügbare AID-Systeme). Diese Unterschiede können nicht nur das Erreichen glykämischer Ziele beeinflussen, sondern auch die Lebensqualität deutlich beeinflussen. Aus diesem Grund soll diese Arbeit den Grundstein für die Vergleichbarkeit unterschiedlicher AID-Systeme legen. Während hierfür vor allem die Effektivität und Sicherheit reevaluiert wurde, sind in weiterer Folge prospektive randomisiert kontrollierte Studien gegebenenfalls unter Beachtung psychosozialer

Ergebnisse von Nöten. Nur so können Personen mit Typ 1 Diabetes Mellitus von einer evidenzbasierten Beratung profitieren.

Material und Methoden

Diese systematische Übersichtsarbeit wurde anhand der geltenden PRISMA-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic-reviews and Meta-analyses) erstellt. Die erhobenen Ergebnisse der systematischen Literaturliteraturarbeit wurden sowohl narrativ als auch quantitativ in einer Meta-Analyse mittels Forest-Plot dargestellt. Ein entsprechendes Studienprotokoll wurde unter „Prospero“ des National Institute for Health and Care Research erstellt und unter der Nummer „CRD42024474700“ registriert. Das Studienprotokoll ist unter eben dieser verfügbar.

Suchstrategien:

Diese Arbeit umfasste eine systematische Recherche unter der Verwendung vier unterschiedlicher Literaturdatenbanken:

- Medline/Pubmed
- Embase
- Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL)
- Scopus

Studien mit Publikationsdatum bis zum 25.03.2024 wurden berücksichtigt. Dabei wurde anhand eines zuvor festgelegten Suchalgorithmus, mit in Tabellen 7-10 (siehe Appendix) aufgeführten Schlagworten, geeignete Studien erhoben. Für die Literaturrecherche wurden die Suchbegriffe/ Schlagworte und Medical Subject Headings (MeSH), an die jeweilige Datenbank adaptiert und sowohl allein als auch in Kombination verwendet. Der genaue Zeitpunkt der Suche sowie die genauen Trefferzahlen zu den einzelnen Suchtermini wurden in einer Excel-Tabelle festgehalten und sind im Anhang ersichtlich. Die Suchreihenfolge setzte sich wie folgt zusammen:

1. Medline/Pubmed
2. Embase
3. Scopus
4. Cochrane

Nach Kombination aller Suchbegriffe in einen, an die jeweilige Datenbank angepassten Suchalgorithmus, wurden die Ergebnisfilter „humans“ und „English language“ angewandt.

In dieser Arbeit wurden nur Publikationen in englischer Sprache berücksichtigt. Weiters wurden Studien, welche nicht am Menschen durchgeführt wurden (zum Beispiel in Silico oder an Tieren) nicht inkludiert. Die durch die Literaturrecherche erhaltenen Ergebnisse wurden ebenfalls in einer Excel Datenbank mit Informationen zum Titel, den Autoren, dem Publikationsjahr und der DOI-Nummer vermerkt. Die Recherche wurde von zwei voneinander unabhängigen Wissenschaftler:Innen durchgeführt. Sollten die Ergebnisse, in einer gegenseitigen Kontrolle, nicht konkordant gewesen sein, entschied der Konsens. Als dritter Begutachter stand ein externer Wissenschaftler zur Verfügung, der eine Kontrolle und abschließende Validierung durchführte. Weiters wurde die Meinung des dritten externen Wissenschaftlers bei Uneinigkeit bezüglich Ein/-Ausschluss von Studien eingeholt.

Einschlusskriterien:

In diese Metaanalyse wurden ausschließlich randomisiert kontrollierte klinische Studien (Randomised controlled Trials; RCT) inkludiert. Studienpopulation bildeten Menschen mit DM-1 unabhängig von Geschlecht, Alter oder physischer Verfassung. Ebenfalls eingeschlossen wurden Publikationen mit schwangeren Frauen, welche bereits vor Schwangerschaft an einer T1DM Erkrankung leiteten. Weiters mussten die erhobenen Studien die Verwendung eines Hybrid-closed loop Systems zum Diabetesmanagement untersuchen. Eingeschlossen wurden dabei Studien die sich einerseits mit der Effektivität von HCL Systemen im Diabetesmanagement beschäftigten, gemessen mittels der Zeit im Zielbereich (TIR: 70-180 mg/dL; 3,9-10,0 mmol/L) und andererseits wurde die Sicherheit solcher Systeme anhand der Zeit unter dem Zielbereich (TBR: <70 mg/dL; < 3,9 mmol/L), untersucht. In den Studien mussten folgende Studieninsulinpumpen verwendet werden:

- Medtronic 670
- Medtronic 770
- Medtronic 780
- Control-IQ Tandem
- CamAPS FX
- Omnipod 5
- Betabionics (hybrid closed loop only using insulin)
- Diabeloop-DLBG1

Weiters war zum Einschluss einer Studie, eine Tragedauer des Hybrid Closed Loop Systems von zumindest einem Monat (>27 Tage) notwendig.

Nicht eingeschlossen wurden Arbeiten mit einer Studienpopulation von Menschen mit DM-2, Gestationsdiabetes oder Double Diabetes. Bereits existierende Reviews und Metaanalysen wurden nicht inkludiert.

Screening

Nach Beendigung der Suche wurden die erhobenen Studien in einer Excel-Tabelle mit Angaben zu allgemeinen Studieninformationen (Titel, Autor:In, Journal, Jahr der Veröffentlichung, DOI-Nummer) festgehalten. Nach Entfernung von Duplikaten wurden die restlichen Studien stufenweise nach Titel, Abstract, und Volltext auf der Eignung sowie Erfüllung der Ein/-und Ausschlusskriterien gescreent. Die so ausgewählten Studien wurden in einer Excel-Tabelle mit folgenden Daten festgehalten:

- Titel, Erstautor:In; Journal, Jahr der Veröffentlichung, DOI-Nummer
- Land der Studiendurchführung
- Anzahl der Studienteilnehmer:Innen; Geschlechterverhältnis; Studienpopulation (Kinder, Erwachsene)
- Studiendesign
- Randomisierungsprozess
- Baseline Daten:
 - Ø Alter; (SD)
 - Ø BMI; (SD)
 - Ø Dauer der Diabeteserkrankung; (SD)
 - Ø HbA1c; (SD)
 - Ø Glukose;(SD)
 - Ø Täglicher Insulinbedarf (TDD); (SD)
 - Ø Zeiten im Zielbereich (TIR, TAR, TBR); (SD)
- Verwendetes AID-System
 - Verwendeter CGM Sensor
 - Verwendete Insulinpumpe
 - Verwendeter Algorithmus
 - Verwendetes Insulin
 - AID-festgelegter Zielbereich
 - Aktive Insulin Zeit
 - Verwendung des Systems im HCL-Modus (Auto-Mode) in %

- % an CGM-Daten erfasst
- Verwendetes Blutzuckermessgerät
- Studiendauer
- Zeiten im Zielbereich (TIR; TBR, TAR) während der Studienperiode
- Ø Glukose während der Studienperiode
- Ø Glukosevariabilität während der Studienperiode
- HbA1c am Ende der Studienintervention

Die Zeit im Zielbereich (Time in Range/TIR) und Zeit unter dem Zielbereich (Time below Range/TBR) wurden als Hauptziele der Recherche definiert.

Qualitätsprüfung

Zwei unabhängige Wissenschaftler:Innen untersuchten unabhängig voneinander die erhobenen Studien bezüglich der methodischen Qualität anhand des Risk-of-bias (ROB)-Tools der Cochrane Collaboration in der aktuellen Fassung. Folgende verfälschende Einflüsse beziehungsweise Verzerrungen auf den Studienverlauf und/oder Ergebnisse wurden detektiert: Gesamtbias (overall bias), Bias durch selektive Auswahl von Ergebnissen (selection of the reported results), Bias im Zuge der Messung des Outcomes (bias of the measurement of the outcome), Verlust oder Missachtung relevanter Zielgrößen (missing outcome data), Bias durch Abweichung von Studieninterventionen (deviations from intended interventions) sowie Verzerrungen im Rahmen der Randomisierung der Studie. Die Studien wurden anhand ihres Gesamtbias in folgende Kategorien eingeteilt: „Niedriges Risiko“, „Einige Bedenken“ und „Hohes Risiko“. Studien welche einen Gesamtbias der Kategorie „Hohes Risiko“ zugeordnet wurden, wurden von der anschließenden Metaanalyse ausgeschlossen.

Datenerhebung und Analyse

Aufgrund der geringen Anzahl an Studien mit einem direkten Vergleich der automatisierten Insulinverabreichungssysteme wurde eine Einzel Ergebnis-Metaanalyse durchgeführt, in der gepoolte Mittelwerte oder Median, je nach Bedarf, zusammen mit einem 95%- Konfidenzintervall geschätzt wird. Indirekte Vergleiche der Effektgrößen zwischen Systemen werden durch die Durchführung einer Untergruppenanalyse durchgeführt. Die Heterogenität wird mithilfe der I^2 Statistik und des Cochran-Q-Tests geschätzt und der p-Wert $<0,10$ wird als signifikante Heterogenität angesehen. Der „Funnel-plot“ und der „Egger-Test“ werden

verwendet, um Verzerrungen durch Publikations- und Kleinstudieneffekte zu bewerten. Die Ergebnisse der Metaanalyse werden als „Forest-Plot“ und in tabellarischer Form dargestellt. Bei Studien, die andere Ergebnisse als den Mittelwert +/- Standardabweichung angeben, werden die Ergebnisse mithilfe der in der Literatur vorgeschlagenen Standardformeln umgerechnet. Im Falle fehlender Daten zu den Ergebnissen wurden mehrere Imputationen durchgeführt, um fehlende Daten zu ersetzen, und eine Sensitivitätsanalyse wird durch Vergleich der Ergebnisse der imputierten und ursprünglichen Daten durchgeführt. Sowohl Einzelergebnis- als auch Netzwerk Metaanalyse wurden in STATA 18.0 und R-Studio (Version 4.3.3) unter Verwendung der Analysepakete „meta“, „metafor“ und „demetar“, durchgeführt.

Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

Die Suche in den vier Datenbanken wurde im jeweils oben genannten Zeitraum durchgeführt und lieferte insgesamt 899 Ergebnisse.

- Medline/Pubmed: 237
- Cochrane CENTRAL: 100
- Scopus: 278
- Embase: 283
- Andere Quellen (ResearchGate): 1

Nach Entfernung von 206 Duplikaten, verblieben 693 Publikationen, welche zunächst nach Titel, nachfolgend Abstract und zuletzt anhand des Volltextes gescreent wurden. Insgesamt konnten 41 klinische Studien aus 153 Volltexten extrahiert werden. Alle eingeschlossenen Publikationen entsprachen vollständig den genannten Einschlusskriterien. (114,121,124,126–164). Anhand aktuell geltender PRISMA-Richtlinien sind die einzelnen Schritte des Studienselektionsprozesses in Abbildung 3 als Flussdiagramm zusammengefasst.

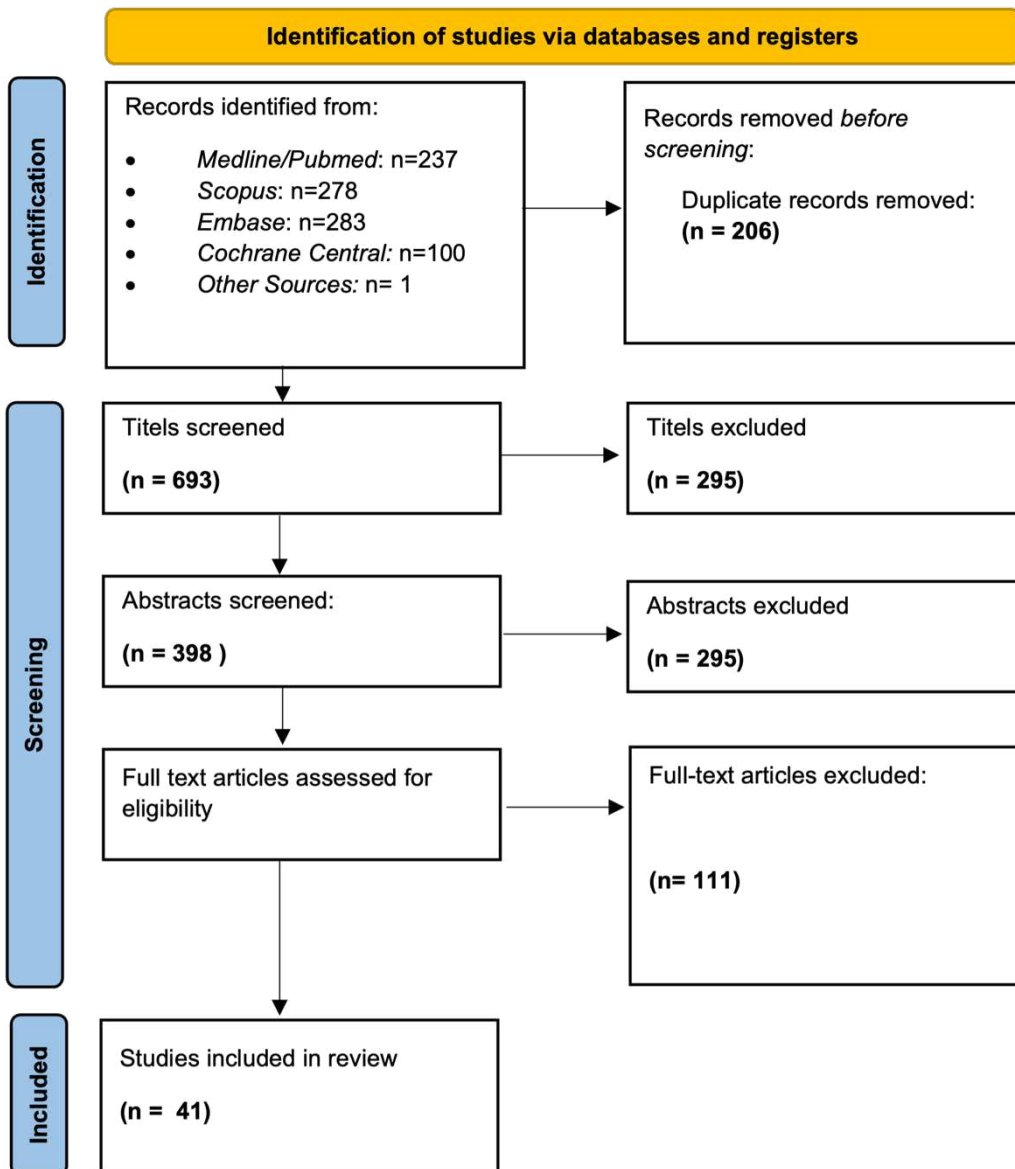


Abbildung 1: PRISMA, Flussdiagramm

Die ausgewählten 41 Publikationen wurden zwischen 2019 und 2024 veröffentlicht und umfassten eine Anzahl von 2.770 Proband:innen. Weitere Charakteristika der Studienpopulationen sind in Tabelle 4 angeführt.

Alter (Jahren) [Mittelwert; Standardabweichung]	28,10 (16,09)
Geschlechterverteilung (%) [Mittelwert; Standardabweichung]	0,46 (0,15)
Dauer der Diabeteserkrankungen (Jahren) [Mittelwert; Standardabweichung]	16,08 (10,34)
HbA1c (%)_Baseline [Mittelwert; Standardabweichung]	7,58 (0,62)
Durchschnittlicher Glukosewert (mg/dl) [Mittelwert; Standardabweichung]	168,84 (17,06)

Tabelle 4: Patient:Innen Charakteristika Metaanalyse

Die eingeschlossenen Publikationen verwendeten folgende AID Systeme:

- Medtronic MiniMed™ 670G/ 770G/ 780G (Medtronic, Northridge, CA)
- Tandem t:slim X2 (Tandem Diabetes Care™, Inc., CA, USA)
- Diabeloop -DLBG 1 (Grenoble, France)
- CamDiab-CamAPS FX (Cambridge,UK);
- Betabionics iLet Bionic Pancreas (Concor, Massachusetts, USA)

Titel	Erstautor	Jahr*	Studiendesign	Proband:Innen_Randomiza- tion	Geschlecht (f/m)	ØAlter ± SD(Jahren)	Diabetes Duration	HbA1c %
(126)	Klemen Dovic	2023	RCT; Crossover Trial	30	16/14	15,0 ± 1,7	7,8 ± 3,8**	7,5 ± 0,9
(127)	Richard M Bergental	2021	RCT; Crossover Trial	113	70/43	19 ± 4	12 (7; 15)***	7,9 ± 0,7
(114)	Roy W Beck	2022	RCT; Parallel Group	Group 1: 114	62/52	42 ± 16	24 ± 14	7,8 ± 1,2
				Group 2: 107	52/55	44 ± 15	26 ± 14	7,6 ± 1,2
(128)	David Kruger	2022	RCT; Parallel Group	107	52/55	44 ± 15	26 ± 14	7,6 ± 1,2
(129)	Marc D Bre- ton	2021	RCT; Parallel Group	78	38/40	11,3 ± 2,0	5,0 ± 2,8	7,7 ± 1,1
(130)	Lois E Dono- van	2023	RCT; Parallel Group	9	9/0	31,9 ± 3,4	21,0 ± 6,5	7,3 ± 0,8
(131)	Pratik Choudhary	2022	RCT; Parallel Group	41	19/22	41,5 ± 11,63	18,8±11,42	9,0 ± 1,0
(132)	Julia Ware	2022	RCT; Parallel Group	65	37/28	13,1 ± 2,6	6,3 ± 3,3	8,2 ± 0,7
(121)	Sue A Brown	2019	RCT; Parallel Group	112	54/58	33 ± 16	17 (8; 28)***	7,4 ± 1,0
(133)	Pierre-Yves Benhamou	2019	RCT; Crossover Trial	63	39/24	48,2 ± 13,4	28,0 ± 13,6	7,6 ± 0,9
(134)	Sybil A. McAuley	2022	RCT; Crossover Trial	30	19/11	67 ± 5	38 (20;47)***	7,6 ± 0,9
(135)	Elvira Is- ganaitis	2021	RCT; Parallel Group	40	17/23	17 ± 3	7 (4;9)***	8,2 ± 1,1
(136)	Mary B Abra- ham	2021	RCT; Parallel Group	67	37/30	15,2 ± 3,3	7,9 ± 4,2	7,8 ± 1,1

(137)	Lauren G Kanapka	2021	RCT; Group	Parallel	78		38/40	11,6 ± 2,0	5,3 ± 2,8	7,0 ± 0,8
(138)	Liana Hsu	2021	RCT; Trial	Crossover	19		9/10	40,4 ± 17,7	26,6 ± 12,3	7,1 (6,9;7,5)***
(139)	Melissa H. Lee	2021	RCT; Trial	Crossover	25		12/13	48 (37;57)***	26 (13;38)***	7,0 (6,6;7,2)***
(140)	Nancy S Elbarbary	2022	RCT; Group	Parallel	42		17/25	15,8 ± 4,7	-	6,64 ± 0,72
(141)	Sue A Brown	2020	RCT; Group	Parallel	54		28/26	32,0 ± 14,0	18,3 ± 16,0	7,5 ± 1,1
(142)	Julia Ware	2023	RCT; Trial	Crossover	25		8/17	5,1 ± 1,3	2,4 ± 1,2	7,2 ± 0,8
(143)	Satish K Garg	2023	RCT; Group	Parallel	Group 1	78	33/45	38,0 ± 20,7	18,7 ± 11,8	9,3 ± 1,3
					Group 2	73	45/28	41,9 ± 18,7	24,5 ± 14,8	7,3 ± 0,6
(144)	Olivia J Collyns	2021	RCT; Trial	Crossover	60		35/25	23,5 ± 12,5	13,2 ± 10,2	7,6 ± 0,9
(145)	Thekla v.d. Berge	2022	RCT; Trial	Crossover	38		21/17	8,7 ± 3,5	4,3 ± 2,8	7,4 ± 0,9
(146)	Carol J Levy	2022	RCT, Group	Parallel	19		19/0	31,0 ± 12,0	20,3 ± 27,0	6,8 ± 0,7
(124)	Steven J Russell	2022	RCT; Group	Parallel	219		107/112	28,0 ± 19,0	-	7,9 ± 1,2
(147)	Eric Renard	2022	RCT; Group	Parallel	Group 1	62	22/40	8,6 ± 1,6	5,4 ± 2,5	7,6 ± 0,7
					Group 2	60	27/33	8,6 ± 1,7	5,1 ± 2,2	7,8 ± 0,6
(148)	Ana Gianini	2022	RCT; Trial	Crossover	24		14/10	14,5 ± 1,7	7,2 ± 3,7	-
(149)	Laurel H Messer	2022	RCT; Group	Parallel	112		55/57	12,0 ± 3,0	6,0 ± 4,0	8,1 ± 1,2

(150)	Sebastian Seget	2022	RCT; Group	Parallel	50		28/22	11,0 ± 3,4	4,7 ± 2,8	6,54 ± 0,45
(151)	Eric Renard	2023	RCT; Group	Parallel	49		34/15	47,2 ± 12,5	28,2 ± 13,2	7,3 ± 0,6
(152)	Goran Petrovski	2023	RCT; Group	Parallel	Group 1	17	9/8	14,2 ± 1,5	5,3 ± 2,4	8,0 ± 2,1
					Group 2	17	10/7	13,9 ± 1,3	4,3 ± 1,7	7,9 ± 1,5
(153)	Luz E Castellanos	2023	RCT; Group	Parallel	Group 1	157	73/84	29,0 ± 19,0	-	7,7 ± 1,1
					Group 2	60	34/26	22,0 ± 17,0	-	8,3 ± 1,5
(154)	Jane Lynch	2022	RCT; Group	Parallel	Group 1	42	21/21	43,5 ± 15,2	29,6 ± 12,8	7,5 ± 0,9
					Group 2	48	12/36	12,8 ± 3,2	7,3 ± 3,6	7,8 ± 1,1
(155)	Bartłomiej Matejko	2022	RCT; Group	Parallel	20		8/12	39,8 ± 8,3	17,1 ± 12,2	7,5 ± 1,2
(156)	Paul R Wadwa	2023	RCT; Group	Parallel	68		33/35	3,8 ± 1,2	1,2 ± 0,9	7,5 ± 1,2
(157)	Goran Petrovski	2024	RCT; Group	Parallel	Group 1	15	9/6	14,2 ± 1,5	5,3 ± 2,4	8 ± 2,1
					Group 2	19	10/9	13,9 ± 1,3	4,3 ± 1,7	8 ± 2,1
(158)	Shannon N Edd	2023	RCT; Group	Parallel	39		15/24	40,6 ± 12,7	18,4 ± 9,9	9,1 ± 0,7
(159)	Bruce Bode	2021	RCT; Trial	Crossover	42		27/15	47,8 ± 13,8	29,6 ± 13,9	7,7 ± 0,5
(160)	Munachiso Nwokolo	2023	RCT; Trial	Crossover	28		10/18	44,1 ± 11	29,6 ± 3,9	7,1 ± 0,9
(161)	Charlotte K Boughton	2022	RCT; Trial	Crossover	36		16/20	67 ± 5,4	39,0 ± 11,6	7,4 ± 0,9

(162)	Charlotte K Boughton	2021	RCT; Trial	Crossover	25	13/12	38 ± 9,0	26,0 ± 3,9	7,4 ± 0,8
(163)	Julia Ware	2022	RCT; Trial	Crossover	74	31/43	5,6 ± 1,6	2,6 ± 1,8	7,3 ± 0,7

Tabelle 5: Eingeschlossene Publikationen und deren Studiencharakteristika

Name des wissenschaftlichen Journals	Impact Factor (2024)	Publikation(en)/ n
Diabetes Technology & Therapeutics	5,7	(114,126,128,135,138,142,143,146,149,150,154,157,159,160,164)
The Lancet	98,4	(127)
New England Journal of Medicine	96,2	(121,124,129,156,163)
Diabetes Care	16,2	(130,134,137,141,144,151–153,155)
The Lancet Diabetes & Endocrinology	44,0	(131)
The Lancet Digital Health	23,8	(132,133)
JAMA Pediatrics	24,7	(136)
Diabetes Research and Clinical Practice	5,9	(140)
Diabetes Obesity and Metabolism	6,5	(145,147,158,162)
Frontiers in Endocrinology	6,0	(148)
The Lancet Healthy Longevity	13,4	(161)

Tabelle 6: Eingeschlossene Publikationen und deren Veröffentlichung in Fachzeitschriften

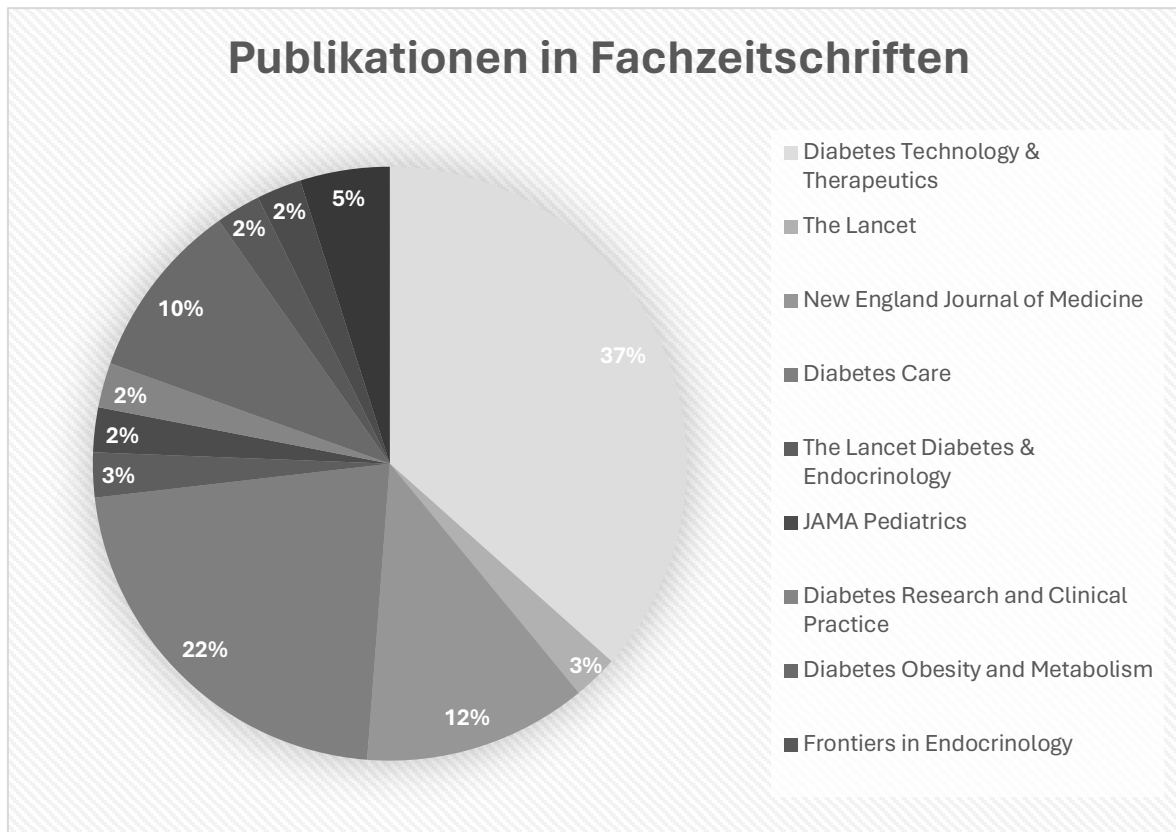


Abbildung 2: Übersicht der Publikationen in Fachzeitschriften (%)

Risk-of-Bias Analyse:

Die Analyse der ausgewählten Publikationen hinsichtlich ihrer Qualität und ihres „Risk-of-Bias“ (ROB) ergab 41 Studien, welche nach dem „Intention-to-treat“ Prinzip (ITT) untersucht wurden.

Von den untersuchten wissenschaftlichen Arbeiten wiesen 82,5% ein niedriges Risiko (Low risk of bias) auf. Weitere 17,5 wurden mit „some concerns“ eingestuft. Keine der erhobenen Studien wurde mit einem hohen Biasrisiko (high risk of bias) eingestuft. Aufgrund dessen musste auch keine der ursprünglich erhobenen Studien aus der Meta-Analyse ausgeschlossen werden. Im Appendix (Abbildung 13) ist eine Auflistung der einzelnen Beurteilungskategorien angeführt. In Abbildung 3 wird das Ergebnis der durchgeführten ROB-Untersuchung nach dem „intention-to-treat“-Protokoll grafisch dargestellt.

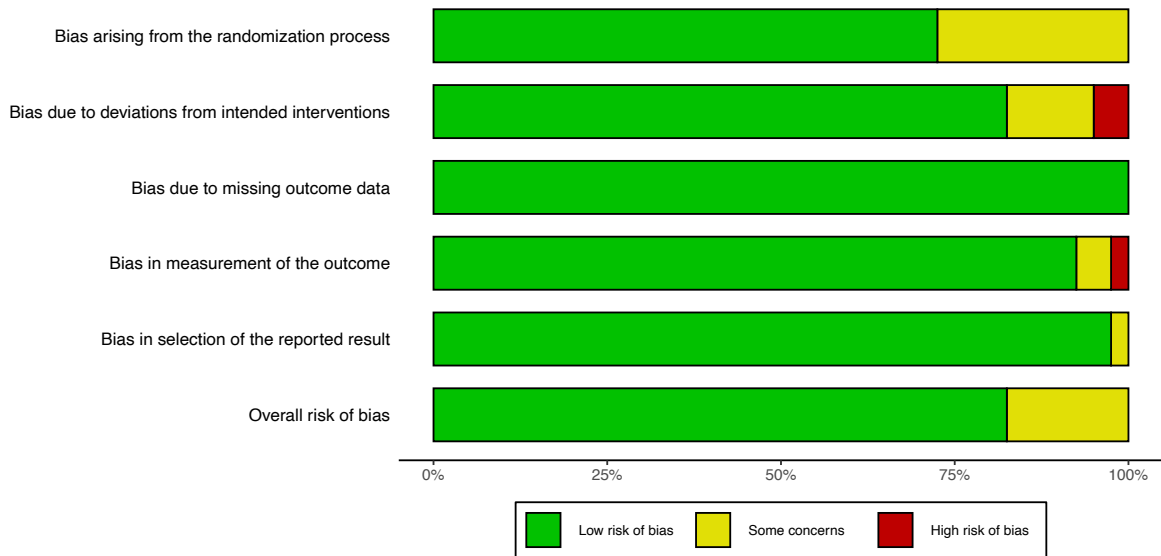


Abbildung 3: Risk of Bias Analyse (Grafische Darstellung)

Metaanalyse:

Aufgrund des Crossover-Designs und erhobener Daten für mehrere Interventions- oder Vergleichsgruppen wurden 19 Studien (126,127,138–140,142,143,145–147,152–154,157–160,162,165) mehrfach in die dargelegte Metaanalyse eingeschlossen. Dies führt zu insgesamt 62 in die Analyse eingeschlossenen Substudien. Als Gewichtungsmethode wurde die „inverse varianz methode“ verwendet. In die Meta-Analyse konnten 41 Publikationen eingeschlossen werden. Als die beiden primären Endpunkte wurden die Zeit im Zielbereich (TIR) und Zeit unter dem Zielbereich (TBR) zur Reevaluierung der Effektivität (TIR) und Sicherheit (TBR) von automatischen Insulinabgabesystemen (AID) definiert. Alle Resultate wurden diesbezüglich als der Median der durchschnittlich verbrachten Zeit in den unterschiedlichen glykämischen Bereichen in Prozent inklusive dem 95% Konfidenzintervall (KI). Zum Vergleich der unterschiedlichen Systeme wurden in dieser wissenschaftlichen Arbeit ausschließlich Ergebnisse, beschrieben als „Random-effects model“ verwendet. Dies ist erklärbar durch die Annahmen von unterschiedlichen Effekten für jede erhobene Studie (Normalverteilungsannahme) als auch mit dem Ziel das „kleinere“ Studien mehr Gewicht bekommen als beim „Fixed (Common) Effect Model“. Ein weiterer Grund liegt in der vermuteten Heterogenität zwischen den Studien. Da das Konfidenzintervall im „Fixed Effect Model“ die Präzision überschätzt wird das „Random effects model“ verwendet.

Abbildung 4 zeigt die Zeit im Zielbereich (70-180 mg/dl). Durchschnittlich, über alle Systeme, betrug diese 71,51% ((95% KI. 69,88; 73,14); $\tau^2 = 38,9547$, $I^2 = 98\%$, $p < 0,00$) Das System von *BetaBionics (iLet Bionic Pancreas)* weist dabei eine Zeit im Zielbereich von 65,91% ((95% KI. 63,15; 68,68); $\tau^2 = 12,2101$, $I^2 = 95\%$, $p < 0,01$) auf. Jene des *Medtronic MiniMed 670G Systems* von 72,77% ((95% KI. 69,64; 75,90); $\tau^2 = 30,1783$, $I^2 = 98\%$, $p < 0,01$). In der Version 780G (*Medtronic MiniMed 780G*) zeigt sich eine TIR von 76,07% ((95% KI. 73,11; 79,03); $\tau^2 = 31,2159$, $I^2 = 96\%$, $p < 0,01$). Das System von *Tandem DiabetesCare* zeigte im Rahmen der Subgruppenanalyse eine „Time in Range“ von 67,78% ((95% KI. 65,69; 69,87); $\tau^2 = 8,2262$, $I^2 = 84\%$, $p < 0,01$). Das System *CamAPS FX* erzielte folgendes Ergebnis: 71,22% ((95% KI. 64,96; 77,48); $\tau^2 = 62,2868$, $I^2 = 95\%$, $p < 0,01$) *Diabeloop DLBG1* zeigt eine TIR von 68,50% ((95% KI. 66,18; 70,82); Heterogenität: nicht erhebbar)

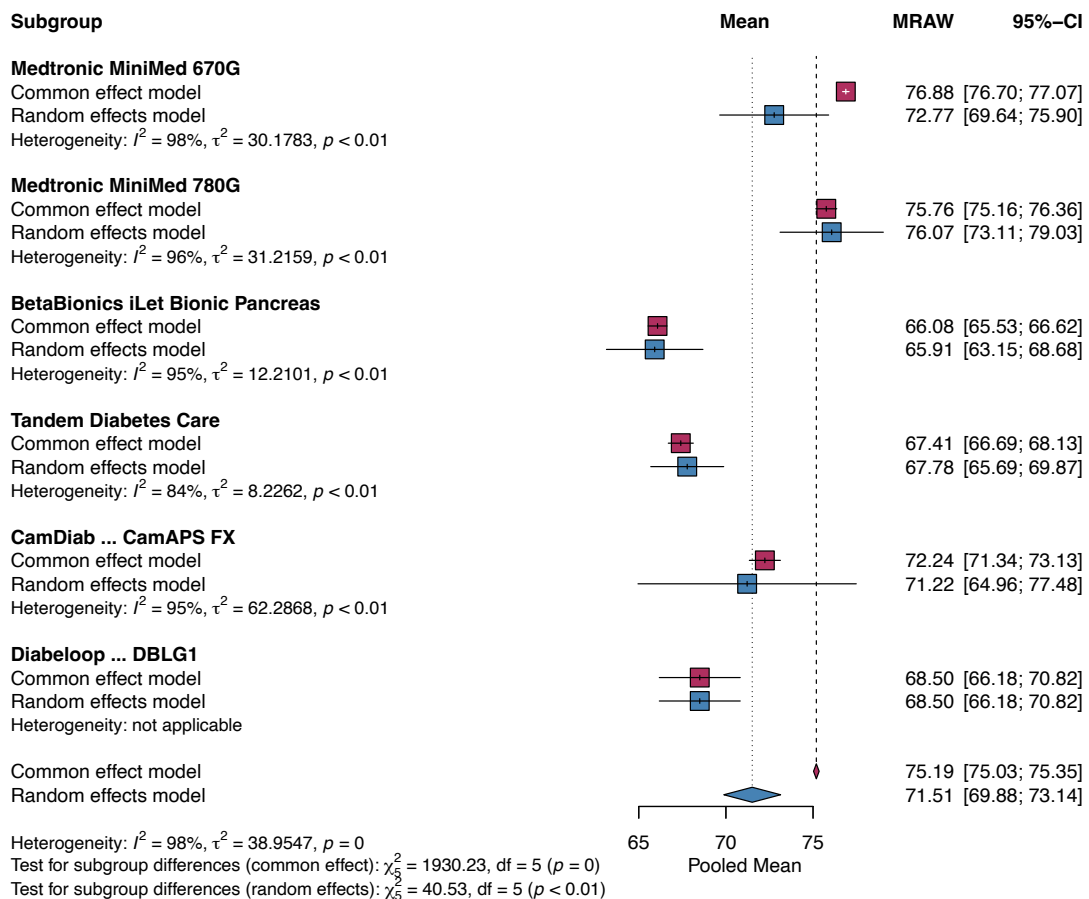


Abbildung 4: Subgruppenanalyse: Zeit im Zielbereich (%) (TIR= 70-180 mg/dl)

Abbildung 5 zeigt die Zeit unter dem Zielbereich (<70 mg/dl). Durchschnittlich, über alle Systeme, betrug diese 2,35% ((95% KI. 2,14;2,56); $\tau^2 = 0,48$, $I^2 = 95\%$, $p=0,00$) Das System von *BetaBionics (iLet Bionic Pancreas)* weist dabei eine Zeit im hypoglykämischen Bereich von 1,90% ((95% KI. 1,78;2,03); $\tau^2 = 0,0045$, $I^2 = 12\%$, $p=0,00$) auf. Jene des *Medtronic MiniMed 670G Systems* von 2,25% ((95% KI. 1,85;2,66); $\tau^2 = 0,4159$, $I^2 = 97\%$, $p=0,01$). In der Version 780G (*Medtronic MiniMed 780G*) zeigt sich eine TBR von 2,44% ((95% KI. 2,16;2,72); $\tau^2 = 0,2305$, $I^2 = 93\%$, $p=0,01$). Das System von *Tandem DiabetesCare* zeigte im Rahmen der Subgruppenanalyse eine „Time below Range“ von 2,03% ((95% KI. 1,69;2,38); $\tau^2 = 0,2353$, $I^2 = 91\%$, $p=0,01$). Das System *CamAPS FX* erzielte folgendes Ergebnis: 3,33% ((95% KI. 2,20;4,46); $\tau^2 = 1,9464$, $I^2 = 94\%$, $p=0,01$) Diabeloop DLBG1 zeigt eine TBR von 2,00% ((95% KI. 1,41;2,59); Heterogenität: nicht erhebbar)

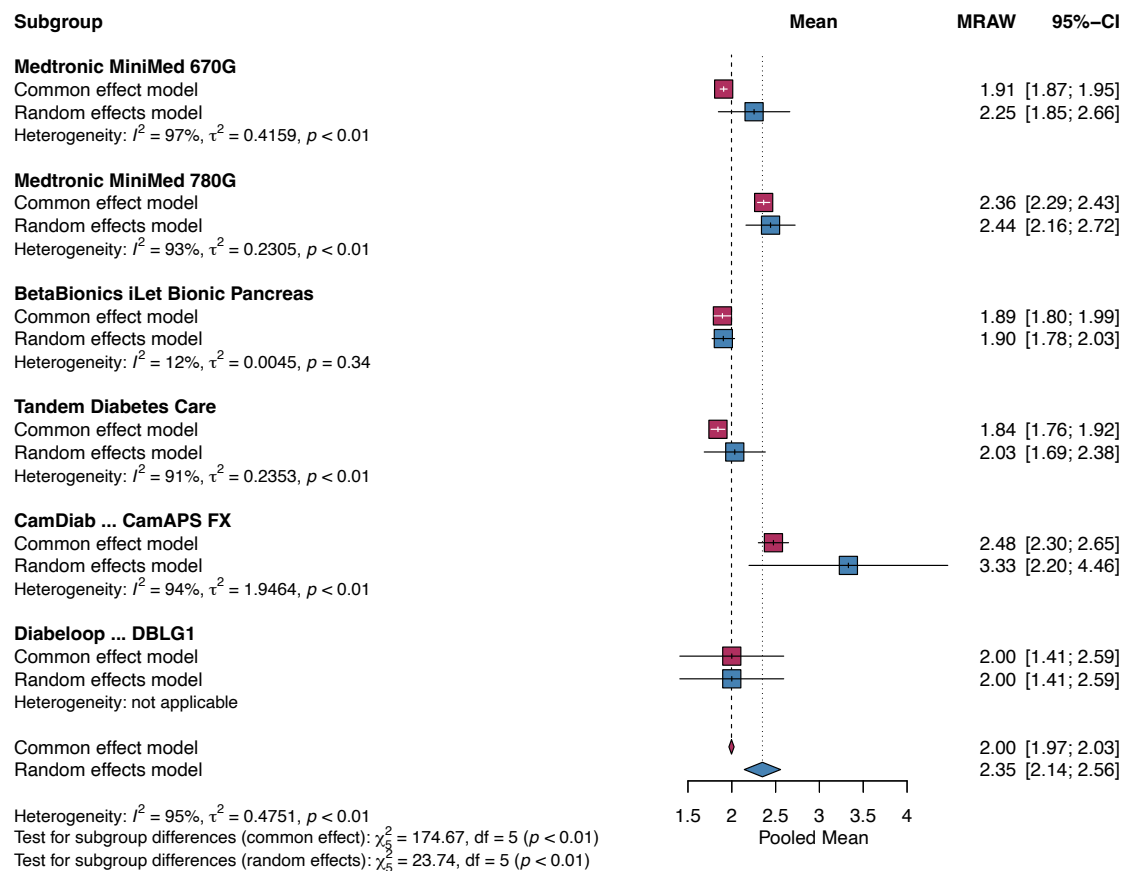


Abbildung 5: Subgruppenanalyse: Zeit unter dem Zielbereich 1 (%); (TBR1<70 mg/dl)

Abbildung 6 zeigt die Zeit unter dem Zielbereich 2 (<54 mg/dl). Durchschnittlich, über alle Systeme, betrug diese 0,46% ((95% KI. 0,38;0,53); $\tau^2 = 0,0348$, $I^2 = 90\%$, $p=0,01$). Das System von *BetaBionics (iLet Bionic Pancreas)* weist dabei eine Zeit im hypoglykämischen Bereich von 0,36% ((95% KI. 0,30; 0,43); $\tau^2 = 0,0021$, $I^2 = 63\%$, $p=0,01$) auf. Jene des *Medtronic MiniMed 670G Systems* von 0,48% ((95% KI. 0,38; 0,59); $\tau^2 = 0,0234$, $I^2 = 91\%$, $p=0,01$). In der Version 780G (*Medtronic MiniMed 780G*) zeigt sich eine TBR 2 von 0,45% ((95% KI. 0,34; 0,55); $\tau^2 = 0,0249$, $I^2 = 81\%$, $p=0,01$). Das System von *Tandem DiabetesCare* zeigte im Rahmen der Subgruppenanalyse eine „Time below Range 2“ von 0,38% ((95% KI. 0,25; 0,51); $\tau^2 = 0,0210$, $I^2 = 93\%$, $p=0,01$). Das System *CamAPS FX* erzielte folgendes Ergebnis: 0,87% ((95% KI. 0,14; 1,61); $\tau^2 = 0,7493$, $I^2 = 96\%$, $p=0,01$) *Diabeloop DLBG1* zeigt eine TBR von 0,20% ((95% KI. 0,00; 0,40); Heterogenität: nicht erhebbar))

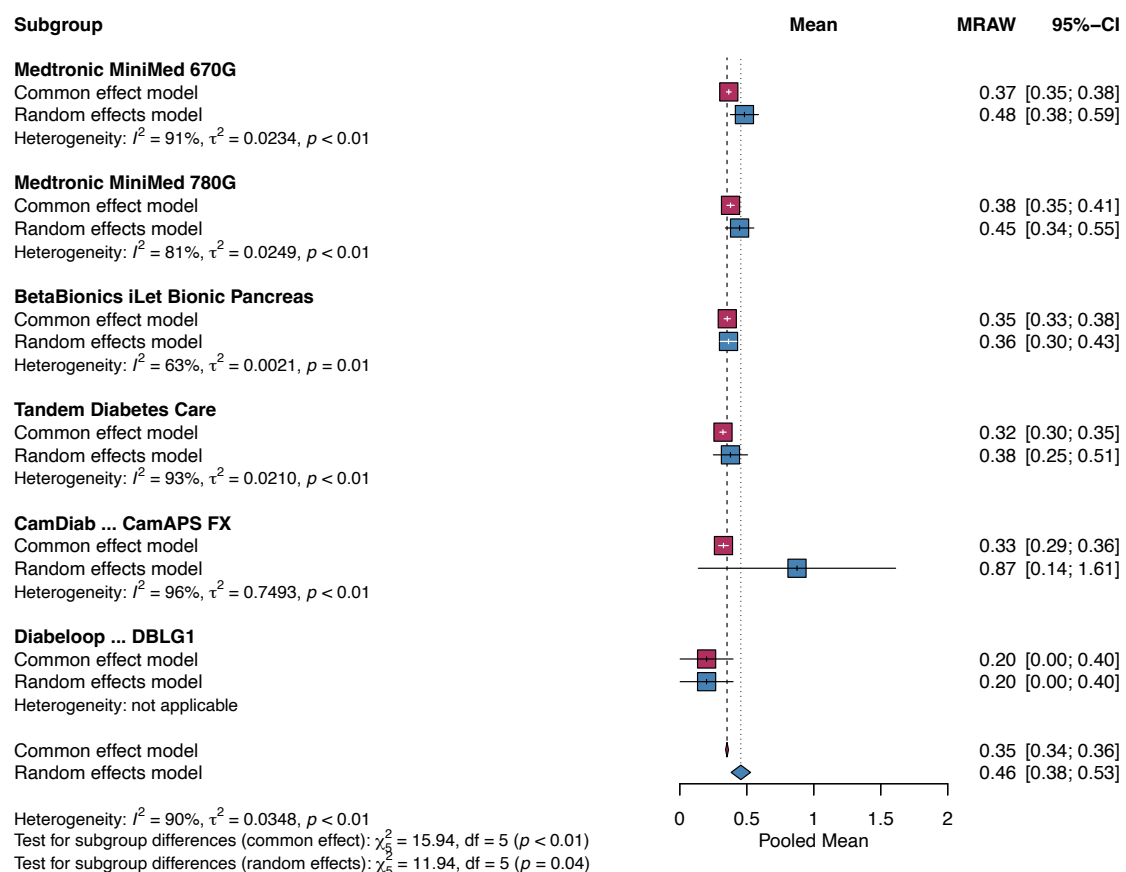


Abbildung 6 Subgruppenanalyse: Zeit unter dem Zielbereich 2 (%) (TBR2 <54 mg/dl)

Abbildung 7 zeigt die Zeit über dem Zielbereich (> 180mg/dl). Durchschnittlich, über alle Systeme, betrug diese 25,53% ((95% KI. 23,90; 27,16); $\tau^2 = 37,9159$, $I^2 = 98\%$, $p=0,00$)). Das System von *BetaBionics (iLet Bionic Pancreas)* weist dabei eine Zeit im hyperglykämischen Bereich von 31,24% ((95% KI. 27,67; 35,17); $\tau^2 = 15,6594$, $I^2 = 96\%$, $p=0,01$)) auf. Jene des *Medtronic MiniMed 670G* Systems von 24,51% ((95% KI. 21,49; 27,53); $\tau^2 = 28,0152$, $I^2 = 98\%$, $p=0,01$)). In der Version 780G (*Medtronic MiniMed 780G*) zeigt sich eine TAR von 21,35% ((95% KI. 18,28; 24,42); $\tau^2 = 34,1035$, $I^2 = 97\%$, $p=0,01$)). Das System von *Tandem DiabetesCare* zeigte im Rahmen der Subgruppenanalyse eine „Time above Range“ von 30,02% ((95% KI. 28,82; 32,22); $\tau^2 = 9,1875$, $I^2 = 84\%$, $p=0,01$)). Das System *CamAPS FX* erzielte folgendes Ergebnis: 24,80% ((95% KI. 19,62; 29,98); $\tau^2 = 40,3892$, $I^2 = 91\%$, $p=0,01$)) *Diabeloop DLBG1* zeigt eine TAR von 29,50% ((95% KI. 26,98;32,02); Heterogenität: nicht erhebbar))

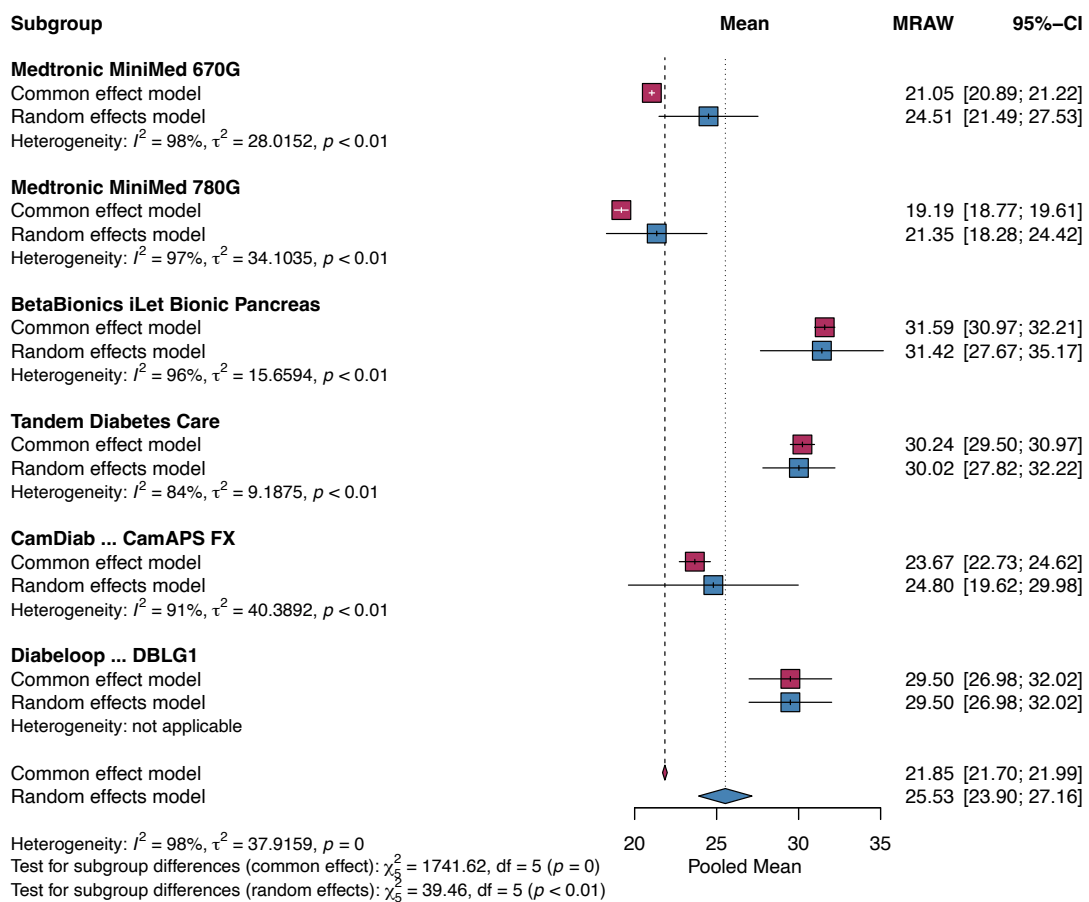


Abbildung 7: Subgruppenanalyse: Zeit über dem Zielbereich (%) (TAR1>180 mg/dl)

Abbildung 8 zeigt die Zeit über dem Zielbereich 2 (< 250mg/dl). Durchschnittlich, über alle Systeme, betrug diese 6,45% ((95% KI. 5,43; 7,47); $\tau^2 = 10,2924$, $I^2 = 98\%$, $p=0,00$)). Das System von *BetaBionics (iLet Bionic Pancreas)* weist dabei eine Zeit im hyperglykämischen Bereich von 8,04% ((95% KI. 5,41; 10,66); $\tau^2 = 7,7407$, $I^2 = 97\%$, $p=0,01$)) auf. Jene des *Medtronic MiniMed 670G Systems* von 5,89% ((95% KI.3,31; 8,47); $\tau^2 = 10,5534$, $I^2 = 97\%$, $p=0,01$)). In der Version 780G (*Medtronic MiniMed 780G*) zeigt sich eine TAR 2 von 4,60% ((95% KI. 3,34; 5,86); $\tau^2 = 5,6933$, $I^2 = 96\%$, $p=0,01$)). Das System von *Tandem DiabetesCare* zeigte im Rahmen der Subgruppenanalyse eine „Time above Range 2“ von 10,04% ((95% KI. 8,42; 11,66); $\tau^2 = 2,5769$, $I^2 = 84\%$, $p=0,01$)). Das System *CamAPS FX* erzielte folgendes Ergebnis: 3,36% ((95% KI. 2,62;4,10); $\tau^2 =$ nicht erhebbar)) *Diabeloop DLBG1* zeigt eine TBR von 9,80% ((95% KI. 7,48; 12,12); Heterogenität: nicht erhebbar)

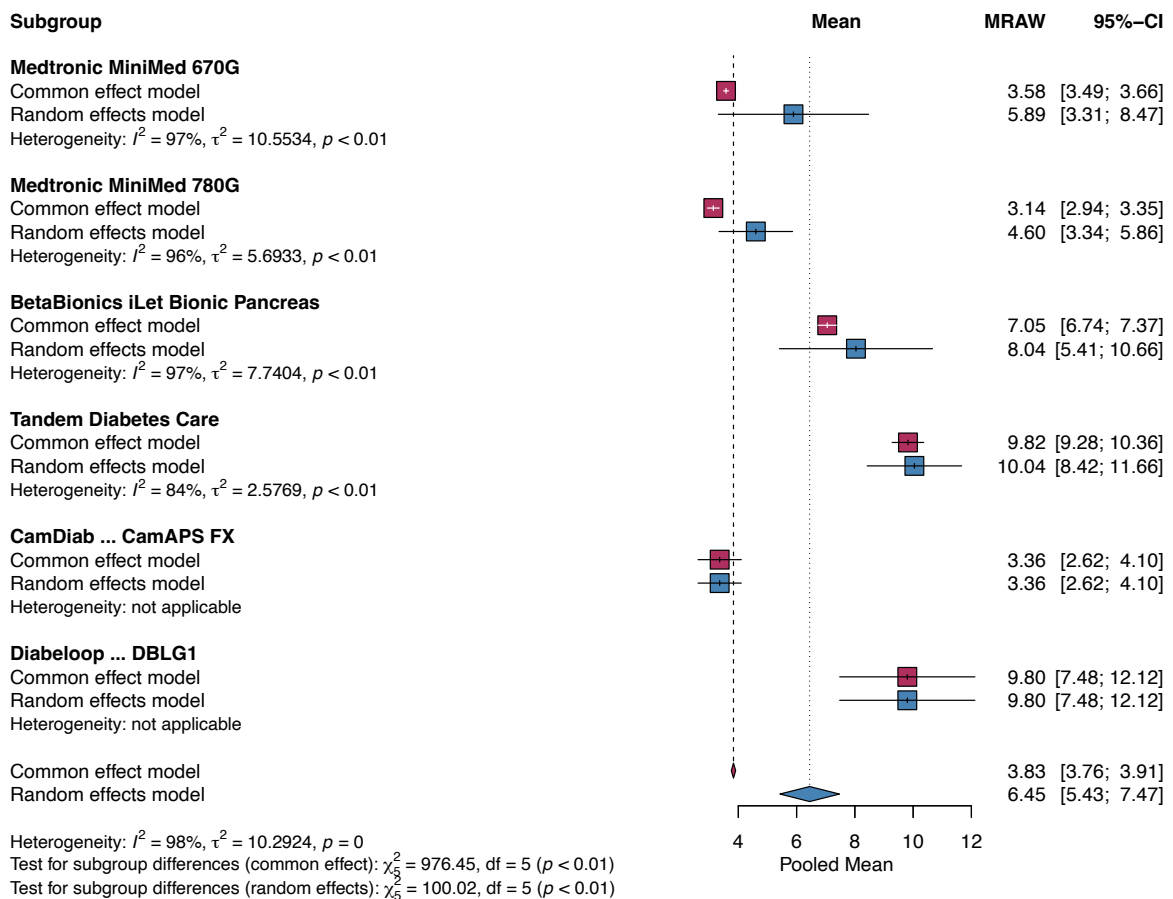


Abbildung 8: Subgruppenanalyse: Zeit über dem Zielbereich 2 (%) (TAR2 >250 mg/dl)

Abbildung 11 zeigt die durchschnittliche Glukose in Abhängigkeit vom AID-System. Durchschnittlich, über alle Systeme, betrug diese 151,51mg/dl ((95% KI. 148,72; 154,30); $\tau^2 = 101,8614$, $I^2 = 97\%$, $p < 0,00$). Das System von *BetaBionics (iLet Bionic Pancreas)* einen durchschnittlichen Blutzucker von 160,68mg/dl ((95% KI. 153,57; 167,79); $\tau^2 = 56,6591$, $I^2 = 97\%$, $p < 0,01$) auf. Jene des *Medtronic MiniMed 670G* Systems von 151,84mg/dl ((95% KI.146,37; 157,30); $\tau^2 = 77,5343$, $I^2 = 96\%$, $p < 0,01$). In der Version 780G (*Medtronic MiniMed 780G*) zeigt sich eine durchschnittliche Glukose von 144,32mg/dl ((95% KI. 139,32; 149,33); $\tau^2 = 89,5420$, $I^2 = 96\%$, $p < 0,01$). Das System von *Tandem DiabetesCare* zeigte im Rahmen der Subgruppenanalyse eine durchschnittliche Glukose von 160,27mg/dL ((95% KI. 155,37;165,17); $\tau^2 = 36,1286$, $I^2 = 88\%$, $p < 0,01$). Das System *CamAPS FX* erzielte folgendes Ergebnis: 147,04% ((95% KI. 141,20;152,89); $\tau^2 = 49,4808$; $I^2 = 86\%$; $p < 0,01$) *Diabeloop DLBG1* zeigt einen Wert von 156,60 mg/dl ((95% KI. 153,04; 160,16); Heterogenität: nicht erhebbar))

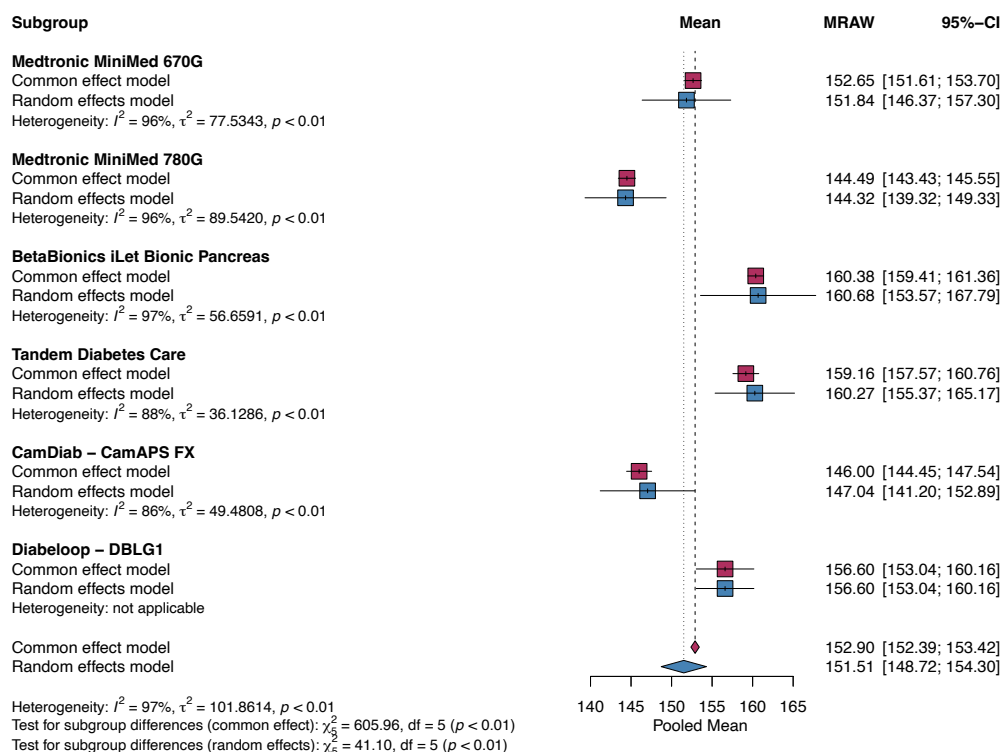


Abbildung 9: Subgruppenanalyse: durchschnittliche Glukose nach Intervention (mg/dL)

Abbildung 11 zeigt die durchschnittliche Glukosevariabilität in Abhängigkeit vom AID-System. Durchschnittlich, über alle Systeme, betrug diese 34,98 ((95% KI. 33,92;36,05); $\tau^2 = 12,9528$, $I^2 = 96\%$, $p < 0,01$)) Das System von *BetaBionics* zeigte (*iLet Bionic Pancreas*) eine Variabilität von 34,99 ((95% KI. 32,99; 36,99); $\tau^2 = 4,4630$, $I^2 = 96\%$, $p < 0,01$)). Jene des *Medtronic MiniMed 670G Systems* von 33,16((95% KI.30,53; 35,79); $\tau^2 = 12,7354$, $I^2 = 96\%$, $p < 0,01$)). In der Version 780G (*Medtronic MiniMed 780G*) zeigt sich eine CV von 33,83 ((95% KI.32,04; 35,61); $\tau^2 = 7,2098$, $I^2 = 94\%$, $p < 0,01$)). Das System von *Tandem DiabetesCare* zeigte im Rahmen der Subgruppenanalyse einen Wert von 35,45((95% KI. 34,13;36,76); $\tau^2 = 2,8719$, $I^2 = 90\%$, $p < 0,01$)). Das System *CamAPS FX* erzielte folgendes Ergebnis: 38,71 ((95% KI. 34,77; 42,65); $\tau^2 = 25,3134$; $I^2 = 97\%$; $p < 0,01$)) *Diabeloop DLBG1* zeigt einen Wert von 31,00 ((95% KI.30,04; 31,96); Heterogenität: nicht erhebbar))

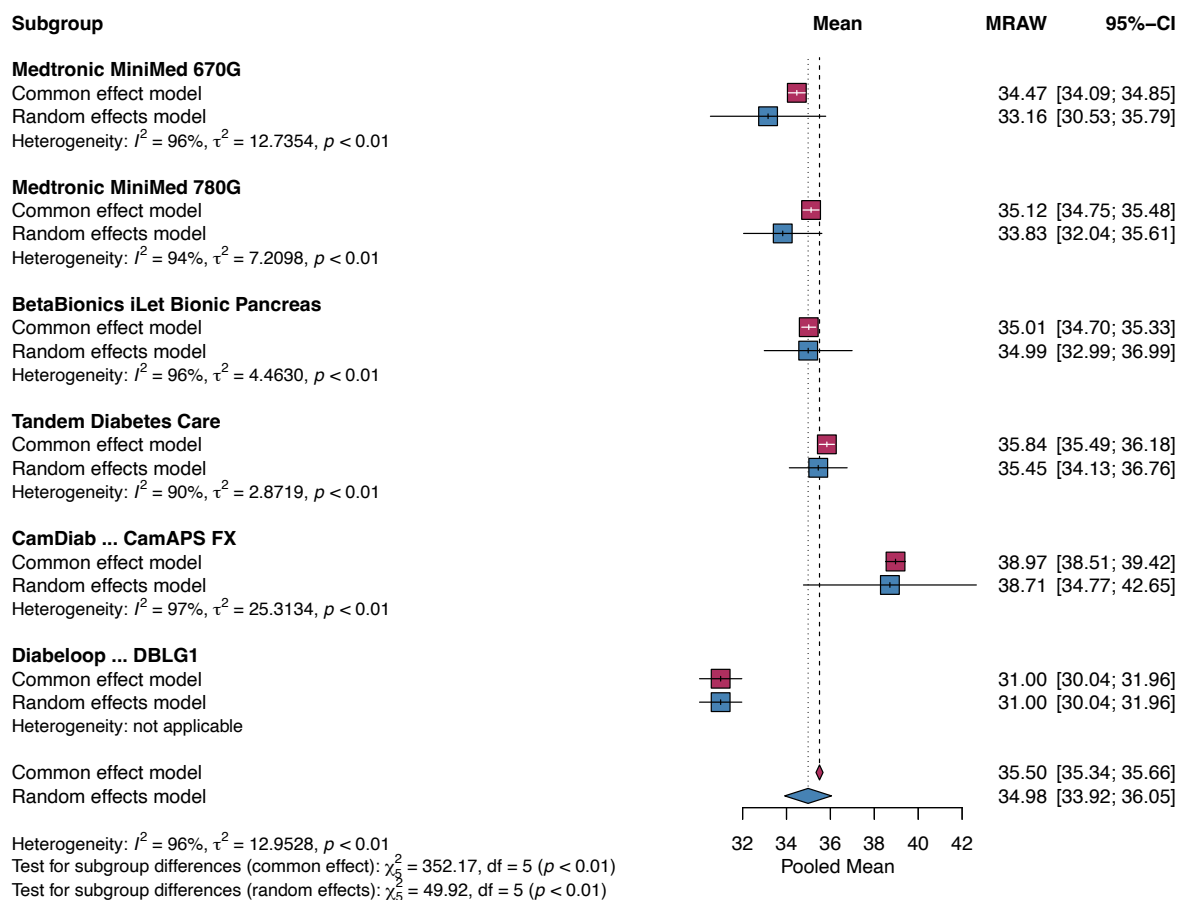


Abbildung 10: Subgruppenanalyse: Glukosevariabilität (CV; %) in Abhängigkeit von AID-System

Abbildung 12 zeigt den HbA1c Wert in % in Abhängigkeit vom AID-System. Über alle Systeme, betrug dieser 7,08% ((95% KI. 6,94; 7,21); $\tau^2 = 0,1068$, $I^2 = 93\%$, $p < 0,01$) Das System von BetaBionics zeigte (*iLet Bionic Pancreas*) einen Wert von 7,21% ((95% KI. 7,06; 7,36); $\tau^2 = 0,0258$, $I^2 = 85\%$, $p < 0,01$). Jene des Medtronic *MiniMed 670G* Systems von 7,34% ((95% KI.6,80; 7,89); $\tau^2 = 0,1122$, $I^2 = 95\%$, $p < 0,01$). In der Version 780G (*Medtronic MiniMed 780G*) zeigt sich eine HbA1c von 6,75 ((95% KI.6,33; 7,18); $\tau^2 = 0,1546$, $I^2 = 95\%$, $p < 0,01$). Das System von Tandem *DiabetesCare* zeigte im Rahmen der Subgruppenanalyse einen Wert von 7,17((95% KI. 6,99;7,35); $\tau^2 = 0,0267$, $I^2 = 90\%$, $p < 0,01$). Das System *CamAPS FX* erzielte folgendes Ergebnis: 6,63 ((95% KI. 6,47; 6,79); $\tau^2 = 0$, $I^2 = 0\%$, $p = 0,67$) *Diabeloop DLBG1*: keine Daten verfügbar

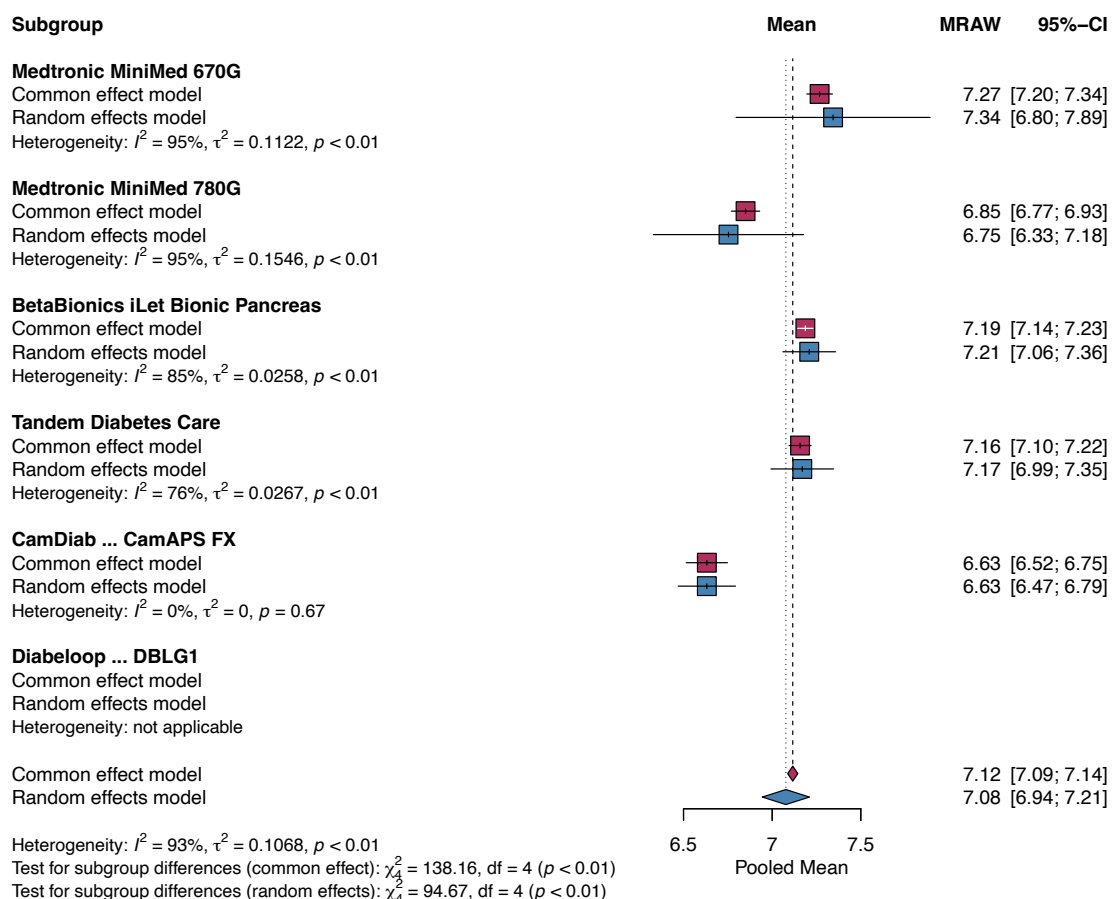


Abbildung 11: Subgruppenanalyse; HbA1c (%) in Abhängigkeit von AID-System

Diskussion

Aufgrund der Zerstörung von Insulin- produzierenden Beta-Zellen des Pankreas und dem damit verbundenen absoluten Insulinmangel liegt das derzeitige Therapieziel im Erreichen einer möglichst optimalen/ euglykämischen Blutzuckereinstellung zur Vermeidung von akuten und chronischen Komplikationen. (43) Mit den rasch fortschreitenden Entwicklungen in der Diabetestechnologie werden diesbezüglich immer größere Fortschritte im Diabetesmanagement von Betroffenen beschrieben. Den dabei jüngsten Fortschritt bilden sogenannte Hybrid-Closed Loop Systeme. Der allgemeine Nutzen von Closed-Loop Systemen im Management von Typ 1 Diabetes ist bereits mehrfach untersucht und bestätigt. So sind diese assoziiert mit einer erhöhten Zeit im Zielbereich und einem reduzierten Risiko für glykämische Entgleisungen. (127,131,158) Nach derzeitigem Recherchestand handelt es sich bei dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse um die erste ihrer Art, mit einem direkten Vergleich zwischen unterschiedlichen, handelsüblichen Hybrid Closed-Loop Systemen hinsichtlich deren Effektivität, erhoben anhand der Zeit im Zielbereich, und Sicherheit unter Berücksichtigung der Zeit unter dem Zielbereich und damit verbundener Hypoglykämie Gefahr. Unsere Metaanalyse konnte mit einer durchschnittlichen Zeit im Zielbereich von 71,51% ((95% KI: 69,88;73,14); $\tau^2 = 38,95$, $I^2 = 98\%$, $p=0,00$)); Zeit unter dem Zielbereich von 2,35% ((95% KI. 2,14;2,56); $\tau^2 = 0,48$, $I^2 = 95\%$, $p=0,00$)); Zeit über dem Zielbereich von 25,83% ((95% KI. 23,90;27,16); $\tau^2 = 37,91$, $I^2 = 98\%$, $p=0,00$)) zeigen, dass im Allgemeinen die untersuchten AID-Systeme die derzeit geltenden Vorgaben der American Diabetes Association treffen (Zeit im Zielbereich >70%, Zeit unter dem Zielbereich <4%, Zeit über dem Zielbereich <25%). (43) In Anbetracht aller Systeme zeigten jene von Medtronic, hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit, übergeordnet die besten Ergebnisse, allen voran das Advanced Hybrid Closed Loop System 780G. Dennoch kann keine alleinige Empfehlung für dieses System abgegeben werden da die ausgewählte Diabetestherapie/ Diabetestechnologie äußerst Anwender:Innen- abhängig ist und auch immer in Anbetracht zur Verfügbarkeit, Kosten, Bedienbarkeit und persönlichen Präferenzen ausgewählt werden sollte.

Stärken und Limitationen der Arbeit:

Um die Validität dieser Arbeit und den erhobenen Ergebnissen sicherzustellen, wurde diese Analyse anhand den derzeit gültigen „Guidelines for the conduct and reporting of systematic reviews and meta-analysis (PRISMA 2009 statement; Appendix X) durchgeführt.

Anhand eines zuvor erstellten und bei Prospero (NIHR; National Institute for Health and Care Research) registrierten Studienprotokolls, erfolgte die Literatursuche, Durchsicht sowie finale Auswahl an Publikationen durch zwei unabhängige Wissenschaftler:Innen. Dieser Auswahlprozess trug zur Fehlerminimierung bei. Eine ausführliche und umfassende Literatursuche wurde an vier unterschiedlichen Literaturdatenbanken durchgeführt. Bei der Suche fand zunächst kein Ausschluss anhand des Studientyps, der Sprache, dem Publikationsdatum oder der Studienpopulation statt. Diese erlaubte eine möglichst hohe Trefferzahl. Die gesamte Literatursuche, in allen vier Datenbanken, wurde an einem ausgewählten Tag durchgeführt. Der genaue Suchalgorithmus, sowie die erhobene Trefferzahl ist im Appendix abgebildet. Dies ermöglicht eine vollständige Rückvollziehbarkeit und Transparenz der dargestellten Metaanalyse. Darüber hinaus wurde das derzeit empfohlene Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2) tool zur Überprüfung eines Publikationsbias genutzt.

Durchaus ist auch diese Studie nicht ohne Schwächen und muss Beachtung in der Bewertung der Ergebnisse finden. Zunächst wurden zu den eingeschlossenen Systemen eine unterschiedliche Studienzahl inkludiert. So sind einerseits 20 unterschiedliche Datensätze für Medtronic Systeme verfügbar, im Kontrast dazu jedoch nur einer zum AID-System von Diabeloop DLBG1. Eine weitere Schwäche der Ergebnisse könnte in der Subgruppenanalyse, unabhängig vom Alter, der physischen Verfassung, Begleiterkrankungen, Geschlechterverteilung der Studienpopulation sein. Weitere Einflussfaktoren auf die Ergebnisse können die einzelnen Komponenten der AID- Systeme und deren verwendete Version haben. So wurde die in den Studien verwendete Algorithmus- und auch CGM-Version nicht erfasst. Weiters könnte das verwendete Insulin diesbezüglichen einen Einfluss haben. Leider waren diese Daten jedoch aus einigen Studien nicht erhebbbar. Die ausgewählten Studien zeigen teilweise (siehe ROB) ein Biasrisiko im Randomisierungsprozess. Dieser ist verursacht durch die Studiengegebenheiten und kommt durch den Mangel an Verblindung der Proband: Innen zu deren Interventionsgruppe zustande. Dieses Risiko ist jedoch, aufgrund der Unvermeidbarkeit dieses Bias, womöglich zu vernachlässigen.

Literaturverzeichnis

1. Magliano D, Boyko EJ. IDF diabetes atlas. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
2. Schmutterer I, Delcour J, Griebler R. Österreichischer Diabetesbericht 2017 [Internet]. Wien: Bundesministerium für Gesundheit und Frauen; 2017 [zitiert 5. März 2024]. Verfügbar unter: <https://jasmin.goeg.at/id/eprint/327/>
3. Lawrence JM, Divers J, Isom S, Saydah S, Imperatore G, Pihoker C, u. a. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001–2017. *JAMA*. 24. August 2021;326(8):717–27.
4. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, u. a. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012. *N Engl J Med*. 13. April 2017;376(15):1419–29.
5. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group* TWG for the. Incidence of Diabetes in Youth in the United States. *JAMA*. 27. Juni 2007;297(24):2716–24.
6. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *The Lancet*. Juni 2018;391(10138):2449–62.
7. Gale EAM, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia*. 10. Januar 2001;44(1):3–15.
8. Forga L, Chueca MJ, Tamayo I, Oyarzabal M, Toni M, Goñi MJ. Cyclical variation in the incidence of childhood-onset type 1 diabetes during 40 years in Navarra (Spain). *Pediatr Diabetes*. Dezember 2018;19(8):1416–21.
9. Haynes A, Bulsara MK, Bergman P, Cameron F, Couper J, Craig ME, u. a. Incidence of type 1 diabetes in 0 to 14 year olds in Australia from 2002 to 2017. *Pediatr Diabetes*. August 2020;21(5):707–12.
10. Ahmadov GA, Govender D, Atkinson MA, Sultanova RA, Eubova AA, Wasserfall CH, u. a. Epidemiology of childhood-onset type 1 diabetes in Azerbaijan: Incidence, clinical features, biochemistry, and HLA-DRB1 status. *Diabetes Res Clin Pract*. Oktober 2018;144:252–9.
11. McKenna A, O'Regan M, Ryder K, Fitzgerald H, Hoey H, Roche E. Incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Ireland remains high but no longer rising. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. Juli 2021;110(7):2142–8.
12. Wändell PE, Carlsson AC. Time trends and gender differences in incidence and prevalence of type 1 diabetes in Sweden. *Curr Diabetes Rev*. Juli 2013;9(4):342–9.
13. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JYL, u. a. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. Dezember 2022;23(8):1160–74.
14. Tuomilehto J, Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E. Evidence for importance of gender and birth cohort for risk of IDDM in offspring of IDDM parents. *Diabetologia*. August 1995;38(8):975–82.
15. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, Bingley PJ, Christie MR, Gill GV, u. a. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet Lond Engl*. 6. November 2004;364(9446):1699–700.
16. Gerasimidi Vazeou A, Kordonouri O, Witsch M, Hermann JM, Forsander G, de Beaufort C, u. a. Seasonality at the clinical onset of type 1 diabetes-Lessons from the SWEET database. *Pediatr Diabetes*. Oktober 2016;17 Suppl 23:32–7.
17. Patterson C, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, u. a. Seasonal variation in month of diagnosis in children with type 1 diabetes registered in 23 European centers during 1989–2008: little short-term influence of sunshine hours or average temperature. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(8):573–80.

18. Lévy-Marchal C, Patterson C, Green A. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group. *Diabetologia*. Juli 1995;38(7):823–30.
19. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svensson J, Maniam J, u. a. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 1. Januar 2022 [zitiert 5. März 2024];183. Verfügbar unter: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(21\)00442-3/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(21)00442-3/fulltext)
20. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 4. Januar 2014;383(9911):69–82.
21. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, u. a. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*. 1. Januar 2024;47(Supplement_1):S20–42.
22. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. 2023;135(Suppl 1):7–17.
23. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage. 2018;
24. Behrends JC, Bischofbegrer J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, u. a. *Duale Reihe Physiologie*. 3. Aufl. 70469 Stuttgart: Thieme; (Duale Reihe).
25. Brenner B, Burckhardt G, Draguhn A, Ehmke H, Eysel U, Fandrey J, u. a. *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Klinker R, Gay R, Rothenburger A, Herausgeber. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2019. 1028 S.
26. Diederich S, Feldkamp J, Grußendorf M, Reincke M, Angstwurm M, Anlauf M, u. a. Referenz Endokrinologie und Diabetologie [Internet]. 2020. Aufl. Thieme Verlag; 2020 [zitiert 7. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/e-books/book/10.1055/b-005-145226>
27. Malkani S, Mordes JP. Implications of Using Hemoglobin A1C for Diagnosing Diabetes Mellitus. *Am J Med*. Mai 2011;124(5):395–401.
28. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, u. a. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. Dezember 2019;127(S 1):S1–7.
29. Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Freckmann G, u. a. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2021. *Diabetol Stoffwechs*. Oktober 2021;16(S 2):S110–8.
30. Radin MS. Pitfalls in Hemoglobin A1c Measurement: When Results may be Misleading. *J Gen Intern Med*. Februar 2014;29(2):388–94.
31. Limitations of A1c Interpretation [Internet]. [zitiert 8. März 2024]. Verfügbar unter: <https://sma.org/article/>
32. Saudek CD, Brick JC. The Clinical Use of Hemoglobin A1c. *J Diabetes Sci Technol*. 1. Juli 2009;3(4):629–34.
33. Saaddine JB, Fagot-Campagna A, Rolka D, Narayan KMV, Geiss L, Eberhardt M, u. a. Distribution of HbA1c Levels For Children and Young Adults in the U.S.: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 1. August 2002;25(8):1326–30.
34. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care*. 11. Juli 2017;40(8):994–9.
35. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care

- of patients with diabetes. *Diabet Med.* 2013;30(7):803–17.
36. Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, u. a. Prevalence of Detectable C-Peptide According to Age at Diagnosis and Duration of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 17. Dezember 2014;38(3):476–81.
 37. Fritsche A, Heni M, Peter A, Gallwitz B, Kellner M, Birkenfeld AL, u. a. Considering Insulin Secretory Capacity as Measured by a Fasting C-Peptide/Glucose Ratio in Selecting Glucose-Lowering Medications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 18. September 2020;200–4.
 38. Aziz F, Sternad C, Sourij C, Knoll L, Kojzar H, Schranz A, u. a. Glycated haemoglobin, HOMA2-B, C-peptide to glucose ratio and type 2 diabetes clusters as predictors for therapy failure in individuals with type 2 diabetes without insulin therapy: A registry analysis. *Diabetes Obes Metab.* März 2024;26(3):1082–9.
 39. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, u. a. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia.* Mai 2015;58(5):980–7.
 40. Pihoker C, Gilliam LK, Hampe CS, Lernmark Å. Autoantibodies in Diabetes. *Diabetes.* 1. Dezember 2005;54(suppl_2):S52–61.
 41. Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Veijola R, Vähäsalo P, Karjalainen J, u. a. Diabetes-Associated Autoantibodies in Relation to Clinical Characteristics and Natural Course in Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. Mai 1999;84(5):1534–9.
 42. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, u. a. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. *JAMA.* 19. Juni 2013;309(23):2473–9.
 43. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, u. a. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: *Standards of Care in Diabetes—2024.* *Diabetes Care.* 1. Januar 2024;47(Supplement_1):S111–25.
 44. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, u. a. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* August 2019;42(8):1593–603.
 45. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care.* April 2014;37(4):1048–51.
 46. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, u. a. 6. Glycemic Targets: *Standards of Care in Diabetes—2023.* *Diabetes Care.* 1. Januar 2023;46(Supplement_1):S97–110.
 47. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2024 | *Diabetes Care* | American Diabetes Association [Internet]. [zitiert 8. März 2024]. Verfügbar unter: https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S126/153939/7-Diabetes-Technology-Standards-of-Care-in
 48. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024 | *Diabetes Care* | American Diabetes Association [Internet]. [zitiert 8. März 2024]. Verfügbar unter: https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S158/153955/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment
 49. Insuline - AMBOSS [Internet]. [zitiert 8. März 2024]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/Gm0BSg?q=insulin#AEbRyv>
 50. Behrends JC, Bischofbegler J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, u. a. *Physiologie.* 3. Aufl. Thieme; (Duale Reihe).
 51. von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future

therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia*. Mai 2021;64(5):1037–48.

52. 057-0131_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf [Internet]. [zitiert 8. März 2024]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-0131_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf

53. Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, Foster NC, Hofer SE, Allgrove J, u. a. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia*. 1. Januar 2016;59(1):87–91.

54. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*. 2012;69(2):83–93.

55. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, u. a. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(S27):178–92.

56. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R, u. a. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. Februar 2011;12(1):11–7.

57. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, u. a. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. Juli 2013;36(7):2009–14.

58. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, u. a. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 24. Januar 2017;317(4):379–87.

59. Šoupal J, Petruželková L, Flekač M, Pelcl T, Matoulek M, Daňková M, u. a. Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens, in 52 Weeks of Follow-Up: A COMISAIR Study. *Diabetes Technol Ther*. September 2016;18(9):532–8.

60. Beers CAJ van, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MHH, u. a. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 1. November 2016;4(11):893–902.

61. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, Kruger DF, Peters AL, Hirsch I, u. a. REPLACE-BG: A Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine Blood Glucose Monitoring in Adults With Well-Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. April 2017;40(4):538–45.

62. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2020 [zitiert 1. Mai 2023]. FDA expands indication for continuous glucose monitoring system, first to replace fingerstick testing for diabetes treatment decisions. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-indication-continuous-glucose-monitoring-system-first-replace-fingerstick-testing>

63. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, u. a. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 24. Januar 2017;317(4):371–8.

64. Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW, for the DIAMOND Study Group. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 7. April 2017;40(6):736–41.

65. Siegmund T, Heinemann L, Kolassa R, Thomas A. Discrepancies Between Blood Glucose and Interstitial Glucose—Technological Artifacts or Physiology: Implications for Selection of the Appropriate Therapeutic Target. *J Diabetes Sci Technol*. 21. März 2017;11(4):766–72.
66. Moser O, Sternad C, Eckstein M, Szadkowska A, Michalak A, Mader J, u. a. Performance of intermittently scanned continuous glucose monitoring systems in people with type 1 diabetes : A pooled analysis. 1. Januar 2022;
67. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanović L, u. a. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY 2016 OUTPATIENT GLUCOSE MONITORING CONSENSUS STATEMENT. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. Februar 2016;22(2):231–61.
68. Rodbard D. Characterizing Accuracy and Precision of Glucose Sensors and Meters. *J Diabetes Sci Technol*. September 2014;8(5):980–5.
69. Reiterer F, Polterauer P, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, Freckmann G, Heinemann L, u. a. Significance and Reliability of MARD for the Accuracy of CGM Systems. *J Diabetes Sci Technol*. 25. September 2016;11(1):59–67.
70. Heinemann L, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, Hinzmann R, Kassab A, Freckmann G, u. a. Benefits and Limitations of MARD as a Performance Parameter for Continuous Glucose Monitoring in the Interstitial Space. *J Diabetes Sci Technol*. 19. Juni 2019;14(1):135–50.
71. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, u. a. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 23. Oktober 2018;42(3):400–5.
72. Lu J, Ma X, Shen Y, Wu Q, Wang R, Zhang L, u. a. Time in Range Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. Februar 2020;22(2):72–8.
73. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Facchinetti A. Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications. *Diabetes Metab J*. August 2019;43(4):383–97.
74. Lee I, Probst D, Klonoff D, Sode K. Continuous glucose monitoring systems - Current status and future perspectives of the flagship technologies in biosensor research -. *Biosens Bioelectron*. 1. Juni 2021;181:113054.
75. Garg SK, Kipnes M, Castorino K, Bailey TS, Akturk HK, Welsh JB, u. a. Accuracy and Safety of Dexcom G7 Continuous Glucose Monitoring in Adults with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 1. Juni 2022;24(6):373–80.
76. Schütz-Fuhrmann I, Rami-Merhar B, Fröhlich-Reiterer E, Hofer SE, Tauschmann M, Mader JK, u. a. Diabetestechnologie (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. 1. Januar 2023;135(1):53–61.
77. Soni A, Wright N, Agwu J, Timmis A, Drew J, Kershaw M, u. a. A practical approach to continuous glucose monitoring (rtCGM) and FreeStyle Libre systems (isCGM) in children and young people with Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 1. Februar 2022;184:109196.
78. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J*. 28. Januar 1978;1(6107):204–7.
79. Renard E. Insulin pump use in Europe. *Diabetes Technol Ther*. Juni 2010;12 Suppl 1:S29-32.
80. Szymowska A, Schwandt A, Svensson J, Shalitin S, Cardona-Hernandez R, Forsander G, u. a. Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: analysis of data from the

- SWEET registry. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(S23):38–45.
81. Zisser HC. The OmniPod Insulin Management System: the latest innovation in insulin pump therapy. *Diabetes Ther*. August 2010;1(1):10–24.
 82. Biester T, Dovic K, Chobot A, Tauschmann M, Kapellen T. AID(„automated insulin delivery“-)Systeme in der Diabetologie. *Diabetol*. 2021;17(6):627–37.
 83. Leelarathna L, Roberts SA, Hindle A, Markakis K, Alam T, Chapman A, u. a. Comparison of different insulin pump makes under routine care conditions in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. Oktober 2017;34(10):1372–9.
 84. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol*. Dezember 2010;47 Suppl 1:77–81.
 85. 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 J Br Diabet Assoc*. Juli 2008;25(7):765–74.
 86. 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*. März 2009;94(3):729–40.
 87. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzer TW, Neeser K, Pieber TR, u. a. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. Juni 2008;51(6):941–51.
 88. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, u. a. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 4. September 2012;157(5):336–47.
 89. Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes*. Februar 2009;10(1):52–8.
 90. Kadish AH. Automation control of blood sugar a servomechanism for glucose monitoring and control. *Trans - Am Soc Artif Intern Organs*. 1963;9:363–7.
 91. Kadish AH. A SERVOMECHANISM FOR BLOOD SUGAR CONTROL. *Biomed Sci Instrum*. 1963;1:171–6.
 92. Templer S. Closed-Loop Insulin Delivery Systems: Past, Present, and Future Directions. *Front Endocrinol*. 6. Juni 2022;13:919942.
 93. Pfeiffer EF, Thum C, Clemens AH. The Artificial Beta Cell - A Continuous Control of Blood Sugar by External Regulation of Insulin Infusion (Glucose Controlled Insulin Infusion System). *Horm Metab Res*. 1974;6(05):339–42.
 94. Albisser AM, Leibel BS, Ewart TG, Davidovac Z, Botz CK, Zingg W. An Artificial Endocrine Pancreas. *Diabetes*. 1. Mai 1974;23(5):389–96.
 95. Albisser AM, Leibel BS, Ewart TG, Davidovac Z, Botz CK, Zingg W, u. a. Clinical Control of Diabetes by the Artificial Pancreas. *Diabetes*. 1. Mai 1974;23(5):397–404.
 96. Shichiri M, Yamasaki Y, Kawamori R, Hakui N, Abe H. WEARABLE ARTIFICIAL ENDOCRINE PANCREAS WITH NEEDLE-TYPE GLUCOSE SENSOR. *The Lancet*. 20. November 1982;320(8308):1129–31.
 97. Heinemann L, Deiss D, Siegmund T, Schlüter S, Naudorf M, Sengbusch S von, u. a. Glucose Measurement and Control in Patients with Type 1 or Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. Dezember 2019;127(S 01):S8–26.

98. Paldus B, Morrison D, Lee M, Zaharieva DP, Riddell MC, O'Neal DN. Strengths and Challenges of Closed-Loop Insulin Delivery During Exercise in People With Type 1 Diabetes: Potential Future Directions. *J Diabetes Sci Technol*. Juli 2023;17(4):1077–84.
99. MiniMed™780G Insulin pump system with smartphone connectivity for the treatment of type 1 diabetes: overview of its safety and efficacy - PubMed [Internet]. [zitiert 8. März 2024]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34014794/>
100. Silva JD, Lepore G, Battelino T, Arrieta A, Castañeda J, Grossman B, u. a. Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users. *Diabetes Technol Ther*. 1. Februar 2022;24(2):113–9.
101. Glycemia Around Exercise in Adults with Type 1 Diabetes Using Automated and Nonautomated Insulin Delivery Pumps: A Switch Pilot Trial - PubMed [Internet]. [zitiert 8. März 2024]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36724311/>
102. Zimmer RT, Auth A, Schierbauer J, Haupt S, Wachsmuth N, Zimmermann P, u. a. (Hybrid) Closed-Loop Systems: From Announced to Unannounced Exercise. *Diabetes Technol Ther*. 22. Dezember 2023;
103. Bassi M, Franzone D, Dufour F, Strati MF, Scalas M, Tantari G, u. a. Automated Insulin Delivery (AID) Systems: Use and Efficacy in Children and Adults with Type 1 Diabetes and Other Forms of Diabetes in Europe in Early 2023. *Life*. 14. März 2023;13(3):783.
104. Ware J, Hovorka R. Recent advances in closed-loop insulin delivery. *Metab - Clin Exp* [Internet]. 1. Februar 2022 [zitiert 8. März 2024];127. Verfügbar unter: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(21\)00253-5/abstract](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(21)00253-5/abstract)
105. Forlenza GP, Ekhlaspour L, Breton M, Maahs DM, Wadwa RP, DeBoer M, u. a. Successful At-Home Use of the Tandem Control-IQ Artificial Pancreas System in Young Children During a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*. April 2019;21(4):159–69.
106. Schoelwer MJ, Robic JL, Gautier T, Fabris C, Carr K, Clancy-Oliveri M, u. a. Safety and Efficacy of Initializing the Control-IQ Artificial Pancreas System Based on Total Daily Insulin in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. August 2020;22(8):594–601.
107. Ekhlaspour L, Forlenza GP, Chernavvsky D, Maahs DM, Wadwa RP, Deboer MD, u. a. Closed loop control in adolescents and children during winter sports: Use of the Tandem Control-IQ AP system. *Pediatr Diabetes*. September 2019;20(6):759–68.
108. dbl-diabetes [Internet]. [zitiert 8. März 2024]. Diabeloop DBLG1 System Overview. Verfügbar unter: <https://www.dbl-diabetes.com/dblg1-system>
109. Knoll C, Peacock S, Wäldchen M, Cooper D, Aulakh SK, Raile K, u. a. Real-world evidence on clinical outcomes of people with type 1 diabetes using open-source and commercial automated insulin dosing systems: A systematic review. *Diabet Med*. 2022;39(5):e14741.
110. Omnipod® 5 Automated Insulin Delivery System | Omnipod [Internet]. [zitiert 8. März 2024]. Verfügbar unter: <https://www.omnipod.com/what-is-omnipod/omnipod-5>
111. Hughes MS, Kingman RS, Hsu L, Lal RA, Buckingham BA, Zaharieva DP. Swimming With the Omnipod 5 Automated Insulin Delivery System: Connectivity in the Water. *Diabetes Care*. 1. August 2023;46(8):e148–50.
112. Cobry EC, Berget C, Messer LH, Forlenza GP. Review of the Omnipod® 5 Automated Glucose Control System Powered by Horizon™ for the treatment of Type 1 diabetes. *Ther Deliv*. 11(8):507–19.
113. Sherr JL, Buckingham BA, Forlenza GP, Galderisi A, Ekhlaspour L, Wadwa RP, u. a. Safety and Performance of the Omnipod Hybrid Closed-Loop System in Adults, Adolescents, and Children with Type 1 Diabetes Over 5 Days Under Free-Living Conditions.

- Diabetes Technol Ther. März 2020;22(3):174.
114. A Multicenter Randomized Trial Evaluating Fast-Acting Insulin Aspart in the Bionic Pancreas in Adults with Type 1 Diabetes - PubMed [Internet]. [zitiert 8. März 2024]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36173235/>
 115. adaconsumerguide [Internet]. [zitiert 25. Juli 2024]. iLet Bionic Pancreas System. Verfügbar unter: <https://consumerguide.diabetes.org/products/ilet-bionic-pancreas-system>
 116. Omer T. Empowered citizen ‘health hackers’ who are not waiting. *BMC Med.* 17. August 2016;14(1):118.
 117. Kesavadev J, Srinivasan S, Saboo B, Krishna B M, Krishnan G. The Do-It-Yourself Artificial Pancreas: A Comprehensive Review. *Diabetes Ther.* Juni 2020;11(6):1217–35.
 118. Lewis DM. Do-It-Yourself Artificial Pancreas System and the OpenAPS Movement. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1. März 2020;49(1):203–13.
 119. Oliver N, Reddy M, Marriott C, Walker T, Heinemann L. Open source automated insulin delivery: addressing the challenge. *Npj Digit Med.* 11. Dezember 2019;2(1):1–5.
 120. 1065-P: The Effect of a Closed-Loop Insulin Delivery System on Glycemic Control in Type 1 Diabetes | Diabetes | American Diabetes Association [Internet]. [zitiert 8. März 2024]. Verfügbar unter: https://diabetesjournals.org/diabetes/article/68/Supplement_1/1065-P/58916/1065-P-The-Effect-of-a-Closed-Loop-Insulin
 121. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, u. a. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 31. Oktober 2019;381(18):1707–17.
 122. Lal RA, Basina M, Maahs DM, Hood K, Buckingham B, Wilson DM. One Year Clinical Experience of the First Commercial Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Care.* Dezember 2019;42(12):2190–6.
 123. Kovatchev B, Anderson SM, Raghinaru D, Kudva YC, Laffel LM, Levy C, u. a. Randomized Controlled Trial of Mobile Closed-Loop Control. *Diabetes Care.* März 2020;43(3):607–15.
 124. Bionic Pancreas Research Group, Russell SJ, Beck RW, Damiano ER, El-Khatib FH, Ruedy KJ, u. a. Multicenter, Randomized Trial of a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 29. September 2022;387(13):1161–72.
 125. Amigó J, Ortiz-Zúñiga Á, de Urbina AMO, Sánchez M, Dos-Santos M, Abad M, u. a. Switching from treatment with sensor augmented pump to hybrid closed loop system in type 1 diabetes: Impact on glycemic control and neuropsychological tests in the real world. *Diabetes Res Clin Pract.* Juli 2023;201:110730.
 126. Dovic K, Bergford S, Fröhlich-Reiterer E, Zaharieva DP, Potocnik N, Müller A, u. a. A Comparison of Faster Insulin Aspart with Standard Insulin Aspart Using Hybrid Automated Insulin Delivery System in Active Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Randomized Double-Blind Crossover Trial. *Diabetes Technol Ther.* September 2023;25(9):612–21.
 127. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Criego A, Laffel L, Schatz D, u. a. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet Lond Engl.* 16. Januar 2021;397(10270):208–19.
 128. Kruger D, Kass A, Lonier J, Pettus J, Raskin P, Salam M, u. a. A Multicenter Randomized Trial Evaluating the Insulin-Only Configuration of the Bionic Pancreas in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* Oktober 2022;24(10):697–711.
 129. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Cengiz E, u. a. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 27. August 2020;383(9):836–45.
 130. Donovan LE, Feig DS, Lemieux P, Murphy HR, Bell RC, Sigal RJ, u. a. A

Randomized Trial of Closed-Loop Insulin Delivery Postpartum in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 1. Dezember 2023;46(12):2258–66.

131. Choudhary P, Kolassa R, Keuthage W, Kroeger J, Thivolet C, Evans M, u. a. Advanced hybrid closed loop therapy versus conventional treatment in adults with type 1 diabetes (ADAPT): a randomised controlled study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Oktober 2022;10(10):720–31.

132. Ware J, Boughton CK, Allen JM, Wilinska ME, Tauschmann M, Denvir L, u. a. Cambridge hybrid closed-loop algorithm in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicentre 6-month randomised controlled trial. *Lancet Digit Health*. April 2022;4(4):e245–55.

133. Benhamou PY, Franc S, Reznik Y, Thivolet C, Schaepelynck P, Renard E, u. a. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Digit Health*. Mai 2019;1(1):e17–25.

134. McAuley SA, Trawley S, Vogrin S, Ward GM, Furlanos S, Grills CA, u. a. Closed-Loop Insulin Delivery Versus Sensor-Augmented Pump Therapy in Older Adults With Type 1 Diabetes (ORACL): A Randomized, Crossover Trial. *Diabetes Care*. 1. Februar 2022;45(2):381–90.

135. Isganaitis E, Raghinaru D, Ambler-Osborn L, Pinsker JE, Buckingham BA, Wadwa RP, u. a. Closed-Loop Insulin Therapy Improves Glycemic Control in Adolescents and Young Adults: Outcomes from the International Diabetes Closed-Loop Trial. *Diabetes Technol Ther*. Mai 2021;23(5):342–9.

136. Abraham MB, de Bock M, Smith GJ, Dart J, Fairchild JM, King BR, u. a. Effect of a Hybrid Closed-Loop System on Glycemic and Psychosocial Outcomes in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 1. Dezember 2021;175(12):1227–35.

137. Kanapka LG, Wadwa RP, Breton MD, Ruedy KJ, Ekhlaspour L, Forlenza GP, u. a. Extended Use of the Control-IQ Closed-Loop Control System in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. Februar 2021;44(2):473–8.

138. Hsu L, Buckingham B, Basina M, Ekhlaspour L, von Eyben R, Wang J, u. a. Fast-Acting Insulin Aspart Use with the MiniMed™ 670G System. *Diabetes Technol Ther*. Januar 2021;23(1):1–7.

139. Lee MH, Paldus B, Vogrin S, Morrison D, Zaharieva DP, Lu J, u. a. Fast-Acting Insulin Aspart Versus Insulin Aspart Using a Second-Generation Hybrid Closed-Loop System in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Open-Label, Crossover Trial. *Diabetes Care*. 6. August 2021;dc210814.

140. Elbarbary NS, Ismail EAR. Glycemic control during Ramadan fasting in adolescents and young adults with type 1 diabetes on MiniMed™ 780G advanced hybrid closed-loop system: A randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. September 2022;191:110045.

141. Brown SA, Beck RW, Raghinaru D, Buckingham BA, Laffel LM, Wadwa RP, u. a. Glycemic Outcomes of Use of CLC Versus PLGS in Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. August 2020;43(8):1822–8.

142. Ware J, Allen JM, Boughton CK, Cezar A, Hartnell S, Wilinska ME, u. a. Hybrid Closed-Loop with Faster Insulin Aspart Compared with Standard Insulin Aspart in Very Young Children with Type 1 Diabetes: A Double-Blind, Multicenter, Randomized, Crossover Study. *Diabetes Technol Ther*. Juni 2023;25(6):431–6.

143. Garg SK, Grunberger G, Weinstock R, Lawson ML, Hirsch IB, DiMeglio LA, u. a. Improved Glycemia with Hybrid Closed-Loop Versus Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy: Results from a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*.

Januar 2023;25(1):1–12.

144. Collyns OJ, Meier RA, Betts ZL, Chan DSH, Frampton C, Frewen CM, u. a. Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. April 2021;44(4):969–75.
145. von dem Berge T, Remus K, Biester S, Reschke F, Klusmeier B, Adolph K, u. a. In-home use of a hybrid closed loop achieves time-in-range targets in preschoolers and school children: Results from a randomized, controlled, crossover trial. *Diabetes Obes Metab*. Juli 2022;24(7):1319–27.
146. Levy CJ, O'Malley G, Raghinaru D, Kudva YC, Laffel LM, Pinsker JE, u. a. Insulin Delivery and Glucose Variability Throughout the Menstrual Cycle on Closed Loop Control for Women with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. Mai 2022;24(5):357–61.
147. Renard E, Tubiana-Rufi N, Bonnemaïson E, Coutant R, Dalla-Vale F, Bismuth E, u. a. Outcomes of hybrid closed-loop insulin delivery activated 24/7 versus evening and night in free-living prepubertal children with type 1 diabetes: A multicentre, randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. März 2022;24(3):511–21.
148. Gianini A, Suklan J, Skela-Savič B, Klemencic S, Battelino T, Dovc K, u. a. Patient reported outcome measures in children and adolescents with type 1 diabetes using advanced hybrid closed loop insulin delivery. *Front Endocrinol*. 2022;13:967725.
149. Messer LH, Buckingham BA, Cogen F, Daniels M, Forlenza G, Jafri RZ, u. a. Positive Impact of the Bionic Pancreas on Diabetes Control in Youth 6-17 Years Old with Type 1 Diabetes: A Multicenter Randomized Trial. *Diabetes Technol Ther*. Oktober 2022;24(10):712–25.
150. Seget S, Rusak E, Polanska J, Jarosz-Chobot P. Prospective Open-Label, Single-Arm, Single-Center Follow-Up Study of the Application of the Advanced Hybrid Closed Loop System in Well-Controlled Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. November 2022;24(11):824–31.
151. Renard E, Joubert M, Villard O, Dreves B, Reznik Y, Farret A, u. a. Safety and Efficacy of Sustained Automated Insulin Delivery Compared With Sensor and Pump Therapy in Adults With Type 1 Diabetes at High Risk for Hypoglycemia: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 1. Dezember 2023;46(12):2180–7.
152. Petrovski G, Campbell J, Pasha M, Day E, Hussain K, Khalifa A, u. a. Simplified Meal Announcement Versus Precise Carbohydrate Counting in Adolescents With Type 1 Diabetes Using the MiniMed 780G Advanced Hybrid Closed Loop System: A Randomized Controlled Trial Comparing Glucose Control. *Diabetes Care*. 1. März 2023;46(3):544–50.
153. Castellanos LE, Russell SJ, Damiano ER, Beck RW, Shah VN, Bailey R, u. a. The Insulin-Only Bionic Pancreas Improves Glycemic Control in Non-Hispanic White and Minority Adults and Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 1. Juni 2023;46(6):1185–90.
154. Lynch J, Kanapka LG, Russell SJ, Damiano ER, El-Khatib FH, Ruedy KJ, u. a. The Insulin-Only Bionic Pancreas Pivotal Trial Extension Study: A Multi-Center Single-Arm Evaluation of the Insulin-Only Configuration of the Bionic Pancreas in Adults and Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. Oktober 2022;24(10):726–36.
155. Matejko B, Juza A, Kieć-Wilk B, Cyranka K, Krzyżowska S, Chen X, u. a. Transitioning of People With Type 1 Diabetes From Multiple Daily Injections and Self-Monitoring of Blood Glucose Directly to MiniMed 780G Advanced Hybrid Closed-Loop System: A Two-Center, Randomized, Controlled Study. *Diabetes Care*. 1. November

2022;45(11):2628–35.

156. Trial of Hybrid Closed-Loop Control in Young Children with Type 1 Diabetes | New England Journal of Medicine [Internet]. [zitiert 13. Juli 2024]. Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2210834>

157. Petrovski G, Campbell J, Pasha M, Hussain K, Khalifa A, Umer F, u. a. Twelve-Month Follow-up from a Randomized Controlled Trial of Simplified Meal Announcement Versus Precise Carbohydrate Counting in Adolescents with Type 1 Diabetes Using the MiniMed™ 780G Advanced Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Technol Ther.* März 2024;26(S3):76–83.

158. Edd SN, Castañeda J, Choudhary P, Kolassa R, Keuthage W, Kroeger J, u. a. Twelve-month results of the ADAPT randomized controlled trial: Reproducibility and sustainability of advanced hybrid closed-loop therapy outcomes versus conventional therapy in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* November 2023;25(11):3212–22.

159. Bode B, Carlson A, Liu R, Hardy T, Bergenstal R, Boyd J, u. a. Ultrarapid Lispro Demonstrates Similar Time in Target Range to Lispro with a Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Technol Ther.* Dezember 2021;23(12):828–36.

160. Nwokolo M, Lakshman R, Hartnell S, Alwan H, Ware J, Allen JM, u. a. CamAPS FX Hybrid Closed-Loop with Ultra-Rapid Lispro Compared with Standard Lispro in Adults with Type 1 Diabetes: A Double-Blind, Randomized, Crossover Study. *Diabetes Technol Ther.* Dezember 2023;25(12):856–63.

161. Boughton CK, Hartnell S, Thabit H, Mubita WM, Draxlbauer K, Poettler T, u. a. Hybrid closed-loop glucose control compared with sensor augmented pump therapy in older adults with type 1 diabetes: an open-label multicentre, multinational, randomised, crossover study. *Lancet Healthy Longev.* März 2022;3(3):e135–42.

162. Boughton CK, Hartnell S, Thabit H, Poettler T, Herzig D, Wilinska ME, u. a. Hybrid closed-loop glucose control with faster insulin aspart compared with standard insulin aspart in adults with type 1 diabetes: A double-blind, multicentre, multinational, randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab.* Juni 2021;23(6):1389–96.

163. Ware J, Allen JM, Boughton CK, Wilinska ME, Hartnell S, Thankamony A, u. a. Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 20. Januar 2022;386(3):209–19.

164. Ozer K, Cooper AM, Ahn LP, Waggonner CR, Blevins TC. Fast Acting Insulin Aspart Compared with Insulin Aspart in the Medtronic 670G Hybrid Closed Loop System in Type 1 Diabetes: An Open Label Crossover Study. *Diabetes Technol Ther.* April 2021;23(4):286–92.

165. Beck RW, Russell SJ, Damiano ER, El-Khatib FH, Ruedy KJ, Balliro C, u. a. A Multicenter Randomized Trial Evaluating Fast-Acting Insulin Aspart in the Bionic Pancreas in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* Oktober 2022;24(10):681–96.

Anhang

Suche in PubMed/Medline		
n	Suchbegriff	Tref-feranzahl
#1	(diabetes mellitus, type 1 [mh])	88154
#2	(type 1 diabetes mellitus [tw])	14259
#3	(type 1 diabetes [tw])	103304
#4	("type i" diabetes mellitus [tw])	9669
#5	("insulin-dependent" diabet* [tw])	28588
#6	Combine #1-#5 with OR	
	(((((diabetes mellitus, type 1 [mh])) OR ((type 1 diabetes mellitus [tw]))) OR ((type 1 diabetes [tw]))) OR ("type i" diabetes mellitus [tw])) OR ("type-i" diabetes mellitus [tw])) OR ("insulin-dependent" diabet* [tw]))	122077
#7	(Bioartificial Organs [mh] AND (pancreas [tw] OR insulin [tw] OR diabet* [tw]))	76
#8	(Bionics [mh] AND (pancreas [tw] OR insulin [tw] OR diabet* [tw]))	37
#9	("synthetic pancreas" [tw] AND (insulin [tw] OR diabet* [tw]))	4
#10	("artificial endocrine pancreas" [tw] AND (insulin [tw] OR diabet* [tw]))	200
#11	(hybrid closed-loop) [tw]	597
#12	(hybrid artificial pancreas) [tw]	44
#13	(hybrid insulin pump) [tw]	207
#14	(advanced hybrid closed-loop) [tw]	150
#15	Combine #7-#14 with OR	
	(Bioartificial Organs [mh] AND (pancreas [tw] OR insulin [tw] OR diabet* [tw])) OR ((Bionics [mh] AND (pancreas [tw] OR insulin [tw] OR diabet* [tw]))) OR ("synthetic pancreas" [tw] AND (insulin [tw] OR diabet* [tw])) OR ("artificial endocrine pancreas" [tw] AND (insulin [tw] OR diabet* [tw])) OR ((hybrid closed-loop) [tw]) OR ((hybrid artificial pancreas) [tw]) OR ((hybrid insulin pump) [tw]) OR ((hybrid insulin-pump) [tw]) OR ((advanced hybrid closed-loop)	1400

#16	(medtronic diabetes)	3995
#17	(omnipod) [tw]	82
#18	(diabeloop)	58
#19	(t:slim X2) [tw]	3
#20	(bionics pancreas) [tw]	86
#21	CamAPS	34
#22	CamAPS fx	30
#23	Combine #16-#22 with OR	
	(medtronic diabetes)) OR ((omnipod) [tw])) OR ((diabeloop))) OR ((t:slim X2))) OR ((bionics pancreas) [tw])) OR ((bionic pancreas) [tw])) OR (campas)) OR (campas fx)	4166
#24	Combine #6,#15,#23 with AND	
	((diabetes mellitus, type 1 [mh])) OR ((type 1 diabetes mellitus [tw])) OR ((type 1 diabetes [tw])) OR (("type i" diabetes mellitus [tw])) OR (("type-i" diabetes mellitus [tw])) OR (("insulin-dependent" diabet* [tw])) AND (((((((((((Bioartificial Organs [mh] AND (pancreas [tw] OR insulin [tw] OR diabet* [tw])) OR ((Bionics [mh] AND (pancreas [tw] OR insulin [tw] OR diabet* [tw])) OR (("synthetic pancreas" [tw] AND (insulin [tw] OR diabet* [tw])) OR (("artificial endocrine pancreas" [tw] AND (insulin [tw] OR diabet* [tw])) OR ((hybrid closed-loop) [tw])) OR ((hybrid artificial pancreas) [tw])) OR ((hybrid insulin pump) [tw])) OR ((hybrid insulin-pump) [tw])) OR ((advanced hybrid closed-loop) [tw])) AND (((((((((((medtronic diabetes)) OR ((omnipod) [tw])) OR ((diabeloop))) OR ((t:slim X2))) OR ((bionics pancreas) [tw])) OR ((bionic pancreas) [tw])) OR (CamAPS)) OR (camaps fx))	280
#25	Limit Human	238
#26	Limit English	237

Tabelle 7: Suchbegriffe Pubmed/Medline

Suche Embase

n	Suchbegriff	Embase Adapt Advance	Trefferanzahl
#1	diabetes mellitus, type 1	('diabetes mellitus, type 1'/exp OR 'diabetes mellitus, type 1' OR (('diabetes'/exp OR diabetes) AND mellitus, AND type AND ('1'/exp OR 1))	490898
#2	DM, type 1	dm, AND type AND 1	34341

#3	diabet*, type 1	diabet*, AND type AND 1	1
#4	type 1 diabetes mellitus	type AND 1 AND diabetes AND mellitus	437937
#5	type 1, DM	type AND 1, AND dm	34341
#6	type 1 diabetes	type AND 1 AND diabetes	492292
#7	type i diabetes mellitus	type AND i AND diabetes AND mellitus	103190
#8	type-i diabetes mellitus	'type i' AND diabetes AND mellitus	15707
#9	insulin-dependent diabet*	'insulin dependent' AND diabet*	480282
#10	Juvenile-onset diabetes	'juvenile onset' AND diabetes	1032
#11	Juvenile-onset diabet*	'juvenile onset' AND diabet*	1052
#12	T1D		22879
#13	T1DM		13354
#14	Adolescent type 1 diabetes mellitus	adolescent AND type AND 1 AND diabetes AND mellitus	31273
#15	Adolescent type 1 diabet*	adolescent AND type AND 1 AND diabet*	34174
#16	Pediatric type 1 diabet*	pediatric AND type AND 1 AND diabet*	24306
#17	pediatric type 1 diabetes mellitus	pediatric AND type AND 1 AND diabetes AND mellitus	21610
#18	Combine #1-#17 with OR		639900
#19	Closed loop insulin	closed AND loop AND insulin	3679
#20	Bioartificial Organs AND (pancreas OR insulin OR diabet*)	bioartificial AND organs AND (pancreas OR insulin OR diabet*)	154

#21	Bionics AND (pancreas OR insulin OR diabet*)	bionics AND (pancreas OR insulin OR diabet*)	184
#22	"Synthetic Pancreas" AND (insulin OR diabet*)	'synthetic pancreas' AND (insulin OR diabet*)	6
#23	"Artificial endocrine pancreas" AND (insulin OR diabet*)	'artificial endocrine pancreas' AND (insulin OR diabet*)	285
#24	"Artificial b cell" OR artificial beta cell* OR "artificial b-cell*"	('artificial b cell' OR artificial) AND beta AND cell* OR 'artificial b-cell*'	6857
#25	Closed loop AND (pancreas OR insulin OR diabet*)	closed AND loop AND (pancreas OR insulin OR diabet*)	4171
#26	Closed loop Systems AND Diabet*	closed AND loop AND systems AND diabet*	1563
#27	Closed loop control AND Diabet*	closed AND loop AND control AND diabet*	2706
#28	Closed loop insulin	closed AND loop AND insulin	3679
#29	"Bioartificial pancreas" OR "bio-artificial pancreas"	'bioartificial pancreas' OR 'bio-artificial pancreas'	437
#30	hybrid-closed loop systems	'hybrid closed' AND loop AND systems	577
#31	artificial pancreas system	artificial AND pancreas AND system	3521
#32	APS AND Diabet*	aps AND diabet*	2912
#33	Advanced hybrid closed loop	advanced AND hybrid AND closed AND loop	652
#34	Advanced hybrid closed loop systems	advanced AND hybrid AND closed AND loop AND systems	291

#35	glucoWatch		204
#36	Medtronic 670	medtronic AND 670	162
#37	Medtronic 770	medtronic AND 770	147
#38	Medtronic 780	medtronic AND 780	148
#39	Control-IQ Tandem	'control iq' AND tandem	200
#40	CamAPS FX	camaps AND fx	76
#41	Omnipod 5	omnipod AND 5	460
#42	Betabionics		2
#43	Combine #19-#42 with OR		
#44	Insulin pump	insulin AND pump	19991
#46	insulin delivery system*	insulin AND delivery AND system*	18431
#47	insulin delivery systems	insulin AND delivery AND systems	5327
#48	Insulin infusion systems	insulin AND infusion AND systems	1930
#49	sensor-augmented insulin pump	'sensor augmented' AND insulin AND pump	1009
#50	insulin		1011281
#51	infusion pumps, implantable	infusion AND pumps, AND implantable	555
#52	Insulin infusion systems	insulin AND infusion AND systems	1930
#53	continuous subcutaneous insulin infusion	continuous AND subcutaneous AND insulin AND infusion	6883
#54	CSII		4300
#55	Combine #44-#54 with OR		1011878

#56	Glucose		1094699
#57	sensor* or sensing*	sensor* OR sensing*	871048
#58	Glucose AND sensor* OR sensing*	glucose AND sensor* OR sensing*	216832
#59	CGM		11035
#60	CGMS		2153
#61	RTCGM		593
#62	RTCGMS		48
#63	ICGM		1205
#64	real time continuous glucose monitoring	real AND time AND continuous AND glucose AND monitoring	2891
#65	glucose monitoring	glucose AND monitoring	82501
#66	intermittently scanned glucose monitoring	intermittently AND scanned AND glucose AND monitoring	347
#67	medtronic AND diabet*	medtronic AND diabet*	6423
#68	abbott AND diabet*	abbott AND diabet*	7566
#69	omnipod AND diabet*	omnipod AND diabet*	498
#70	tandem AND diabet*	tandem AND diabet*	5374
#71	animas AND diabet*	animas AND diabet*	294
#72	roche AND diabet*	roche AND diabet*	10705
#73	Combine #55-#72 with OR		1952936
#74	Combine #18, #43, #54, #72 with AND		4682

#75	Limit Human		4008
#76	Limit Article		1772
#77	Limit RCT		283

Tabelle 8: Suchbegriffe Embase

Suche_Scopus		
#1	diabetes mellitus, type 1	207802
#2	DM, type 1	14386
#3	diabet*, type 1	1856012
#4	type 1 diabetes mellitus	926477
#5	type 1, DM	134814
#6	type 1 diabetes	1657092
#7	type i diabetes mellitus	923729
#8	type-i diabetes mellitus	108255
#9	insulin-dependent diabet*	529387
#10	Juvenile-onset diabetes	8705
#11	Juvenile-onset diabet*	9036
#12	T1D	18317
#13	T1DM	11985
#14	Adolescent type 1 diabetes mellitus	167119
#15	Adolescent type 1 diabet*	297265
#16	Pediatric type 1 diabet*	309684
#17	pediatric type 1 diabetes mellitus	156045
#18	Combine #1-#17 with OR	866911
#19	Closed loop insulin	12962

#20	Bioartificial Organs AND (pancreas OR insulin OR diabet*)	6167
#21	Bionics AND (pancreas OR insulin OR diabet*)	6067
#22	"Synthetic Pancreas" AND (insulin OR diabet*)	5
#23	"Artificial endocrine pancreas" AND (insulin OR diabet*)	1935
#24	"Artificial b cell" OR artificial beta cell* OR "artificial b-cell"	241777
#25	Closed loop AND (pancreas OR insulin OR diabet*)	18989
#26	Closed loop Systems AND Diabet*	14489
#27	Closed loop control AND Diabet*	13692
#28	Closed loop insulin	12962
#29	"Bioartificial pancreas" OR "bio-artificial pancreas"	3374
#30	hybrid-closed loop systems	2611
#31	artificial pancreas system	31360
#32	APS AND Diabet*	23629
#33	Advanced hybrid closed loop	34890
#34	Advanced hybrid closed loop systems	33576
#35	glucoWatch	1064
#36	Medtronic 670	858
#37	Medtronic 770	570

#38	Medtronic 780	541
#39	Control-IQ Tandem	269
#40	CamAPS FX	88
#41	Omnipod 5	523
#42	Betabionics	23
#43	Combine #19-#42 with OR	1428
#45	Combine #18, #43 with AND	1136
#46	Limit to Medicine	739
#47	Limit to English	706
#48	Limit to Human	556
#49	Limit to Article	278

Tabelle 9: Suchbegriffe Scopus

#1	diabetes mellitus, type 1	65231
#2	DM, type 1	20815
#3	diabet*, type 1	0
#4	type 1 diabetes mellitus	65231
#5	type 1, DM	20815
#6	type 1 diabetes	86116
#7	type i diabetes mellitus	14096
#8	type-i diabetes mellitus	1173
#9	insulin-dependent diabet*	28309
#10	Juvenile-onset diabetes	16
#11	Juvenile-onset diabet*	17
#12	T1D	2389

#13	T1DM	1186
#14	Adolescent type 1 diabetes mellitus	4824
#15	Adolescent type 1 diabet*	6114
#16	Pediatric type 1 diabet*	2585
#17	pediatric type 1 diabetes mellitus	1874
#18	Combine #1-17 with OR	109482
#19	artificial pancreas	545
#20	Bioartificial Organs AND (pancreas OR insulin OR diabet*)	0
#21	Bionics AND (pancreas OR insulin OR diabet*)	27
#22	"Synthetic Pancreas" AND (insulin OR diabet*)	0
#23	"Artificial endocrine pancreas" AND (insulin OR diabet*)	21
#24	"Artificial b cell" OR artificial beta cell* OR "artificial b-cell*"	242
#25	Closed loop AND (pancreas OR insulin OR diabet*)	989
#26	Closed loop Systems AND Diabet*	394
#27	Closed loop control AND Diabet*	782
#28	Closed loop insulin	907
#29	"Bioartificial pancreas" OR "bio-artificial pancreas"	0
#30	hybrid-closed loop systems	141

#31	artificial pancreas system	300
#32	APS AND Diabet*	136
#33	Advanced hybrid closed loop	120
#34	Advanced hybrid closed loop systems	42
#35	glucoWatch	15
#36	Medtronic 670	10
#37	Medtronic 770	15
#38	Medtronic 780	11
#39	Control-IQ Tandem	47
#40	CamAPS FX	29
#41	Omnipod 5	36
#42	Betabionics	0
#43	Combine #19 - 42 with OR	401972
#44		1
#45	Advanced hybrid closed loop	67
#46	APS AND diabet*	35
#47		

Tabelle 10: Suchbegriffe Cochrane Central

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
1		+	+	+	+	+	+
2		-	+	+	+	+	+
3		+	+	+	+	+	+
4		-	-	+	+	+	+
5		+	+	+	+	+	+
6		+	+	+	+	+	+
7		+	-	+	-	+	-
8		-	+	+	+	+	+
9		+	-	+	+	+	+
10		-	+	+	+	+	+
11		+	+	+	+	+	+
12		+	+	+	+	+	+
13		+	+	+	+	+	+
14		-	+	+	+	+	+
15		+	-	+	+	+	+
16		+	+	+	+	+	+
17		-	+	+	+	+	-
18		-	+	+	+	+	+
19		+	+	+	+	+	+
20		+	+	+	+	+	+
21		+	+	+	+	+	-
22		+	+	+	+	+	+
23		-	+	+	+	+	-
24		+	+	+	+	+	+
25		+	+	+	+	+	+
26		+	+	+	-	+	+
27		+	+	+	+	+	+
28		+	+	+	+	+	+
29		+	+	+	+	-	+
30		+	+	+	+	+	-
31		-	+	+	+	+	+
32		+	+	+	+	+	-
33		+	+	+	+	+	+
34		+	+	+	+	+	+
35		-	+	+	+	+	+
36		+	+	+	+	+	+
37		+	+	+	+	+	+
38		-	-	+	+	+	+
39		+	+	+	+	+	+
40		+	+	+	+	+	-

Domains:

- D1: Bias due to randomisation.
- D2: Bias due to deviations from intended intervention.
- D3: Bias due to missing data.
- D4: Bias due to outcome measurement.
- D5: Bias due to selection of reported result.

Judgement

- High
- Some concerns
- Low

Abbildung 12: Anhang; Risk of Bias Analyse



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	4-7
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	4-7
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	37
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	39-40
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	39,41
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	38
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	73-83
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	40-41
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	40-41
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	40
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	40
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	50
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	50
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	-
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	41
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	41
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	51
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	51
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	-
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	50-51
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	

Abbildung 13: Prisma Statement 2020_ Teil 1



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	43
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	-
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	45-48
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	50
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	51-59
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	51-59
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	51-59
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	60
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	61
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	61
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	61
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	38
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	38
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	38
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	-
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	-
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Abbildung 14: Prisma Statement 2020_ Teil 2