

IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 65

Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2

Abschlussbericht

Auftrag A05-08
Version 1.0
Stand: 14.10.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-08

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenskonflikten sind in Anhang E dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige, an der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Prof. Dr. Ulrich A. Müller, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena
- Dr. Christof Kloos, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena

Externes Review des Vorberichts:

- Prof. Dr. Michael Nauck, Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Fachklinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten, Bad Lauterberg

Kurzfassung

▪ Fragestellung

Die Ziele der geplanten Untersuchung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- die Nutzenbewertung der Blutglukoseselbstmessung als integralen Bestandteil jeder Blutzucker senkenden Therapiestrategie, im Vergleich zu einer Strategie ohne Blutglukoseselbstmessung,
- die Nutzenbewertung der Uringlukoseselbstmessung als integralen Bestandteil jeder Blutzucker senkenden Therapiestrategie, im Vergleich zu einer Strategie ohne Uringlukoseselbstmessung,
- die Nutzenbewertung der Uringlukoseselbstmessung als integralen Bestandteil jeder Blutzucker senkenden Therapiestrategie, im Vergleich zur Blutglukoseselbstmessung als integralen Bestandteil jeder Blutzucker senkenden Therapiestrategie,

bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht mit Insulin therapiert werden, hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Bewertet wurde dabei explizit die Intervention „Zuckerselbstmessung“ als solche. Nicht bewertet wurden strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme als Ganzes, bei denen die Zuckerselbstmessung nur eine von mehreren Komponenten der komplexen Intervention darstellte.

Über die Nutzenbewertung hinaus sollten die Ergebnisse epidemiologischer Studien zur Assoziation einer langfristigen Zuckerselbstmessung mit Morbidität und Mortalität beschreibend dargestellt werden.

▪ Methoden

Die Methoden der vorliegenden Bewertung wurden in einem Berichtsplan vorab publiziert. Der Berichtsplan Version 1.0 zu diesem Auftrag wurde am 11.10.2005 im Internet veröffentlicht. Die Auftragsbearbeitung wurde Mitte 2006 unterbrochen. Im Juni 2008 wurde die Auftragsbearbeitung fortgesetzt. In der Zwischenzeit war eine umfassende Überarbeitung des ursprünglichen Berichtsplans notwendig geworden. Die Änderungen wurden in Form eines neuen, vorläufigen Berichtsplans Version 1.1 vom 07.08.2008 am 20.08.2008 im Internet publiziert. Zu dieser Version konnten bis zum 17.09.2008 Stellungnahmen eingereicht werden (Anhörung). Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan wurden am 22.10.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen

zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 2.0 vom 29.01.2009) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 23.06.2009 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 21.07.2009 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden (Anhörung). Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden am 18.08.2009 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen. Der vorliegende Abschlussbericht enthält auch die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen und das externe Review ergeben haben.

Die Nutzenbewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in MEDLINE, EMBASE, CINAHL und Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Erfasst wurde der Zeitraum bis Juni 2009. Zusätzlich wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen, in denen eine Zuckerselbstmessung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die nicht mit Insulin therapiert wurden, mit einer Intervention ohne Zuckerselbstmessung verglichen wurde. Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und beschrieben.

▪ Ergebnisse

Ergebnis der Recherche

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 15 Publikationen identifiziert, die Daten aus 10 potenziell relevanten Studien berichteten. Von diesen konnten 2 Studien die relevante Subgruppen enthielten (Patienten ohne Insulintherapie), nicht eingeschlossen werden, da Daten für diese Subgruppen von den Autoren nicht zur Verfügung gestellt wurden (Wing 1986, Oria-Pino 2006). 2 weitere Studien wurden aufgrund fehlender relevanter Zielgrößen nicht in die Bewertung eingeschlossen (Allen 1990, Gallichan 1994). Die Studie Scherbaum 2008 verglich verschiedene Intensitäten der Blutglukoseselbstmessung (BGSM) und schloss keine Intervention ohne BGSM ein; sie wurde daher nur zur Frage der Effektmodifikatoren bei unterschiedlicher Messfrequenz berücksichtigt. Somit gingen in die Bewertung insgesamt 5 Studien ein (ASIA, DIGEM, DINAMIC1, ESMON, SMBG). Zur DINAMIC1-Studie wurde auf Nachfrage der unpublizierte Studienbericht für die Bewertung zur Verfügung gestellt und zusätzlich berücksichtigt.

In allen 5 Studien wurde BGSM vs. keine BGSM verglichen. Zur Urinzuckerselbstmessung lagen keine relevanten Studien vor. Die 5 eingeschlossenen Studien hatten eine Dauer zwischen 6 und 12 Monaten und waren damit alle nicht darauf ausgerichtet, den langfristigen Nutzen der BGSM zu untersuchen. Die Aussagen des Berichts basieren daher ausschließlich auf Ergebnissen aus Studien mit einer vergleichsweise kurzen Laufzeit.

Studien- und Publikationsqualität

Zu der Mehrzahl der vorab definierten Zielgrößen lagen keine relevanten Studien vor. Dies galt insbesondere für die folgenden Endpunkte: hyperglykämiebedingte Symptomatik, Gesamtmortalität, kardiale Morbidität und Mortalität, zerebrale Morbidität und Mortalität, gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität, Erblindung sowie visusrelevante Netzhautveränderungen, terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit, Amputation (Minor- und Majoramputationen), stationäre Behandlung jeglicher Ursache sowie hyperosmolares bzw. ketoazidotisches Koma.

Berichtete Zielgrößen

Zu Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle und der Änderung der Medikation, zu sonstigen unerwünschten Ereignissen, zur Änderung des Körpergewichts, sowie zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und Therapiezufriedenheit fanden sich zumindest in einigen Studien Informationen. Selbst für diese Zielgrößen waren die Ergebnisdarstellungen aber zum Teil unzureichend.

Hypoglykämien und Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die Blutzucker senkende Therapie und Änderung der medikamentösen Therapie

Die Datenlage zu Hypoglykämien war insgesamt unzureichend, insbesondere die Angaben zu nicht schweren Hypoglykämien. In die Bewertung konnten daher nur schwere Hypoglykämien eingeschlossen werden. Allerdings wurden schwere Hypoglykämien nur in 3 der eingeschlossenen Studien erhoben und traten zudem sehr selten auf (insgesamt 1 Ereignis). Bezüglich des HbA1c-Werts zeigte sich insgesamt ein statistisch signifikanter, klinisch jedoch nicht relevanter Unterschied zwischen den Gruppen: im Mittel wurde der HbA1c-Wert in der BGSM-Gruppe um 0,23 %-Punkte stärker gesenkt als in der Gruppe ohne BGSM (95 %-KI: [0,12; 0,34]). In einer Sensitivitätsanalyse, die nur die 3 Studien mit einem geringen Verzerrungspotenzial einschloss, betrug der HbA1c-Unterschied 0,18 % (95 %-KI: [0,05; 0,31]). Die Änderung der Medikation war zwischen den Interventionsgruppen nicht unterschiedlich. Zusammenfassend ergab sich bei der gemeinsamen Betrachtung der 3 Zielgrößen kein Beleg für einen Nutzen der BGSM.

Sonstige unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (andere als Hypoglykämien) wurden nur in einer der eingeschlossenen Studien, DINAMIC1, für beide Gruppen getrennt berichtet. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen. Auch hinsichtlich der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sowie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die ebenfalls ausschließlich in der DINAMIC1-Studie für die beiden Gruppen berichtet wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen; allerdings war hier die Anzahl der Ereignisse jeweils sehr gering.

Insgesamt ergab sich kein Beleg für einen Schaden der BGSM gegenüber einer Intervention ohne BGSM bei allerdings unzureichender Datenlage.

Körpergewicht

In 4 der 5 eingeschlossenen Studien wurde das Körpergewicht im Studienverlauf erfasst. In allen Studien wurde im Mittel ein leichter Rückgang des Gewichts beobachtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war insgesamt nicht statistisch signifikant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fanden sich in 3 Studien. In der DIGEM-Studie wurden zwei unterschiedliche Messinstrumente (W-BQ12 und EQ-5D) verwendet, während ESMON und SMBG das Instrument W-BQ22 verwendeten. Das Verzerrungspotential für diese Zielgröße war bei allen Studien hoch. In der DIGEM-Studie wurde mittels W-BQ12 kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Lebensqualität zwischen den Interventionen festgestellt, die Daten zum EQ-5D waren zum Teil widersprüchlich und nicht zu verwerten. Die ESMON-Studie beschrieb eine erhöhte Depressivität bei BGSM-Patienten, wohingegen in der SMBG-Studie eine geringere Depressivität bei diesen Patienten beschrieben wurde.

Insgesamt ergab sich aus den Daten hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden der BGSM.

Therapiezufriedenheit

Die Therapiezufriedenheit wurde in 3 Studien untersucht, alle Studien verwendeten für die Erhebung den Fragebogen DTSQs. In keiner der Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Therapiezufriedenheit.

Aus den Untersuchungen zur Therapiezufriedenheit ließ sich zusammenfassend kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden der BGSM ableiten.

Ergebnisse aus epidemiologischen Studien

Insgesamt wurden 2 relevante epidemiologische Studien identifiziert, in denen die Assoziation der BGSM mit der Mortalität und Morbidität untersucht wurde. Die beiden Studien wiesen unterschiedlich gerichtete Ergebnisse auf, beide haben allerdings eine geringe Aussagekraft. Insgesamt ergab sich aus den epidemiologischen Studien kein Nachweis für eine Assoziation der BGSM mit Mortalität oder Morbidität.

- Fazit

Weder für die Blutzuckerselbstmessung noch für die Urinzuckerselbstmessung gibt es einen Beleg des Nutzens bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die nicht mit Insulin behandelt werden. Es gibt auch keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Blutzuckerselbstmessung gegenüber der Urinzuckerselbstmessung oder umgekehrt. Zur Urinzuckerselbstmessung fanden sich keine relevanten, ausreichend transparent berichteten Studien.

Ergebnisse epidemiologischer Studien zur Assoziation einer langfristigen Zuckerselbstmessung mit Morbidität und Mortalität

Aus den epidemiologischen Studien zur Thematik ergab sich kein Nachweis einer Assoziation der Blut- oder Urinzuckerselbstmessung mit Morbidität und Mortalität.

Schlagwörter: Blutzuckerselbstmessung, Urinzuckerselbstmessung, Diabetes mellitus Typ 2, systematische Übersicht

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-------------|
| Tabellenverzeichnis | x |
| Abbildungsverzeichnis | xii |
| Abkürzungsverzeichnis | xiii |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Diabetes mellitus | 1 |
| 1.2 Zuckerselbstmessung | 1 |
| 2 Ziele der Untersuchung | 4 |
| 3 Projektablauf | 5 |
| 3.1 Verlauf des Projekts | 5 |
| 3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht | 6 |
| 4 Methoden | 7 |
| 4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung | 7 |
| 4.1.1 Population..... | 7 |
| 4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung | 7 |
| 4.1.3 Zielgrößen | 8 |
| 4.1.4 Studientypen..... | 8 |
| 4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika | 9 |
| 4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien | 9 |
| 4.2 Informationsbeschaffung | 10 |
| 4.2.1 Literaturrecherche | 10 |
| 4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien | 10 |
| 4.2.3 Identifizierung von relevanten Studien | 11 |
| 4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien | 11 |
| 4.2.5 Informationen aus den Anhörungsverfahren..... | 12 |
| 4.3 Informationsbewertung | 12 |
| 4.3.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse | 12 |
| 4.4 Informationssynthese und -analyse | 13 |
| 4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien | 13 |
| 4.4.2 Meta-Analysen | 14 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.4.3 | Sensitivitätsanalysen | 14 |
| 4.4.4 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren | 15 |
| 4.5 | Ergänzende Darstellung von epidemiologischen Studien..... | 15 |
| 4.6 | Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan..... | 16 |
| 4.6.1 | Änderungen während der Erstellung des Vorberichts..... | 16 |
| 4.6.2 | Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts..... | 16 |
| 5 | Ergebnisse | 17 |
| 5.1 | Ergebnisse der Informationsbeschaffung | 17 |
| 5.1.1 | Literaturrecherche | 17 |
| 5.1.2 | Studienregister..... | 19 |
| 5.1.3 | Anfrage an Autoren..... | 20 |
| 5.1.4 | Informationen aus der Anhörung | 21 |
| 5.1.5 | Resultierender Studienpool | 21 |
| 5.1.6 | Studien, die aufgrund fehlender Zielgrößen nicht in die Bewertung eingingen | 22 |
| 5.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien (BGSME)... | 22 |
| 5.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 22 |
| 5.2.2 | Studien- und Publikationsqualität | 31 |
| 5.2.3 | Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 31 |
| 5.2.4 | Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene..... | 33 |
| 5.3 | Ergebnisse zu den Zielgrößen (BGSME)..... | 34 |
| 5.3.1 | Hypoglykämien, HbA1c-Wert und Änderung der medikamentösen Therapie..... | 34 |
| 5.3.1.1 | Hypoglykämien | 35 |
| 5.3.1.2 | HbA1c-Wert | 38 |
| 5.3.1.3 | Änderung der Medikation | 42 |
| 5.3.1.4 | Gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien, des HbA1c-Werts und der Änderung der medikamentösen Therapie..... | 44 |
| 5.3.2 | Sonstige unerwünschte Ereignisse | 44 |
| 5.3.2.1 | Änderung des Körpergewichts | 46 |
| 5.3.3 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit..... | 50 |
| 5.3.3.1 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 50 |
| 5.3.3.2 | Therapiezufriedenheit..... | 59 |
| 5.3.4 | Sensitivitätsanalysen | 64 |
| 5.3.5 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren | 64 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 5.4 | Studien zur UGSM..... | 65 |
| 5.5 | Ergänzende Darstellung von epidemiologischen Studien..... | 66 |
| 5.6 | Zusammenfassung der Ergebnisse | 69 |
| 6 | Diskussion | 74 |
| 6.1 | Relevante Studien..... | 74 |
| 6.1.1 | Ergebnisse der Bewertung und Vergleich mit anderen systematischen Übersichten..... | 75 |
| 6.1.2 | Studien zur Thematik | 79 |
| 6.2 | Bedarf an zusätzlichen Daten..... | 80 |
| 6.3 | Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht | 81 |
| 6.3.1 | Anpassung der Medikation im Studienverlauf..... | 81 |
| 6.3.2 | Messinstrumente für Akzeptanz, Motivation und Risikobewusstsein von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 | 82 |
| 6.3.3 | Subgruppenanalysen..... | 82 |
| 6.3.4 | Beachtung der Angabe zur Zulassungssituation oraler Antidiabetika | 82 |
| 6.3.5 | Erfassung von Hypoglykämien bei Autofahrern durch BGSM | 83 |
| 6.3.6 | ROSSO-Studie | 84 |
| 7 | Fazit | 87 |
| 8 | Liste der eingeschlossenen Studien..... | 88 |
| 9 | Literatur..... | 90 |
| | Anhang A: Suchstrategien..... | 97 |
| | Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen..... | 104 |
| | Anhang C: Liste der gescreenten Sekundärpublikationen | 120 |
| | Anhang D: Autorenanfragen..... | 122 |
| | Anhang E: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen..... | 124 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Potenziell relevante Studien aus Studienregisterrecherche..... | 20 |
| Tabelle 2: Studienpool | 21 |
| Tabelle 3: Behandlungsregimes der eingeschlossenen Studien | 24 |
| Tabelle 4: Vergleich der Studienprotokolle zum Selbstmanagement | 27 |
| Tabelle 5: Studienübersicht Setting, Studienpopulation | 28 |
| Tabelle 6: Übersicht über wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien..... | 30 |
| Tabelle 7: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene | 32 |
| Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene..... | 33 |
| Tabelle 9: In den Studien erhobene bewertungsrelevante Endpunkte | 34 |
| Tabelle 10: Definition des Ereignisses „schwere Hypoglykämie“ in den einzelnen Studien.. | 36 |
| Tabelle 11: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien | 37 |
| Tabelle 12: Rate schwerer Hypoglykämien | 38 |
| Tabelle 13: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum HbA1c..... | 39 |
| Tabelle 14: Veränderung des HbA1c-Werts im Studienverlauf | 40 |
| Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Änderung der Medikation..... | 42 |
| Tabelle 16: Änderung der Medikation | 43 |
| Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu sonstigen unerwünschten Ereignissen | 45 |
| Tabelle 18: Sonstige unerwünschte Ereignisse | 46 |
| Tabelle 19: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichts..... | 47 |
| Tabelle 20: Veränderung des Körpergewichts im Studienverlauf | 49 |
| Tabelle 21: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität..... | 51 |
| Tabelle 22: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität..... | 54 |
| Tabelle 23: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität..... | 55 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 24: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität..... | 57 |
| Tabelle 25: Allgemeine Beschreibung des in den Studien verwendeten Instruments zur Erfassung der Therapiezufriedenheit..... | 59 |
| Tabelle 26: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der Therapiezufriedenheit | 60 |
| Tabelle 27: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit..... | 61 |
| Tabelle 28: Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit..... | 63 |
| Tabelle 29: Relevante epidemiologische Studien | 66 |
| Tabelle 30: Landkarte der Beleglage | 70 |
| Tabelle 31: Übersicht über Autorenanfragen – Anfrage zu Studien, die als Vollpublikationen vorlagen | 122 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening | 18 |
| Abbildung 2: Zusammenfassende Darstellung von bibliografischer Literaturrecherche und Literaturscreening | 19 |
| Abbildung 3: Meta-Analyse zum HbA1c-Wert (alle Studien)..... | 41 |
| Abbildung 4: Meta-Analyse zum HbA1c-Wert (nur Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial: DIGEM, DINAMIC1 und ESMON)..... | 41 |
| Abbildung 5: Meta-Analyse zum Körpergewicht | 48 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| BGSM | Blutglukoseselbstmessung |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| DTSQ | Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire |
| EQ-5D | Euroquol EQ-5D |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| h | Stunden |
| HTA | Health Technology Assessment |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention-to-Treat |
| M | Monat |
| männl. | männlich |
| MW | Mittelwert |
| N | Patientenzahl |
| PP | per Protokoll |
| RCT | Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SD | Standardabweichung |
| SE | Standardfehler |
| T | Tag |
| UGSM | Uringlukoseselbstmessung |
| W | Woche |
| W-BQ | Well-being Questionnaire |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |

1 Hintergrund

Der Berichtsplan Version 1.0 zum Auftrag A05-08 wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bereits am 11.10.2005 im Internet veröffentlicht. Die Bearbeitung des Auftrags wurde Mitte 2006 aufgrund einer geänderten Priorisierung unterbrochen. Die Bearbeitung wurde im Juni 2008 fortgesetzt. Dabei wurde zunächst geprüft, ob insbesondere aufgrund internationaler methodischer Entwicklungen, von Entwicklungen hinsichtlich der Institutsmethodik sowie aufgrund von Gesetzesänderungen eine Anpassung des Berichtsplans notwendig war. Da dies für mehrere Punkte zutraf, war eine umfassende Überarbeitung des ursprünglichen Berichtsplans erforderlich. Zur besseren Übersicht und um Stellungnahmen zum Berichtsplan zu erleichtern, verzichtete das Institut auf die Veröffentlichung eines Amendments zur Darlegung aller dieser Änderungen und publizierte anstelle dessen den vorläufigen Berichtsplan Version 1.1. Zu diesem wurden Stellungnahmen eingereicht und eine mündliche Erörterung durchgeführt. Änderungen, die sich aus den Stellungnahmen ergaben, wurden im endgültigen Berichtsplan Version 2.0 berücksichtigt. Für einen eventuell gewünschten Abgleich ist der Berichtsplan 1.0 weiterhin auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de verfügbar.

1.1 Diabetes mellitus

Unter Diabetes mellitus werden heterogene Stoffwechselstörungen zusammengefasst, die durch eine vererbte oder erworbene Insulinresistenz oder auch durch Insulinsekretionsstörungen charakterisiert sind und hierdurch zu einer chronischen Hyperglykämie führen. Es werden 2 Formen des Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) unterschieden. Diabetes mellitus Typ 1 ist durch eine Zerstörung der Betazellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas und einen hierdurch bedingten Insulinmangel charakterisiert. Diabetes mellitus Typ 2 schließt Insulinmangel, aber auch Defekte der Insulinsekretion mit Insulinresistenz ein. Diabetes mellitus Typ 2 ist häufig auch mit anderen metabolischen Veränderungen verbunden.

1.2 Zuckerselbstmessung

Die selbstständig durchgeführte Bestimmung des Blutzuckers mithilfe von Teststreifen gilt bei mit Insulin behandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, aber auch Typ 2 als etabliertes Verfahren zur Kontrolle der aktuellen Stoffwechsellage und zur bedarfsgerechten Dosierung des Insulins [1,2]. Sie ist Teil eines umfassenden Versorgungsangebotes mit der Hauptzielsetzung, durch eine möglichst hohe Qualität der Blutzucker senkenden Behandlung eine Vermeidung von Akut- und Langzeitkomplikationen zu erreichen. Die Bewertung der Zuckerselbstmessung bei Patienten, die mit Insulin behandelt werden, ist nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts.

Für die Zuckerselbstmessung sind 2 Verfahren etabliert: 1. die Messung des Urinzuckers (UGSM, Uringlukoseselbstmessung) und 2. die Messung des Blutzuckers (BGSM, Blutglukoseselbstmessung).

Die Messung des Urinzuckers durch die Patienten selbst erfolgt durch Eintauchen des Teststreifens in den Urin. Für die Bestimmung wird in der Regel die Glukokinase- / Peroxidasereaktion oder alternativ andere Reduktionsverfahren verwendet. Die gesunde Niere scheidet Glukose oberhalb der Nierenschwelle (um 180 mg/dl bzw. 10 mmol/l) aus. Dementsprechend ist in Abhängigkeit von der individuellen Nierenschwelle mit einer Urinzuckerbestimmung lediglich eine Blutzuckererhöhung, aber keine Hypoglykämie nachweisbar.

Die Messung des Blutzuckers erfolgt nach Entnahme einer geringen Blutmenge, die auf einen Blutzuckerteststreifen gegeben wird, automatisiert mittels Blutzuckermessgerät durch die Bestimmung der Glukosedehydrogenase-Hexokinase- / Glukose-6P-Dehydrogenase(GOD-PAP)-Aktivität. Die Blutzuckermessung erfordert im Rahmen der Selbstmessung gewisse Fertigkeiten in der Handhabung von Blutzuckerteststreifen und Messgeräten.

Damit die Messwerte einer Zuckerselbstmessung von den Patienten korrekt interpretiert und anschließend auch therapeutisch von diesen umgesetzt werden können, ist eine umfassende Schulung der Patienten im Rahmen von strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogrammen notwendig [1]. In Beobachtungsstudien waren diese komplexen Interventionen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, die mit Insulin behandelt wurden, mit einer geringeren Rate von Hypoglykämien, Ketoazidosen und Krankenhaustagen assoziiert [3,4].

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben sich Anpassungen oder Veränderungen des Lebensstils, die mit einer Umstellung der Ernährung sowie einer Gewichtsreduktion einhergehen, der Einsatz von oralen Antidiabetika und die Insulintherapie allein oder in Form einer Kombinationstherapie als Behandlungsprinzipien etabliert [5]. Diese Therapieziele und -konzepte müssen an die individuelle Situation und das Krankheitsstadium angepasst werden.

Die therapeutisch gewünschten Effekte sollten mit einem geringen Risiko und wenigen Komplikationen, wie beispielsweise Hypoglykämien, verbunden sein und sowohl das tägliche Leben als auch das soziale Umfeld der Patienten nur gering belasten. Strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme vermitteln entsprechend der notwendigen Therapieform die hierfür notwendigen Fähigkeiten und Fertigkeiten. Die Messwerte können der langfristigen Anpassung der oralen Therapie durch den Arzt an die Krankheitsprogression, der Selbstanpassung der Insulindosis an den aktuellen Blutglukosewert sowie der Anpassung der Mahlzeitengröße und -zusammensetzung durch den Patienten dienen. Allerdings wird der Stellenwert von Selbstkontrollmethoden, hier vor allem der Zuckerselbstmessung, die auch Bestandteil vieler Schulungen ist, bei Diabetes-mellitus-Typ-2-Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, kontrovers diskutiert [6-8].

In diesem Zusammenhang stellen sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht mit Insulin behandelt werden, folgende Fragen:

- ob und in welchem Umfang die Patienten durch Ernährungs- oder Tablettentherapie die Möglichkeit besitzen, unmittelbar auf ihren Blutzuckerspiegel Einfluss zu nehmen,
- welche Form der Selbstkontrolle – BGSM oder UGSM – unter welchen therapeutischen Bedingungen am besten geeignet ist, die individuell definierten Therapieziele zu erreichen,
- ob die Selbstkontrolle zur Risikoabschätzung und Vermeidung von Hypoglykämien unter der Therapie mit Lebensstilmodifikation und / oder oralen Antidiabetika geeignet ist und
- ob eine Selbstkontrolle durch BGSM oder UGSM als motivierendes Element zum Therapieerfolg (zum Beispiel über eine höhere Therapieadhärenz) beiträgt oder ganz im Gegensatz hierzu von den Betroffenen als belastend erlebt wird [9-12].

Die Bewertung der verfügbaren Evidenz erfordert die differenzierte Betrachtung des jeweiligen therapeutischen Umfelds, individueller Einflussfaktoren – wie des sozio-ökonomischen Stands, des Alters, des Geschlechts und der Dauer der Erkrankung – sowie der Frequenz der Selbstkontrolle als mögliche Einflussgrößen für Verhaltensänderungen und damit den Erfolg der Behandlung [13-16].

Vor diesem Hintergrund wird der Nutzen der Selbstmessung von Urin- oder Blutzucker bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht mit Insulin therapiert werden, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

2 Ziele der Untersuchung

Die Ziele der geplanten Untersuchung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- die Nutzenbewertung der Blutglukoseselbstmessung als integraler Bestandteil jeder Blutzucker senkenden Therapiestrategie im Vergleich zu einer Strategie ohne Blutglukoseselbstmessung,
- die Nutzenbewertung der Uringlukoseselbstmessung als integraler Bestandteil jeder Blutzucker senkenden Therapiestrategie im Vergleich zu einer Strategie ohne Uringlukoseselbstmessung,
- die Nutzenbewertung der Uringlukoseselbstmessung als integraler Bestandteil jeder Blutzucker senkenden Therapiestrategie im Vergleich zur Blutglukoseselbstmessung als integraler Bestandteil jeder Blutzucker senkenden Therapiestrategie

bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht mit Insulin therapiert werden, hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Über die Nutzenbewertung hinaus wurden die Ergebnisse epidemiologischer Studien zur Assoziation einer langfristigen Zuckerselbstmessung mit Morbidität und Mortalität beschreibend dargestellt.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.02.2005.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Der Berichtsplan Version 1.0 zu diesem Auftrag wurde am 11.10.2005 im Internet veröffentlicht. Die Auftragsbearbeitung wurde Mitte 2006 unterbrochen. Im Juni 2008 wurde die Auftragsbearbeitung fortgesetzt. In der Zwischenzeit war eine umfassende Überarbeitung des ursprünglichen Berichtsplans notwendig geworden. Die Änderungen wurden der besseren Übersicht halber nicht als Amendment, sondern in Form eines neuen, vorläufigen Berichtsplans Version 1.1 publiziert.

Der Berichtsplan in der Version 1.1 vom 07.08.2008 wurde am 20.08.2008 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 17.09.2008 Stellungnahmen eingereicht werden (Anhörung). Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan wurden am 22.10.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 2.0 vom 29.01.2009) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 23.06.2009 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 21.07.2009 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden (Anhörung). Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden am 18.08.2009 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

- Die Studie Davidson 2005 wurde anhand eines Letter to the Editor [17] als nicht randomisierte Studie identifiziert und daher von der Bewertung ausgeschlossen.
- Zum besseren Verständnis wurde in Abschnitt 5.2.1 eine genaue Definition der Begriffe „Selbstmonitoring“ und „Selbstmessung“ eingefügt.
- In Tabelle 3 „Behandlungsregimes der eingeschlossenen Studien“ wurden Details zum Schulungsprogramm ergänzt.
- Die Kriterien für die Sensitivitätsanalyse zum HbA1c-Wert wurden aufgrund von Kommentaren in der Anhörung überdacht. Die im Vorbericht vorhandene Sensitivitätsanalyse, die nur Studien berücksichtigte, welche schwere Hypoglykämien untersuchten, wurde durch eine neue Sensitivitätsanalyse, die nur Studien mit geringem Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt einschloss, ersetzt (5.3.1.2). Beide Sensitivitätsanalysen änderten die Schlussfolgerung der vorliegenden Bewertung nicht.
- Ein separater Abschnitt zur Sensitivitätsanalyse wurde eingefügt (5.3.4).
- In Abschnitt 5.3.5 wurde zum besseren Verständnis ergänzt, dass außer der dargestellten Studie (Scherbaum 2008) keine weiteren Daten zur Subgruppenanalyse vorlagen. Zusätzlich wurde der Hinweis ergänzt, dass das Verzerrungspotenzial einer der Studien (Scherbaum 2008) aufgrund der Per-Protokoll-Analyse hoch ist.
- In Tabelle 29 wurden die verschiedenen zur ROSSO-Studie übermittelten Dokumente ergänzt. Zusätzlich wurde die Publikation Martin 2009 [18], die im Rahmen der aktualisierten bibliografischen Recherche identifiziert wurde, eingefügt.
- Des Weiteren erfolgte eine ausführliche Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht in der Diskussion dieses Abschlussberichts. Eine Übersicht hierzu ist Abschnitt 6.3 zu entnehmen.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Die hier im Folgenden dargestellten Punkte beziehen sich nur auf Studien, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Weitere Einzelheiten zu epidemiologischen Studien, die für die Untersuchung der Assoziation der langfristigen Zuckerselbstmessung mit Morbidität und Mortalität herangezogen wurden, sind in Abschnitt 4.5 erläutert.

4.1.1 Population

Eingeschlossen wurden Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, definiert gemäß den jeweiligen Studienangaben, beispielsweise nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [19], die zu Studienbeginn nicht mit Insulin therapiert wurden.

In diese Bewertung wurden keine Studien eingeschlossen, die Patientinnen mit Gestationsdiabetes untersuchten, da die Definition des Gestationsdiabetes Manifestationen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes-mellitus, aber auch andere, während einer Schwangerschaft auftretende spezifische Diabetesformen einschließt und diese Patientengruppe heterogen ist.

Studien, die neben der interessierenden Population (Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, keine Insulintherapie) auch andere Patienten untersuchten, wurden dennoch in die Nutzenbewertung eingeschlossen, sofern eine Subgruppenauswertung für die interessierende Population vorlag oder die interessierende Population den weitaus überwiegenden Anteil ($\geq 80\%$) der eingeschlossenen Patienten ausmachte.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfende Intervention stellte jeweils die Selbstkontrolle des Blut- bzw. Urinzuckers bei jeglicher Form einer Blutzucker senkenden Therapiestrategie dar – auch im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes (beispielsweise Schulung).

Als Vergleichsintervention galt jegliche Blutzucker senkende Therapiestrategie, die jedoch die Selbstmessung nicht einschloss. Ebenfalls sollten direkte Vergleichsstudien zwischen BGSM und UGSM eingeschlossen werden. Zur Klärung, ob Messfrequenz oder -zeitpunkt der Selbstmessung effektmodifizierend wirkte, sollten auch Studien eingeschlossen werden, die nur eine Methode der Zuckerselbstmessung verwendeten, jedoch darauf ausgerichtet waren, die Auswirkungen einer unterschiedlichen Messfrequenz oder eines unterschiedlichen Messzeitpunkts zu untersuchen.

Die medikamentöse / nichtmedikamentöse Blutzucker senkende Behandlung musste, abgesehen von der Zuckerselbstmessung, zwischen Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar sein.

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Bewertung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Hypoglykämien (schwere sowie nicht schwere)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- hyperglykämiebedingte Symptomatik
- Gesamtmortalität
- kardiale Morbidität und Mortalität
- zerebrale Morbidität und Mortalität
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- Erblindung sowie visusrelevante Netzhautveränderungen
- terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)
- stationäre Behandlung jeglicher Ursache
- hyperosmolares bzw. ketoazidotisches Koma
- sonstige unerwünschte Ereignisse

Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die Blutzucker senkende Therapie und Änderungen der Blutzucker senkenden medikamentösen Therapie im Studienverlauf ergänzend dargestellt.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind [20].

Für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen war eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Darüber hinaus ergaben sich aus der Vorabrecherche keine Hinweise darauf, dass die Effekte einer Zuckerselbstmessung so groß wären, dass sie auch in nicht randomisierten Studien

ausreichend ergebnissicher interpretiert werden können. Für den zu erstellenden Bericht flossen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Die vorliegende Bewertung sollte, dem Versorgungsalltag folgend, explizit den Nutzen der untersuchten Intervention für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 darlegen. Bezüglich vaskulärer Morbidität und Mortalität waren hierfür insbesondere mehrjährige Studien relevant. Für andere Therapieziele waren ggf. auch kürzere Untersuchungen aussagekräftig. Da davon auszugehen war, dass die zu bewertenden Interventionen über eine lange Zeit angewendet wurden (auch aufgrund der Chronizität der Erkrankung), waren Studien erforderlich, die einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum jenseits der Gewöhnungsphase zu Studienbeginn gewährleisteten. In den vorliegenden Bericht wurden daher ausschließlich Studien mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 6 Monaten (24 Wochen) eingeschlossen.

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

| Einschlusskriterien | |
|---|--|
| E1 | Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht mit Insulin behandelt wurden (wie unter Punkt 4.1.1 definiert) |
| E2 | Prüfintervention mit BGSM oder UGSM (wie unter Punkt 4.1.2 definiert) |
| E3 | Vergleichsintervention mit anderer Messmethodik zur Zuckerselbstmessung oder anderer Art der Anwendung (z. B. Messfrequenz) der Messmethodik oder ohne Zuckerselbstmessung (wie unter Punkt 4.1.2 definiert) |
| E4 | Angaben zu Zielgrößen, die sich aus Punkt 4.1.3 ableiten ließen |
| E5 | Randomisierte kontrollierte Studien |
| E6 | Behandlungsdauer \geq 24 Wochen |
| Ausschlusskriterien | |
| A1 | Keine Vollpublikation verfügbar ^a |
| a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT Statement [21] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte. | |

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war, vollständig publizierte und nicht publizierte klinische Studien zu identifizieren, die zur Frage des Nutzens einer Zuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2 wesentliche Informationen lieferten.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, CINAHL und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen; Identifizierung mittels Suche in den o. g. Datenbanken sowie mittels Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und Health Technology Assessment Database (HTA)

Es erfolgten insgesamt 3 Recherchen in bibliografischen Datenbanken. Eine Recherche wurde am 15.09.2008 durchgeführt. Ergänzt wurde diese Recherche durch eine gezielte Suche nach neuen Publikationen, die vorzeitig online veröffentlicht wurden („Epub ahead of print“), da diese in der ersten Recherche nicht enthalten waren (gilt nur für MEDLINE). Diese Suche wurde am 09.02.2009 durchgeführt. Die dritte Recherche erfolgte nach Fertigstellung und Publikation des Vorberichts am 29.06.2009. Die Suchstrategien finden sich in Anhang A.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zur Identifizierung weiterer publizierter und nicht publizierter Studien wurden über das Internet folgende öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht (Suchdatum: 03.07.2009):

- ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- Current Controlled Trials (<http://www.controlled-trials.com>)
- Australian Clinical Trials Registry (<http://www.actr.org.au>)
- Netherlands Trial Registry (<http://trialregister.nl>)
- UMIN Clinical Trials Registry (<http://www.umin.ac.jp/ctr/>)
- WHO –International Clinical Trials Registry Platform (<http://www.who.int/ictrp/en/>)

4.2.3 Identifizierung von relevanten Studien

Bibliografische Datenbanken

Die Selektion relevanter Studien im Rahmen der bibliografischen Recherche wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander in einem dreistufigen Verfahren durchgeführt. Im ersten Selektionsschritt wurden auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts alle sicher nicht themenrelevanten Zitate – dies waren solche, die nicht die minimalen Einschlusskriterien (Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Prüfintervention mit BGSM oder UGSM oder beidem, Humanstudien) erfüllten bzw. keine Sekundärpublikationen zur vorliegenden Fragestellung waren – aussortiert. Im zweiten Selektionsschritt wurden ebenfalls auf Basis des Titels und ggf. Abstracts alle Zitate aussortiert, die sicher als nicht für die Bewertung relevante Dokumente zum Thema klassifiziert werden konnten. Alle verbliebenen Dokumente wurden im dritten Selektionsschritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Zwischen den Selektionsschritten erfolgte jeweils ein Abgleich bezüglich der von den Reviewern getroffenen Zuordnungen. Publikationen, die die Reviewer bezüglich ihrer Relevanz unterschiedlich einordneten, wurden von beiden Reviewern erneut gesichtet und nach anschließender Diskussion einer der Kategorien zugeordnet.

Literaturverzeichnisse von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander bezüglich weiterer potenziell relevanter Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte dieser Publikationen wurden ebenfalls von 2 Reviewern bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

Mehrfachveröffentlichungen

Die einzuschließenden Publikationen wurden dahin gehend überprüft, ob sie Mehrfachveröffentlichungen einer Studie darstellten. Bei Mehrfachveröffentlichungen wurden alle Publikationen der entsprechenden Studie zugeordnet und alle auswertbaren Daten und Informationen herangezogen.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

In den gemäß 4.2.2 identifizierten Studienregistereinträgen wurde nach ergänzenden Informationen zu bereits durch die Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht. Darüber hinaus wurden Autoren von publizierten Studien kontaktiert, wenn im Lauf der Bewertung Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die aus den Publikationen nicht beantwortet werden konnten.

4.2.5 Informationen aus den Anhörungsverfahren

Die sich jeweils an die Veröffentlichung des Berichtsplans sowie des Vorberichts anschließenden Anhörungsverfahren dienen ebenfalls der Informationsbeschaffung. Im Rahmen dieser Verfahren können Stellungnehmende Informationen übermitteln und auf unpublizierte und / oder nicht berücksichtigte Daten verweisen. Informationen aus der Anhörung werden auf ihre Relevanz geprüft. Relevante Informationen fließen in die Nutzenbewertung ein.

In der Anhörung des Berichtsplans vom 20.10.2008 wurde auf keine weiteren potenziell relevanten Studien zur Thematik verwiesen. In der Anhörung zum Vorbericht vom 18.08.2009 wurden ebenfalls keine weiteren relevanten Studien zur Thematik genannt.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hing stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse sowie der Validität der Messinstrumente, überprüft.

In einem ersten Schritt extrahierte ein Reviewer systematisch alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen und bewertete anschließend das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sowie die Validität der Messinstrumente. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion und Bewertung. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst.

4.3.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt, bewertet. Dazu wurden folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnissteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnismgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde mit „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Bei einem hohen Verzerrungspotenzial war eine mögliche relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen. Unter einer relevanten Verzerrung war hier zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändert hätten.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt in „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Dies sollte insbesondere dann zutreffen, wenn die Ergebnisse auf weniger als 70 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten basierten beziehungsweise wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % war. Dieses Vorgehen sollte auch angewendet werden, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 % war. Einige der in diesem Bericht dargestellten Ergebnisse basieren nur auf knapp 70 % der einzuschließenden Patienten. Aufgrund der geringen Unterschreitung der Grenze wurden diese Ergebnisse

trotzdem einbezogen. Durch die Einbeziehung dieser Ergebnisse wurden die Aussagen des Berichts nicht geändert.

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung vergleichbar waren, erfolgte die quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen (ITT), so wie sie in den Publikationen beschrieben wurden, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [22]. In begründeten Ausnahmefällen konnten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung aus den Publikationen nicht entnehmbar waren, wurden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen sollten auch die Effektmaße Risikodifferenz, relatives Risiko und Odds Ratio nach Peto zum Einsatz kommen.

Mittels Forest-Plots wurden die Effektschätzer und Konfidenzintervalle der Studien zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 [23] und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [24]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Ansonsten sollten die Ergebnisse zum einen nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt, zum anderen hinsichtlich potenziell Heterogenität erzeugender Faktoren untersucht werden. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

4.4.3 Sensitivitätsanalysen

Bei einer Heterogenität der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ sollte hierfür verwendet werden. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftes Ergebnis konnte zum Beispiel dazu führen, dass nur „ein Hinweis auf“ anstelle eines „Belegs für“ einen Zusatznutzen attestiert wurde.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden, sofern sinnvoll und möglich, hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. In diese Untersuchung wurden die publizierten Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalteten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Des Weiteren konnten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen (zur Berücksichtigung von Studienspezifika) und Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Folgende Faktoren sollten bezüglich einer möglichen Effektmodifikation analysiert werden:

- Geschlecht
- Alter
- Erkrankungsdauer
- Messfrequenz
- Messzeitpunkt
- sozioökonomische Faktoren
- zusätzliche Blutzucker senkende Maßnahmen
- Schulung
- Begleiterkrankungen

Sofern aus den verfügbaren Informationen Hinweise auf weitere, mögliche Effektmodifikatoren vorlagen, wurden diese ebenfalls betrachtet.

Falls Effektmodifikatoren identifiziert würden, sollte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

4.5 Ergänzende Darstellung von epidemiologischen Studien

In der letzten Zeit wurden zahlreiche epidemiologische Studien zur Thematik publiziert und diskutiert, die auf die Darstellung der Assoziation der langfristigen Zuckerselbstmessung mit den Zielgrößen Morbidität und Mortalität ausgerichtet waren. Die Ergebnisse solcher Assoziationsstudien zur Thematik wurden separat berichtet. Berücksichtigt wurden dabei Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 1 Jahr, in denen primär die Assoziation zwischen Zuckerselbstmessung und Morbidität / Mortalität untersucht wurde. Die Studien wurden im Rahmen der unter 4.2.1 beschriebenen Literaturrecherche identifiziert.

4.6 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

4.6.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen im Vergleich zu der im Berichtsplan Version 2.0 vom 29.01.2009 dargestellten Methodik. Alle nachfolgend dargestellten Änderungen sind Spezifizierungen oder notwendige Korrekturen, ohne dass das vorab geplante Vorgehen hierdurch geändert wurde.

- In den Abschnitt „Zielgrößen“ (4.1.3) wurde die Zielgröße „sonstige unerwünschte Ereignisse“ eingefügt, deren Erwähnung im Berichtsplan übersehen wurde.
- Zusätzlich wurde die Zielgröße „Vorstufen der Erblindung (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)“ in „visusrelevante Netzhautveränderungen“ geändert, um die Patientenrelevanz zu betonen.
- In der tabellarischen Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.1.6 wurden unter E2 die beiden Worte „oder beidem“ gestrichen. Eine Bewertung der Kombination aus BGSM und UGSM war nicht vorgesehen (wie auch in den Abschnitten 2 und 4.1.2 beschrieben).

4.6.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Durch die Anhörung zum Vorbericht ergaben sich keine Änderungen der Berichtsmethodik.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die folgenden Abschnitte beschreiben das Ergebnis der systematischen Informationsbeschaffung gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

5.1.1 Literaturrecherche

Eine ausführliche Übersicht über die bibliografische Literaturrecherche ist in Abbildung 1 dargestellt. Wie in Abschnitt 4.2.1 erwähnt, erfolgten 3 Recherchen. Im Folgenden werden die zusammengefassten Ergebnisse dieser Recherchen dargestellt. Studien zum Thema, die nicht den Einschlusskriterien (4.1.6) entsprachen und daher aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden, wurden im Flowchart unter „Dokumente zum Thema, für die Bewertung nicht relevant“ erfasst.

Aus der Suche in bibliografischen Datenbanken ergaben sich nach Ausschluss von 1042 Duplikaten insgesamt 2003 Treffer. Von diesen wurden im ersten Selektionsschritt 1611 Zitate von beiden Reviewern übereinstimmend als sicher nicht themenrelevant eingestuft. Von den verbliebenen 392 Zitaten wurden 167 zwar als themenrelevant eingestuft, waren aber nicht relevant für die Bewertung. Zu den verbleibenden 225 Zitaten wurden die Volltexte beschafft. Hierbei wurden 15 Vollpublikationen zu 10 potenziell relevanten Studien und 21 relevante Sekundärpublikationen identifiziert. Von den übrigen 189 Zitaten waren 163 nicht themenrelevant und weitere 26 nicht relevant für die Bewertung.

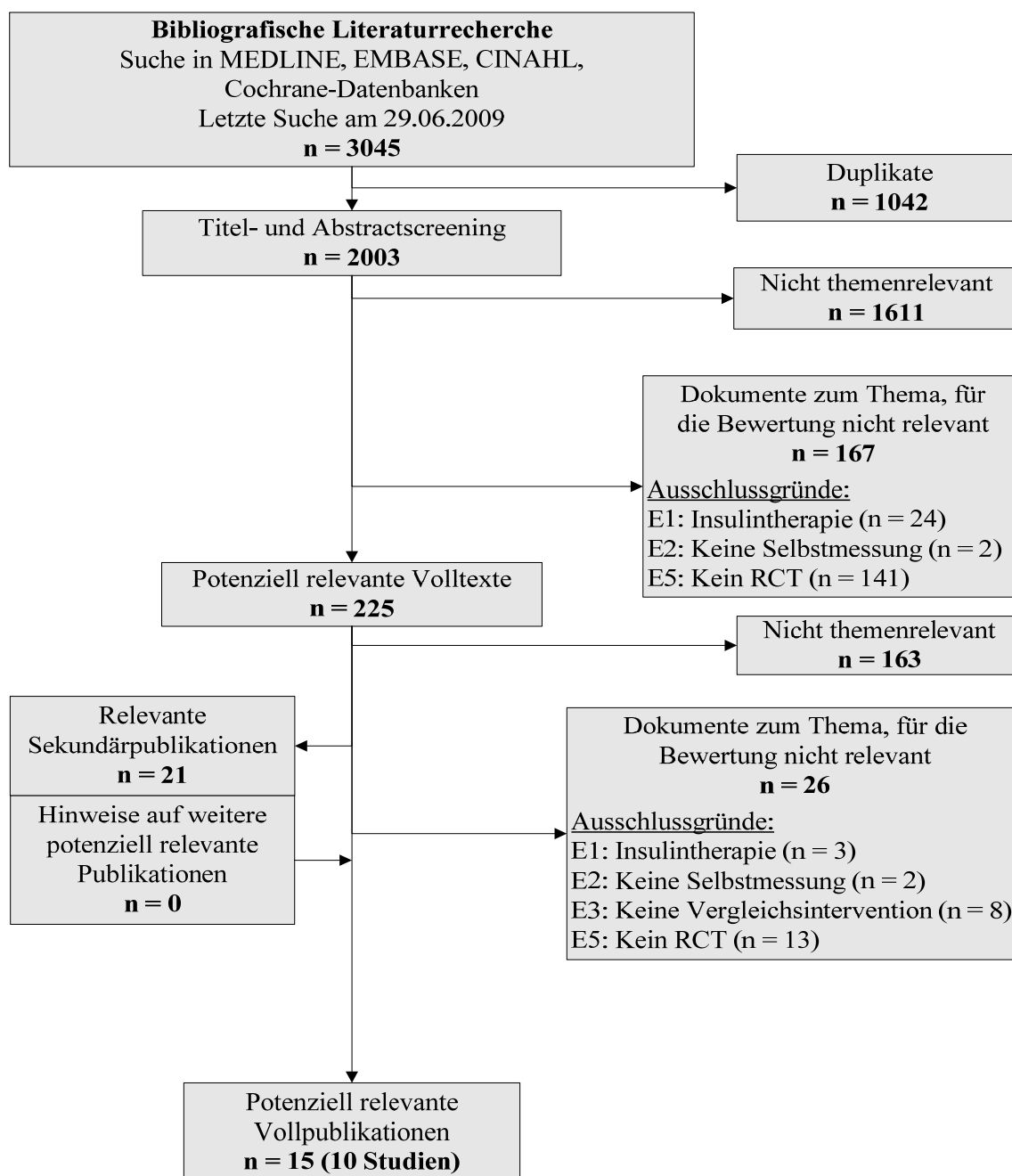


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening

Abbildung 2 zeigt die Zusammenfassung des Selektionsprozesses. Von den 2003 Treffern (ohne Duplikate) waren 208 (10,4 %) Dokumente zum Thema (Publikationen von Originalstudien mit Zuckerselbstmessung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2), 1774 (88,6 %) Treffer waren nicht themenrelevant und 21 Treffer (1,1 %) waren Sekundärpublikationen zum Thema, aus deren Sichtung sich keine Hinweise auf weitere relevante Studien ergaben. Von den 208 Dokumenten zum Thema waren 193 Zitate nicht für die

Bewertung relevant, weil sie die Ein- / Ausschlusskriterien der Bewertung nicht erfüllten (zumeist keine randomisierten kontrollierten Studien oder Studien mit Patienten mit Insulintherapie). Die Zitate dieser 193 Publikationen finden sich mit der Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Es verblieben 15 potenziell relevante Publikationen zu 10 Studien.

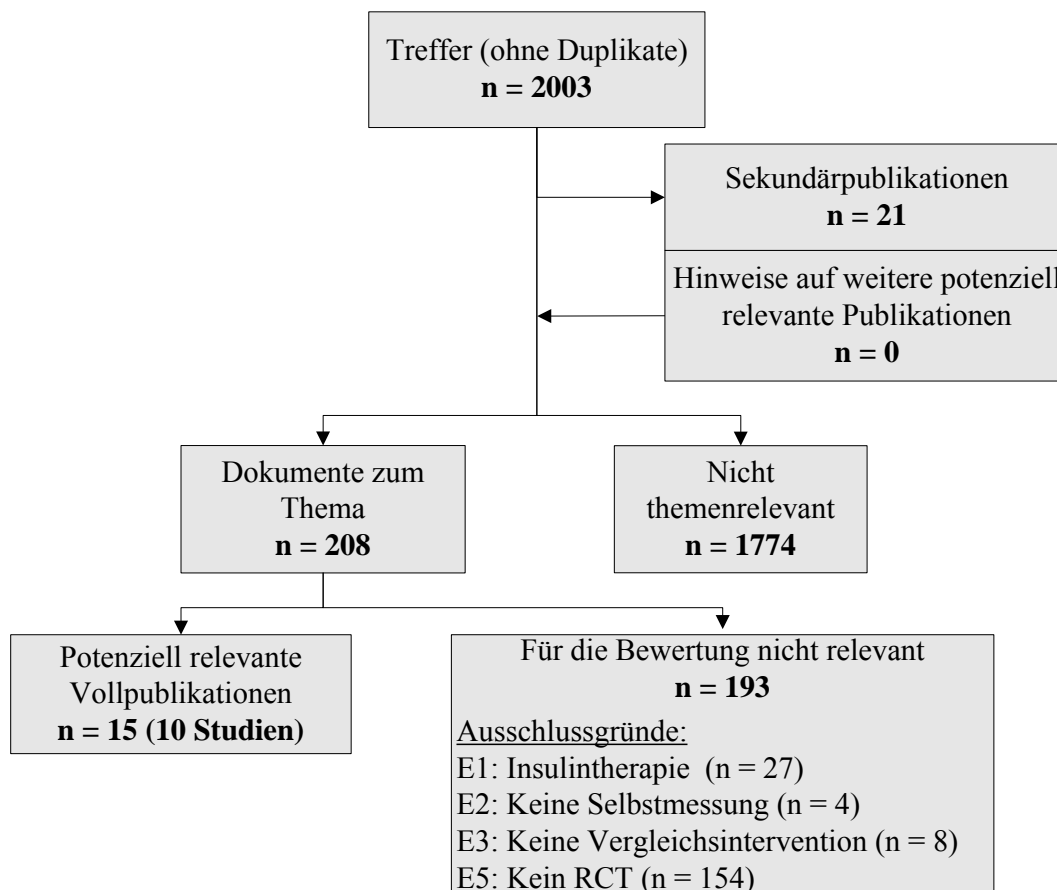


Abbildung 2: Zusammenfassende Darstellung von bibliografischer Literaturrecherche und Literaturscreening

5.1.2 Studienregister

In Studienregistern fanden sich 4 potenziell relevante Studien; diese sind in Tabelle 1 dargestellt. Zu diesen Studien lagen bereits durch die Literaturrecherche identifizierte Publikationen vor. Bei der Studie ISRCTN84568563 handelte es sich dabei um das Studienprotokoll [25]. Die Studienleitung dieser Studie teilte nach schriftlicher Anfrage mit, dass, entgegen den Angaben im Studienregister, die Studie noch nicht abgeschlossen und das Studienende für Mitte 2009 anvisiert sei. Laut den Angaben im Studienregister war die Studie auch zum Zeitpunkt der Erstellung des Abschlussberichts noch nicht abgeschlossen.

Tabelle 1: Potenziell relevante Studien aus Studienregisterrecherche

| Studienregister ID | Studienregister | Publikationsstatus |
|--------------------|---------------------------|---|
| ISRCTN84568563 | Nederlands trial register | Studienabschluss voraussichtlich erst Mitte 2009 [25] |
| ISRCTN49814766 | Current Controlled Trials | ESMON study [12] |
| ISRCTN47464659 | Current Controlled Trials | DIGEM study [26] |
| ISRCTN79164268 | Current Controlled Trials | Scherbaum et al. 2008 [27] |

5.1.3 Anfrage an Autoren

Alle Autoren von Studien mit potenzieller Relevanz für diese Bewertung wurden angeschrieben und nach ihrer Bereitschaft, zusätzliche Daten zur Verfügung zu stellen, gefragt. Eine Übersicht über alle Anfragen an die Autoren ist in Anhang D aufgeführt.

1 Autor (Wing) teilte mit, dass weitere Informationen nicht zur Verfügung gestellt werden könnten. Für die DIGEM-Studie wurde auf die Onlineversion des Studienberichts verwiesen, der in der Zwischenzeit publiziert wurde [28]. Diese Publikation wurde zusätzlich zu den in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen herangezogen, enthielt aber keine zusätzlichen berichtsrelevanten Daten. Weitere Daten konnten für diese Studie nicht zur Verfügung gestellt werden. Zu 4 Studien wurde keine Antwort nach Anfrage erhalten.

4 Autoren waren zunächst bereit, weitere Informationen zu ihren Studien zu geben; diese Autoren wurden im Anschluss um die Übermittlung des Studienberichtes gebeten. 1 Autor (Feussner [Allen 1990]) antwortete, dass keine weiteren Daten als die publizierten zur Studie vorlägen. Zu 2 weiteren Studien (ESMON, SMBG) wurde keine Antwort bezüglich des Studienberichts übermittelt, obwohl zuvor grundsätzliche Bereitschaft zur Datenübermittlung erklärt worden war. Der Studienbericht zur DINAMIC1-Studie wurde von den Autoren übermittelt. Diese Autoren wurden zu einem späteren Zeitpunkt erneut bezüglich Unklarheiten zur Medikationsanpassung kontaktiert, die sich aus der Publikation ergeben hatten (siehe auch Abschnitt 6.3.1 und Anhang D).

Zusätzlich wurde der Autor Davidson [29] bezüglich offener Fragen zu seiner Studie angeschrieben. Diese Korrespondenz ist ebenfalls in Anhang D eingefügt. Die Studie wurde aber letztendlich doch nicht in die Bewertung einbezogen, da sich durch einen zur Studie erschienenen „Letter to the editor“ [17] herausstellte, dass diese als randomisiert bezeichnete Studie die Patienten nicht zufällig auf die Gruppen aufteilte. Somit handelt es sich nicht um ein RCT.

5.1.4 Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. In der Anhörung wurden keine zusätzlichen für die Bewertung relevanten Studien genannt.

5.1.5 Resultierender Studienpool

Die Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern ergab folgenden Pool aus Studien von sicherer und potenzieller Relevanz, wie er in Tabelle 2 dargestellt ist. Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien mit den berücksichtigten Unterlagen werden nochmals zusammenfassend in Kapitel 8 aufgelistet.

Tabelle 2: Studienpool

| Studienbezeichnung | Publikation | Studienbericht | Einschluss in Bewertung |
|--|---------------------|----------------|-------------------------|
| Relevante Studien | | | |
| ASIA | Guerci 2003 [30] | Nein | Ja |
| DIGEM | Farmer 2005 [31] | Nein | Ja |
| | Farmer 2007 [26] | | |
| | Farmer 2009 [28] | | |
| | French 2008 [32] | | |
| | Simon 2008 [33] | | |
| DINAMIC1 | Barnett 2008 [34] | Ja | Ja |
| ESMON | O’Kane 2008 [12] | Nein | Ja |
| Scherbaum 2008 | Scherbaum 2008 [27] | Nein | Ja ^a |
| SMBG | Schwedes 2002 [35] | Nein | Ja |
| | Siebolds 2006 [36] | | |
| Potenziell relevante Studien | | | |
| Allen 1990 | Allen 1990 [37] | Nein | Nein ^b |
| Gallichan 1994 | Gallichan 1994 [38] | Nein | Nein ^b |
| Oria-Pino 2006 | Oria-Pino 2006 [39] | Nein | Nein ^c |
| Wing 1986 | Wing 1986 [40] | Nein | Nein ^c |
| <p>a: Diese Studie konnte nur im Abschnitt „Effektmodifikatoren“ berücksichtigt werden, da ein Vergleich unterschiedlicher Messfrequenzen bei gleicher Methodik durchgeführt, aber keine Vergleichsgruppe ohne BGSM oder mit anderer Messmethode eingeschlossen wurde.</p> <p>b: Diese Studien berichteten keine für diese Bewertung relevanten Zielgrößen.</p> <p>c: Diese Studien enthielten potenziell relevante Subgruppen. Auf Nachfrage bestand allerdings keine Möglichkeit der Übermittlung der Daten (Wing 1986) oder es wurde keine Antwort gesendet (Oria-Pino 2006).</p> | | | |

5.1.6 Studien, die aufgrund fehlender Zielgrößen nicht in die Bewertung eingingen

Von den 10 als potenziell relevant für die Bewertung erachteten Studien konnten 2 Studien aufgrund nicht zur Verfügung gestellter Subgruppenanalysen nicht eingeschlossen werden (Oria-Pino 2006 und Wing 1986 [39,40]). 2 weitere Studien wurden aufgrund fehlender relevanter Zielgrößen (4.1.3) nicht in die Bewertung eingeschlossen (Allen 1990 und Gallichan 1994 [37,38]). Gründe waren hier vor allem die alleinige Angabe der HbA1c-Werte ohne Informationen zu Hypoglykämien sowie zusätzlich fehlende Daten zu Nutzenparametern wie Lebensqualität, Therapiezufriedenheit, unerwünschten Ereignissen und Folgekomplikationen. Diese 2 Studien untersuchten den Nutzen einer UGSM im Vergleich zu einer Intervention ohne UGSM und werden in einem separaten Unterkapitel (5.4) dargestellt.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien (BGSM)

Für die Bewertung der BGSM bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die nicht mit Insulin behandelt werden, verblieben 5 Studien, die den direkten Vergleich der BGSM gegenüber einer Therapie ohne BGSM untersuchten. Die Designs und Populationen dieser Studien werden im Folgenden dargestellt.

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 3 bis Tabelle 6 sind Angaben zum Studiendesign sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien aufgeführt. Die 5 Studien sind alle Parallelvergleiche der unterschiedlichen Testinterventionen. 4 der eingeschlossenen Studien (DINAMIC1, ESMON, ASIA und SMBG) waren als zweiarmige Studien konzipiert, die jeweils die BGSM inklusive Selbstmanagement durch den Patienten (bei ASIA unklar) gegenüber einer Intervention ohne BGSM untersuchten. Unter Selbstmanagement ist in diesem Zusammenhang zu verstehen, dass der Patient im Rahmen der die BGSM begleitenden Schulung darüber aufgeklärt wurde, wie er auf zu hohe oder zu niedrige Blutzuckermesswerte adäquat reagieren sollte. Die Programme gingen hier im Wesentlichen auf die Faktoren Ernährung und Sport ein. Das Selbstmanagement schloss dabei in der Regel die Medikationsanpassung durch den Patienten selbst nicht ein. Dies galt auch für die DINAMIC1-Studie, obwohl man eine solche Medikationsanpassung durch den Patienten aus den Angaben in der Publikation annehmen könnte (Näheres hierzu siehe Abschnitt 6.3.1). In der Studie SMBG erfolgte in der Selbstmonitoringgruppe eine Diskussion der BGSM-Ergebnisse zwischen Arzt und Patient, in der im Rahmen eines „Patient centered approach“ auch die Medikation angepasst wurde (Tabelle 3).

Die DIGEM-Studie war die einzige mit einem dreiarmligen Studiendesign. Im 1. Arm führten die Patienten die BGSM inklusive Selbstmanagement durch. Im 2. Arm praktizierten die Patienten eine BGSM; allerdings erhielten sie in der begleitenden Schulung keine Informationen über den eigenverantwortlichen Umgang mit den Messwerten, sondern

besprachen diese lediglich regelmäßig mit dem behandelnden Arzt. Dieser Studienarm wurde von den Autoren als „Selbstmessung“ bezeichnet. Diese Benennung wurde im vorliegenden Bericht übernommen. Der 3. Studienarm war die Standardbehandlung der Patienten ohne BGSM.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass gerade bei Studien, die bei allen zu vergleichenden Interventionen eine ausführliche Patientenschulung durchführten (z. B. SMBG [35]), auch im Studienarm ohne BGSM von den Patienten eine Zuckerselbstkontrolle z. B. durch Verwendung von Urinzuckerteststreifen erfolgte. Hierüber lagen für keine der Studien Informationen vor.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die verwendeten Behandlungsregimes der eingeschlossenen Studien.

Tabelle 3: Behandlungsregimes der eingeschlossenen Studien

| Studie | Intervention |
|---------------|---|
| ASIA | Standardbehandlung aller Patienten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reguläre Versorgung ▪ Bestimmung des HbA1c alle 12 W ▪ Beim Arztbesuch (alle 6 W) wurden die Patienten über ihren BG-Wert, die Notwendigkeit der Kontrolle des Diabetes sowie die Gewichtsreduktion in Kombination mit sportlicher Betätigung informiert. ▪ Die Therapieanpassung erfolgte durch den Arzt. |
| | Ergänzende Behandlung bei Selbstmessung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einführung in die Selbstmessung ▪ 6 Messungen an 3 T/W |
| | Kontrolle: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine BGSM |
| DIGEM | Standardbehandlung aller Patienten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Standardbehandlung, alle 3 M Bestimmung des HbA1c ▪ Information über den Nutzen von Therapiezielen und die Überprüfung derselben, um Rückschlüsse auf das gesundheitsbewusste Verhalten des Patienten ziehen zu können ▪ Diabetestagebuch ▪ Information des behandelnden Arztes über alle HbA1c-Werte, dieser passte die medikamentöse Therapie an. Er wurde informiert, wenn die BG-Werte konstant über 15 mmol/l lagen. |
| | Ergänzende Maßnahmen Selbstmessung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Messungen an 2 T/W: je 1-mal nüchtern, 2-mal vor oder 2 h nach der Mahlzeit ▪ Blutglukosezielwerte: präprandial 4–6 mmol/l, postprandial 6–8 mmol/l ▪ Dokumentation der Messwerte im Diabetestagebuch ▪ Konsultation des Arztes bei gleichbleibend erniedrigten (< 4 mmol/l) oder erhöhten (>15 mmol/l) Messwerten ▪ Messwerte wurden bei quartalsmäßigem Arztbesuch besprochen ▪ Rücksprache mit Arzt bei präprandialen Werten dauerhaft über 6 mmol/l |
| | Ergänzende Maßnahmen Selbstmonitoring: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Messungen an 2 T/W: je 1-mal nüchtern, 2-mal vor oder 2 h nach der Mahlzeit + weitere Messungen zum Training ▪ Einführung in zeitl. Abstimmung, Interpretation und Anwendung der Daten ▪ Dokumentation der Messwerte im Diabetestagebuch ▪ Einflussfaktoren auf die BG sollten vom Patienten untersucht werden ▪ Die Ursachen auffälliger Werte sollte der Patient selbst ergründen. ▪ Messwerte wurden bei quartalsmäßigem Arztbesuch besprochen ▪ Rücksprache mit Arzt bei präprandialen Werten dauerhaft über 6 mmol/l |
| | Ergänzende Maßnahmen Kontrolle: <ul style="list-style-type: none"> ▪ HbA1c-Bestimmung 14 T vor quartalsmäßigem Arztbesuch ▪ Ergebnis wurde Patienten zwecks Feedback mitgeteilt |

(Fortsetzung)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Behandlungsregimes der eingeschlossenen Studien

| Studie | Intervention |
|-----------------|--|
| DINAMIC1 | <p>Standardbehandlung aller Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweise zu Ernährung, Lebensführung und Hypoglykämien (Symptome, Vermeidung und Umgang) ▪ Therapie mit Gliclazid ▪ Diabetestagebuch: Eintrag aller Hypoglykämiesymptome, Angaben zur vorangegangenen Mahlzeit, Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme und der eingeleiteten Maßnahmen ▪ HbA1c-Bestimmung bei Probandenselektion -2 W und nach 27 W ▪ Messung Nüchternblutglukose: -2, 0, 3, 6, 9, 18 und 27 W ▪ Änderung der Gliclaziddosis durch Arzt |
| | <p>Maßnahmen bei BGSM:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schulung zur Selbstmessung: Gebrauch und Überprüfung des Gerätes, Messzeitpunkte, Dokumentation der Messwerte im Diabetestagebuch ▪ Verhalten bei asymptomatischen oder durch Messung bestätigten Hypoglykämien ▪ Messung an 2 T/W: vor jeder Mahlzeit, 2 h nach der Hauptmahlzeit, vor dem Zubettgehen sowie 1-mal/M 2 h nach jeder Mahlzeit ▪ Bei Auftreten von Symptomen einer Hyperglykämie Messung der BG |
| | <p>Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine BGSM |
| ESMON | <p>Standardbehandlung aller Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schulungsprogramm ▪ Alle 3 M Arztbesuch mit Bestimmung und Besprechung des HbA1c-Wertes ▪ Anpassung von Diät und Medikation anhand eines Therapiealgorithmus anhand des HbA1c |
| | <p>Ergänzende Behandlung bei Selbstmessung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einführung in die Selbstmessung ▪ 4 nüchterne und 4 postprandiale Messungen/W ▪ Anweisungen zu Reaktion auf hohe oder niedrige Werte durch Diät oder Sport ▪ Messwerte wurden beim Arztbesuch besprochen ▪ Unterstützung bei der Interpretation und Umsetzung der Messergebnisse |
| | <p>Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine BGSM |

(Fortsetzung)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Behandlungsregimes der eingeschlossenen Studien

| Studie | Intervention |
|------------------------------|---|
| SMBG | Standardbehandlung aller Patienten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arztbesuch alle 4 W ▪ Teilnahme an einem Diabetes-Schulungsprogramm innerhalb der 2 vorangegangenen Jahre |
| | Ergänzende Behandlung bei Selbstmessung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einführung in die Selbstmessung ▪ Messungen (vor und 1 h nach jeder Hauptmahlzeit) an 2 T/W, Dokumentation der Messwerte in Diabetestagebuch ▪ Einführung in Interpretation und Anwendung der Daten ▪ Ernährungsprotokoll und Dokumentation des Befindens ▪ Anpassung von Diät und Lifestyle durch den Patienten ▪ Bei Arztbesuch Überprüfung des BGSM-Gebrauchs, Diskussion der Ergebnisse und des weiteren Vorgehens im Rahmen eines „Patient centered approach“ |
| | Kontrolle: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine BGSM ▪ Nicht standardisierte Beratung mit Fokus auf Diät und Lebensführung |
| W: Woche, T: Tag, h: Stunde. | |

Die im Rahmen der eingeschlossenen Studien verwendeten Studienprotokolle zur BGSM unterschieden sich sehr (Tabelle 4). Unterschiede bestanden vor allem hinsichtlich der Anleitung zum Selbstmanagement. Das Protokoll war bei den meisten Studien so angelegt, dass die Patienten in die Lage versetzt werden sollten, die Messergebnisse selbst zu interpretieren und geeignete Maßnahmen einzuleiten (Selbstmanagement). Für die ASIA-Studie blieb dies mangels Schilderung unklar. In der DIGEM-Studie wurde ein dritter Therapiearm geführt, in dem eine BGSM ohne Selbstmonitoring („Selbstmessung“) durchgeführt wurde. Des Weiteren fanden sich Differenzen in den verwendeten Messprotokollen; so lagen die Messfrequenzen (prä- und postprandiale Messungen) zwischen 6 und 12 Messungen pro Woche.

Tabelle 4: Vergleich der Studienprotokolle zum Selbstmanagement

| Studie | Selbstmanagement^a | Messprotokoll | Medikationsanpassung |
|---|-------------------------------------|--|-----------------------------|
| ASIA | ? | 2 pro T an 3 T/W | Arzt |
| DIGEM | Ja (Monitoring) | 3 pro T an 2 T/W + weitere Messungen im Rahmen des Trainings | Arzt |
| | Nein (Nur Messung) | 3 pro T an 2 T/W | |
| DINAMIC1 | Ja | 5 pro T an 2 T/W | Arzt |
| ESMON | Ja | 8 pro W | Arzt |
| SMBG | Ja | 6 pro T an 2 T/W | Arzt / Patient |
| T: Tag, W: Woche a: Patient hat Kenntnisse über BGSM sowie zur eigenständigen Interpretation und Umsetzung der Daten erhalten. | | | |

Das Design der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 5 dargestellt. Die Dauer der Studien betrug zwischen 6 und maximal 12 Monaten. Alle Studien schlossen männliche und weibliche Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten ein, die Geschlechterverteilung war in allen Studien vergleichbar. Das mittlere Alter der Patienten lag zwischen 56 und 66 Jahren. Die Erkrankungsdauern der Patienten unterschieden sich zwischen den Studien: Während in der ESMON-Studie neu diagnostizierte Patienten untersucht wurden, hatten Patienten in der DIGEM- und DINAMIC1-Studie eine mittlere Erkrankungsdauer von ca. 3 Jahren. Die ASIA- und die SMBG-Studie schlossen Patienten mit einer mittleren Erkrankungsdauer von 8 bzw. 5 Jahren ein. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in allen Studien entweder über Hausarztpraxen oder über Spezialambulanzen. Keine der Studien schloss Patienten, die bereits regelmäßig eine BGSM durchführten, ein (Tabelle 6).

Tabelle 5: Studienübersicht Setting, Studienpopulation

| Studie | Studien- design | Studien- dauer | Anzahl randomisierte Patienten | Alter [Jahre] MW (SD) | Geschl. [% männl] | Erkrankungs- dauer [Jahre] MW (SD) | Setting | Zielgrößen ^a |
|-------------------------|----------------------------|-------------------|---|--|------------------------------------|--|---|---|
| ASIA^b | RCT, offen, parallel | 6 M | 510 (BGSM) 478 (keine BGSM) | 60,9 (9,4) 62,2 (9,1) | 54 57 | 92,3 (75,0) ^c 100,8 (79,6) ^c | 265 Hausarzt- praxen, FR | Primär: HbA1c Weitere: Hypoglykämien, sonstige unerwünschte Ereignisse, Änderung der Medikation |
| DIGEM | RCT, offen, parallel | 12 M | 151 (Monitoring) 150 (Selbstmessung) 152 (keine BGSM) | 65,5 (9,9) 65,2 (10,6) 66,3 (10,2) | 58 59 56 | 3 (2 bis 6) ^d 3 (2 bis 7) ^d 3 (2 bis 6) ^d | 48 Hausarzt- praxen, UK | Primär: HbA1c Weitere: Hypoglykämien, Änderung der Medikation, Lebensqualität, Therapiezufriedenheit |
| DINAMIC1 | RCT, offen, parallel | 6 M | 311 (BGSM) 299 (keine BGSM) | 55,9 (9,3) 56,1 (9,1) | 48 52 | 2,8 (4,5) 2,8 (3,7) | 133 Zentren Europa / Asien | Primär: HbA1c Weitere: Gliclaziddosis, Hypoglykämien, sonstige unerwünschte Ereignisse |
| ESMON | RCT, offen, parallel | 12 M | 96 (BGSM) 88 (keine BGSM) | 57,7 (11) 60,9 (11,5) | 57 ^c 64 ^c | Neu diagnos- tiziert | Ambulanz Nordirland | Primär: HbA1c, Lebensqualität, Therapiezufriedenheit, Hypoglykämien Weitere: Änderung der Medikation |
| SMBG^f | RCT, offen, parallel | 12 M | 250 ^g | 58,7 (7,6) 60,5 (6,6) | 52 52 | 65,5 (57,2) ^c 62,6 (47,3) ^c | 21 Zentren (Ambulanzen und Hausärzte) DE, AT | Primär: HbA1c Weitere: Lebensqualität, Therapiezufriedenheit |

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Studienübersicht Setting, Studienpopulation

RCT: randomisierte kontrollierte Studie, M: Monate, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

^a: Unter Berücksichtigung der im Abschnitt „Methodik“ genannten patientenrelevanten Therapieziele.

b: Baselinecharakteristika beruhen nur auf 345 (BGSM) und 344 (keine BGSM) Patienten.

c: Angaben in Monaten.

d: Median und Interquartilsabstand.

e: Selbst berechnet.

f: Baselinecharakteristika beruhen nur auf 113 (BGSM) und 110 (keine BGSM) Patienten.

g: Gruppenaufteilung nicht genannt.

Tabelle 6: Übersicht über wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

| Studie | Diagnosekriterien | Studienpopulation | Wesentliche Ein- (E) und Ausschlusskriterien (A) |
|--|-------------------|---|---|
| ASIA | k. A. | Männl. und weibl. Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten | E: Alter: 40–75 Jahre, Diabetesdauer > 1 Jahr, ungenügende glykämische Kontrolle mit oraler hypoglykämischer Medikation (HbA1c: $\geq 7,5$ und ≤ 11 %), keine vorangegangene Insulintherapie über > 7 aufeinander folgende Tage oder derzeitige Insulintherapie, keine Erfahrung mit BGSM, Fähigkeit, eine BGSM durchzuführen A: Typ-1-Diabetes, MODY und sekundärer Diabetes mellitus, Gewichtsverlust von > 3 kg innerhalb der letzten 3 M, bestehende Diabeteskomplikationen, nicht in der Lage, zu lesen oder zu schreiben, unkooperativ oder kein Einverständnis gegeben |
| DIGEM | k. A. | Männl. und weibl. Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten | E: Alter ≥ 25 Jahre bei Diagnosestellung, Behandlung mit Diät oder oralen hypoglykämischen Medikamenten allein, HbA1c $\geq 6,2$ % und Beherrschung alltagspraktischer Fähigkeiten A: Verwendung von BGSM > 2-mal wöchentlich innerhalb der letzten 3 M, derzeitige Verwendung von Insulin, Unfähigkeit, dem Behandlungsprotokoll zu folgen |
| DINAMIC1 | ADA [41] | Männl. und weibl. Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten | E: Alter: 40–80 Jahre, Behandlung mit (1) Diät ≥ 3 M oder (2) Diät plus Biguanid oder Alphaglucohydrolase-inhibitor oder (3) Diät plus Insulinanalogon < 12 M. HbA1c: 7–10 % A: Derzeitige Verwendung von BGSM, Lebensstil oder Begleitumstände, die die Durchführung einer BGSM oder das Führen eines Diabetestagebuchs beeinträchtigen. Gliclazidtherapie |
| ESMON | k. A. | Männl. und weibl. Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten | E: Alter < 70 Jahre, neu diagnostizierter Typ-2-Diabetes A: Sekundärer Diabetes, Therapie mit Insulin, vorangegangene BGSM |
| SMBG | k. A. | Männl. und weibl. Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten | E: Alter: 45–70 Jahre, Diagnosestellung vor ≥ 3 M, BMI > 25 kg/m ² , HbA1c 7,5–10 %, Behandlung mit Diät allein oder mit Sulfonylharnstoff oder Metformin, Teilnahme an einem Diabetes-Schulungsprogramm innerhalb der 2 vorangegangenen Jahre A: Behandlung mit: Insulin, nicht selektiven Betablockern, Glukokortikoiden, Amphetaminen oder Anabolika, Ernährungsreduktion während der Studie (< 1000 kcal/Tag), nicht fähig zur Protokollierung der Ernährungsprotokolle oder des Wohlbefindens, sensomotorische Störungen (Ametropie, motorische Störungen etc.), regelmäßige BGSM innerhalb der letzten 6 M |
| k. A.: keine Angaben, M: Monate, ADA: American Diabetes Association. | | | |

5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Um die Sicherheit der Ergebnisse einer Studie zu evaluieren, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Dies wurde zunächst für jede Studie auf Studienebene durchgeführt, und zwar auf Basis allgemeiner Designaspekte (z. B. Verblindung, Verdeckung der Zuteilung etc.). Diese Bewertung ist nachfolgend in Abschnitt 5.2.3 beschrieben. Die Bewertung auf Studienebene wurde um eine Bewertung auf Endpunktebene für jeden Endpunkt ergänzt. Diese Bewertungen sind in den jeweiligen Ergebnisabschnitten dargestellt. Eine zusammenfassende Übersicht über alle Bewertungen auf Endpunktebene ist in Abschnitt 5.2.4 dargestellt.

5.2.3 Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurden zunächst übergeordnete Aspekte zum Studiendesign und zur Studiendurchführung wie zum Beispiel Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung und Verblindung betrachtet, die übergreifend das Verzerrungspotenzial aller in den Studien berichteten Ergebnisse beeinflussen (Verzerrungspotenzial auf Studienebene). Eine vollständige Übersicht über diese Kriterien sowie die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

| Studie | Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich | Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------------|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------|---|---|---------------------------------------|
| | | | Patient ^a | Behandler | | | |
| ASIA | unklar ^b | unklar ^b | nein | nein | ja | nein ^c | hoch ^d |
| DIGEM | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| DINAMIC1 | ja | ja | nein | unklar ^e | ja | ja | niedrig |
| ESMON | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| SMBG | unklar ^b | unklar ^b | nein | nein | ja | nein ^f | hoch ^g |

a: Bei dieser Art der Intervention war eine Verblindung der Patienten nicht möglich.
b: Nicht beschrieben.
c: Gründe für einen Studienabbruch (30 % Abbrecher) der Patienten waren nur für 190 von 303 Studienabbrechern (63 %) genannt. Anzahl und Gründe wurden darüber hinaus nicht getrennt nach den Gruppen berichtet.
d: Analysen beruhten nur auf knapp 70 % der randomisierten Patienten; offene Studie mit unklarem Concealment.
e: Angaben zur Verblindung des behandelnden Personals fehlten.
f: Sämtliche Angaben beruhten nur auf 89 % der Patienten. Informationen zu Studienabbrechern und der Anzahl an Patienten, die in die einzelnen Analysen eingegangen sind, fehlten gänzlich. Es fanden sich keine Angaben dazu, warum die geplante Fallzahl (144) um 74 % (250) überschritten wurde.
g: Analysen beruhten nur auf knapp 90 % der randomisierten Patienten, wobei Informationen zu den nicht berücksichtigten Patienten komplett fehlten; offene Studie mit unklarem Concealment.

Von den 5 eingeschlossenen Studien wurden 3 (DIGEM, DINAMIC1 und ESMON) als Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial eingestuft. Alle Studien wurden unverblindet durchgeführt, wobei bei den zu vergleichenden Interventionen keine Verblindung der Patienten möglich war. Die ASIA- und die SMBG-Studie wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene eingestuft. Bei der ASIA-Studie beruhten die Analysen nur auf knapp 70 % der randomisierten Patienten, die Gründe für den Studienabbruch wurden nicht in der Publikation genannt. Zudem fehlten Angaben zur Randomisierung und zur Verdeckung der Zuteilung. Die SMBG-Studie berichtete nur Daten von ca. 90 % der randomisierten Patienten; auch hier fanden sich keine Angaben zu den Gründen des Studienabbruchs, Randomisierung und Zuteilungsverdeckung blieben ebenfalls unklar.

5.2.4 Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene gewährleistet nicht gleichzeitig ein niedriges Verzerrungspotenzial aller in der Studie erhobenen Endpunkte. So kann trotz einer adäquaten Durchführung der übergeordneten Studiendesignaspekte (bspw. adäquate Randomisierung und Zuteilungsverdeckung) das Ergebnis eines spezifischen Endpunkts der Studie „unsicher“ sein. Gründe hierfür sind zum Beispiel eine fehlende Verblindung der Endpunkterheber, eine inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt und eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts (Abschnitt 4.3.1). Diese Faktoren können für jeden einzelnen in der Studie erhobenen Endpunkt unterschiedlich sein, weshalb eine separate Bewertung des Verzerrungspotenzials jedes einzelnen Endpunktes vorgenommen wurde.

Zudem kann, wenn das Verzerrungspotenzial bereits aufgrund übergeordneter Studiendesignaspekte hoch ist, das Verzerrungspotenzial eines in der Studie erhobenen Endpunktes in der Regel nicht niedrig sein. Eine Übersicht zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene zeigt Tabelle 8. Eine ausführliche Darstellung und Bewertung des Verzerrungspotenzials je Endpunkt sowie die Begründung der Einstufung erfolgen unter „Ergebnisse zu Therapiezielen“ jeweils zu Beginn des entsprechenden Abschnitts des relevanten Endpunkts.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Schwere Hypoglykämien | HbA1c | Medikationsänderung | Unerwünschte Ereignisse | Körpergewicht | Lebensqualität | Therapiezufriedenheit |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|---------|---------------------|-------------------------|---------------|----------------|-----------------------|
| ASIA | hoch | hoch | hoch | hoch | - | hoch | - | - |
| DIGEM | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | - | niedrig | hoch | hoch |
| DINAMIC1 | niedrig | niedrig | niedrig | niedrig | hoch | niedrig | - | - |
| ESMON | niedrig | - | niedrig | niedrig | - | - | hoch | - |
| SMBG | hoch | - | hoch | - | - | hoch | hoch | hoch |
| -: Endpunkt wurde nicht erhoben. | | | | | | | | |

5.3 Ergebnisse zu den Zielgrößen (BGSM)

Die folgende Tabelle 9 gibt einen Überblick darüber, welche der für den Bericht relevanten Zielgrößen in den einzelnen Studien erhoben bzw. berichtet wurden. Diese Zielgrößen werden in den folgenden Abschnitten behandelt.

Tabelle 9: In den Studien erhobene bewertungsrelevante Endpunkte

| Studie | Hypoglykämien | HbA1c | Medikationsänderung | Unerwünschte Ereignisse | Körpergewicht | Lebensqualität | Therapiezufriedenheit |
|----------|---------------|-------|---------------------|-------------------------|---------------|----------------|-----------------------|
| ASIA | • | • | • | (•) | • | | |
| DIGEM | • | • | • | | • | • | • |
| DINAMIC1 | • | • | • | • | • | | |
| ESMON | (•) | • | • | | | • | • |
| SMBG | | • | | | • | • | • |

•: Endpunkt wurde in Studie erhoben.
 (•): Endpunkt wurde in Studie erhoben, konnte aber nicht für die Bewertung verwendet werden, da keine berichtsrelevanten Daten vorhanden waren.

5.3.1 Hypoglykämien, HbA1c-Wert und Änderung der medikamentösen Therapie

Bei der medikamentösen Blutzucker senkenden Therapie kann mit Sinken des HbA1c-Werts das Risiko für Hypoglykämien erhöht sein [42]. Auch im Rahmen eines Therapiekonzepts, das die Zuckerselbstmessung einschließt, kann es zu einer Senkung des HbA1c-Werts und dem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien kommen. Allerdings kann eine Zuckerselbstmessung, die eine diagnostische Intervention ist, nicht die Ursache dieser Veränderungen sein, sondern nur die begleitende Blutzucker senkende Therapie. Als Ziel einer Zuckerselbstmessung kann daher die Vermeidung von Hypoglykämien, und hier besonders von schweren Hypoglykämien, trotz stärkerer Blutzuckersenkung angesehen werden.

Für den vorliegenden Bericht war daher die gemeinsame Betrachtung der 3 Zielgrößen HbA1c-Wert, Hypoglykämien und Änderung der medikamentösen Therapie wesentlich.

Zunächst erfolgte die Betrachtung jedes einzelnen Parameters und hieran anschließend die gemeinsame Betrachtung.

5.3.1.1 Hypoglykämien

Sowohl schwere als auch leichte Unterzuckerungen sind für die vorliegende Bewertung relevant. Die Erhebung der Zielgröße Hypoglykämien ist in Studien zur Selbstmessung problematisch. In der Regel ist durch die zu untersuchende Intervention eine Frequenz der Zuckermessung vorgegeben, sodass sich die Häufigkeit z. B. der BGSM zwischen den Gruppen unterscheidet. Dies allein kann dann zu unterschiedlichen Hypoglykämieraten in Studien zur Zuckerselbstmessung führen, falls auch asymptomatische Hypoglykämien erfasst werden. Operationalisierungen der Zielgröße Hypoglykämien, die keine Symptomatik voraussetzen, sondern nur eine BGSM beinhalten, sind in solchen Fällen für die vorliegende Bewertung ohne Aussagekraft.

Für den Bericht verblieben als relevante Operationalisierungen solche, die entweder auf eine Blutzuckerselbstmessung verzichteten oder bei denen der Blutzucker in Fällen eines Ereignisses (Symptoms) nicht durch Selbst-, sondern durch Fremdmessung erhoben wurde. Innerhalb der ersten Kategorie waren nur solche Operationalisierungen ausreichend messsicher, bei denen auch ohne Nachweis eines niedrigen Blutzuckerwertes zweifelsfrei von einer Hypoglykämie ausgegangen werden konnte. Dies war nur bei schweren Hypoglykämien der Fall, bei denen durch die Intervention (z. B. Gabe von i.v.-Glukose) eine Bestätigung durch den Erfolg der Therapie gegeben war. Unspezifische Symptome allein waren nicht ausreichend messsicher und überdies aufgrund des durchweg offenen Studiendesigns stark verzerrungsanfällig. Im Übrigen fand sich eine solche Auswertung nur für die DINAMIC1-Studie. Insgesamt hatten 27 Patienten (8,7 %) in der BGSM-Gruppe und 21 Patienten (7,0 %) in der Kontrollgruppe ein solches Ereignis im Studienverlauf. Zur zweiten Kategorie, Erhebung des Blutzuckers durch Fremdmessung, fanden sich in keiner der Studien Ergebnisse.

Zusammenfassend waren für den vorliegenden Bericht daher nur die Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien zu verwerten. Schwere Hypoglykämien wurden in 3 der berichtsrelevanten Studien separat erhoben (ASIA, DIGEM und DINAMIC1, Tabelle 10).

Tabelle 10: Definition des Ereignisses „schwere Hypoglykämie“ in den einzelnen Studien

| Studie | Definition |
|---|--|
| ASIA | „Serious“ ohne weitere Konkretisierung |
| DIGEM | Grad 3: sofortige Fremdhilfe erforderlich ^a Grad 4: Bewusstlosigkeit |
| DINAMIC1 | Grad 3: Fremdhilfe erforderlich Grad 4: medizinische Intervention erforderlich |
| ESMON | Schwere Hypoglykämien wurden nicht separat erhoben |
| SMBG | Hypoglykämien wurden nicht erhoben |
| a: Für Grad 3 waren zwar nur „moderate“ Symptome erforderlich, wegen der Notwendigkeit der Fremdhilfe wurde diese Operationalisierung dennoch für die Bewertung herangezogen. | |

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien

Für die DIGEM- und die DINAMIC1-Studie wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien mit „niedrig“ eingestuft (Tabelle 11). Bei der ASIA-Studie wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ eingestuft, da zum einen das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bereits mit „hoch“ eingestuft wurde und zudem die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat war.

Tabelle 11: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich | Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können | Verzerrungspotenzial des Endpunkts |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|------------------------------------|
| ASIA | hoch | nein | nein ^a | ja | ja | hoch ^b |
| DIGEM | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| DINAMIC1 | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| ESMON | - | - | - | - | - | - |
| SMBG | - | - | - | - | - | - |
| ITT: Intention-to-Treat, -: Endpunkt wurde nicht erhoben. a: 303 der 988 Patienten (30,7 %) nicht vollständig beobachtet. b: Aufgrund endpunktübergreifender Bewertung und fraglicher Umsetzung des ITT-Prinzips. | | | | | | |

Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien traten in den eingeschlossenen Studien praktisch nicht auf (Tabelle 12). Nur in der DIGEM-Studie trat in der Gruppe der Patienten, die keine BGSM durchführten, eine schwere Hypoglykämie auf. In den anderen Studien wurden keine schweren Hypoglykämien registriert.

Tabelle 12: Rate schwerer Hypoglykämien

| Studie | Schwere Hypoglykämien | |
|---|-----------------------|----------------------|
| | n (%) | Gruppenunterschied |
| ASIA | | |
| BGSM (N=510) | 0 (0) | - |
| Keine BGSM (N=478) | 0 (0) | |
| DIGEM | | |
| Monitoring (N=151) | 0 (0) | p=0,481 ^a |
| Messung (N=150) | 0 (0) | p=0,365 ^a |
| Keine BGSM (N=152) | 1 (0,7%) ^b | |
| DINAMIC 1 | | |
| BGSM (N=311) | 0 (0) | - |
| Keine BGSM (N=299) | 0 (0) | |
| ESMON | | |
| BGSM | k. A. | - |
| Keine BGSM | k. A. | |
| SMBG | | |
| BGSM | k. A. | - |
| Keine BGSM | k. A. | |
| N: Anzahl der ausgewerteten Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, BGSM: Blutglukoseselbstmessung, -: Daten wurden nicht erhoben, k. A.: keine Angaben. a: Vergleich zur Kontrollbehandlung; eigene Berechnung, unbedingt exakter Test (CSZ-Methode nach [43]). b: Schweregrad: 3, Prozente selbst berechnet. | | |

Zusammenfassend zeigte sich kein Vorteil für eine der Behandlungsoptionen bez. des Risikos für schwere Hypoglykämien.

5.3.1.2 HbA1c-Wert

In allen eingeschlossenen Studien fanden sich Ergebnisse zum HbA1c-Wert.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c-Wert

Für DIGEM, DINAMIC1 und ESMON wurde das Verzerrungspotenzial des HbA1c-Werts als gering eingestuft (Tabelle 13). Das Verzerrungspotenzial in der ASIA- wie auch der SMBG-Studie wurde als hoch eingestuft. In der ASIA-Studie waren keine Angaben zur Umsetzung des ITT-Prinzips vorhanden, auch war die Anzahl der Patienten in der Auswertung unklar. Die SMBG-Studie führte die Auswertung nach dem Per-Protokoll-

Prinzip durch und schloss nur 89 % der Patienten in die Bewertung ein, was die Ergebnissicherheit beeinflusste. Bei beiden Studien war zudem das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hoch.

Tabelle 13: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum HbA1c

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich | Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können | Verzerrungspotenzial des Endpunkts |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|------------------------------------|
| ASIA | hoch | ja | nein ^a | ja | ja | hoch ^b |
| DIGEM | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| DINAMIC1 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ESMON | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| SMBG | hoch | ja | nein ^c | ja | ja | hoch ^b |
| ITT: Intention-to-Treat. a: Auswertung beruhte nur auf 689 von 988 Patienten (69,7 %). b: Aufgrund endpunktübergreifender Bewertung, Verletzung des ITT-Prinzips. c: Auswertung basierte auf nur 89 % der Patienten. | | | | | | |

Ergebnisse zum HbA1c-Wert

In 4 der 5 Studien kam es im Verlauf zu einem deutlichen Absinken des HbA1c-Werts in beiden Behandlungsgruppen (ASIA, DINAMIC1, ESMON, SMBG; Tabelle 14). In der DIGEM-Studie sank der HbA1c-Wert in beiden BGSM-Gruppen geringfügig, während er ohne BGSM konstant blieb. In 3 Studien (ASIA, DINAMIC1 und SMBG) war die Absenkung des HbA1c-Werts in der BGSM-Gruppe statistisch signifikant stärker als bei den Kontrollpatienten. 2 dieser 3 Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential auf Endpunktebene.

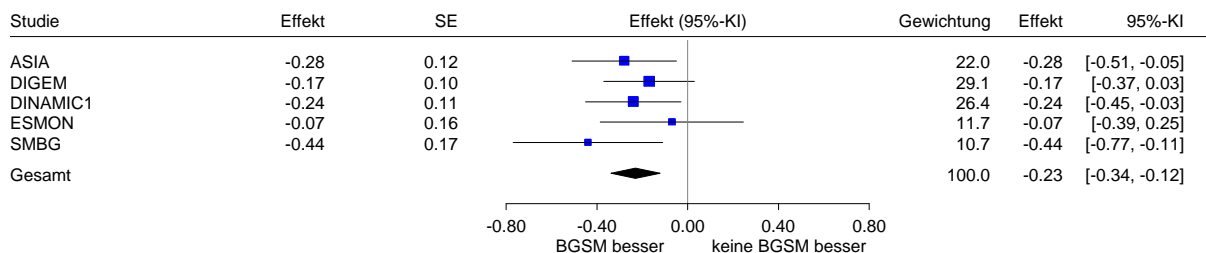
Tabelle 14: Veränderung des HbA1c-Werts im Studienverlauf

| Studie | Beginn MW (SD) | 3 Monate MW (SD) | 6 Monate MW (SD) | 12 Monate MW (SD) | HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende) MW (SD) | Gruppenunterschied; Differenz [95 %-KI]; p-Wert |
|---|-------------------|---------------------|--------------------------|----------------------|--|--|
| ASIA | | | | | | |
| BGSM (N=345) | 9,0 (1,3) | 8,3 (1,5) | 8,1 (1,6) | - | -0,88 (1,54) | p=0,009 |
| Keine BGSM (N=344) | 8,9 (1,3) | 8,4 (1,4) | 8,4 (1,4) | - | -0,60 (1,54) | |
| DIGEM | | | | | | |
| Monitoring (N=151) | 7,53 (1,12) | k. A. | k. A. | 7,36 (1,05) | -0,17 (0,73) | -0,17 [-0,37; 0,03] (v. s. keine BGSM) |
| Messung (N=150) | 7,41 (1,02) | k. A. | k. A. | 7,28 (0,88) | -0,14 (0,82) | -0,14 [-0,35; 0,07] (v. s. keine BGSM) |
| Keine BGSM (N=152) | 7,49 (1,09) | k. A. | k. A. | 7,49 (1,20) | -0,00 (1,02) | p=0,12 ^a |
| DINAMIC1 | | | | | | |
| BGSM (N=311) | 8,12 (0,89) | k. A. | 6,95 (0,97) ^b | - | -1,15 (1,14) | -0,24 [-0,45;-0,03] |
| Keine BGSM (N=299) | 8,12 (0,84) | k. A. | 7,20 (1,22) ^b | - | -0,91 (1,29) | p=0,027 |
| ESMON | | | | | | |
| BGSM (N=96) | 8,8 (2,1) | 7,2 (1,1) | 7,0 (0,9) | 6,9 (0,8) | k. A. | -0,07 [-0,38; 0,25] |
| Keine BGSM (N=88) | 8,6 (2,3) | 7,1 (1,2) | 7,0 (1,1) | 6,9 (1,2) | k. A. | p=0,69 |
| SMBG | | | | | | |
| BGSM (N=113) | 8,47 (0,86) | k. A. | 7,47 (1,27) | - | -1,0 (1,08) | -0,44 ^c [-0,77; -0,11] |
| Keine BGSM (N=110) | 8,35 (0,75) | k. A. | 7,81 (1,52) | - | -0,54 (1,41) | p=0,009 |
| N: Anzahl der ausgewerteten Patienten, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall, v. s.: versus, k. A.: keine Angaben, -: Daten nicht erhoben. | | | | | | |
| a: p-Wert für Dreigruppenvergleich; b: Studiendauer: 27 Wochen; c: Eigene Berechnung aus Konfidenzintervall. | | | | | | |

Die zusammenfassende metaanalytische Auswertung der Studienergebnisse zeigte, dass unter BGSM der HbA1c-Wert statistisch signifikant stärker gesenkt wurde als ohne BGSM (Abbildung 3). Das Konfidenzintervall lag dabei betragsmäßig vollständig unterhalb der üblichen Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 % [44], sodass davon ausgegangen werden konnte, dass der Effekt nicht relevant war.

BGSM vs. keine BGSM

Differenz der Gruppenmittelwerte im HbA1c (BGSM - keine BGSM)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=3.08$, $df=4$, $p=0.544$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-4.17, $p<0.001$, $\tau=0$

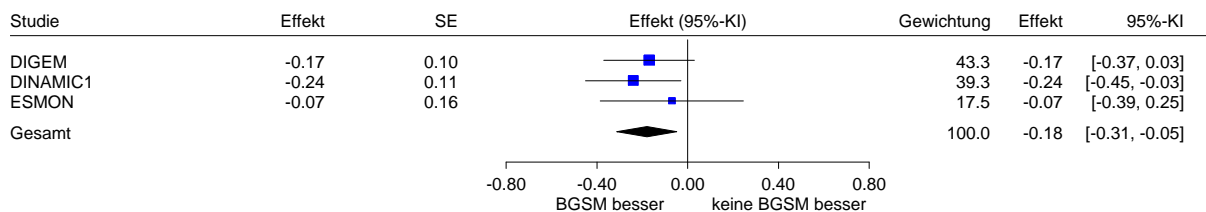
Abbildung 3: Meta-Analyse zum HbA1c-Wert (alle Studien)

Effekte bezogen auf die Veränderung zu Baseline (Ausnahme bei ESMON: Endwert nach 12 Monaten). SE aus Konfidenzintervallbreite sowie Effekt und SE bei ASIA aus Angaben pro Gruppe selbst berechnet. Bei DIGEM Vergleich Monitoring vs. keine BGSM.

Da nur 3 Studien (DIGEM, DINAMIC1, ESMON) ein niedriges Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt aufwiesen, wurde zusätzlich eine separate Meta-Analyse, eingeschränkt auf diese Studien, durchgeführt. Auch hier war die Senkung des HbA1c-Werts in der BGSM-Gruppe statistisch signifikant stärker als in der Kontrollgruppe (Abbildung 4). Allerdings war der Effekt numerisch noch kleiner als bei der Betrachtung aller Studien, sodass auch hier bei Berücksichtigung der üblichen Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 % [44] davon ausgegangen werden konnte, dass der Effekt nicht relevant war.

BGSM vs. keine BGSM

Differenz der Gruppenmittelwerte im HbA1c (BGSM - keine BGSM)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.79$, $df=2$, $p=0.673$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-2.68, $p=0.007$, $\tau=0$

Abbildung 4: Meta-Analyse zum HbA1c-Wert (nur Studien mit einem niedrigem Verzerrungspotenzial: DIGEM, DINAMIC1 und ESMON)

Effekte bezogen auf die Veränderung zu Baseline (Ausnahme bei ESMON: Endwert nach 12 Monaten). SEs aus Konfidenzintervallbreite aus Angaben pro Gruppe selbst berechnet. Bei DIGEM Vergleich Monitoring vs. kein BGSM

5.3.1.3 Änderung der Medikation

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Änderung der Medikation

Die Änderung der Medikation wurde in 4 Studien erfasst: ASIA, DIGEM, DINAMIC1 und ESMON (Tabelle 15). Für die ASIA-Studie wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der endpunktübergreifenden Bewertung als „hoch“ eingestuft. Bei allen anderen Studien wurde das Verzerrungspotenzial der Änderung der Medikation mit „niedrig“ bewertet.

Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Änderung der Medikation

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich | Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können | Verzerrungspotenzial des Endpunkts |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|------------------------------------|
| ASIA | hoch | nein | nein ^a | ja | ja | hoch ^b |
| DIGEM | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| DINAMIC1 | niedrig | unklar ^c | ja | ja | ja | niedrig |
| ESMON | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| SMBG | - | - | - | - | - | - |

ITT: Intention-to-Treat, -: Daten nicht erhoben.
a: Auswertung beruhte nur auf 668 von 988 Patienten (67,6 %).
b: Aufgrund endpunktübergreifender Bewertung und inadäquater Umsetzung des ITT-Prinzips.
c: Unklar, ob therapierender Arzt verblindet war, Anpassung der Gliclaziddosis in Abhängigkeit der Laborwerte oder der SMBG-Werte.

Ergebnisse zur Änderung der Medikation

Aus den eingeschlossenen Studien wurde ermittelt, bei wie vielen Patienten im Studienverlauf die medikamentöse Therapie angepasst wurde. Angaben hierzu fanden sich in 3 Studien (Tabelle 16). In der ASIA-Studie erfolgte keine Darstellung der Daten pro Testintervention, sondern nur über das gesamte Studienkollektiv. Daher konnten diese Daten nicht verwendet werden.

Tabelle 16: Änderung der Medikation

| Studie | Beginn n (%) | 3 Monate n (%) | 6 Monate n (%) | 12 Monate n (%) | Gruppenunter- schied |
|---|-----------------------|-------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|
| ASIA^a | | | | | |
| BGSM (N=k. A.) | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | „n. s.“ ^{cb} |
| Keine BGSM (N=k. A.) | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | |
| DIGEM^c | | | | | |
| Monitoring (N=151) | k. A. | k. A. | k. A. | 48 (32) | „n. s.“ |
| Messung (N=150) | k. A. | k. A. | k. A. | 43 (29) | |
| Keine BGSM (N=152) | k. A. | k. A. | k. A. | 45 (30) | |
| DINAMIC1 | | | | | |
| BGSM (N=311) | k. A. | k.A. | k. A. | k. A. | „n. s.“ ^d |
| Keine BGSM (N=299) | k. A. | k.A. | k. A. | k. A. | |
| ESMON^e | | | | | |
| BGSM (N=96) | 8 (8,5) ^f | k. A. | k. A. | 55 (61,8) ^g | „n. s.“ |
| Keine BGSM (N=88) | 9 (10,3) ^f | k. A. | k. A. | 46 (61,3) ^g | |
| SMBG | | | | | |
| BGSM | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| Keine BGSM | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | |
| k. A.: keine Angaben, n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen, N: Anzahl der ausgewerteten Patienten, n. s.: nicht signifikant. | | | | | |
| a: Die Medikation der Patienten wurde erhoben, die Darstellung der Daten erfolgte aber nur für die gesamte Studienpopulation und nicht pro Gruppe getrennt. Laut Publikation waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen. | | | | | |
| b: Bezogen auf 668 von 988 randomisierten Patienten. | | | | | |
| c: Patienten, deren medikamentöse hypoglykämische Therapie intensiviert wurde. Zusätzlich zu der angegebenen Anzahl wurden 5 (Monitoring), 4 (Messung) und 1 (keine BGSM) Patienten auf Insulin eingestellt. | | | | | |
| d: Vergleich der mittleren Gliclaziddosen: Studienbeginn: 37 mg/d (BGSM), 38 mg/d (keine BGSM); 6 Monate: 62 mg/d (BGSM), 68 mg/d (keine BGSM), „n. s.“ | | | | | |
| e: Patienten, die orale Antidiabetika einnahmen. | | | | | |
| f: Bezogen auf 94/87 Patienten in BGSM- / Nicht-BGSM-Gruppe aufgrund fehlender Daten, Prozente selbst berechnet. | | | | | |
| g: Bezogen auf 89/75 Patienten in BGSM- / Nicht-BGSM-Gruppe aufgrund fehlender Daten, Prozente selbst berechnet. | | | | | |

Sowohl in der DIGEM- als auch in der ESMON-Studie wurde die Anzahl an Patienten, bei denen eine Medikationsanpassung erfolgte, angegeben. In DIGEM wurde dieser Wert als generelle Erweiterung der Blutzucker senkenden Therapie, bei ESMON als Gabe von weiteren, zusätzlichen Blutzucker senkenden Medikamenten angegeben. In beiden Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen

bezüglich der Änderung der Medikation. In der DINAMIC1-Studie erhielten alle Patienten eine medikamentöse Therapie mit Gliclazid, die Anpassung der Dosis im Studienverlauf wurde erfasst. Auch hier zeigte sich zwischen den Interventionsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Unterschied hinsichtlich der Anpassung der Blutzucker senkenden Behandlung zwischen einer Therapiestrategie mit und ohne BGSM.

5.3.1.4 Gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien, des HbA1c-Werts und der Änderung der medikamentösen Therapie

Wie bereits in Abschnitt 5.3.1 dargestellt, ist die gemeinsame Betrachtung des Auftretens von Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts als Maß der Blutzuckersenkung und der begleitenden medikamentösen Therapie sinnvoll. Da sich in keiner der 3 Zielgrößen ein statistisch signifikanter bzw. (im Falle des HbA1c-Werts) relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte, gab es auch bei der gemeinsamen Betrachtung der 3 Zielgrößen keinen Beleg für einen Nutzen der BGSM. Dies galt auch bei separater Betrachtung der 3 Studien, für die sowohl der HbA1c-Wert als auch Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien berichtet wurden (ASIA, DIGEM, DINAMIC1).

5.3.2 Sonstige unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (andere als Hypoglykämien) wurden nur für 2 der eingeschlossenen 5 Studien berichtet (ASIA, DINAMIC1). Allerdings konnten die Daten der ASIA-Studie nicht Verwendung in diesem Bericht finden, da die Anzahl unerwünschter Ereignisse nur für das Gesamtstudienkollektiv, aber nicht für die einzelnen Interventionsgruppen getrennt berichtet wurde. Zudem wurden in dieser Studie keinerlei Aussagen über eventuelle statistische Unterschiede zwischen den Gruppen getroffen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu sonstigen unerwünschten Ereignissen

Daten zu sonstigen unerwünschten Ereignissen konnten nur der DINAMIC1-Studie entnommen werden. Das Verzerrungspotenzial wurde aufgrund des offenen Studiendesigns und der zum Teil sehr subjektiven Beschwerden als „hoch“ eingestuft (Tabelle 17).

Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu sonstigen unerwünschten Ereignissen

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich | Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können | Verzerrungspotenzial des Endpunkts |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|------------------------------------|
| ASIA | - | - | - | - | - | - |
| DIGEM | - | - | - | - | - | - |
| DINAMIC1 | niedrig | unklar ^a | ja | ja | ja | hoch ^b |
| ESMON | - | - | - | - | - | - |
| SMBG | - | - | - | - | - | - |
| ITT: Intention-to-Treat, -: Daten nicht erhoben. a: Keine Angaben. b: Offenes Studiendesign und zum Teil subjektive Endpunkte. | | | | | | |

Ergebnisse zu sonstigen unerwünschten Ereignissen

Aus dem Studienbericht der DINAMIC1-Studie wurde die Anzahl von Patienten mit unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse ermittelt, die Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt. Als unerwünschte Ereignisse wurden Dyslipidämien, Hypercholesterolämie, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Schwindel berichtet. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse konnte nur die Gesamtanzahl der Ereignisse, aber nicht die Anzahl der Patienten, die diese Ereignisse erlitten, ermittelt werden. Diesbezüglich zeigte sich kein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch bezüglich des Studienabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich in der DINAMIC1-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen.

Zusammenfassend ergab sich kein Beleg für einen Schaden der BGSM bei allerdings unzureichender Datenlage.

Tabelle 18: Sonstige unerwünschte Ereignisse

| Studie | Patienten mit UE ^a n (%); E | Patienten mit SUE ^a n (%); E | Studienabbruch wegen UE insgesamt n (%) |
|---|---|---|---|
| ASIA^b | | | |
| BGSM | k. A. | k. A. | k. A. |
| Keine BGSM | k. A. | k. A. | k. A. |
| DIGEM | | | |
| Monitoring | k. A. | k. A. | k. A. |
| Messung | k. A. | k. A. | k. A. |
| Keine BGSM | k. A. | k. A. | k. A. |
| DINAMIC1 | | | |
| BGSM (N=311) | 41 (13,2); 90 | k. A.; 3 | 0 (0,0) |
| Keine BGSM (N=299) | 45 (15,1); 98 | k. A.; 1 | 2 (0,7) ^e |
| Gruppenunterschied ^c | p=0,552 | p=0,380 ^d | p=0,157 |
| ESMON | | | |
| BGSM | k. A. | k. A. | k. A. |
| Keine BGSM | k. A. | k. A. | k. A. |
| SMBG | | | |
| BGSM | k. A. | k. A. | k. A. |
| Keine BGSM | k. A. | k. A. | k. A. |
| <p>k. A.: keine Angaben, n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen, N: Anzahl der ausgewerteten Patienten, E: Anzahl der Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse, <i>kursiv</i>: Daten aus Studienbericht entnommen.</p> <p>a: Darstellung von UEs ohne Hypoglykämien.</p> <p>b: In dieser Studie wurden unerwünschte Ereignisse der Patienten erhoben, es erfolgte aber keine Darstellung der Daten pro Gruppe, sondern nur für die gesamte Studienpopulation.</p> <p>c: Vergleich zur Kontrollbehandlung; eigene Berechnung, unbedingt exakter Test (CSZ-Methode nach [43]).</p> <p>d: Unter der Annahme, dass diese 4 Ereignisse bei unterschiedlichen Patienten aufgetreten sind.</p> <p>e: Prozente selbst berechnet.</p> | | | |

5.3.2.1 Änderung des Körpergewichts

Veränderungen des Körpergewichts im Verlauf einer Studie, vor allem Gewichtszunahmen bei medikamentösen Interventionen, werden oftmals als unerwünschtes Ereignis bewertet. In Übereinstimmung hiermit wurden Änderungen des Körpergewichts daher auch bei einigen der in diese Bewertung eingeschlossenen Studien unter dieser Rubrik genannt (z. B. in DINAMIC1). Der in allen Studien festgestellte Gewichtsverlust kann allerdings auch Teilziel

der Therapie sein, nämlich die Reaktion des Patienten auf zu hohe Blutglukosewerte durch diätische Maßnahmen oder körperliche Aktivitäten, die eine Gewichtsreduktion bedingen. Der Zuordnung in den Studien folgend wird die Veränderung des Körpergewichts dennoch im Abschnitt „Sonstige unerwünschte Ereignisse“ berichtet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichts

Angaben zum Körpergewicht fanden sich in 4 der eingeschlossenen Studien (Tabelle 19). Für DIGEM und DINAMIC1 wurde das Verzerrungspotential mit „niedrig“ bewertet. ASIA und SMBG wurden wegen des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, aber auch wegen der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, mit einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt bewertet.

Tabelle 19: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichts

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich | Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können | Verzerrungspotenzial des Endpunkts |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|------------------------------------|
| ASIA | hoch | nein | nein ^a | ja | ja | hoch ^b |
| DIGEM | niedrig | unklar ^c | ja | ja | ja | niedrig |
| DINAMIC1 | niedrig | unklar ^c | ja | ja | ja | niedrig |
| ESMON | - | - | - | - | - | - |
| SMBG | hoch | unklar ^c | nein ^d | ja | ja | hoch ^b |

ITT: Intention-to-Treat, -: Daten wurden nicht erhoben.
a: Auswertung beruhte nur auf 689 von 988 Patienten (69,7 %).
b: Aufgrund endpunktübergreifender Bewertung und inadäquater Umsetzung des ITT-Prinzips.
c: Keine Angaben.
d: Auswertung basierte nur auf 89 % der Patienten.

Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichts

Die Daten für die Änderung des Körpergewichts sind in Tabelle 20 zusammengefasst. Vier der eingeschlossenen Studien (ASIA, DIGEM, DINAMIC1 und SMBG) haben die Änderung des Körpergewichts über den Studienzeitraum erfasst. In allen Studien wurde in allen Behandlungsgruppen eine Reduktion des Körpergewichts gegenüber dem Wert bei Studienbeginn festgestellt. Dabei zeigte sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter

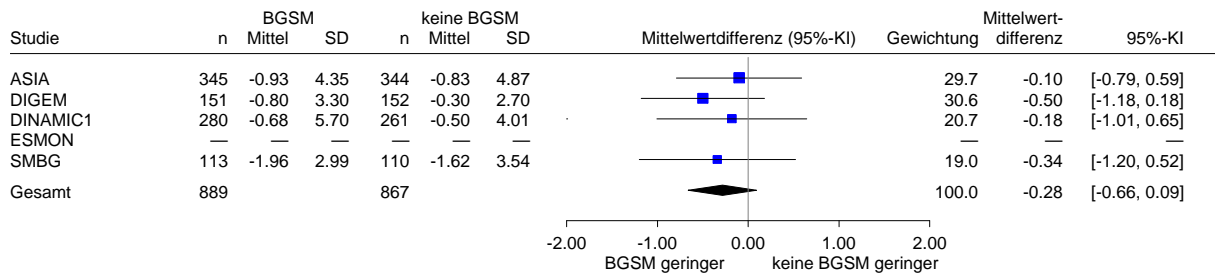
Unterschied zwischen den Interventionen. Auch die über alle 4 Studien durchgeführte Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der BGSM und der Kontrollgruppe (Abbildung 5).

Zusammenfassend ergab sich kein Beleg dafür, dass sich die Änderung des Körpergewichts zwischen den Behandlungsgruppen unterschied.

BGSM vs. keine BGSM

Zunahme des Körpergewichts [kg]

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.74$, $df=3$, $p=0.864$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.48, $p=0.138$, $\tau=0$

Abbildung 5: Meta-Analyse zum Körpergewicht

Bei DIGEM Vergleich Monitoring vs. keine BGSM. Bei ASIA wurde die Anzahl der ausgewerteten Patienten durch die Anzahl der „Completers“ approximiert.

Tabelle 20: Veränderung des Körpergewichts im Studienverlauf

| Studie | Beginn | 3 Monate | 6 Monate | 12 Monate | Gewichtsänderung (Beginn bis Ende) | Gruppenunterschied der Gewichts- Änderung |
|---|-------------|----------|-------------|-------------|---------------------------------------|--|
| | MW (SD) | MW (SD) | MW (SD) | MW (SD) | MW (SD) | |
| ASIA | | | | | | |
| BGSM (N=k. A.) | 83,3 (15,7) | k. A. | k. A. | - | -0,93 (4,35) | „n. s.“ |
| Keine BGSM (N=k. A.) | 82,0 (15,3) | k. A. | k. A. | - | -0,83 (4,87) | |
| DIGEM | | | | | | |
| Monitoring (N=151) | 86,9 (16,4) | k. A. | k. A. | 86,1 (15,7) | -0,8 (3,3) | p=0,37 ^a |
| Messung (N=150) | 90,4 (18,9) | k. A. | k. A. | 89,9 (19,0) | -0,5 (2,6) | |
| Keine BGSM (N=152) | 86,7 (18,9) | k. A. | k. A. | 86,4 (19,4) | -0,3 (2,7) | |
| DINAMIC1 | | | | | | |
| BGSM (N=280) | 84,1 (15,6) | k. A. | 83,1 (14,6) | - | -0,68 (5,7) | p=0,66 |
| Keine BGSM (N=261) | 83,8 (16,7) | k. A. | 83,4 (16,9) | - | -0,50 (4,0) | |
| ESMON | | | | | | |
| BGSM (N=96) | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| Keine BGSM (N=88) | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | |
| SMBG | | | | | | |
| BGSM (N=113) | 88,2 (15,4) | k. A. | k. A. | - | -1,96 (2,99) | p=0,332 |
| Keine BGSM (N=110) | 89,6 (16,5) | k. A. | k. A. | - | -1,62 (3,54) | |
| N: Anzahl der ausgewerteten Patienten, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, k. A.: keine Angaben, n. s.: nicht signifikant, -: Daten wurden nicht erhoben. kursiv: Angaben aus Studienbericht. a: p-Wert für Dreigruppenvergleich. | | | | | | |

5.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit

Für die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien 2 unterschiedliche Skalen verwendet: der Well-being Questionnaire (W-BQ) sowie der Euroqol-Fragebogen (EQ-5D). Die Therapiezufriedenheit der Patienten wurde mittels des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) erhoben.

5.3.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der W-BQ wurde 1982 für die Messung von gedrückter Stimmung, Ängstlichkeit und unterschiedlicher Aspekte des positiven Wohlbefindens im Rahmen einer WHO-Studie zur Untersuchung neuer Behandlungen bei Diabetes entwickelt [45]. Zusammen mit dem DTSQ wurde er von der WHO und der Internationalen Diabetes Vereinigung (IDF) für die Bewertung von psychologischen Auswirkungen in der Diabetesbehandlung anerkannt [46]. Die ursprüngliche Form des W-BQ beinhaltet 22 Items (W-BQ22). Zwischen 1999 und 2000 wurde eine zusätzliche, kürzere Version dieses Fragebogens mit nur 12 Items (W-BQ12) entwickelt, die eine gute Übereinstimmung mit der längeren Version zeigte [47]. Beide Fragebögen sind für Diabetes Typ 1 und 2 geeignet.

Der EQ-5D wurde als standardisiertes, nicht erkrankungsspezifisches Instrument zur Beschreibung und Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt [48]. Im Gegensatz zum W-BQ erfasst dieser Fragebogen aber nicht das Wohlbefinden, sondern den Gesundheitsstatus [48]. In diesem Fragebogen werden 5 Dimensionen erfasst, die der Patient anhand von jeweils 3 Schweregraden bewerten soll. Zusätzlich gibt der Patient anhand einer visuellen Skala an, wie sein aktueller persönlicher Gesundheitszustand ist. Über alle 5 Dimensionen und den über die Skala ermittelten Wert wird anschließend der Gesamtscore für den Nutzwert berechnet. Als generisches Instrument zur Erfassung des Gesundheitsstatus erscheint der EQ-5D für die Beurteilung der Lebensqualität im vorliegenden Bericht weniger geeignet. Die Ergebnisse werden in den nachfolgenden Tabellen der Vollständigkeit halber aufgeführt.

Tabelle 21: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

| Well-being Questionnaire (W-BQ22)^a | |
|---|---|
| Dimensionen (Subskalen) | Depression (6 Items) Ängstlichkeit (6 Items) Antrieb (4 Items) Positives Wohlbefinden (6 Items) |
| Instrument ist validiert | Ja |
| Antwortmöglichkeiten | 4-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Gesamtscores; Scores für Dimensionen |
| Minimum Score | Gesamtscores: 0 Scores für Dimensionen: 0 |
| Maximum Score | Gesamtscores: 66 Scores für Dimensionen: Depression, Ängstlichkeit, positives Wohlbefinden: 18 Antrieb: 12 |
| Gewichtung für Scores | Nein |
| Richtung der Skalen | Allgemeines Wohlbefinden: Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. Antrieb, positives Wohlbefinden: Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. Depression, Ängstlichkeit: Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| MID | Nicht evaluiert |
| MID: Minimal Important Difference. a: Quelle PROQOLID [49] und [45]. | |

(Fortsetzung)

Tabelle 21 (Fortsetzung): Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

| Well-being Questionnaire (W-BQ12)^{a,b} | |
|---|---|
| Dimensionen (Subskalen) | Negatives Wohlbefinden (4 Items) Antrieb (4 Items) Positives Wohlbefinden (4 Items) |
| Instrument ist validiert | Ja |
| Antwortmöglichkeiten | 4-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Gesamtscores; Scores für Dimensionen |
| Minimum Score | Gesamtscores: 0 Scores für Dimensionen: 0 |
| Maximum Score | Gesamtscores: 36 Scores für Dimensionen: Negatives Wohlbefinden, Positives Wohlbefinden, Antrieb: 12 |
| Gewichtung für Scores | Nein |
| Richtung der Skalen | Negatives Wohlbefinden: Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. Antrieb, Positives Wohlbefinden: Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| MID | Nicht evaluiert |
| MID: Minimal Important Difference. a: Quelle PROQOLID [49] und [45]. b: Quelle: [50]. | |

(Fortsetzung)

Tabelle 21 (Fortsetzung): Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

| Euroqol EQ-5D (EQ-5D)^a | |
|--|---|
| Dimensionen (Subskalen) | Mobilität (3 Items) Selbstpflege (3 Items) Alltagsaktivitäten (3 Items) Schmerz / Unwohlsein (3 Items) Angst / Depression (3 Items) |
| Instrument ist validiert | Ja |
| Antwortmöglichkeiten | 3-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Gesamtscores |
| Minimum Score | Scores für Dimensionen: Mobilität, Selbstpflege, Alltagsaktivität, Schmerz / Unwohlsein, Angst / Depression: 1 |
| Maximum Score | Scores für Dimensionen: Mobilität, Selbstpflege, Alltagsaktivität, Schmerz / Unwohlsein, Angst / Depression: 3 |
| Gewichtung für Scores | Ja |
| Richtung der Skalen | Mobilität: Niedrige Werte bedeuten eine bessere Bewertung. Selbstpflege: Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung . Alltagsaktivitäten: Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung Schmerz / Unwohlsein: Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. Angst / Depression: Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung . |
| MID | Nicht evaluiert |
| MID: Minimal Important Difference. a: Quelle PROQOLID [49]. | |

Insgesamt 3 der eingeschlossenen Studien haben die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der bereits vorgestellten Fragebögen erhoben (Tabelle 22). In DIGEM wurde neben dem W-BQ12 auch der EQ-5D-Fragebogen verwendet. Die ESMON-Studie sowie die SMBG-Studie verwendeten beide den W-BQ22 zur Erhebung der Lebensqualität.

Tabelle 22: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

| Studie | DIGEM | | ESMON | SMBG |
|--|---|--|---|------------|
| Instrumente | W-BQ12 | EQ-5D | W-BQ22 | W-BQ22 |
| Instrument valide für Studienpopulation? | ja | generisch | ja | ja |
| Richtung der Skalen laut Studie | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| Standardscoring | Gleiche Angaben wie in Tabelle 21 | k. A. | k. A. | k. A. |
| Standardskalierung | ja | ja | nein, Skala von 0 bis 100 | Ja |
| Umgang mit fehlenden Werten | k. A. (in anderen Publikationen zur Studie Hinweis auf ITT) | Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen ersetzt | Fehlende Werte wurden mittels full-information-maximum-likelihood-Methode ersetzt | PP-Analyse |
| Erhebung in gesamter Studienpopulation? | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| MID / klinische Relevanz | nein | nein | nein | nein |
| k. A.: keine Angaben, ITT: Intention-to-Treat, PP: per Protokoll, MID: Minimal Important Difference. | | | | |

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die in den Studien verwendeten Fragebögen sind Patientenfragebögen, die in der Regel vom Patienten selbst ausgefüllt werden. Bei allen eingeschlossenen Studien bestand für diese Zielgröße aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial (Tabelle 23).

Bei der DIGEM-Studie lagen bezüglich des EQ-5D vollständige Daten nur bei 313 (69 %) Patienten von 453 randomisierten Patienten vor. Fehlende Werte wurden per multipler Imputation ersetzt. Eine Sensitivitätsanalyse der Autoren [28] beschränkte sich nur auf Patienten ohne fehlende Werte (Gruppenunterschied: -0,053; 95 %-KI: [-0,109; 0,004]), bestätigte allerdings beim Vergleich Monitoring vs. Kontrolle nicht die statistische Signifikanz, die in der Publikation [33] angegeben wurde (siehe Tabelle 24).

Tabelle 23: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

| Studie | Instrument | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich | Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können | Verzerrungspotenzial des Endpunkts |
|--|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|------------------------------------|
| ASIA | - | - | - | - | - | - | - |
| DIGEM | W-BQ12 | niedrig | ja | nein ^a | ja | ja | hoch ^b |
| | EQ-5D | niedrig | ja | nein ^c | ja | ja | hoch ^b |
| DINAMIC1 | - | - | - | - | - | - | - |
| ESMON | W-BQ22 | niedrig | unklar ^d | ja | ja | ja | hoch ^e |
| SMBG | W-BQ22 | hoch | unklar ^d | nein ^f | ja | ja | hoch ^g |
| ITT: Intention-to-Treat, -: keine Daten erhoben. a: Daten lagen nur von 68 bis 72 % der Patienten vor. b: Verletzung des ITT-Prinzips, subjektiver Endpunkt bei offener Studie. c: Siehe vorhergehender Text. d: Keine Angaben. e: Subjektiver Endpunkt bei offener Studie. f: Auswertung basierte auf nur 89 % der Patienten. g: Aufgrund endpunktübergreifender Bewertung, inadäquater Umsetzung des ITT-Prinzips, subjektiver Endpunkt bei offener Studie. | | | | | | | |

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in Tabelle 24 dargestellt. In der DIGEM-Studie zeigte sich bei Verwendung des W-BQ12 kein statistisch signifikanter Unterschied für den Gesamtscore (allgemeines Wohlbefinden) zwischen den 3 Studienarmen. Auch in den 3 Subskalen des W-BQ12 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen. Bei Verwendung des EQ-5D zeigte sich, dass Patienten in der „Monitoring“-Gruppe gegenüber den Kontrollpatienten eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität hatten. Wie bereits oben dargestellt, wurde dieser Befund durch eine Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Patienten mit fehlenden Werten nicht bestätigt.

In der ESMON-Studie wurde, im Gegensatz zur üblichen Skala des W-BQ22, eine Skala von 0 bis 100 verwendet. Die Autoren machen in ihrer Publikation keine Angaben zum

allgemeinen Wohlbefinden, sondern stellen nur die Ergebnisse der Subskalen dar. In der Subskala „Depression“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der BGSM-Gruppe. Die anderen Subskalen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Die SMBG-Studie fand bei Verwendung des W-BQ22 für das allgemeine Wohlbefinden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen. Bei der Auswertung der Subskalen zeigte sich, dass Patienten der BGSM-Gruppe weniger depressiv waren als solche in der Kontrollgruppe. Die übrigen Subskalen zeigten auch in dieser Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Interventionsgruppen.

Über alle 3 Studien hinweg ergab sich somit kein einheitliches Ergebnis bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Während die ESMON-Studie eine erhöhte Depressivität bei der BGSM-Gruppe feststellte, fand die SMBG-Studie gerade bei dieser Gruppe eine verminderte Depressivität. Generell war, wie oben schon dargestellt, das Verzerrungspotenzial der Endpunkte hoch und somit musste die Aussagekraft der Daten als gering eingestuft werden.

Zusammenfassend ergab sich kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer BGSM gegenüber einer Intervention ohne BGSM für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Tabelle 24: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

| Studie | Instrument | Skalen | Studiendauer | Scores zu Studienbeginn ^a | Scores zu Studienende ^a | Gruppenunterschied der Änderung |
|--------|---------------------|--------------------------|--------------|---|---|--|
| DIGEM | W-BQ12 ^b | Allgemeines Wohlbefinden | 12 Monate | 25,2 (6,3) [MO] | 24,9 (6,4) [MO] | p=0,38 |
| | | | | 24,3 (6,8) [ME] | 24,5 (7,0) [ME] | |
| | | | | 25,1 (6,3) [KB] | 25,9 (5,8) [KB] | |
| | | Negatives Wohlbefinden | | 1,4 (2,2) [MO] | 1,4 (2,2) [MO] | p=0,92 |
| | | | | 1,6 (2,3) [ME] | 1,4 (2,2) [ME] | |
| | | | | 1,5 (2,1) [KB] | 1,3 (2,0) [KB] | |
| | | Antrieb | | 6,6 (2,8) [MO] | 6,7 (2,7) [MO] | p=0,73 |
| | | | | 6,3 (2,9) [ME] | 6,4 (2,9) [ME] | |
| | | | | 6,5 (2,9) [KB] | 6,8 (2,6) [KB] | |
| | | Positives Wohlbefinden | | 7,9 (3,0) [MO] | 7,6 (3,0) [MO] | p=0,20 |
| | | | | 7,6 (3,2) [ME] | 7,6 (3,4) [ME] | |
| | | | | 7,6 (3,2) [KB] | 8,3 (2,8) [KB] | |
| | EQ-5D | Nutzwert | 12 Monate | 0,81 (0,02); N=151 [MO] 0,78 (0,02); N=150 [ME] 0,80 (0,02); N=152 [KB] | 0,73 (0,02); N=151 [MO] 0,76 (0,02); N=150 [ME] 0,80 (0,03); N=152 [KB] | MO v. s. KB: -0,072 [-0,127; -0,017]; p < 0,05 ^e ME v. s. KB: -0,029 [-0,084; 0,025] |
| ESMON | W-BQ22 | Depression | 12 Monate | k. A. | | 6,1 ^d [1,4; 10,7] ^e ; p=0,011 ^f |
| | | Ängstlichkeit | | k. A. | | 5,9 ^d [-0,4; 12,1] ^e ; p=0,07 |
| | | Positives Wohlbefinden | | k. A. | | 4,2 ^d [-1,5; 9,8] ^e ; p=0,15 |
| | | Antrieb | | k. A. | | -0,84 ^d [-6,4; 4,7] ^e ; p=0,77 |

(Fortsetzung)

Tabelle 24 (Fortsetzung): Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

| Studie | Instrument | Skalen | Studiendauer | Scores zu Studienbeginn ^a | Scores zu Studienende ^a | Gruppenunterschied der Änderung |
|-------------------|------------|--------------------------|--------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| SMBG ^g | W-BQ22 | Allgemeines Wohlbefinden | 6 Monate | 50,52 (8,47) [MO] | 54,03 (8,24) [MO] | p=0,053 |
| | | | | 50,66 (9,46) [KB] | 52,55 (10,47) [KB] | |
| | | Depression | | 3,18 (2,69) [MO] | 2,38 (2,26) [MO] | p=0,032 ^h |
| | | | | 3,33 (2,73) [KB] | 3,01 (2,61) [KB] | |
| | | Ängstlichkeit | | 5,24 (3,24) [MO] | 3,91 (3,0) [MO] | „n. s.“ |
| | | | | 4,88 (3,37) [KB] | 4,34 (3,66) [KB] | |
| | | Antrieb | | 7,91 (2,5) [MO] | 9,04 (2,19) [MO] | „n. s.“ |
| | | | | 8,17 (2,42) [KB] | 9,0 (2,45) [KB] | |
| | | Positives Wohlbefinden | | 14,81 (2,83) [MO] | 15,27 (2,8) [MO] | „n. s.“ |
| | | | | 14,60 (3,14) [KB] | 14,91 (3,38) [KB] | |

N: Anzahl der ausgewerteten Patienten, [MO]: Monitoring, [ME]: Selbstmessung, [KB]: keine BGSM, n. s.: nicht signifikant, v. s.: versus.
a: Angaben als Mittelwert (Standardabweichung).
b: Daten basierten insgesamt nur auf 307 (68 %) bis 328 (72 %) der 453 randomisierten Patienten (keine Angaben zur genauen Anzahl pro Gruppe sowie zu Gründen für Nichtberücksichtigung).
c: MO-Patienten hatten im Vergleich zu KB-Patienten eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität.
d: Prozentualer Unterschied (BGSM vs. keine BGSM).
e: KI selbst berechnet aus Standardfehler.
f: MO-Patienten waren im Vergleich zu KB-Patienten depressiver.
g: Anzahl der ausgewerteten Patienten wurde nicht genannt.
h: MO-Patienten waren im Vergleich zu KB-Patienten weniger depressiv.

5.3.3.2 Therapiezufriedenheit

Der DTSQ wurde entwickelt, um die Therapiezufriedenheit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2, deren Therapieregimes geändert wurde, zu messen. Dieses Messinstrument wird in der Zwischenzeit aber auch für den Vergleich der Therapiezufriedenheit unterschiedlicher Therapieregime bei Diabetespatienten eingesetzt [51]. Der DTSQ untersucht 3 Subskalen, neben der Behandlungszufriedenheit wird auch die Wahrnehmung von Hyper- und Hypoglykämien erfragt. Dieser Fragebogen liegt in 2 Versionen vor: Eine Version erfasst den Status (DTSQs), die zweite Version erfasst die Veränderung (DTSQc). Unklar ist aber, ob der DTSQs oder DTSQc in den eingeschlossenen Studien Verwendung fand. Aufgrund der angegebenen Werte zu Studienende ist davon auszugehen, dass jeweils der DTSQs verwendet wurde.

Tabelle 25: Allgemeine Beschreibung des in den Studien verwendeten Instruments zur Erfassung der Therapiezufriedenheit

| Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire-Statusversion DTSQs^a | |
|--|---|
| Dimensionen Subskalen | Behandlungszufriedenheit: 6 Items Hyperglykämiewahrnehmung: 1 Item Hypoglykämiewahrnehmung: 1 Item |
| Instrument ist validiert | Ja |
| Antwortmöglichkeiten | 7-Punkte-Likert-Skala |
| Verfügbare Scores | Scores für Dimensionen |
| Minimum Score | Behandlungszufriedenheit: 0 Hyperglykämiewahrnehmung: 0 Hypoglykämiewahrnehmung: 0 |
| Maximum Score | Behandlungszufriedenheit: 36 Hyperglykämiewahrnehmung: 6 Hypoglykämiewahrnehmung: 6 |
| Gewichtung für Scores | Nein |
| Richtung der Skalen | Behandlungszufriedenheit: Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung Hyperglykämiewahrnehmung: Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. Hypoglykämiewahrnehmung: Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. |
| MID | Nicht evaluiert |
| a: Quelle: PROQOLID [49]. MID: Minimal Important Difference. | |

3 der eingeschlossenen Studien haben die Therapiezufriedenheit der Patienten mittels DTSQs erhoben (DIGEM, ESMON und SMBG).

Tabelle 26: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der Therapiezufriedenheit

| Studie | DIGEM | ESMON | SMBG |
|--|--|---|--|
| Instrumente | DTSQs | DTSQs | DTSQs |
| Instrument valide für Studienpopulation? | ja | ja | ja |
| Richtung der Skalen laut Studie | k. A. | k. A. | k. A. |
| Standardscoring | Gleiche Angaben wie in Tabelle 25 | k. A. | k. A. |
| Standardskalierung | ja | k.A. | Ja, allerdings keine konkreten Angaben im Text |
| Umgang mit fehlenden Werten | k.A. in anderen Publikationen zur Studie Hinweis auf ITT | Fehlende Werte wurden mittels full-information-maximum-likelihood-Methode ersetzt | PP-Analyse |
| Erhebung in gesamter Studienpopulation? | k. A. | k. A. | k. A. |
| MID / klinische Relevanz | nein | nein | nein |
| k. A.: keine Angaben, ITT: Intention-to-Treat, PP: per Protokoll, MID: Minimal Important Difference. | | | |

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit

Wie schon bei den Skalen zur Lebensqualität dargestellt, sind auch die für die Untersuchung der Therapiezufriedenheit verwendeten Fragebögen Patientenfragebögen, die vom Patienten selbst ausgefüllt werden. In der ESMON-Studie wurden die Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit nicht berichtet. Bei DIGEM und SMBG bestand bereits aufgrund des offenen Studiendesigns für den subjektiven Endpunkt Therapiezufriedenheit ein hohes Verzerrungspotenzial. Bei DIGEM lag zudem eine grobe Verletzung des ITT-Prinzips vor. Bei der SMBG-Studie war das Verzerrungspotenzial aufgrund der endpunktübergreifenden Bewertung und inadäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips bereits hoch. Tabelle 27 zeigt die Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Therapiezufriedenheit in der Übersicht.

Tabelle 27: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit

| Studie | Instrument | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich | Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können | Verzerrungspotenzial des Endpunkts |
|--------------------|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|------------------------------------|
| ASIA | - | - | - | - | - | - | - |
| DIGEM | DTSQs | niedrig | ja | nein ^a | ja | ja | hoch ^b |
| DINAMIC1 | - | - | - | - | - | - | - |
| ESMON ^c | - | - | - | - | - | - | - |
| SMBG | DTSQs | hoch | unklar ^d | nein ^e | nein ^f | ja | hoch ^g |

ITT: Intention-to-Treat, -: keine Daten erhoben.
a: Daten nur von 54 bis 72 % der Patienten vorliegend.
b: Verletzung des ITT-Prinzips; sehr subjektiver Endpunkt bei offener Studie.
c: Keine Bewertung, da Daten nicht berichtet.
d: Keine Angaben.
e: Auswertung basierte nur auf 89 % der Patienten.
f: Begründung siehe Text.
g: Endpunktübergreifende Bewertung, inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.

Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit

Nur die DIGEM-Studie stellte Daten für alle 3 Subskalen des DTSQs dar. Keine der Subskalen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Interventionsgruppen. Allerdings bezogen sich diese Daten für 2 der 3 Subskalen nur auf ca. 55 % der Patienten, sodass von einer Darstellung dieser Ergebnisse abgesehen wurde.

Die ESMON-Studie stellte in ihrer Publikation keine Daten für den DTSQs dar. Dem Text ließ sich aber entnehmen, dass die Subskala „Behandlungszufriedenheit“ zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich war. Zur Hypo- und Hyperglykämiewahrnehmung fanden sich keine Angaben.

Die SMBG-Studie stellte nur die Daten zur Subskala „Behandlungszufriedenheit“ dar. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen. Angaben zur Hypo- und Hyperglykämiewahrnehmung fehlten.

Da Angaben zur ESMON-Studie fehlten und sich die Werte sowohl in der DIGEM- als auch der SMBG-Studie numerisch zwischen den Behandlungsgruppen kaum unterschieden, wurde auf eine metaanalytische Zusammenfassung verzichtet.

Zusammenfassend zeigte sich kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer BGSM gegenüber einer Intervention ohne BGSM für die Zielgröße Therapiezufriedenheit.

Tabelle 28: Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit

| Studie | Instrument | Skalen | Studiendauer | Scores zu Studienbeginn ^a | Scores zu Studienende ^a | Gruppenunterschied der Änderung |
|---|------------|--|--------------|---|---|---------------------------------|
| DIGEM | DTSQs | Behandlungs- zufriedenheit ^b | 12 Monate | 29,7 (5,4) [MO] 29,4 (6,5) [ME] 29,3 (6,8) [KB] | 30,1 (5,5) [MO] 29,7 (5,6) [ME] 30,0 (5,3) [KB] | p=0,93 |
| | | Hyperglykämie- wahrnehmung ^c | | entfällt | entfällt | entfällt |
| | | Hypoglykämie- wahrnehmung ^c | | entfällt | entfällt | entfällt |
| ESMON | DTSQs | Behandlungs- zufriedenheit | 12 Monate | k. A. | k. A. | „n. s.“ |
| | | Hyperglykämie- wahrnehmung | | k. A. | k. A. | k. A. |
| | | Hypoglykämie- wahrnehmung | | k. A. | k. A. | k. A. |
| SMBG | DTSQs | Behandlungs- zufriedenheit | 6 Monate | 27,58 (7,13) [MO] 26,95 (6,61) [KB] | 31,1 (4,78) [MO] 30,57 (5,54) [KB] | p=0,9 |
| | | Hyperglykämie- wahrnehmung | | k. A. | k. A. | |
| | | Hypoglykämie- wahrnehmung | | k. A. | k. A. | |
| <p>[MO]: Monitoring, [ME]: Selbstmessung, [KB]: keine BGSM, n .s.: nicht signifikant, k. A.: keine Angaben</p> <p>a: Angaben als Mittelwert (Standardabweichung).</p> <p>b: Daten basierten insgesamt nur auf 328 (72 %) der 453 randomisierten Patienten (keine Angaben zur genauen Anzahl pro Gruppe sowie zu Gründen für Nichtberücksichtigung).</p> <p>c: Ergebnisse nicht dargestellt, da nur auf Daten von ca. 55 % der randomisierten Patienten beruhend (keine Angaben zu Gründen für Nichtberücksichtigung).</p> | | | | | | |

5.3.4 Sensitivitätsanalysen

Aufgrund der homogenen bzw. spärlichen Datenlage ergab sich in der Regel keine Notwendigkeit für Sensitivitätsanalysen. Lediglich für den HbA1c-Wert wurde ein möglicher Einfluss der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf das Gesamtergebnis geprüft (siehe Abschnitt 5.3.1.2).

5.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Berichtsrelevante Subgruppenanalysen (zur Erkrankungsdauer, Basistherapie [Diät, orale Therapie] und zu diabetesbezogenen Komplikationen) wurden nur für die DIGEM-Studie in Bezug auf den HbA1c-Wert berichtet. Es zeigte sich kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen (p-Werte für Interaktion jeweils $> 0,6$), sodass die entsprechenden Daten nicht weiter dargestellt wurden. Für die anderen Studien fanden sich keine relevanten Subgruppenanalysen (siehe auch Abschnitt 4.4.4).

Zum Effektmodifikator „Messfrequenz“ fand sich eine speziell darauf ausgerichtete Studie (Scherbaum 2008). Diese wird nachfolgend beschrieben.

Messfrequenz

Die Selbstmessung des Blutzuckers wurde in den 5 eingeschlossenen Studien zum Vergleich einer Therapiestrategie mit BGSM vs. eine Strategie ohne BGSM in unterschiedlicher Häufigkeit durchgeführt. Die Messfrequenz reichte dabei von 6 Messungen pro Woche (ASIA, DIGEM) bis zu 12 Messungen pro Woche (SMBG) (siehe auch Tabelle 4). Die Ergebnisse zu den relevanten Zielgrößen unterschieden sich zwischen diesen 5 Studien nicht wesentlich, sodass sich aus den Studien kein Hinweis darauf ergab, dass die Messfrequenz einen Effektmodifikator darstellt.

Neben diesen 5 Studien wurde auch die Studie Scherbaum 2008 identifiziert, in der 2 unterschiedlich intensive BGSM-Strategien miteinander verglichen wurden [27]. In beiden Therapiearmen lag dabei die Messfrequenz mit 4 Messungen pro Woche („high“) bzw. 1 Messung pro Woche („low“) unterhalb der Frequenz in den 5 eingeschlossenen Studien. Die Studie hatte eine Laufzeit von 12 Monaten, wobei das primäre Ziel der Nachweis der Nichtunterlegenheit der Therapiestrategie „low“ gegenüber der Therapiestrategie „high“ hinsichtlich des HbA1c-Wertes nach 6 Monaten war. Als Nichtunterlegenheitsgrenze wurde dabei ein Unterschied von 0,5 Prozentpunkten gewählt.

In die Gruppe „high“ wurden 102 Patienten (64 % männlich; Alter 61 ± 9 Jahre), in die Gruppe „low“ 100 Patienten (60 % männlich; Alter 62 ± 12 Jahre) eingeschlossen. Neben der Veränderung des HbA1c-Werts wurden u. a. Hypoglykämien und andere unerwünschte Ereignisse sowie die Änderung der Blutzucker senkenden Medikation erhoben. Auch die Lebensqualität war eine der Zielgrößen; diese Ergebnisse wurden allerdings nicht berichtet.

Die Auswertung erfolgte offenbar per Protokoll, da Patienten ohne vollständige Nachbeobachtung nicht berücksichtigt wurden (insgesamt 12 % der Patienten bezogen auf den HbA1c-Wert nach 6 Monaten). Daher sind die Ergebnisse zum HbA1c-Wert mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet. Der mittlere HbA1c-Wert betrug in beiden Behandlungsgruppen zu Beginn 7,2 % und wurde in beiden Gruppen über 6 Monate geringfügig gesenkt (auf 6,9 % in der Gruppe „low“ und 7,0 % in der Gruppe „high“). Die „low“-Gruppe war dabei der „high“-Gruppe nicht unterlegen (p-Wert für Nicht-unterlegenheitstest: $p = 0,0022$), und beim anschließenden Test auf Überlegenheit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,53$). Auch nach 12 Monaten waren die mittleren HbA1c-Werte zwischen den Gruppen vergleichbar („low“: 6,9 %; „high“: 7,1 %; $p = 0,10$).

Bezüglich der übrigen berichtsrelevanten Zielgrößen zeigte sich mit einer Ausnahme kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ausnahme stellt die Zielgröße Hypoglykämien dar (1 „relevante“ Hypoglykämie in der Gruppe „low“ vs. 9 Ereignisse in der Gruppe „high“; $p = 0,02$). Allerdings kann aus den in Abschnitt 5.3.1.1 dargestellten Gründen hieraus kein Vorteil für die Strategie mit der geringeren Messfrequenz abgeleitet werden, da allein die häufiger durchgeführten Messungen den Unterschied erklären könnten.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Studien zum Vergleich einer Therapiestrategie mit BGSM vs. eine Strategie ohne BGSM sowie aus der Studie zum Vergleich zweier BGSM-Strategien unterschiedlicher Intensität kein Hinweis darauf, dass die Messfrequenz das Therapieergebnis beeinflusst.

5.4 Studien zur UGSM

Wie bereits in Abschnitt 5.1.6 dargestellt, konnten einige Studien aufgrund fehlender relevanter Zielgrößen wie die alleinige Angabe der HbA1c-Werte ohne Informationen zu Hypoglykämien sowie fehlende Daten zu Nutzenparametern wie Lebensqualität, Therapiezufriedenheit und therapiebezogene Folgekomplikationen nicht in die Bewertung eingeschlossen werden. Dies betraf 2 Studien zum Vergleich der UGSM mit der BGSM; diese werden im Folgenden dargestellt.

Allen 1990

Die Studie Allen 1990 [37] war eine randomisierte Studie, die die Effektivität einer BGSM mit einer UGSM bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die nicht mit Insulin therapiert wurden, verglich. Die Studie verlief über 6 Monate und schloss 61 männliche Patienten (mittleres Alter: $58,0 \pm 9,9$ Jahre) ein. Es erfolgte eine Per-Protokoll-Analyse der Daten von 54 Patienten (je 27 Patienten BGSM oder UGSM). Beide Gruppen zeigten hinsichtlich der Basischarakteristika keine relevanten Unterschiede. Beide Gruppen führten mindestens 36 Messungen pro Monat durch. Endpunkte der Studie waren Nüchternblutglukose, HbA1c,

Gewicht und Präferenz der Messmethode; des Weiteren wurden die Kosten beider Messmethoden evaluiert. Für keinen der Endpunkte Nüchternblutglukose, HbA1c und Gewicht zeigten sich zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikante Unterschiede.

Gallichan 1994

Diese Studie, Gallichan 1994 [38], besteht aus 2 unterschiedlichen Teilen: einer epidemiologischen Studie zur Selbstmessung und einer randomisierten Studie zum Vergleich von BGSM und UGSM. Nur der zweite Teil dieser Studie entspricht den Einschlusskriterien dieses Berichts (4.1.4) und wird hier dargestellt. 27 Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus (Alter: 64 Jahre), die nicht mit Insulin behandelt wurden, wurden in diese Studie eingeschlossen (BGSM: 15 Patienten; UGSM: 12 Patienten). Studienendpunkt war der Fructosaminwert, die Studie hatte eine Dauer von 6 Monaten. Die Autoren stellten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen fest.

5.5 Ergänzende Darstellung von epidemiologischen Studien

Im Rahmen der bibliografischen Recherche wurden 2 epidemiologische Studien identifiziert, die die Assoziation einer langfristigen Zuckerselbstmessung mit Morbidität und Mortalität untersuchten. Diese Studien mit den zugehörigen Publikationen sind in Tabelle 29 genannt.

Tabelle 29: Relevante epidemiologische Studien

| Studienbezeichnung | Zitat |
|---------------------------|--|
| ROSSO | Martin 2006a [52] Martin 2006b [53] Schneider 2007 [54] Studienprotokoll [55] Schneider (2004) kompletter offizieller Auswertebereicht zu ROSSO [56] Schneider 2006, Cox-Analysen 27.01.2006 [57] Schneider 2005, Propensity Score 04.05.2005 [58] Kolb 2008 [59] Martin 2009 [18] |
| Fremantle Diabetes Study | Davis 2006 [60] Davis 2007 [61] |

Im Folgenden werden die Ergebnisse beider Studien beschreibend dargestellt.

ROSSO: In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden Daten aus den Patientenakten von 3268 Patienten, 1479 mit BGSM, 1789 ohne BGSM, aus 192 deutschen Praxen zusammengetragen. Eingeschlossen wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes mit

Diagnosestellung in den Jahren 1995 bis 1999. Das Beobachtungsende Ende 2003 führte zu einer mittleren Beobachtungsdauer von 6,5 Jahren. Als Endpunkte wurden diabetesbezogene Morbidität (nicht tödlicher Herzinfarkt, Hirnschlag, Fußamputation, Erblindung, Dialysepflicht) und Mortalität erhoben.

Im Vergleich zur Gruppe ohne BGSM zeigte die Gruppe der BGSM-Patienten bei Studienbeginn höhere HbA1c-Werte (BGSM: $8,1 \pm 2,4$ %; keine BGSM: $7,2 \pm 1,7$ %), umfasste mehr männliche Patienten (BGSM: 52,6 %; keine BGSM: 46,5 %) und hatte ein geringeres mittleres Alter (BGSM: $60,5 \pm 9,1$ Jahre; keine BGSM: $64,0 \pm 9,7$ Jahre). Die Autoren stellten fest, dass für Patienten ohne Insulintherapie das Risiko für tödliche und nicht tödliche Ereignisse mit BGSM gegenüber ohne BGSM statistisch signifikant erniedrigt war, und folgern daraus eine Assoziation zwischen BGSM und einer Reduktion tödlicher und nicht tödlicher Ereignisse.

Die Ergebnisse haben nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft. Das retrospektive Studiendesign ist prinzipiell nicht geeignet, einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Selbstmessung und patientenrelevanten Endpunkten zu attestieren. Darüber hinaus weist diese Studie insbesondere 2 gravierende Schwächen auf:

1. Die Planung und Umsetzung der bei diesem Studiendesign unumgänglichen Confounderkontrolle sind trotz der umfangreichen Informationen zu dieser Studie (Tabelle 29) nicht transparent dargelegt. Zwar werden in mehreren Dokumenten (Auswertebereich [56], Zusatzdokumente [57,58], Hauptpublikation [52]) neben unadjustierten Ergebnissen auch die Ergebnisse von 2 adjustierten Analysen präsentiert, bei denen zum einen relevante Patientencharakteristika, zum anderen zusätzlich weitere krankheitsunabhängige Faktoren (wie z. B. Art der Krankenversicherung) in die Berechnungen einbezogen wurden. Die Modellbildung wird aber weder in diesen Dokumenten noch in den weiteren Dokumenten zur Studie [18,53-55,59] beschrieben. So ist dem Studienprotokoll [55] zu entnehmen, dass über 60 Baselinecharakteristika erhoben wurden, die einen potenziellen Einfluss auf die Endpunkte haben. Die vorliegenden 2 adjustierten Analysen bezogen zum einen 10 Kovariaten und zum anderen 13 Kovariaten in die Berechnungen ein. Es bleibt unklar, nach welchen Regeln diese 10 bzw. 13 Kovariaten letztendlich ausgewählt wurden und in welcher Art diese in die Analysen planungsgemäß einbezogen werden sollten. Dem Studienprotokoll [55] ist zu entnehmen, dass zur Confounderkontrolle die Methode der Propensity Scores Anwendung finden sollte. Allerdings fehlt dort eine detaillierte Beschreibung des geplanten Vorgehens. Diese Methode wird jedoch weder in den Ergebnispublikationen [18,52,54,59] noch im offiziellen Auswertebereich [56] vom 07.10.2004 erwähnt. Auch die dem Institut zur Verfügung gestellten Zusatzdokumente ([57,58], beide wurden erst nach Erstellung des Abschlussberichts erstellt), die Ergebnisse zu Propensity-Score-Auswertungen (04.05.2005) und Cox-Analysen (27.01.2006) aufführen, beinhalten lediglich maximal 13 Kovariaten. In der Gesamtschau aller Informationen verbleibt die Regel, nach der die

maximal 13 Kovariaten aus ursprünglich über 60 erhobenen Charakteristika ausgewählt wurden, unklar.

2. Für wichtige Baselinecharakteristika lagen für einen Großteil der Patienten keine Daten vor. Es fehlen z. B. für den BMI etwa 25 %, für den HbA1c-Wert sogar über 50 % der Werte. Aus den Zusatzdokumenten [57,58] geht zwar hervor, dass zur Berücksichtigung der fehlenden Werte die Charakteristika kategorisiert wurden und die fehlenden Werte eine eigene Kategorie bildeten. Inwieweit dieser Umgang mit den fehlenden Werten die Ergebnisse beeinflusst, bleibt jedoch unklar. Bei einem so großen Anteil an fehlenden Werten für wichtige prognostische Faktoren ist es unabdingbar, die Art der Berücksichtigung der fehlenden Werte auf Robustheit zu prüfen, z. B. mittels Vergleich mit weiteren Methoden zur Berücksichtigung von fehlenden Werten (z. B. Imputationsverfahren) im Rahmen von Sensitivitätsanalysen. In den Dokumenten zur Studie wird dieser Punkt jedoch nicht diskutiert.

Aufgrund dieser Punkte wurden die Ergebnisse als potenziell hochgradig verzerrt eingestuft und können daher nicht einmal bezüglich der Assoziation von Morbidität und Mortalität mit der BGSM interpretierbare Erkenntnisse liefern.

Fremantle-Diabetes-Studie: In dieser epidemiologischen Studie wurden zwischen 1993 und 1996 Daten von 1280 Typ-2-Diabetikern aus Westaustralien im Rahmen einer Querschnittsuntersuchung erhoben (Querschnittspopulation), darunter 898 Patienten mit BGSM und 382 Patienten ohne BGSM. 13,9 % der Probanden der BGSM-Gruppe und 7,3 % der Nicht-BGSM-Gruppe erhielten eine Insulintherapie. Eine Subgruppe von 531 Patienten wurde durch jährliche Untersuchungen 5 Jahre lang beobachtet (5-Jahres-Kohorte). Als Endpunkte wurden diabetesbezogene Morbidität (in der 5-Jahres-Kohorte), Herztod und generelle Mortalität (Querschnittspopulation) erhoben. Den Patienten der Querschnittspopulation wurden tödliche Ereignisse bis Mitte 2006 durch Einbeziehung eines Sterberegisters zugeordnet. Die Gruppe der BGSM-Patienten hatte ein etwas geringeres mittleres Alter ($63,2 \pm 10,7$ Jahre) als die Gruppe der Patienten ohne BGSM ($66,1 \pm 12,3$ Jahre), die Geschlechterverteilung und der mittlere HbA1c-Wert waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die Autoren stellten in den adjustierten Analysen, bezogen auf die Querschnittspopulation, für die tödlichen Endpunkte fest, dass die Rate der Ereignisse für Patienten ohne Insulintherapie in der Gruppe ohne BGSM niedriger als in der BGSM-Gruppe war, für die kardiale Mortalität sogar statistisch signifikant niedriger. Für die an der 5-Jahres-Kohorte beobachteten nicht tödlichen Endpunkte zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Für diese Studie ist die Modellbildung zwar grob beschrieben (Confounderbestimmung mittels Forward Selection), unklar bleibt jedoch, welches von mehreren Modellen als primäre Analyse geplant war. Den Publikationen war zudem nicht zu entnehmen, inwieweit fehlende Werte auftraten und wie mit fehlenden Werten in den Analysen umgegangen wurde.

Zusammenfassend zeigte sich in beiden epidemiologischen Studien nach Adjustierung für ausgewählte Confounder entweder keine oder nur eine schwache Assoziation der BGSM mit Mortalitäts- oder Morbiditätsendpunkten. Da wesentliche bekannte Confounder nicht berücksichtigt wurden (z. B. sozioökonomischer Status), ist selbst die in der Rosso-Studie beobachtete schwache Assoziation nur von geringer Aussagekraft.

5.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 15 Publikationen identifiziert, die Daten aus 10 potenziell relevanten Studien berichteten. Von diesen konnten 2 Studien die relevante Subgruppen enthielten (Patienten ohne Insulintherapie), nicht eingeschlossen werden, da Daten für diese Subgruppen von den Autoren nicht zur Verfügung gestellt wurden (Wing 1986, Oria-Pino 2006). 2 weitere Studien wurden aufgrund fehlender relevanter Zielgrößen nicht in die Bewertung eingeschlossen (Allen 1990, Gallichan 1994). Die Studie Scherbaum 2008 verglich verschiedene Intensitäten der Blutglukoseselbstmessung (BGSM) und schloss keine Intervention ohne BGSM ein; sie wurde daher nur zur Frage der Effektmodifikatoren bei unterschiedlicher Messfrequenz berücksichtigt. Somit gingen in die Bewertung insgesamt 5 Studien ein (ASIA, DIGEM, DINAMIC1, ESMON, SMBG). Zur DINAMIC1-Studie wurde auf Nachfrage der unpublizierte Studienbericht für die Bewertung zur Verfügung gestellt und zusätzlich berücksichtigt.

In allen 5 Studien wurde BGSM vs. keine BGSM verglichen. Zur Urinzuckerselbstmessung lagen keine relevanten Studien vor. Die 5 eingeschlossenen Studien hatten eine Dauer zwischen 6 und 12 Monaten und waren damit alle nicht darauf ausgerichtet, den langfristigen Nutzen der BGSM zu untersuchen. Die Aussagen des Berichts basieren daher ausschließlich auf Ergebnissen aus Studien mit einer vergleichsweise kurzen Laufzeit.

Eine zusammenfassende Übersicht über die Beleglage für die im Bericht genannten patientenrelevanten Zielgrößen findet sich in Tabelle 30.

Tabelle 30: Landkarte der Beleglage

| Therapievergleich | Symptomatik bedingt durch chron. Hyperglykämie | Gesamtmortalität | Kardiale Mortalität / Morbidität | Zerebrale Mortalität / Morbidität | Gefäßbedingte Morbidität / Mortalität | Erblindung / visusrelevante Netzhautveränderungen | Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit | Amputationen | Stationäre Behandlungen | Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata | Hypoglykämien / HbA1c / Änderung der Medikation | Sonstige unerwünschte Ereignisse | | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Therapiezufriedenheit |
|----------------------------|--|------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---|---|--------------|-------------------------|---|---|-------------------------------------|---------------|------------------------------------|-----------------------|
| | | | | | | | | | | | | (UE, SUE, Studienabrecher wegen UE) | Körpergewicht | | |
| BGSM vs. keine BGSM | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | (↔) | (↔) | ↔ | ± | (↔) |
| UGSM vs. keine UGSM | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| UGSM vs. BGSM | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

vs: versus, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.
 ↔: Kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.
 (↔): Kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen; es lagen jedoch nur wenige Daten vor bzw. die Datenlage war unzureichend. Weitere Erläuterung im Text.
 ±: Kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen, z. T. widersprüchliche Datenlage.
 -: Keine Daten.

Nachfolgend wird nur noch auf die Ergebnisse des Vergleichs BGSM vs. keine BGSM eingegangen.

Nicht berichtete Zielgrößen

Zu der Mehrzahl der vorab definierten Zielgrößen lagen keine relevanten Studien vor. Dies galt insbesondere für die folgenden Endpunkte: hyperglykämiebedingte Symptomatik, Gesamtmortalität, kardiale Morbidität und Mortalität, zerebrale Morbidität und Mortalität, gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität, Erblindung sowie visusrelevante Netzhautveränderungen, terminale Niereninsuffizienz mit Dialysetwendigkeit, Amputation (Minor- und Majoramputationen), stationäre Behandlung jeglicher Ursache sowie hyperosmolares bzw. ketoazidotisches Koma. Für diese Zielgrößen gibt es daher keinen Beleg eines Nutzens der BGSM.

Berichtete Zielgrößen

Zu Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle und der Änderung der Medikation, zu sonstigen unerwünschten Ereignissen, zur Änderung des Körpergewichts sowie zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und Therapiezufriedenheit fanden sich zumindest in einigen Studien Informationen. Selbst für diese Zielgrößen waren die Ergebnisdarstellungen aber zum Teil unzureichend.

Hypoglykämien und Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die Blutzucker senkende Therapie und Änderung der medikamentösen Therapie

Die Datenlage zu Hypoglykämien war insgesamt unzureichend, insbesondere die Angaben zu nicht schweren Hypoglykämien. In die Bewertung konnten daher nur schwere Hypoglykämien eingeschlossen werden. Allerdings wurden schwere Hypoglykämien nur in 3 der eingeschlossenen Studien erhoben und traten zudem sehr selten auf (insgesamt 1 Ereignis). Bezüglich des HbA1c-Werts zeigte sich insgesamt ein statistisch signifikanter, klinisch jedoch nicht relevanter Unterschied zwischen den Gruppen: Im Mittel wurde der HbA1c-Wert in der BGSM-Gruppe um 0,23 Prozentpunkte stärker gesenkt als in der Gruppe ohne BGSM (95 %-KI: [0,12; 0,34]). In einer Sensitivitätsanalyse, die nur die 3 Studien mit einem geringen Verzerrungspotenzial einschloss, betrug der HbA1c-Unterschied 0,18 % (95 %-KI: [0,05; 0,31]). Die Änderung der Medikation war zwischen den Interventionsgruppen nicht unterschiedlich. Zusammenfassend ergab sich bei der gemeinsamen Betrachtung der 3 Zielgrößen kein Beleg für einen Nutzen der BGSM.

Sonstige unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (andere als Hypoglykämien) wurden nur in einer der eingeschlossenen Studien, DINAMIC1, für beide Gruppen getrennt berichtet. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen. Auch hinsichtlich der

Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sowie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die ebenfalls ausschließlich in der DINAMIC1-Studie für die beiden Gruppen berichtet wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen; allerdings war hier die Anzahl der Ereignisse jeweils sehr gering.

Insgesamt ergab sich kein Beleg für einen Schaden der BGSM gegenüber einer Intervention ohne BGSM bei allerdings unzureichender Datenlage.

Körpergewicht

In 4 der 5 eingeschlossenen Studien wurde das Körpergewicht im Studienverlauf erfasst. In allen Studien wurde im Mittel ein leichter Rückgang des Gewichts beobachtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war insgesamt nicht statistisch signifikant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fanden sich in 3 Studien. In der DIGEM-Studie wurden 2 unterschiedliche Messinstrumente (W-BQ12 und EQ-5D) verwendet, während ESMON und SMBG das Instrument W-BQ22 verwendeten. Das Verzerrungspotenzial für diese Zielgröße war bei allen Studien hoch. In der DIGEM-Studie wurde mittels W-BQ12 kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Lebensqualität zwischen den Interventionen festgestellt, die Daten zum EQ-5D waren zum Teil widersprüchlich und nicht zu verwerten. Die ESMON-Studie beschrieb eine erhöhte Depressivität bei BGSM-Patienten, wohingegen in der SMBG-Studie eine geringere Depressivität bei diesen Patienten beschrieben wurde.

Insgesamt ergab sich aus den Daten hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden der BGSM.

Therapiezufriedenheit

Die Therapiezufriedenheit wurde in 3 Studien untersucht, alle Studien verwendeten für die Erhebung den Fragebogen DTSQs. In keiner der Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Therapiezufriedenheit.

Aus den Untersuchungen zur Therapiezufriedenheit ließ sich zusammenfassend kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden der BGSM ableiten.

Ergebnisse aus epidemiologischen Studien

Insgesamt wurden 2 relevante epidemiologische Studien identifiziert, in denen die Assoziation der BGSM mit der Mortalität und Morbidität untersucht wurde. Die beiden

Studien wiesen unterschiedlich gerichtete Ergebnisse auf, beide haben allerdings eine geringe Aussagekraft. Insgesamt ergab sich aus den epidemiologischen Studien kein Nachweis für eine Assoziation der BGSM mit Mortalität oder Morbidität.

6 Diskussion

Die vorliegende Bewertung untersucht den Nutzen der Selbstmessung von Urin- oder Blutzucker bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht mit Insulin therapiert werden, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Nachfolgend werden die wesentlichen Aspekte, die sich aus dieser Bewertung ergeben haben, diskutiert. Dabei werden auch Argumente aufgegriffen und gewürdigt, die im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht vorgebracht wurden. Abschließend werden in Abschnitt 6.3 die wesentlichen Themenkomplexe, die in der Anhörung zum Vorbericht adressiert wurden, aufgeführt. In diesem Abschnitt werden zudem Argumente zu Themenkomplexen gewürdigt, die nicht in der Diskussion selber adressiert wurden.

6.1 Relevante Studien

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 15 Publikationen identifiziert, die Daten aus 10 potenziell relevanten Studien berichteten. Die Studien hatten eine Dauer zwischen 6 und 12 Monaten und waren somit nicht alle auf die Untersuchung von Morbidität und Mortalität als langfristige patientenrelevante Zielgrößen ausgerichtet.

Die Autoren aller Studien wurden bezüglich ihrer generellen Bereitschaft, weitere Daten zu übermitteln, kontaktiert. Zu einer Studie (DINAMIC1 [34]) wurde von den Autoren daraufhin der unpublizierte Studienbericht übermittelt. Einige Autoren verwiesen darauf, dass keine weiteren Daten als die bereits publizierten vorlägen (Allen 1990 [37], DIGEM [26], Wing 1986 [40]). Bei 2 Studien (ESMON [12], SMBG [35]) stimmten die Autoren einer Übermittlung von Daten zunächst grundsätzlich zu, antworteten aber anschließend nicht mehr auf die Nachfrage bezüglich konkreter Daten. Dazu gehörte auch die einzige in Deutschland durchgeführte Studie zum Vergleich einer Therapiestrategie mit BGSM vs. eine Strategie ohne BGSM (SMBG). Die Autoren von 4 Studien (ASIA [30], Gallichan 1994 [38], Oria-Pino 2006 [39], Scherbaum 2008 [27], ebenfalls in Deutschland durchgeführt) übermittelten keine Antwort.

Von den 10 potenziell relevanten Studien konnten 2 Studien nicht eingeschlossen werden, die relevante Subgruppen (Patienten ohne Insulintherapie) enthielten, da Daten für diese Subgruppen von den Autoren nicht zur Verfügung gestellt wurden (Wing 1986, Oria-Pino 2006). 2 weitere Studien wurden aufgrund fehlender relevanter Zielgrößen nicht in die Bewertung eingeschlossen (Allen 1990, Gallichan 1994). Die Studie von Scherbaum 2008 schloss keine Intervention ohne BGSM ein und wurde daher nur zur Frage der Effektmodifikatoren bei unterschiedlicher Messfrequenz berücksichtigt. Somit gingen in die Bewertung insgesamt 5 Studien ein (ASIA, DIGEM, DINAMIC1, ESMON, SMBG). In allen 5 Studien wurde BGSM vs. keine BGSM verglichen. Zur UGSM lagen keine relevanten Studien vor.

6.1.1 Ergebnisse der Bewertung und Vergleich mit anderen systematischen Übersichten

Zur Feststellung, inwieweit die BGSM die glykämische Kontrolle verbessern kann, wurde im vorliegenden Bericht das Auftreten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts (als Maß der Blutzuckersenkung) und der begleitenden medikamentösen Therapie untersucht. Therapiekonzepte, die eine Zuckerselbstmessung einschließen, können dazu führen, dass es durch eine Blutzuckersenkung zu einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien kommt. Die Zuckerselbstmessung als diagnostische Intervention ist dann nicht die Ursache dieser Veränderungen, sondern die begleitende Blutzucker senkende Therapie, hier die orale medikamentöse Therapie. Die BGSM könnte in einem solchen Therapiekonzept allerdings helfen, drohende Hypoglykämien (und hier besonders schwere Hypoglykämien) frühzeitig zu erkennen und zu vermeiden. Für den vorliegenden Bericht war daher die gemeinsame Betrachtung der 3 Zielgrößen HbA1c-Wert, Hypoglykämien und Änderung der medikamentösen Therapie wesentlich.

Es gab bei dieser gemeinsamen Betrachtung keinen Beleg für einen Nutzen der BGSM. In der metaanalytischen Auswertung zeigte sich zwischen den Interventionen hinsichtlich der Blutzuckersenkung ein marginaler Unterschied von 0,23 % (95 %-KI: [0,12; 0,34]) für den HbA1c-Wert. In einer Sensitivitätsanalyse, die nur die 3 Studien mit einem geringen Verzerrungspotenzial einschloss, betrug der HbA1c-Unterschied 0,18 % (95 %-KI: [0,05; 0,31]). Im Vergleich mit der üblicherweise verwendeten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 % ist dieser Unterschied nicht relevant [44].

Mehrere Stellungnahmen kritisierten, dass eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 % für den HbA1c-Wert bei dieser Bewertung nicht adäquat sei und auch ein HbA1c-Unterschied von 0,23 %, wie er in der Meta-Analyse zum HbA1c-Wert in diesem Bericht festgestellt wurde (Abbildung 3), als klinisch relevant zu bewerten sei.

Das IQWiG stimmt den Stellungnehmenden in diesem Punkt nicht zu, da die im Bericht verwendete Nichtunterlegenheitsgrenze durchaus üblich ist und in diversen Studien angelegt wurde [62,63]. Des Weiteren ist inferenzstatistisch nicht der Effektschätzer (0,23 %), sondern sind die entsprechenden Konfidenzgrenzen für die Frage der Relevanz des Effekts ausschlaggebend.

Im vorliegenden Bericht stellte sich bei einem statistisch signifikanten Effekt im HbA1c-Wert (zur klassischen zentralen Nullhypothese) die anschließende Frage, ob dieser Effekt auch relevant ist. Die Konfidenzintervalle für den Effekt lagen jeweils komplett innerhalb der üblichen Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 %. Daraus ergab sich der Nachweis eines höchstens irrelevanten Unterschieds, womit ein relevanter Unterschied ausgeschlossen werden konnte. Im Anhörungsverfahren zum Vorbericht wurde diskutiert (siehe Wortprotokoll), ob hier nicht vielmehr ein Test auf relevante Überlegenheit (Vertauschen der Null- und Alternativhypothese beim Test auf Nichtunterlegenheit) angewendet werden müsse

und wo in diesem Fall eine Relevanzgrenze zu ziehen sei. Letzteres konnte im Anhörungsverfahren nicht geklärt werden. Anzumerken ist, dass bei einem Test auf relevante Überlegenheit die unteren Konfidenzgrenzen (0,12 % bzw. in der Sensitivitätsanalyse 0,05 %) heranzuziehen sind. Selbst wenn also dem vorgeschlagenen Vorgehen gefolgt würde, ergäbe sich in diesem Bericht keine relevante Überlegenheit der BGSM, da selbst bei einer Halbierung der üblichen Nichtunterlegenheitsgrenze (sprich 0,2 %) dieser Nachweis nicht gelänge. Eine noch kleinere Relevanzgrenze erscheint mit der in der Praxis mehrfach angewendeten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 % nicht mehr vereinbar.

Eine Stellungnahme verwies darauf, dass die Schwelle für die Nichtunterlegenheitsgrenze im Bericht nicht einheitlich verwendet worden sei. Neben der Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 % sei für die Scherbaum-Studie [27] eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,5 % gewählt worden. Die Stellungnehmenden haben hier übersehen, dass bei der Darstellung der Studie in Abschnitt 5.3.5 die Autoren dieser Studie, die den Einfluss unterschiedlicher Frequenzen der BGSM untersuchten, diese Grenze selbst in ihrer Publikation festgelegt haben. Somit wurden keine Änderungen der Nichtunterlegenheitsgrenze innerhalb der Bewertung des Berichts vorgenommen.

Unabhängig von der Diskussion um die Relevanzgrenze muss an dieser Stelle aber angemerkt werden, dass, wie auch in Abschnitt 5.3.1 ausgeführt, die Änderung des HbA1c-Werts allein nicht aussagekräftig ist, da der HbA1c-Wert keinen validen Surrogatparameter darstellt. Zudem müssen zur Interpretation des HbA1c-Werts auch das Auftreten von Hypoglykämien und die Änderung der Medikation berücksichtigt werden. Zusammenfassend ergab sich bei der gemeinsamen Betrachtung der 3 Zielgrößen kein Beleg für einen Nutzen der BGSM.

Insgesamt ergab sich aus den Stellungnahmen zur Relevanzbewertung des Unterschieds im HbA1c-Wert kein Änderungsbedarf für den Bericht.

Eine Stellungnahme kritisierte den Einschluss der DIGEM-Studie in die Bewertung, da in dieser eine hohe Anzahl von Protokollverletzungen auftrat. So führten nur 66 % der Patienten in der Selbstmessungsgruppe und 52 % in der Selbstmonitoringgruppe die BGSM bis zum Studienende nach 12 Monaten durch. Die Stellungnehmenden befürchten, dass hierdurch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HbA1c-Wert hoch sein könnte und die erhobenen Daten möglicherweise nicht ausreichend valide sind. Das Institut teilt diese Ansicht nicht. Wie auch in Abschnitt 4.3.1 beschrieben, bezieht sich die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf prinzipielle Charakteristika der Studie, sowohl auf Studienebene wie auch auf Endpunktebene, und ist somit ein Maß für die interne Validität der Daten. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren wies die DIGEM-Studie, wie Tabelle 7 und Tabelle 8 zeigen, ein geringes Verzerrungspotenzial auch für den HbA1c-Wert auf. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in die statistische Auswertung eingeschlossen, fehlende Werte wurden durch LOCF im ITT-Verfahren ersetzt. Der Anteil der Protokollverletzer hat somit keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des HbA1c-Werts. Allerdings kann nicht

ausgeschlossen werden, dass aufgrund der hohen Anzahl der Protokollverletzer die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf andere Populationen beeinflusst wird. Allerdings sprechen die homogenen Ergebnisse der Meta-Analysen (Abbildung 3 und Abbildung 4) gegen diese Vermutung. Somit ergaben sich keine Änderungen für den Bericht.

Schwere Hypoglykämien traten in den eingeschlossenen Studien, selbst unter Verwendung von Sulfonylharnstoffen (DINAMIC1), praktisch nicht auf. Daher sind größere Studien erforderlich, um diesen Punkt definitiv zu klären. Die Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien waren, auch aufgrund erheblicher Publikationsmängel, nicht zu verwerten.

In den Stellungnahmen wurde auf die Daten zu nicht schweren Hypoglykämien in der DINAMIC1-Studie hingewiesen. Diese zeigen nach Ansicht der Stellungnehmenden, dass in der Gruppe der Patienten, die keine BGSM durchführten, die Rate der symptomatischen Hypoglykämien doppelt so hoch als in der BGSM-Gruppe war. Diese Daten wiesen laut den Stellungnehmenden darauf hin, dass die BGSM für eine rechtzeitige Feststellung von Hypoglykämien sinnvoll sei. Es muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass Studien zur BGSM immer ein „Bias“ hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien haben werden. In Studien, die die Gruppe der Kontrollpatienten nicht mit dem notwendigen Equipment für eine BGSM ausstatten, können asymptotische Hypoglykämien gar nicht festgestellt werden. Zusätzlich können mögliche symptomatische Hypoglykämien in dieser Kontrollgruppe nicht als valide bestätigt werden, da eine BGSM fehlt. Auch das Vorliegen einer unspezifischen Symptomatik, die nicht auf einen niedrigen Blutzucker zurückzuführen ist, kann unter diesen Bedingungen nicht bestätigt werden. Diese Problematik liegt auch bei der DINAMIC1-Studie vor. Daher lässt sich auch aus der DINAMIC1-Studie kein Vorteil für die BGSM ableiten. Es ergaben sich keine Änderungen für den Bericht.

Andere systematische Übersichten zur Thematik haben in der Regel den Einfluss der BGSM auf den HbA1c-Wert und Hypoglykämien separat untersucht und verwendeten keine gemeinsame Betrachtung von HbA1c-Wert, Hypoglykämien und medikamentöser Therapie, was aufgrund des engen Zusammenhangs dieser Parameter unverständlich erscheint [64-67]. Stattdessen erfolgte in der Regel in systematischen Übersichten eine Betrachtung der nicht schweren Hypoglykämien unabhängig vom HbA1c-Wert. Diese Zielgröße war aber, wie bereits oben erwähnt, bei der vorliegenden Bewertung wegen der interventionsbedingten Unterschiede in der Messfrequenz und damit der unterschiedlichen Wahrscheinlichkeit, eine Hypoglykämie festzustellen, nicht verwertbar, sofern auch asymptotische Hypoglykämien erfasst wurden. Dies war zumeist der Fall. Darüber hinaus sind leichte Hypoglykämien aufgrund des offenen Studiendesigns einem hohen Verzerrungspotenzial ausgesetzt. Einzig schwere, durch Dritte behandelte Hypoglykämien können als ausreichend messsicher herangezogen werden. Unverständlich ist, dass dieses Problem offenbar bislang nicht thematisiert wurde. Dies gilt auch für den HTA-Bericht der kanadischen Agentur für Medikamente und Technologien im Gesundheitssystem (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [CADTH]), der im Laufe der Erstellung des vorliegenden Berichts

publiziert wurde [68]. Aus den Ergebnissen zu Hypoglykämien wurde trotz des Problems der unterschiedlichen Wahrscheinlichkeit für die Feststellung einer Hypoglykämie ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien bei Anwendung einer BGSM abgeleitet. Immerhin weisen die Autoren in ihrer Diskussion darauf hin, dass unklar ist, ob dieser Unterschied wirklich auf eine erhöhte Anzahl von Hypoglykämien oder die erhöhte Aufmerksamkeit der Patienten bezüglich des möglichen Auftretens von Hypoglykämien in der BGSM-Gruppe zurückzuführen ist. Das eigentliche methodische Problem wird allerdings nicht adressiert.

Auch das erst kürzlich publizierte Protokoll zu einer Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten scheint diese Thematik nicht zu berücksichtigen [69]. An diesem Projekt sind mehrere Autoren, die im Rahmen des vorliegenden Projekts keine weiteren Daten zur Verfügung gestellt haben oder erfolglos kontaktiert wurden, beteiligt (ASIA [30], DIGEM [26], ESMON [12], SMBG [35]). Dem Studienleiter (Farmer) zufolge wird diese Analyse im 2. Quartal 2010 fertiggestellt sein. Laut Studienprotokoll werden in dieser Übersicht die Endpunkte HbA1c-Wert, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Zuverlässigkeit des Patienten beim Monitoring, Gesundheitsstatus, Lebensqualität und psychosoziale Faktoren wie Ängstlichkeit und Depression erhoben. Da Hypoglykämien in diesem Zusammenhang laut Studienprotokoll nicht erhoben werden, wäre es möglich, dass die Veränderung des HbA1c-Werts auch in dieser Studie nicht mit dem Auftreten von Hypoglykämien in Beziehung gesetzt wird, was deren Aussagekraft einschränken könnte.

Daten zu unerwünschten Ereignissen (andere als Hypoglykämien) wurden kaum berichtet. Nur die DINAMIC1-Studie berichtete unerwünschte Ereignisse und schloss hier Dyslipidämien, Hypercholesterolämie, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Schwindel ein. Allerdings waren die Daten selbst im Studienbericht nicht ausreichend transparent. Zwischen den Interventionen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, weshalb sich kein Nutzen oder Schaden der BGSM aus diesen Daten ableiten lässt.

Lebensqualität und Therapiezufriedenheit wurden nur in wenigen der eingeschlossenen Studien untersucht (DIGEM, ESMON, SMBG) und auch hier nur schlecht berichtet. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte war in allen Studien hoch. Gründe hierfür waren unter anderem, dass nur ein Teil der eingeschlossenen Patienten auf die Fragebögen geantwortet hatte, sodass mitunter nur Daten von ca. 55 bis 70 % der Patienten vorlagen. Zudem ist sowohl Lebensqualität als auch Therapiezufriedenheit ein subjektiver Endpunkt, der in einer offenen Studie grundsätzlich verzerrungsanfällig ist. Die verwendeten Fragebögen zur Lebensqualität waren der W-BQ mit 12 oder 22 Items und der EQ-5D. Beide Fragebögen erfassen nur Teilbereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Während der W-BQ auf das Wohlbefinden ausgerichtet ist, erfasst der EQ-5D den Gesundheitsstatus der Patienten [70]. Die Daten zur Lebensqualität waren zwischen den Studien z. T. widersprüchlich (zugunsten oder zuungunsten der BGSM). Aufgrund der, wie bereits erwähnt, sehr schlechten Datenqualität ließ sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil der BGSM ableiten.

Bezüglich der Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit war die Daten- und Berichtsqualität ebenfalls schlecht, Daten wurden in den Studien zum großen Teil nicht vollständig wiedergegeben. So fehlten bei ESMON wie auch bei SMBG jegliche Angaben zu den Subskalen Hyperglykämie- und Hypoglykämiewahrnehmung. Über alle 3 eingeschlossenen Studien (DIGEM, ESMON, SMBG) zeigte sich kein Einfluss der BGSM auf die Therapiezufriedenheit.

Somit lässt sich weder für die Lebensqualität noch die Therapiezufriedenheit ein Nutzen oder Schaden der BGSM aus diesen Daten ableiten.

6.1.2 Studien zur Thematik

Wie unter 6.1 dargestellt, gab es 2 Arten potenziell relevanter, aber nicht in diesem Bericht berücksichtigter Studien:

1. Dies sind zum einen Studien, die Patienten mit Insulintherapie einschlossen, die aber nicht in einer Subgruppenanalyse getrennt ausgewertet wurden. Zu diesen Subgruppen konnten auch nach Nachfrage an die Autoren keine Daten erhalten werden (Oria-Pino 2006, Wing 1986).
2. Zum anderen sind dies Studien, die keine relevanten Zielgrößen berichtet haben (der HbA1c-Wert allein wurde dabei nicht als relevant angesehen, da er nur bei gemeinsamer Betrachtung mit Hypoglykämien und Medikation sinnvoll zu interpretieren ist). Dabei handelte es sich um die Studien Allen 1990 und Gallichan 1994, die den Vergleich BGSM vs. UGSM untersuchten [37,38]. Beide Studien zeigten bezüglich des HbA1c-Werts bzw. des Fruktosaminwerts keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Interventionen. Davon unabhängig waren diese Studien aufgrund ihrer Größe (zusammen 88 Patienten) und weiterer methodischer Mängel nicht für die Beantwortung der Frage, ob UGSM gegenüber BGSM mit Blick auf patientenrelevante Zielgrößen über- oder unterlegen ist, geeignet.

Bei zahlreichen Studien gab es das Problem, dass eine komplexe Intervention, die neben der Zuckerselbstmessung (mit einer Anleitung zur Umsetzung der Messergebnisse) weitere Komponenten wie Telefonbetreuung, intensivierete Betreuung durch Familienangehörige, Freunde oder professionelles nicht ärztliches Personal einschloss, mit einer Standardversorgung verglichen wurde [71,72]. In die vorliegende Bewertung wurden keine Studien zu strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogrammen einbezogen, bei denen die Zuckerselbstmessung nur eine von mehreren Komponenten einer komplexen Intervention darstellte, wenn diese mit einer Standardversorgung verglichen wurden. Grund hierfür ist, dass aus solchen Studien keine Aussage zum Nutzen der Glukoseselbstmessung selbst getroffen werden kann. In die vorliegende Bewertung wurden aber Studien, die komplexe Interventionen mit Zuckerselbstmessung untersuchten, eingeschlossen, sofern die

Vergleichsintervention die komplexe Intervention ohne Zuckerselbstmessung darstellte, wie dies z. B. in der DIGEM-Studie der Fall war.

Mehrere Stellungnahmen wiesen darauf hin, dass eine Zuckerselbstmessung gerade nur als integraler Bestandteil eines Selbstmanagements einzusetzen sei, bei dem der Patient in die Lage versetzt wird, selbst Konsequenzen aus der Zuckermessung zu ziehen. Somit sollten auch strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme im Bericht berücksichtigt werden. Das Institut stimmt den Stellungnehmenden zu, dass eine Anleitung zur Zuckerselbstmessung mit einer Einweisung des Patienten in die Konsequenzen der Messergebnisse verbunden sein sollte. Dies wurde in allen eingeschlossenen Studien realisiert, außer möglicherweise in der ASIA-Studie, deren Publikation die vorgenommene Schulung nicht eindeutig beschreibt. Wie oben erwähnt, wurden in die vorliegende Bewertung auch Studien eingeschlossen, die komplexe Interventionen mit Zuckerselbstmessung untersuchten, sofern die Vergleichsintervention die komplexe Intervention ohne Zuckerselbstmessung darstellte, wie dies z. B. in der DIGEM-Studie der Fall war. Somit ergaben sich keine Änderungen für den Bericht.

6.2 Bedarf an zusätzlichen Daten

Nur wenige Studien zur Glukoseselbstmessung erhoben patientenrelevante Endpunkte wie schwere Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit. RCTs zur Untersuchung der Relevanz der Glukoseselbstmessung für Morbidität und Mortalität fehlen gänzlich, dabei sind gerade solche Studien für die Nutzenbewertung essenziell.

Insgesamt zeigt die aktuelle Datenlage für Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die nicht mit Insulin therapiert werden, keinen Nutzen einer Zuckerselbstmessung. Dies gilt sowohl für die BGSM, für die einige relevante, allerdings vergleichsweise kurze Studien vorlagen, als auch für die UGSM, für die keine einzige adäquate bzw. adäquat berichtete Studie identifiziert wurde. Es sind daher dringend entsprechende Studien zu fordern.

Ähnliche Ergebnisse wie die des vorliegenden Berichts wurden auch im systematischen Review der CADTH für Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die nicht mit Insulin therapiert wurden, berichtet [68]. In einer Stellungnahme wurde beschrieben, dass das Review der CADTH aufgrund des Einschlusses von RCTs und epidemiologischen Studien zu anderen Ergebnissen gekommen sei als der vorliegende Bericht. Diese Ansicht teilt das Institut nicht. Wie im vorliegenden Bericht stellten auch die Autoren des CADTH-Reviews einen statistisch signifikanten Einfluss der BGSM auf die Verbesserung der glykämischen Kontrolle fest und verweisen darauf, dass diese Verbesserung „allerdings klinisch nur bescheiden“ sei (Originalzitat: „albeit clinically modest“). Auch für die Bewertung der BGSM hinsichtlich des Risikos für Hypoglykämien, einer verbesserten Lebensqualität oder besserer Patientenzufriedenheit konnten die Autoren nur wenig Evidenz identifizieren. So verweisen

auch diese Autoren darauf, dass Langzeitstudien notwendig sind, um den Nutzen der BGSM auf relevante Endpunkte wie diabetesbedingte Morbidität und Mortalität zu evaluieren.

6.3 Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht

Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Es werden nur solche Argumente und Themenkomplexe aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt, welche berichtsspezifisch sind und nicht primär allgemeine Aspekte wie beispielsweise die Auslegung des IQWiG betreffender gesetzlicher Regelungen oder Verfahren adressieren.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden u. a. folgende Themenkomplexe angesprochen, die bereits in der vorhergehenden Diskussion bzw. den vorhergehenden Abschnitten adressiert wurden:

- Sensitivitätsanalysen zum HbA1c-Wert (Abschnitt 5.3.1.2)
- Verzerrungspotenzial der DIGEM-Studie (Abschnitt 5.3.4 und 6.1.1)
- Nichtunterlegenheitsgrenze der HbA1c-Änderung (Abschnitt 6.1.1)
- Auftreten von Hypoglykämien in den Interventionsgruppen (Abschnitt 6.1.1)
- Einbeziehung von komplexen Interventionen in die Bewertung (Abschnitt 6.1.2)
- Ergebnisse der CADTH-Bewertung (Abschnitt 6.2)

Die Stellungnahmen zu anderen Themenkomplexen werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.3.1 bis 6.3.6 gewürdigt.

Weitere Änderungen, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, sind in Abschnitt 3.2 beschrieben.

6.3.1 Anpassung der Medikation im Studienverlauf

In der wissenschaftlichen Erörterung wurde von einem Stellungnehmenden darauf verwiesen, dass laut Darstellung in der Diskussion der Publikation der DINAMIC1-Studie [34] die Patienten in der BGSM-Gruppe selbst die Studienmedikation, Gliclazid, anpassten und daher die Darstellung in Tabelle 4 des Vorberichtes nicht korrekt sei.

Da es hinsichtlich der Anpassung der Medikation innerhalb der Originalpublikation zwischen den Abschnitten „Material und Methoden“ und der „Diskussion“ widersprüchliche Angaben gab, wurden zur Klärung dieser Frage die Autoren der Studie kontaktiert. Die Autoren gaben an, dass die Anpassung der Medikation sowohl während der Titrationsphase als auch während

der Erhaltungsphase nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt erfolgen konnte (Anhang D). Somit sind die Angaben in der Diskussion der Originalpublikation nicht korrekt. Es ergab sich keine Änderung des Berichts. Die Angabe, dass der Arzt die Anpassung der Medikation vornimmt, wird in Tabelle 4 beibehalten.

6.3.2 Messinstrumente für Akzeptanz, Motivation und Risikobewusstsein von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Eine Stellungnahme verwies darauf, dass es Ziel des Berichts gewesen sei, die Fragen zu klären, ob und in welchem Umfang die Patienten durch Ernährungs- oder Tablettentherapie die Möglichkeit besitzen, unmittelbar auf ihren Blutzuckerspiegel Einfluss zu nehmen, und (...) ob eine Selbstkontrolle durch eine BGSM oder UGSM als motivierendes Element zum Therapieerfolg (zum Beispiel über eine höhere Therapieadhärenz) beiträgt (Abschnitt 1.2). Allerdings habe der Bericht laut dem Stellungnehmenden diese Fragen nicht beantwortet, obwohl geeignete Instrumente hierfür zur Verfügung stünden.

Das Institut stimmt dem Stellungnehmenden zu, dass diese Fragen von Relevanz für die Patienten sind. Wie allerdings auch in der wissenschaftlichen Erörterung vom Stellungnehmenden selbst festgestellt, liegen derzeit keine geeigneten Daten vor, um diese Fragen endgültig zu klären. Zusammenfassend ergab sich somit keine Änderung des Berichts, da der Stellungnehmende keine weiteren Studien nennen konnte und diese Parameter in den relevanten Studien nicht erhoben wurden.

6.3.3 Subgruppenanalysen

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass im vorliegenden Bericht entgegen der ursprünglich geplanten Vorgehensweise keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden. Diese hätten aus der SMBG-Studie [35] erfolgen können, die eine Responderanalyse durchgeführt habe.

Außer bei der DIGEM-Studie, die keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Subgruppenanalyse feststellte, wurden von den anderen Studien keine Subgruppenanalysen berichtet. Diese Aussage wurde jetzt in Abschnitt 5.3.4 ergänzt. Entgegen der Annahme der Stellungnehmenden erlaubt gerade die SMBG-Studie keine valide Subgruppenanalyse. Die in dieser Studie dargestellten Responsetypen wurden erst nachträglich im Rahmen der statistischen Auswertung von den Autoren spezifiziert und beziehen ausschließlich Patienten der BGSM-Gruppe ein, aber keine Kontrollprobanden.

6.3.4 Beachtung der Angabe zur Zulassungssituation oraler Antidiabetika

Eine Stellungnahme verwies darauf, dass nicht alle oralen Antidiabetika frei von dem Risiko, Hypoglykämien zu erzeugen, seien und daher Patienten, die mit diesen Medikamenten therapiert würden, obligat den Blutzucker mittels Blutglukoseselbstmessung messen müssten. Dies sei im Vorbericht nicht adäquat berücksichtigt worden.

Das Institut stimmt den Stellungnehmenden in dem Punkt nicht zu, dass der vorliegende Bericht die Zulassungssituation von oralen Antidiabetika missachtet. Die Fachinformationen unterschiedlicher oraler Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Metformin, Glinide und Glitazone) verweisen darauf, dass bei Patienten, die mit diesen Präparaten therapiert werden, eine regelmäßige Überprüfung der Stoffwechsellage erfolgen soll. Hierzu wird sowohl auf die Bestimmung des HbA1c-Werts als auch auf die Überprüfung des Blut- als auch Harnzuckers verwiesen. Keine Fachinformation enthält jedoch Vorgaben, dass eine BGSM bei Therapie mit oralen Antidiabetika obligat erfolgen muss. Eine Ausnahme bildet Repaglinid; hier enthalten die Fachinformationen einen Hinweis darauf, dass eine Selbstmessung erfolgen soll, wobei an dieser Stelle nicht, wie von den Stellungnehmenden gefordert, eine BGSM erfolgen muss, sondern die Kontrolle des Blut- und / oder Harnzuckerspiegels erfolgen kann. Daher ergab sich keine Änderung des Berichts.

6.3.5 Erfassung von Hypoglykämien bei Autofahrern durch BGSM

Mehrere Stellungnehmende verwiesen darauf, dass Patienten mit Diabetes vor dem Antritt einer Autofahrt feststellen müssen, ob bei ihnen eine Hypoglykämie vorliegt und dass die einzige Möglichkeit für diesen Nachweis eine BGSM sei. Dies gelte insbesondere für Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt würden.

Das Institut stimmt den Stellungnehmenden zu, dass bei Vorliegen einer Hypoglykämie kein Fahrzeug geführt werden sollte. Dementsprechend wird in den Leitlinien zur Kraftfahrereignung bei Patienten mit Diabetes mellitus [73] darauf verwiesen, dass „Diabetiker, die zu schweren Stoffwechselentgleisungen mit Hypoglykämien mit Kontrollverlust (...) neigen, nicht in der Lage sind, den gestellten Anforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen gerecht zu werden“. Diese Einschränkung gilt auch für Patienten, die nach einer Stoffwechseldekompensation oder überhaupt neu eingestellt werden, wie auch für Patienten, die eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung haben.

Generell gelten aber Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die mit Diät und oralen Medikamenten therapiert werden, entsprechend dieser Leitlinie als uneingeschränkt zum Führen eines Kraftfahrzeugs fähig. Dies gilt laut Leitlinie auch für Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden. Nach dieser Leitlinie ist die stabile Stoffwechsellage, nicht jedoch die Selbstmessung eine Voraussetzung für das Führen eines Kraftfahrzeugs. Auch die 2. Europäische Arbeitsgruppe für Diabetes und Fahren adressiert dieses Thema [74]. Sie kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Diät und oralen Medikamenten (auch Sulfonylharnstoffen) therapiert werden, zur Führung eines Kraftfahrzeugs geeignet sind. Anhand der derzeit verfügbaren Literatur zum Thema weisen die Autoren darauf hin, dass bei Anwesenheit von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen, schweren Hypoglykämien und vorangegangenen Unfällen das Risiko für weitere Unfälle erhöht ist [74]; daher sind solche Patienten nicht in der Lage, ein Fahrzeug zu führen.

Von den Stellungnehmenden wurden neben der oben erwähnten Leitlinie 3 exemplarische Gerichtsurteile zur Thematik [75-77] im Anschluss an die Erörterung vorgelegt. Alle 3 Fälle sind Verfahren, in die Patienten mit Typ-1-Diabetes oder mit Insulintherapie involviert waren.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Unterlagen nicht erkennen, dass für Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die nicht mit Insulin behandelt werden, grundsätzlich eine Blutzuckerselbstmessung vor Fahrtantritt erforderlich ist. Es ergab sich daher keine Änderung des Berichts.

6.3.6 ROSSO-Studie

In einer Stellungnahme zur ROSSO-Studie [52] wurde die Bewertung vonseiten des Instituts kritisiert. Die „Vorgehensweise des IQWiG“ erscheine „nicht lauter“, da man „nicht eine Studie wegen Fehlens spezieller Daten ablehnen“ könne, „wenn diese dem IQWiG seit über drei Jahren bekannt“ seien.

Das Institut sieht bei der ROSSO-Studie insbesondere 2 Schwächen, die die Interpretation der Ergebnisse sehr stark einschränken. Wie in Abschnitt 5.5 dargestellt, ist die genaue Modellbildung, konkreter die Auswahl der in den Analysen berücksichtigten Kovariaten aus über 60 erhobenen und potenziell relevanten Baselinecharakteristika, nicht transparent offengelegt. Der zweite Kritikpunkt betrifft den Umgang mit dem z. T. großen Anteil an fehlenden Werten für die Baselinecharakteristika. Aus den Zusatzdokumenten zu dieser Studie [57,58] geht zwar hervor, dass zur Berücksichtigung der fehlenden Werte die Charakteristika kategorisiert wurden und die fehlenden Werte eine eigene Kategorie bildeten. Inwieweit dieser Umgang mit den fehlenden Werten die Ergebnisse beeinflusste, bleibt jedoch unklar.

In der Stellungnahme wurde angemerkt, dass dem Institut alle notwendigen Informationen vorlägen, um diese Unklarheiten zu beseitigen. Es wurden 5 Dokumente aufgeführt, die vom Institut hätten berücksichtigt werden müssen.

Die 5 Dokumente lagen dem Institut während der Erstellung des Vorberichts vor und wurden auch gesichtet. Da diesen Dokumenten keine Informationen zu entnehmen waren, die die beiden oben beschriebenen Unklarheiten beseitigten, hatte das Institut auf eine Zitierung der 5 Dokumente im Einzelnen verzichtet. Zur transparenten Darstellung der dem Institut vorliegenden Informationen wurden die 5 Dokumente im Abschlussbericht in Abschnitt 5.5 ergänzt. Die Ansicht, dass mit diesen Informationen die Unklarheiten beseitigt sind, teilt das Institut allerdings nicht. Im Folgenden werden die beiden Kritikpunkte „Auswahl der Kovariaten“ und „Einfluss der Art der Berücksichtigung fehlender Werte auf die Ergebnisse“ nochmals detailliert diskutiert.

Auswahl der Kovariaten

Die Stellungnahme und die wissenschaftliche Erörterung zeigten auf, dass der Kritikpunkt des Instituts zur Auswahl der Kovariaten den Stellungnehmenden nicht deutlich wurde. Der Kritikpunkt beinhaltete nicht das Fehlen adjustierter Analysen, z. B. Propensity-Score-Analysen, sondern die intransparente Auswahl der in den Analysen berücksichtigten Kovariaten. Im Studienprotokoll [55] sind über 60 Baselinecharakteristika aufgeführt, und es wird beschrieben, dass zur Confounderkontrolle Propensity Scores berechnet werden sollten. Die genaue Regel, nach der die Auswahl zu berücksichtigender Kovariaten erfolgen sollte, ist allerdings nicht beschrieben. Im offiziellen Auswertebereich [56] sind neben unadjustierten Analysen 2 adjustierte Analysen mit 10 bzw. 13 Kovariaten enthalten. Zur Auswahl dieser 10 bzw. 13 Kovariaten fanden sich keine Angaben. Es wurden dort auch keine Angaben oder Ergebnisse zum Propensity-Score-Verfahren aufgeführt. Auch in den beiden Zusatzdokumenten, die Ergebnisse zum Propensity-Score-Verfahren und zur Cox-Analyse enthalten [57,58], wurden lediglich maximal 13 Kovariaten – durch Kodierung von Dummy-Variablen zum Teil 28 Kovariaten, die jedoch auf 13 Baselinecharakteristika beruhen – in den Analysen berücksichtigt. Informationen zur Auswahl dieser Kovariaten aus den über 60 erhobenen Charakteristika fanden sich auch in diesen Dokumenten nicht. Dasselbe gilt für alle Publikationen zu dieser Studie [18,52-54,59]. Nur in der Stellungnahme wurde beschrieben, dass die Kovariaten „primär nach den Unterschieden“ zwischen den Behandlungsgruppen „ausgewählt“ wurden und „alle Basis- und Behandlungsbedingungen, die sich (...) signifikant unterschieden“, als Kovariaten in den Analysen Berücksichtigung fanden. Welches Signifikanzniveau dafür verwendet wurde, ist jedoch nicht angegeben. In der mündlichen Erörterung wurde vonseiten des Stellungnehmenden präzisiert, dass alle zum Niveau 0,1 statistisch signifikant verschiedenen Charakteristika als Kovariaten und zusätzlich die Variable „Apoplex“ ausgewählt wurden. Diese Auswahlregel kann so jedoch nicht aufgestellt worden sein, da zum einen auch die Variable „CRF pro Zentrum“ im Modell II einbezogen wurde, aber einen p-Wert von 0,206 lieferte. Zum anderen bestand für den HbA1c-Wert zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p < 0,001$) [52]. Der HbA1c-Wert ist jedoch nicht als Kovariate in den Analysen enthalten. Über die p-Werte zu den nicht in den Analysen berücksichtigten Variablen fanden sich in den vorliegenden Unterlagen zum Großteil keine Angaben. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass trotz umfangreicher Unterlagen zur Studie und des Anhörungsverfahrens die genaue Regel, nach der die Kovariaten für die adjustierten Analysen ausgewählt werden sollten (Planung) und schließlich ausgewählt wurden (Ausführung), unklar blieb.

Einfluss der Art der Berücksichtigung fehlender Werte auf die Ergebnisse

Die Stellungnahme und die Erörterung zeigten auch auf, dass der zweite Kritikpunkt bez. der fehlenden Werte nicht deutlich wurde. Dem Institut war bekannt, wie mit fehlenden Werten in den Analysen umgegangen wurde (Kategorienbildung). Unklar blieb jedoch, inwieweit dieser Umgang mit den fehlenden Werten die Ergebnisse beeinflusste. Für wichtige prognostische

Faktoren fehlten in der Studie z. T. über 50 % der Werte zu Baseline (z. B. HbA1c-Wert). Dieser hohe Anteil an fehlenden Werten macht es für die Interpretation der Ergebnisse unabdingbar, dass die Robustheit hinsichtlich des Umgangs mit diesen Werten geprüft wird. Dazu existieren verschiedene Verfahren zum Umgang mit fehlenden Werten: Kategorienbildung (wie geschehen) oder Imputationen (einfache oder multiple). Die Stellungnehmenden wiesen darauf hin, dass sich die Ergebnisse der Analysen mit Berücksichtigung der fehlenden Werte durch Kategorienbildung nicht von denen ohne Berücksichtigung unterscheiden und damit die Robustheit gezeigt sei. Bei den hohen Anteilen an fehlenden Werten, wie sie in dieser Studie aufgetreten sind, hält das Institut die Ergebnisse einer Analyse, die diesen Umstand ignoriert, aufgrund des extrem hohen Verzerrungspotenzials für nicht interpretierbar. Daher kann der Abgleich mit einer Art des Umgangs mit fehlenden Werten (Kategorienbildung) nicht die Robustheit aufzeigen. Es wäre notwendig gewesen, zumindest eine weitere Umgangsart (z. B. Ersetzungsstrategie) einzusetzen. In der Stellungnahme wurde auf eine weitere Analyse verwiesen, die „keinerlei Hinweis auf einen Einfluss fehlender Werte auf das Ergebnis“ ergebe. Da diese sogenannte „Matched-Pair-Analyse“ entgegen der Behauptung in der mündlichen Erörterung dem Institut nicht vorliegt, kann dieser Umstand jedoch nicht geprüft werden. Somit bleibt ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten bestehen.

Das Institut behält seine Bewertung der ROSSO-Studie bei, da die beschriebenen Unklarheiten im Anhörungsverfahren nicht beseitigt wurden. Da sich im Anhörungsverfahren herausstellte, dass die beiden Kritikpunkte im Vorbericht nicht deutlich wurden, wurden die entsprechenden Passagen in Abschnitt 5.5 ausführlicher formuliert.

7 Fazit

Weder für die Blutzuckerselbstmessung noch für die Urinzuckerselbstmessung gibt es einen Beleg des Nutzens bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die nicht mit Insulin behandelt werden. Es gibt auch keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Blutzuckerselbstmessung gegenüber der Urinzuckerselbstmessung oder umgekehrt. Zur Urinzuckerselbstmessung fanden sich keine relevanten, ausreichend transparent berichteten Studien.

Ergebnisse epidemiologischer Studien zur Assoziation einer langfristigen Zuckerselbstmessung mit Morbidität und Mortalität

Aus den epidemiologischen Studien zur Thematik ergab sich kein Nachweis einer Assoziation der Blut- oder Urinzuckerselbstmessung mit Morbidität und Mortalität.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

ASIA

Guerci B, Drouin P, Grange V, Bougneres P, Fontaine P, Kerlan V et al. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. *Diabetes Metab* 2003; 29(6): 587-594.

DIGEM

Farmer A, Wade A, French DP, Goyder E, Kinmonth AL, Neil A. The DiGEM trial protocol: a randomised controlled trial to determine the effect on glycaemic control of different strategies of blood glucose self-monitoring in people with type 2 diabetes [ISRCTN47464659]. *BMC Family Practice* 2005; 6: 25.

Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *Br Med J* 2007; 335(7611): 132-136.

Farmer AJ, Wade AN, French DP, Simon J, Yudkin P, Gray A et al. Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2009; 13(15): iii-iv, ix-xi, 1-50.

French DP, Wade AN, Yudkin P, Neil HA, Kinmonth AL, Farmer AJ. Self-monitoring of blood glucose changed non-insulin-treated type 2 diabetes patients' beliefs about diabetes and self-monitoring in a randomized trial. *Diabet Med* 2008; 25(10): 1218-1228.

Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, Farmer A et al. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008; 336(7654): 1177-1180.

DINAMIC1

Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, Sieradzki J, Azizi F, Embong M et al. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(12): 1239-1247.

Servier International. DINAMIC 1 study global population: a multicenter, randomized, parallel-group evaluation of the efficacy of self-monitoring of blood glucose (SMBG) in the management of patients with type 2 diabetes treated once-daily with gliclazide MR for 6

months; study #DM4-5702-040 global population; statistical report; version no 1 [unveröffentlicht]. 2006.

ESMON

O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336(7654): 1174-1177.

SMBG

Schwedes U, Siebolds M, Mertes G. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25(11): 1928-1932.

Siebolds M, Gaedeke O, Schwedes U. Self-monitoring of blood glucose: psychological aspects relevant to changes in HbA1c in type 2 diabetic patients treated with diet or diet plus oral antidiabetic medication. *Patient Educ Couns* 2006; 62(1): 104-110.

Scherbaum 2008 (Zur Frage der Messfrequenz als Effektmodifikator)

Scherbaum WA, Ohmann C, Abholz HH, Dragano N, Lankisch M. Effect of the frequency of self-monitoring blood glucose in patients with type 2 diabetes treated with oral antidiabetic drugs: a multi-centre, randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2008; 3(8): e3087.

9 Literatur

1. Dreyer M, Berger M, Kiess W, Lüdecke HJ, Redaelli M, Schatz H et al. Therapie des Diabetes mellitus Typ 1: evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Diab Stoffw 2003; 12(Suppl 2): 49-66.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2008. Diabetes Care 2008; 31(Suppl 1): 12-54.
3. Müller UA, Femerling M, Reinauer KM, Risse A, Voss M, Jorgens V et al. Intensified treatment and education of type 1 diabetes as clinical routine: a nationwide quality-circle experience in Germany. Diabetes Care 1999; 22(Suppl 2): 29-34.
4. Sämann A, Mühlhauser I, Bender R, Kloos C, Müller UA. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. Diabetologia 2005; 48(10): 1965-1970.
5. Heine RJ, Diamant M, Mbanya JC, Nathan DM. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: the end of recurrent failure? BMJ 2006; 333(7580): 1200-1204.
6. Patrick AW, Gill GV, MacFarlane IA, Cullen A, Power E, Wallymahmed M. Home glucose monitoring in type 2 diabetes: is it a waste of time? Diabet Med 1994; 11(1): 62-65.
7. Rindone JP. Restricting home glucose-monitoring strips in patients taking oral antidiabetic agents. Am J Health Syst Pharm 1998; 55(23): 2509-2511.
8. Grimaldi A, Sachon C. Self-monitoring blood glucose in type 2 diabetes: for whom? and why? which proofs? [Französisch]. Diabetes Metab 2003; 29(2 Pt 2): 42-46.
9. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care 2001; 24(3): 561-587.
10. Jones H, Edwards L, Vallis TM, Ruggiero L, Rossi SR, Rossi JS et al. Changes in diabetes self-care behaviors make a difference in glycemic control: the Diabetes Stages of Change (DiSC) study. Diabetes Care 2003; 26(3): 732-737.
11. Rillig A, Müller UA, Braun A, Leppert K, Schiel R. Die Lebensqualität von Patienten mit Typ-1- und insulinbehandeltem Typ-2-Diabetes mellitus einer selektionsfreien Population: Ergebnisse einer prospektiven Untersuchung 1989/90 bis 1999/2000 (JEVIN). Diabetes und Stoffdwechsel 2003; 12: 95-104.
12. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. BMJ 2008; 336(7654): 1174-1177.
13. Scorpiglione N, El-Shazly M, Abdel-Fattah M, Belfiglio M, Cavaliere D, Carinci F et al. Epidemiology and determinants of blood glucose self-monitoring in clinical practice. Diabetes Res Clin Pract 1996; 34(2): 115-125.

14. Nicolucci A, Cavaliere D, Scorpiglione N, Carinci F, Capani F, Tognoni G et al. A comprehensive assessment of the avoidability of long-term complications of diabetes: a case-control study. *Diabetes Care* 1996; 19(9): 927-933.
15. Wredling R, Adamson U, Ostman J, Ericsson A, Larsson Y. Are diabetic men and women treated equally? A population-based study. *Diabetes Nutr Metab* 1998; 11(1): 8-16.
16. Glasgow RE, Wagner EH, Kaplan RM, Vinicor F, Smith L, Norman J. If diabetes is a public health problem, why not treat it as one? A population-based approach to chronic illness. *Ann Behav Med* 1999; 21(2): 159-170.
17. Haynes RB. Letter to the editor regarding Davidson et al. *Am J Med* 2006; 119(2): 186.
18. Martin S, Kolb H, Schneider B, Heinemann L, Weber C, Kocher S et al. Myocardial infarction and stroke in early years after diagnosis of type 2 diabetes: risk factors and relation to self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(4): 234-241.
19. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation; part 1; diagnosis and classification of diabetes mellitus [online]. 1999 [Zugriff: 17.04.2009]. URL: http://www.diabetes.com.au/pdf/who_report.pdf.
20. Kunz R, Vist G, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): MR000012.
21. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357(9263): 1191-1194.
22. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
23. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
24. Jackson D. The power of the standard test for the presence of heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med* 2006; 25(15): 2688-2699.
25. Malanda UL, Bot SD, Kostense PJ, Snoek FJ, Dekker JM, Nijpels G. Effects of self-monitoring of glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: design of the IN CONTROL-trial. *BMC Fam Pract* 2009; 10: 26.
26. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *Br Med J* 2007; 335(7611): 132-136.
27. Scherbaum WA, Ohmann C, Abholz HH, Dragano N, Lankisch M. Effect of the frequency of self-monitoring blood glucose in patients with type 2 diabetes treated with oral antidiabetic drugs: a multi-centre, randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2008; 3(8): e3087.

28. Farmer AJ, Wade AN, French DP, Simon J, Yudkin P, Gray A et al. Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2009; 13(15): iii-50.
29. Davidson MB, Castellanos M, Kain D, Duran P. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med* 2005; 118(4): 422-425.
30. Guerci B, Drouin P, Grange V, Bougneres P, Fontaine P, Kerlan V et al. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. *Diabetes Metab* 2003; 29(6): 587-594.
31. Farmer A, Wade A, French DP, Goyder E, Kinmonth AL, Neil A. The DiGEM trial protocol: a randomised controlled trial to determine the effect on glycaemic control of different strategies of blood glucose self-monitoring in people with type 2 diabetes [ISRCTN47464659]. *BMC Family Practice* 2005; 6: 25.
32. French DP, Wade AN, Yudkin P, Neil HA, Kinmonth AL, Farmer AJ. Self-monitoring of blood glucose changed non-insulin-treated type 2 diabetes patients' beliefs about diabetes and self-monitoring in a randomized trial. *Diabet Med* 2008; 25(10): 1218-1228.
33. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, Farmer A et al. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008; 336(7654): 1177-1180.
34. Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, Sieradzki J, Azizi F, Embong M et al. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen: a multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(12): 1239-1247.
35. Schwedes U, Siebolds M, Mertes G. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25(11): 1928-1932.
36. Siebolds M, Gaedeke O, Schwedes U. Self-monitoring of blood glucose: psychological aspects relevant to changes in HbA1c in type 2 diabetic patients treated with diet or diet plus oral antidiabetic medication. *Patient Educ Couns* 2006; 62(1): 104-110.
37. Allen BT, DeLong ER, Feussner JR. Impact of glucose self-monitoring on non-insulin-treated patients with type II diabetes mellitus: randomized controlled trial comparing blood and urine testing. *Diabetes Care* 1990; 13(10): 1044-1050.
38. Gallichan MJ. Self-monitoring by patients receiving oral hypoglycaemic agents: a survey and a comparative trial. *Practical Diabetes* 1994; 11(1): 28-30.
39. Oria-Pino A, Montero-Perez FJ, Luna-Morales S, Del Campo-Vazquez P, Sanchez-Guijo P. Effectiveness and efficacy of self-measurement of capillary blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus [Spanisch]. *Med Clin (Barc)* 2006; 126(19): 728-735.

40. Wing RR, Epstein LH, Nowalk MP, Scott N, Koeske R, Hagg S. Does self-monitoring of blood glucose levels improve dietary compliance for obese patients with type II diabetes? *Am J Med* 1986; 81(5): 830-836.
41. Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Gabbe SG et al. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 1): S5-S19.
42. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29(8): 1607-1619.
43. Martin Andres A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
44. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus; developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention; draft guidance [online]. 13.02.2008 [Zugriff: 19.05.2009]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>.
45. Bradley C. The Well-Being Questionnaire. In: Bradley C (Ed). *Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice*. Chur: Harwood Academic Publishers; 1994. S. 89-109.
46. Bradley C, Gamsu DS. Guidelines for encouraging psychological well-being: report of a Working Group of the World Health Organization Regional Office for Europe and International Diabetes Federation European Region St Vincent Declaration Action Programme for Diabetes. *Diabet Med* 1994; 11(5): 510-516.
47. Bradley C. The 12-item Well-Being Questionnaire: origins, current stage of development, and availability. *Diabetes Care* 2000; 23(6): 875.
48. EuroQol Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16(3): 199-208.
49. Emery MP, Perrier LL, Acquadro C. Patient-reported outcome and quality of life instruments database (PROQOLID): frequently asked questions. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3: 12.
50. Mitchell J, Bradley C. Psychometric evaluation of the 12-item Well-being Questionnaire for use with people with macular disease. *Qual Life Res* 2001; 10(5): 465-473.
51. Bradley C. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). In: Bradley C (Ed). *Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice*. Chur: Harwood Academic Publishers; 1994. S. 111-132.

52. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006; 49(2): 271-278.
53. Martin S, Heinemann L, Scherbaum WA, Kolb H. Reply to comment on "Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study" (*Diabetologia* 2006; 49(2): 271-278). *Diabetologia* 2006; 49(7): 1704-1705.
54. Schneider B, Martin S, Heinemann L, Lodwig V, Kolb H. Interrelations between diabetes therapy, self-monitoring of blood glucose, blood glucose and non-fatal or fatal endpoints in patients with type 2 diabetes: results of a longitudinal cohort study (ROSSO 5). *Arzneimittelforschung* 2007; 57(12): 762-769.
55. Klinische Abteilung des Diabetes-Forschungsinstituts, Profil Institut für Stoffwechselforschung. Retrolektive Studie "Blutglucose-Selbstkontrolle (SMBG) und Outcome bei Patienten mit Typ 2-Diabetes": multivariate retrolektive Kohortenanalyse mit Parallellgruppen; protocol-ID ROSSO; Studienprotokoll [unveröffentlicht]. 2003.
56. Schneider B. Retrolektive Studie "Blutglucose-Selbstkontrolle (SMBG) und Outcome bei Patienten mit Typ 2-Diabetes" ROSSO: Auswertungsbericht Hauptstudie [unveröffentlicht]. 2004.
57. Schneider B. ROSSO Studie: Cox-Analyse mit Modell II [unveröffentlicht]. 2006.
58. Schneider B. Propensity score [unveröffentlicht]. 2005.
59. Kolb H, Schneider B, Heinemann L, Heise T, Lodwig V, JT TT et al. Type 2 diabetes phenotype and progression is significantly different if diagnosed before versus after 65 years of age. *J Diab Sci Ther* 2008; 2(1): 82-90.
60. Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2006; 29(8): 1764-1770.
61. Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2007; 50(3): 510-515.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-05A [online]. 26.11.2008 [Zugriff: 04.02.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 40). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-04 [online]. 15.12.2005 [Zugriff: 14.10.2008]. (IQWiG-Berichte; Band 3). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf.

64. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005; 28(6): 1510-1517.
65. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Self-monitoring in Type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 2000; 17(11): 755-761.
66. Poolsup N, Suksomboon N, Jiamsathit W. Systematic review of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(Suppl 1): S51-S66.
67. Towfigh A, Romanova M, Weinreb JE, Munjas B, Suttorp MJ, Zhou A et al. Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis. *Am J Manag Care* 2008; 14(7): 468-475.
68. Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service. Systematic review of use of blood glucose test strips for the management of diabetes mellitus: COMPUS optimal therapy report [online]. 05.2009 [Zugriff: 04.08.2009]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/BGTS_SR_Report_of_Clinical_Outcomes.pdf.
69. Farmer AJ, Heneghan C, Barnett AH, Davidson MB, Guerci B, O'Kane M et al. Individual patient data meta-analysis of trials of self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes: protocol for a systematic review. *Prim Care Diabetes* 15.04.2009 [Epub ahead of print].
70. Speight J, Reaney MD, Barnard KD. Not all roads lead to Rome: a review of quality of life measurement in adults with diabetes. *Diabet Med* 2009; 26(4): 315-327.
71. Brown SA, Garcia AA, Kouzekanani K, Hanis CL. Culturally competent diabetes self-management education for Mexican Americans: the Starr County border health initiative. *Diabetes Care* 2002; 25(2): 259-268.
72. Sarkadi A, Rosenqvist U. Experience-based group education in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Patient Educ Couns* 2004; 53(3): 291-298.
73. Gemeinsamer Beirat für Verkehrsmedizin beim Bundesministerium für Verkehr, Bau- und Wohnungswesen und beim Bundesministerium für Gesundheit. Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung: 3.5 Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) [online]. 03.2000 [Zugriff: 30.09.2009]. URL: <http://www.fahrerlaubnisrecht.de/Begutachtungsleitlinien/BGLL%203.5.htm>.
74. Second European Working Group on Diabetes and Driving. Diabetes and Driving [online]. 07.2006 [Zugriff: 14.09.2009]. URL: http://ec.europa.eu/transport/road_safety/behavior/doc/diabetes_and_driving_in_europe_final_1_en.pdf.
75. LSG Rheinland-Pfalz. Entscheidung: Aktenzeichen L 6 SB 20/04 [online]. In: beck-online. 20.10.2004 [Zugriff: 21.08.2009]. URL: <http://beck-online.beck.de>.

76. VGH München. Fahreignung bei Diabetes mellitus: Neigung zu Stoffwechsellentgleisungen (Untersuckerung); Beschluss; Aktenzeichen 11 CS 06.1910 [online]. In: beck-online. 08.01.2007 [Zugriff: 21.08.2009]. URL: <http://beck-online.beck.de>.

77. VGH Mannheim. Kraftfahreignung bei Zuckerkrankheit: Beschluss vom 07.03.1991; Aktenzeichen 10 S 440/91. Neue Zeitschrift für Verkehrsrecht 1991; (7): 287-288.

Anhang A: Suchstrategien**1. Medline**

- Ovid MEDLINER
- Ovid MEDLINER Daily Update
- Ovid MEDLINER In-Process & Other Non-Indexed Citations

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 15.09.2008 und 29.06.2009

| # | Searches |
|----|--|
| 1 | exp Diabetes Mellitus, Type 2/ |
| 2 | (diabet* and (typ* II or typ* 2)).tw. |
| 3 | (diabet* and (insulin adj4 ("not" or no or non))).tw. |
| 4 | or/1-3 |
| 5 | (monitor* adj3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urin*)).tw. |
| 6 | ((measure* or manage* or control* or assess* or test*) adj3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urin*)).ti. |
| 7 | (self* or home).ab,ti. |
| 8 | by patients.ab,ti. |
| 9 | Self Care/ |
| 10 | (5 or 6) and (7 or 8 or 9) |
| 11 | Blood Glucose Self-Monitoring/ |
| 12 | or/10-11 |
| 13 | and/4,12 |

Nachrecherche nach "In Process/E-pub Ahead of print"-Datensätzen (Pubmed+OVID)

- Medline (Pubmed)

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 09.02.2009 und 29.06.2009

| Search | Most Recent Queries |
|--------|---|
| #34 | Search #31 and (#32 or #33) |
| #33 | Search publisher [sb] |
| #32 | Search in process [sb] |
| #31 | Search #28 and #29 and #30 |
| #30 | Search self*[tiab] or home[tiab] or by patients[tiab] |
| #29 | Search (monitor*[tiab] or measure*[tiab] or manage*[tiab] or control*[tiab] or assess*[tiab] or test*[tiab]) and (gluc*[tiab] or gly*[tiab] or blood[tiab] or hba*[tiab] or urin*[tiab])) |
| #28 | Search #26 or #27 |
| #27 | Search insulin[tiab] and diabet*[tiab] and ("not"[tiab] or "no"[tiab] or "non"[tiab]) |
| #26 | Search (diabet* and ("typ II"[tiab] or "type II"[tiab] or "typ 2" or "type 2")) |

- Ovid MEDLINER In-Process & Other Non-Indexed Citations,
- Ovid MEDLINER Daily and Ovid MEDLINER 1950 to Present

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 09.02.2009

| # | Searches |
|----|--|
| 1 | exp Diabetes Mellitus, Type 2/ |
| 2 | (diabet* and (typ* II or typ* 2)).tw. |
| 3 | (diabet* and (insulin adj4 ("not" or no or non))).tw. |
| 4 | or/1-3 |
| 5 | (monitor* adj3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urin*)).tw. |
| 6 | ((measure* or manage* or control* or assess* or test*) adj3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urin*)).ti. |
| 7 | (self* or home).ab,ti. |
| 8 | by patients.ab,ti. |
| 9 | Self Care/ |
| 10 | (5 or 6) and (7 or 8 or 9) |
| 11 | Blood Glucose Self-Monitoring/ |
| 12 | or/10-11 |
| 13 | and/4,12 |
| 14 | [PMID-Abgleich mit letzter Recherche vom 15.09.2008] |
| 15 | [PMID-Abgleich mit Pubmed Suche vom 09.02.2009] |
| 16 | 13 not (14 or 15) |

2. Embase (OVID)

- EMBASE 1980 to 2009 June 26

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 15.09.2008 und 29.06.2009

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | exp Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ |
| 2 | Diabetes Control/ |
| 3 | (diabet* and (typ* II or typ* 2)).tw. |
| 4 | (diabet* and (insulin adj4 ("not" or no or non))).tw. |
| 5 | 1 or 2 or 3 or 4 |
| 6 | exp Self Monitoring/ |
| 7 | (self or home or "by patients").tw. |
| 8 | 6 or 7 |
| 9 | Patient Monitoring/ |
| 10 | exp Blood Glucose Monitoring/ |
| 11 | (monitor* adj3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urine*)).tw. |
| 12 | ((measure* or manage* or assess* or test*) adj3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urine*)).ti. |
| 13 | 9 or 10 or 11 or 12 |
| 14 | 13 and 8 [Blood Glucose Monitoring] |
| 15 | 14 and 5 |

3. The Cochrane Library

- Cochrane Central Register of Controlled Trials 3rd Quarter 2008 [Ovid]

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 15.09.2008

| # | Searches |
|----|--|
| 1 | Diabetes Mellitus, Type 2/ |
| 2 | (diabet* and (typ* II or typ* 2)).tw. |
| 3 | (diabet* and (insulin adj4 ("not" or no or non))).tw. |
| 4 | or/1-3 |
| 5 | (monitor* adj3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urin*)).tw. |
| 6 | ((measure* or manage* or control* or assess* or test*) adj3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urin*)).ti. |
| 7 | (self* or home).ab,ti. |
| 8 | Self Care/ |
| 9 | (5 or 6) and (7 or 8) |
| 10 | Blood Glucose Self-Monitoring/ |
| 11 | or/9-10 |
| 12 | and/4,11 |

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (nur 29.06.2009) [Wiley]
- Database of Abstracts of Reviews of Effects Other Reviews [Wiley]
- Health Technology Assessment Database Technology Assessments [Wiley]
- Cochrane Database of Systematic Reviews Cochrane Reviews [Wiley]

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 15.09.2008 und 29.06.2009

| ID | Search |
|-----|--|
| #1 | MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees |
| #2 | (diabet* and (typ* II or typ* 2)):ti,ab |
| #3 | (diabet* and (insulin NEAR/4 ("not" or no or non))):ti,ab |
| #4 | (#1 OR #2 OR #3) |
| #5 | ((monitor* or measure* or manage* or control* or assess* or test*) NEAR/3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urin*)):ti,ab |
| #6 | (self* or home):ti,ab |
| #7 | (by NEAR/1 patient*):ti,ab |
| #8 | MeSH descriptor Self Care explode all trees |
| #9 | (#5 AND (#6 OR #7 OR #8)) |
| #10 | MeSH descriptor Blood Glucose Self-Monitoring explode all trees |
| #11 | (#4 AND (#9 OR #10)) |

4. CINAHL (EBSCO)

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 15.09.2008 und 29.06.2009

| # | Query |
|-----|--|
| S1 | MH Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent |
| S2 | TX diabet* and (typ* II or typ* 2) |
| S3 | TX diabet* |
| S4 | TX insulin N4 "not" |
| S5 | TX insulin N4 no |
| S6 | TX insulin N4 non |
| S7 | S6 or S5 or S4 |
| S8 | S7 and S3 |
| S9 | S8 or S2 or S1 |
| S10 | MH Blood Glucose Self-Monitoring |
| S11 | TI gluc* or gly* or blood or hba* or urine* |
| S12 | TI monitor* or measure* or manage* or assess* or test* |
| S13 | TI self or home |
| S14 | S13 and S12 and S11 |
| S15 | S14 or S10 |
| S16 | S15 and S9 |

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen**Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die mit Insulin therapiert werden (Einschlusskriterium E1)**

1. Albero R, Acha J, Sanz A, Casamayor L, Playan J, Boudet A. Metabolic improvement of diabetes mellitus through pamphlets on the norms of self-monitoring control measures [Spanisch]. *Aten Primaria* 1993; 12(8): 475-478.
2. Aydin H, Deyneli O, Yavuz D, Tarcin O, Akalin S. Does the frequency of the self-monitoring of blood glucose influence glyceemic control in type 2 diabetic patients? *Marmara Medical Journal* 2005; 18(1): 13-16.
3. Braun AK, Kubiak T, Kuntsche J, Meier-Höfig M, Müller UA, Feucht I et al. SGS: a structured treatment and teaching programme for older patients with diabetes mellitus; a prospective randomised controlled multi-centre trial. *Age Ageing* 2009; 38(4): 390-396.
4. Buysschaert M, Lambert L, Donckier J, Jamart J. Study of a group of diabetic patients enrolled in the INAMI convention "Self-monitoring of blood glucose" [Französisch]. *Acta Clin Belg* 1993; 48(5): 316-323.
5. Chen HS, Wu TE, Jap TS, Lin SH, Hsiao LC, Lin HD. Improvement of glycaemia control in subjects with type 2 diabetes by self-monitoring of blood glucose: comparison of two management programs adjusting bedtime insulin dosage. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(1): 34-40.
6. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L, Clarke W, Kovatchev BP. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30(6): 1370-1373.
7. Evans JM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Stevenson RJ, Morris AD. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observational study with diabetes database. *BMJ* 1999; 319(7202): 83-86.
8. Hoffman RM, Shah JH, Wendel CS, Duckworth WC, Adam KD, Bokhari SU et al. Evaluating once- and twice-daily self-monitored blood glucose testing strategies for stable insulin-treated patients with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1744-1748.
9. Knick B, Groth U, Koberstein R, Panitz N. Dauerhafte Verbesserung der Einstellung insulinbedürftiger Typ-I- und Typ-II-Diabetiker und Blutzucker- und Harnzucker-Selbstkontrolle. *Med Welt* 1983; 34(1): 15-18.
10. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick L, Clarke WL. Methods for quantifying self-monitoring blood glucose profiles exemplified by an examination of blood glucose patterns in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4(3): 295-303.
11. Lam KS, Ma JT, Chan EY, Yeung RT. Sustained improvement in diabetic control on long-term self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Res Clin Pract* 1986; 2(3): 165-171.

12. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, Wendel CS, Adam KD, Solvas PA et al. Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1759-1763.
13. Newman SP, Cooke D, Casbard A, Walker S, Meredith S, Nunn A et al. A randomised controlled trial to compare minimally invasive glucose monitoring devices with conventional monitoring in the management of insulin-treated diabetes mellitus (MITRE). *Health Technol Assess* 2009; 13(28): iii-194.
14. Nyomba BLG, Berard L, Murphy LJ. Facilitating access to glucometer reagents increases blood glucose self-monitoring frequency and improves glycaemic control: a prospective study in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med* 2004; 21(2): 129-135.
15. Peterson CM, Jones RL, Drexler AJ, Jovanovic LB. A randomized comparative crossover evaluation of glucose monitoring technologies. *Diabetes Res* 1984; 1(4): 195-199.
16. Schiel R, Müller UA. Die Stoffwechselqualität von insulinbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus einer mitteldeutschen Stadt 1989/90 bis 1999/2000: die JEVIN-Studie. *Med Klin* 2003; 98(6): 303-312.
17. Schiel R, Müller UA, Rauchfub J, Sprott H, Müller R. Blood-glucose self-monitoring in insulin treated type 2 diabetes mellitus a cross-sectional study with an intervention group. *Diabetes Metab* 1999; 25(4): 334-340.
18. Schiel R, Müller UA, Stein G. Therapiekosten bei insulinbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland am Beispiel der JEVIN-Studie. *Med Klin* 2005; 100(8): 453-461.
19. Scorpiglione N, El-Shazly M, Abdel-Fattah M, Belfiglio M, Cavaliere D, Carinci F et al. Epidemiology and determinants of blood glucose self-monitoring in clinical practice. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 34(2): 115-125.
20. Sheppard P, Bending JJ, Huber JW. Pre- and post-prandial capillary glucose self-monitoring achieves better glycaemic control than pre-prandial only monitoring: a study in insulin treated diabetic patients. *Practical Diabetes International* 2005; 22(1): 15-22.
21. Steward DE, Khardori R. An avoidable cause of false home glucose measurements. *Diabetes Care* 2001; 24(4): 794.
22. Tajima N, Yokoyama J, Ide Y. Limitations of the effectiveness of home blood glucose monitoring [Japanisch]. *Journal of the Japan Diabetes Society* 1983; 26(7): 755-760.
23. Tewes A, Frank M, Tegtbur U, Brinkmeier U. Insulinpflichtiger Typ-2-Diabetes: patientenzentrierte Schulung verbessert die Stoffwechsellage. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(6): A341-A345.
24. Tewes A, Frank M, Tegtbur U, Busse MW, Brinkmeier U. Patientenzentrierte Diabetesschulung zeigt längerfristigen Erfolg: HbA1c bleibt im grünen Bereich. *MMW Fortschritte der Medizin* 2006; 148(15): 49.

25. Weber P, Meluzinova H, Kubesova H, Polcarova V, Kocourhova B, Striova A et al. Insulin treatment in diabetics 75+ years: experiences and results in outpatient care. *Adv Gerontol* 2008; 21(1): 143-147.
26. Weijman I, Ros WJ, Rutten GE, Schaufeli WB, Schabracq MJ, Winnubst JA. The role of work-related and personal factors in diabetes self-management. *Patient Educ Couns* 2005; 59(1): 87-96.
27. Windecker R, Heinemann L, Sawicki PT. Self monitoring of blood glucose in blind diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14(8): 703-706.

Keine Prüfindervention mit BGSM oder UGSM (Einschlusskriterium E2)

1. Atak N, Gurkan T, Kose K. The effect of education on knowledge, self management behaviours and self efficacy of patients with type 2 diabetes. *Aust J Adv Nurs* 2008; 26(2): 66-74.
2. Chen HS, Wu TE, Jap TS, Chen RL, Lin HD. Effects of health education on glycemic control during holiday time in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American journal of managed care* 2008; 14(1): 45-51.
3. Kristensen GBB, Monsen G, Skeie S, Sandberg S. Standardized evaluation of nine instruments for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(6): 467-477.
4. Stuckey HL, Dellasega C, Graber NJ, Mauger DT, Lendel I, Gabbay RA. Diabetes nurse case management and motivational interviewing for change (DYNAMIC): study design and baseline characteristics in the Chronic Care Model for type 2 diabetes. *Contemp Clin Trials* 2009; 30(4): 366-374.

Keine Vergleichsintervention (Einschlusskriterium E3)

1. Bjorsness DK, Krezowski PA, Harwell TS, McDowall JM, Butcher MK, Helgersson SD et al. Self-blood glucose monitoring practices: do patients know and act on their target? *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3353-3354.
2. Bowker SL, Mitchell CG, Majumdar SR, Toth EL, Johnson JA. Lack of insurance coverage for testing supplies is associated with poorer glycemic control in patients with type 2 diabetes. *CMAJ* 2004; 171(1): 39-43.
3. Cohen M, Zimmet P. Self-monitoring of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Med J Aust* 1983; 2(8): 377-380.
4. De Matias JM, Yuste E, Sanchez R, Vaquero PM. Urine glucose in self-monitoring of the diabetic patient [Spanisch]. *Med Clin (Barc)* 1990; 94(12): 478.

5. Fontbonne A, Billault B, Acosta M, Percheron C, Varenne P, Besse A et al. Is glucose self-monitoring beneficial in non-insulin-treated diabetic patients? Results of a randomized comparative trial. *Diabete Metab* 1989; 15(5): 255-260.
6. Herndon CM, Dole EJ, Rhyne RL, Fike DS. Validity of home blood glucose reporting by geriatric patients. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58(4): 320-322.
7. Johnson JA, Majumdar SR, Bowker SL, Toth EL, Edwards A. Self-monitoring in type 2 diabetes: a randomized trial of reimbursement policy. *Diabet Med* 2006; 23(11): 1247-1251.
8. Martin BJ, Young RE, Kesson CM. Home monitoring of blood glucose in elderly non-insulin-dependent diabetics. *Practical Diabetes* 1986; 3(1): 37.

Keine randomisierte kontrollierte Studie (Einschlusskriterium E5)

1. Abdelgadir M, Elbagir M, Eltom M, Berne C. The influence of glucose self-monitoring on glycaemic control in patients with diabetes mellitus in Sudan. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74(1): 90-94.
2. Abduelkarem AR, Sackville MA. Changes of some health indicators in patients with type 2 diabetes: a prospective study in three community pharmacies in Sharjah, United Arab Emirates. *Libyan Journal of Medicine* 2009; 4(1): 29-38.
3. Ahmadani MY, Riaz M, Fawwad A, Hydrie MZI, Hakeem R, Basit A. Glycaemic trend during Ramadan in fasting diabetic subjects: a study from Pakistan. *Pak J Biol Sci* 2008; 11(16): 2044-2047.
4. Aljaseem LI, Peyrot M, Wissow L, Rubin RR. The impact of barriers and self-efficacy on self-care behaviors in type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2001; 27(3): 393-404.
5. Allen NA, Fain JA, Braun B, Chipkin SR. Continuous glucose monitoring in non-insulin-using individuals with type 2 diabetes: acceptability, feasibility, and teaching opportunities. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(3): 151-158.
6. Alto WA, Meyer D, Schneid J, Bryson P, Kindig J. Assuring the accuracy of home glucose monitoring. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15(1): 1-6.
7. Anderson RM, Hess GE, Davis WK, Hiss RG. Community diabetes care in the 1980s. *Diabetes Care* 1988; 11(7): 519-526.
8. Arnold-Wörner N, Holle R, Rathmann W, Mielck A. The importance of specialist treatment, treatment satisfaction and diabetes education for the compliance of subjects with type 2 diabetes: results from a population-based survey. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116(2): 123-128.
9. Bajkowska-Fiedziukiewicz A, Cypriak K, Kozdraj T, Mikołajczyk-Swatko A, Kosinski M, Jozefowska M. Self-monitoring of blood glucose and treatment outcomes in type 2 diabetic patients. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118(5): 267-272.

10. Banister NA, Jastrow ST, Hodges V, Loop R, Gillham MB. Diabetes self-management training program in a community clinic improves patient outcomes at modest cost. *J Am Diet Assoc* 2004; 104(5): 807-810.
11. Barcelo A, Robles S, White F, Jadue L, Vega J. An intervention to improve diabetes control in Chile [Spanisch]. *Rev Panam Salud Publica* 2001; 10(5): 328-333.
12. Bastiaens H, Sunaert P, Wens J, Sabbe B, Jenkins L, Nobels F et al. Supporting diabetes self-management in primary care: pilot-study of a group-based programme focusing on diet and exercise. *Prim Care Diabetes* 2009; 3(2): 103-109.
13. Belsey JD, Pittard JB, Rao S, Urdahl H, Jameson K, Dixon T. Self blood glucose monitoring in type 2 diabetes: a financial impact analysis based on UK primary care. *Int J Clin Pract* 2009; 63(3): 439-448.
14. Bernbaum M, Albert SG, McGinnis J, Brusca S, Mooradian AD. The reliability of self blood glucose monitoring in elderly diabetic patients. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42(7): 779-781.
15. Blonde L, Ginsberg BH, Horn S, Hirsch IB, James B, Mulcahy K et al. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(1): 245-246.
16. Brody GH, Kogan SM, Murry VM, Chen YF, Brown AC. Psychological functioning, support for self-management, and glycemic control among rural African American adults with diabetes mellitus type 2. *Health Psychol* 2008; 27(1 Suppl): S83-S90.
17. Brown SA, Hanis CL. A community-based, culturally sensitive education and group-support intervention for Mexican Americans with NIDDM: a pilot study of efficacy. *Diabetes Educ* 1995; 21(3): 203-210.
18. Bruce DG, Davis WA, Cull CA, Davis TME. Diabetes education and knowledge in patients with type 2 diabetes from the community: the Fremantle Diabetes Study. *J Diabetes Complications* 2003; 17(2): 82-89.
19. Cava F, Cantos E, Molina MC, Fernandez MI, Parron T, Carrillo L. The self-measurement of blood glucose and mean glycemias in patients with diabetes mellitus [Spanisch]. *Aten Primaria* 1999; 23(2): 82-86.
20. Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH, Chantelot JM, Ferreira SR, Hancu N et al. Multifaceted determinants for achieving glycemic control: the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *Diabetes Care* 2009; 32(2): 227-233.
21. Clua Espuny JL, Puig Junoy J, Ciurana Roca E, Garcia Bernal G, Monclus Benet JF, Gonzalez Henares A et al. Blood glucose self-monitoring (BGSM): an evaluation of its prescription and results in type-2 diabetes [Spanisch]. *Aten Primaria* 1999; 24(6): 316-325.
22. Clua Espuny JL, Puig Junoy J, Queralt Tomas ML, Palau Galindo A. Cost-effectiveness analysis of self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetics [Spanisch]. *Gac Sanit* 2000; 14(6): 442-448.

23. Collins MM, Bradley CP, O'Sullivan T, Perry IJ. Self-care coping strategies in people with diabetes: a qualitative exploratory study. *BMC Endocrine Disorders* 2009; 9: 6.
24. D'Agostino R, Jr., Lang W, Walkup M, Morgan T, Karter A. Examining the impact of missing data on propensity score estimation in determining the effectiveness of self-monitoring of blood glucose (SMBG). *Health Serv Outcomes Res Methodol* 2001; 2(3-4): 291-315.
25. Daly JM, Hartz AJ, Xu Y, Levy BT, James PA, Merchant ML et al. An assessment of attitudes, behaviors, and outcomes of patients with type 2 diabetes. *J Am Board Fam Med* 2009; 22(3): 280-290.
26. Davidson MB, Castellanos M, Kain D, Duran P. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med* 2005; 118(4): 422-425.
27. Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2006; 29(8): 1764-1770.
28. Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2007; 50(3): 510-515.
29. Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients? The Fremantle Diabetes Study; response to Kolb et al. *Diabetes Care* 2007; 30(1): 184-185.
30. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA(1c) affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 2003; 26(10): 2728-2733.
31. Farmer A, Balman E, Gadsby R, Moffatt J, Cradock S, McEwen L et al. Frequency of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes: association with hypoglycaemic events. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(11): 3097-3104.
32. Feleke Y, Abdulkadir J. Urine glucose testing: another look at its relevance when blood glucose monitoring is unaffordable. *Ethiop Med J* 1998; 36(2): 93-99.
33. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Cavaliere D, Di Nardo B et al. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. *Diabetes Care* 2001; 24(11): 1870-1877.
34. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S et al. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated diabetic patients: a longitudinal evaluation of its impact on metabolic control. *Diabet Med* 2005; 22(7): 900-906.
35. Fuziah MZ, Hong JYH, Zanariah H, Harun F, Chan SP, Rokiah P et al. A national database on children and adolescent with diabetes (e-DiCARE): results from April 2006 to June 2007. *Med J Malaysia* 2008; 63(Suppl C): 37-40.

36. Gimeno Orna JA, Rodriguez Andres M, Enciso Ciriano L, Bosque Luna P, Boned Juliani B. Self monitoring of blood glucose as a predictor of glycated hemoglobin [Spanisch]. *MEDIFAM* 2001; 11(6): 325-330.
37. Gonzalez JS, Safren SA, Cagliero E, Wexler DJ, Delahanty L, Wittenberg E et al. Depression, self-care, and medication adherence in type 2 diabetes: relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care* 2007; 30(9): 2222-2227.
38. Goodson JD, Singer DE, Hurxthal K, Nathan DM. The limited clinical value of home urine testing by diabetic patients. *J Gen Intern Med* 1986; 1(4): 243-247.
39. Grimaldi A, Halimi S. Debate on blood glucose self-monitoring [Französisch]. *Medecine des Maladies Metaboliques* 2008; 2(4): 411.
40. Gulliford M, Latinovic R. Variations in glucose self-monitoring during oral hypoglycaemic therapy in primary care. *Diabet Med* 2004; 21(7): 685-690.
41. Haidar EAC, Burden AC, Skelton JR. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes. *Nurs Times* 2008; 104(3): 32-33.
42. Hall RF, Joseph DH, Schwartz-Barcott D. Overcoming obstacles to behavior change in diabetes self-management. *Diabetes Educ* 2003; 29(2): 303-311.
43. Hampson FG, Ridgway EJ, Feeley K, Reilly JT. A fatal case of disseminated zygomycosis associated with the use of blood glucose self-monitoring equipment. *J Infect* 2005; 51(5): e269-e272.
44. Hänninen J, Takala J, Keinänen-Kiukaanniemi S. Good continuity of care may improve quality of life in Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 51(1): 21-27.
45. Harris MI. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(6): 979-982.
46. Harris MI, Cowie CC, Howie LJ. Self-monitoring of blood glucose by adults with diabetes in the United States population. *Diabetes Care* 1993; 16(8): 1116-1123.
47. Hartz A, Kent S, James P, Xu Y, Kelly M, Daly J. Factors that influence improvement for patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74(3): 227-232.
48. Hensley RD, Jones AK, Williams AG, Willsher LB, Cain PP. One-year clinical outcomes for Louisiana residents diagnosed with type 2 diabetes and hypertension. *J Am Acad Nurse Pract* 2005; 17(9): 363-369.
49. Herman WH, Dungan KM, Wolffenbittel BHR, Buse JB, Fahrback JL, Jiang H et al. Racial and ethnic differences in mean plasma glucose, hemoglobin A1c, and 1,5-anhydroglucitol in over 2000 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(5): 1689-1694.

50. Hjelm K, Nyberg P, Apelqvist J. Self-monitoring of blood glucose: frequency, determinants and self-adjustment of treatment in an adult Swedish diabetic population; utilisation and determinants of SMBG. *Practical Diabetes International* 2001; 18(5): 157-163.
51. Ikeda K, Aoki H, Saito K, Muramatsu Y, Suzuki T. Associations of blood glucose control with self-efficacy and rated anxiety/depression in type II diabetes mellitus patients. *Psychol Rep* 2003; 92(2): 540-544.
52. Jaworska J, Dziemidok P, Kulik TB, Rudnicka-Drozak E. Frequency of self-monitoring and its effect on metabolic control in patients with type 2 diabetes. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med]* 2004; 59(1): 310-316.
53. Johnson-Spruill I, Hammond P, Davis B, McGee Z, Loudon D. Health of Gullah families in South Carolina with type 2 diabetes: diabetes self-management analysis from project SuGar. *Diabetes Educ* 2009; 35(1): 117-123.
54. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB, Jr., Ferrara A, Liu J et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med* 2001; 111(1): 1-9.
55. Karter AJ, Ferrara A, Darbinian JA, Ackerson LM, Selby JV. Self-monitoring of blood glucose: language and financial barriers in a managed care population with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(4): 477-483.
56. Katz G, Strain GW, Rodriguez M, Roman SH. Influence of an interdisciplinary diabetes specialist team on short-term outcomes of diabetes at a community health center. *Endocrine Practice* 1998; 4(1): 27-31.
57. Kazlauskaitė R, Soni S, Evans AT, Graham K, Fisher B. Accuracy of self-monitored blood glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(6): 385-392.
58. Kenealy T, Kyle C, Simmons D. Personal impact of type 2 diabetes decreased over 5 years: implications for motivating patients. *Prim Care Diabetes* 2008; 2(1): 17-23.
59. Kerksen A, Goudswaard AN, Quartel M, Zuithoff NP, Rutten GE. The feasibility of a self-management education program for patients with type 2 diabetes mellitus: do the perceptions of patients and educators match? *Prim Care Diabetes* 2009; 3(2): 79-83.
60. Kibriya MG, Ali L, Banik NG, Khan AK. Home monitoring of blood glucose (HMBG) in type-2 diabetes mellitus in a developing country. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 46(3): 253-257.
61. Klein CE, Oboler SK, Prochazka A, Oboler S, Frank M, Glugla M et al. Home blood glucose monitoring: effectiveness in a general population of patients who have non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gen Intern Med* 1993; 8(11): 597-601.
62. Klungel OH, Storimans MJ, Floor-Schreuderling A, Talsma H, Rutten GE, De Blaey CJ. Perceived diabetes status is independently associated with glucose monitoring behaviour among type 2 diabetes mellitus patients. *Prim Care Diabetes* 2008; 2(1): 25-30.

63. Knapp PE, Showers KM, Phipps JC, Speckman JL, Sternthal E, Freund KM et al. Self-monitoring of blood glucose with finger tip versus alternative site sampling: effect on glycemic control in insulin-using patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(4): 219-225.
64. Kohnert KD, Vogt L, Augstein P, Heinke P, Zander E, Peterson K et al. Relationships between glucose variability and conventional measures of glycemic control in continuously monitored patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2009; 41(2): 137-141.
65. Kovatchev BP, Cox DJ, Kumar A, Gonder-Frederick L, Clarke WL. Algorithmic evaluation of metabolic control and risk of severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes using self-monitoring blood glucose data. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5(5): 817-828.
66. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke W. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(11): 2433-2438.
67. Latalski M, Jaworska J, Dziemidok P. Frequency of self-monitoring in relation to metabolic control in patients with type I and type II diabetes treated at the diabetic clinic of the Institute of Agricultural Medicine in Lublin [Polnisch]. *Wiad Lek* 2002; 55(Suppl 1): 305-312.
68. Lawton J, Peel E, Douglas M, Parry O. 'Urine testing is a waste of time': newly diagnosed type 2 diabetes patients' perceptions of self-monitoring. *Diabet Med* 2004; 21(9): 1045-1048.
69. Lecomte P, Romon I, Fosse S, Simon D, Fagot-Campagna A. Self-monitoring of blood glucose in people with type 1 and type 2 diabetes living in France: the Entred study 2001. *Diabetes Metab* 2008; 34(3): 219-226.
70. Leese GP, Jung RT, Newton RW. Home glucose monitoring in patients aged over 40 years with diabetes mellitus. *Practical Diabetes* 1994; 11(1): 32-34.
71. Lerman-Garber I, Lopez-Ponce A, Murcio Flores RA, Brito-Cordova GX, Velasco-Perez ML, Villa AR et al. Comparing easy and accessible parameters of glycemic control in type 2 diabetes. *Rev Invest Clin* 2001; 53(6): 518-525.
72. Levine DA, Allison JJ, Cherrington A, Richman J, Scarinci IC, Houston TK. Disparities in self-monitoring of blood glucose among low-income ethnic minority populations with diabetes, United States. *Ethn Dis* 2009; 19(2): 97-103.
73. Li R, Zhang P, Narayan KMV. Self-monitoring of blood glucose before and after medicare expansion among Medicare beneficiaries with diabetes who do not use insulin. *Am J Public Health* 2008; 98(2): 358-364.
74. Liu Z, Fu C, Luan R, Zhan S. Impacts of self-management on glycaemic control among type 2 diabetic outpatients in urban China [Chinesisch]. *Wei Sheng Yan Jiu* 2009; 38(2): 196-199.
75. Llamas Urrutia C, Ares Carceller C, Hernandez Figols E. Self monitoring using a capillary glycemia measurement: diabetes mellitus, type 2 [Spanisch]. *Rev Enferm* 1996; 19(217): 17-20.

76. Llamas Urrutia C, Marti Jubilla R, Baltasar Massip E, Ares Carceller C, Garcia Espinosa R, Esteruelas Forcadás G. Optimizing the use of reagent strips by type 2 diabetics [Spanisch]. *Rev Enferm* 2002; 25(10): 14-18.
77. Makris K, Spanou L, Rambaouni-Antoneli A, Koniari K, Drakopoulos I, Rizos D et al. Relationship between mean blood glucose and glycated haemoglobin in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2008; 25(2): 174-178.
78. Malec K, Moleda P, Homa K, Stefanski A, Raczynski A, Majkowska L. Diabetes care and self-monitoring of type 2 diabetic patients in a rural district of West-Pomeranian Province. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118(1-2): 29-34.
79. Martin S, Heinemann L, Scherbaum WA, Kolb H. Reply to comment on „Martin S, Schneider B, Heinemann L et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study" (*Diabetologia* 2006; 49(2): 271-278). *Diabetologia* 2006; 49(7): 1704-1705.
80. Martin S, Kolb H, Schneider B, Heinemann L, Weber C, Kocher S et al. Myocardial infarction and stroke in early years after diagnosis of type 2 diabetes: risk factors and relation to self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(4): 234-241.
81. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006; 49(2): 271-278.
82. Mastura I, Mimi O, Piterman L, Teng CL, Wijesinha S. Self-monitoring of blood glucose among diabetes patients attending government health clinics. *Med J Malaysia* 2007; 62(2): 147-151.
83. McCall AL, Cox DJ, Brodows R, Crean J, Johns D, Kovatchev B. Reduced daily risk of glycemic variability: comparison of exenatide with insulin glargine. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(6): 339-344.
84. McClean MT, Andrews WJ, McElnay JC. Characteristics associated with neuropathy and/or retinopathy in a hospital outpatient diabetic clinic. *Pharm World Sci* 2005; 27(3): 154-158.
85. Meier JL, Swislocki ALM, Lopez JR, Noth RH, Bartlebaugh P, Siegel D. Reduction in self-monitoring of blood glucose in persons with type 2 diabetes results in cost savings and no change in glycemic control. *Am J Manag Care* 2002; 8(6): 557-565.
86. Meng TA, Devi PS, Tin AP, Lin AT, Kian TG. Impact of self-monitoring of blood glucose on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a quasi-experimental study. *Singapore Nursing Journal* 2003; 30(3): 41-48.
87. Meyer G, Mühlhauser I. Comment to „Martin S, Schneider B, Heinemann L et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study" (*Diabetologia* 2006 49(2):271-278). *Diabetologia* 2006; 49(7): 1702-1703.

88. Miles P, Everett J, Murphy J, Kerr D. Comparison of blood or urine testing by patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: patient survey after randomised crossover trial. *BMJ* 1997; 315(7104): 348-349.
89. Mitchell CG, Bowker SL, Majumdar SR, Toth EL, Johnson JA. Lack of correlation between patient-reported outcomes and glycemic control in type 2 diabetes not managed by insulin. *Canadian Journal of Diabetes* 2004; 28(4): 362-368.
90. Müller U, Hämmerlein A, Casper A, Schulz M. Evaluation der Durchführung von Glukose-Selbstkontrollen in Apotheken (EDGAR). *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2006; 15(4): 9-17.
91. Murata GH, Duckworth WC, Shah JH, Wendel CS, Mohler MJ, Hoffman RM. Blood glucose monitoring is associated with better glycemic control in type 2 diabetes: a database study. *J Gen Intern Med* 2009; 24(1): 48-52.
92. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31(8): 1473-1478.
93. Newman WP, Laqua D, Engelbrecht D. Impact of glucose self-monitoring on glycohemoglobin values in a veteran population. *Arch Intern Med* 1990; 150(1): 107-110.
94. Nicolucci A, Cavaliere D, Scorpiglione N, Carinci F, Capani F, Tognoni G et al. A comprehensive assessment of the avoidability of long-term complications of diabetes: a case-control study. *Diabetes Care* 1996; 19(9): 927-933.
95. Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, Lapolla A, Musacchio N, Leotta S et al. Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(1): 45-53.
96. Nijpels G, Serree MJ, Dekker JM, Heine RJ. Self-monitoring by patients with type-2 diabetes mellitus one year after initiation: user errors in a quarter of cases [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147(22): 1068-1070.
97. Nwasuruba C, Khan M, Egede LE. Racial/ethnic differences in multiple self-care behaviors in adults with diabetes. *J Gen Intern Med* 2007; 22(1): 115-120.
98. Ogawa Y, Minami M, Uchigata Y, Iwamoto Y. Questionnaire on self-monitoring of blood glucose and its relevance to blood glucose control [Japanisch]. *Journal of the Japan Diabetes Society* 2006; 49(10): 783-789.
99. Ohba K, Koibuchi H, Matsuura Y, Okazaki K, Ajiro Y, Satoh S et al. Morning blood glucose determination in the monitoring of metabolic control in type 2 elderly diabetic cases treated by oral hypoglycemic agents [Japanisch]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1999; 36(2): 122-127.
100. O'Kane MJ, Pickup J. Self-monitoring of blood glucose in diabetes: is it worth it? *Ann Clin Biochem*.

101. Oki JC, Flora DL, Isley WL. Frequency and impact of SMBG on glycemic control in patients with NIDDM in an urban teaching hospital clinic. *Diabetes Educ* 1997; 23(4): 419-424.
102. Oliveira G, Soriguer F, Ortega C, Villalba D, Mancha I, Garcia-Arnes J. Use of reagent materials for self-monitoring in the metropolitan area of Malaga (1994-1996) [Spanisch]. *Aten Primaria* 1998; 21(2): 75-80.
103. Özmen B, Boyvada S. Can self-monitoring blood glucose control decrease glycated hemoglobin levels in diabetes mellitus. *Endocrinologist* 2002; 12(4): 349-356.
104. Özmen B, Boyvada S. The relationship between self-monitoring of blood glucose control and glycosylated haemoglobin in patients with type 2 diabetes with and without diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 2003; 17(3): 128-134.
105. Parchman M, Kaissi AA. Are elements of the chronic care model associated with cardiovascular risk factor control in type 2 diabetes? *Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety* 2009; 35(3): 133-138.
106. Parchman ML, Arambula-Solomon TG, Noel PH, Larne AC, Pugh JA. Stage of change advancement for diabetes self-management behaviors and glucose control. *Diabetes Educ* 2003; 29(1): 128-134.
107. Park H, Hong Y, Lee H, Ha E, Sung Y. Individuals with type 2 diabetes and depressive symptoms exhibited lower adherence with self-care. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(9): 978-984.
108. Patrick AW, Gill GV, MacFarlane IA, Cullen A, Power E, Wallymahmed M. Home glucose monitoring in type 2 diabetes: is it a waste of time? *Diabet Med* 1994; 11(1): 62-65.
109. Peel E, Douglas M, Lawton J. Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: longitudinal qualitative study of patients' perspectives. *BMJ* 2007; 335(7618): 493.
110. Peel E, Parry O, Douglas M, Lawton J. Blood glucose self-monitoring in non-insulin-treated type 2 diabetes: a qualitative study of patients' perspectives. *Br J Gen Pract* 2004; 54(500): 183-188.
111. Peyrot M, Rubin RR. Modeling the effect of diabetes education on glycemic control. *Diabetes Educ* 1994; 20(2): 143-148.
112. Polonsky WH, Jelsovsky Z, Panzera S, Parkin CG, Wagner RS. Primary care physicians identify and act upon glycemic abnormalities found in structured, episodic blood glucose monitoring data from non-insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(5): 283-291.
113. Raine CH. Self-monitored blood glucose: a common pitfall. *Endocrine Practice* 2003; 9(2): 137-139.
114. Ratzmann KP, Schimke E. Inzidenz schwerer Hypoglykämien in Abhängigkeit von der Stoffwechselqualität und dem Patientenwissen. *Med Klin* 1995; 90(10): 557-561.

115. Relimpio F, Guerrero R, Martinez-Brocca MA. HbA1c levels are better predicted by prebreakfast than postbreakfast blood glucose self-analyses in type 2 diabetes. Influence of duration of diabetes and mode of treatment. *Acta Diabetol* 2007; 44(2): 55-59.
116. Rindone JP. Restricting home glucose-monitoring strips in patients taking oral antidiabetic agents. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55(23): 2509-2511.
117. Rindone JP, Austin M, Luchesi J. Effect of home blood glucose monitoring on the management of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus in the primary care setting. *Am J Manag Care* 1997; 3(9): 1335-1338.
118. Ruggiero L, Glasgow R, Dryfoos JM, Rossi JS, Prochaska JO, Orleans CT et al. Diabetes self-managemen: self-reported recommendations and patterns in a large population. *Diabetes Care* 1997; 20(4): 568-576.
119. Rutten G, Van Eijk J, De Nobel E, Beek M, Van der Velden H. Feasibility and effects of a diabetes type II protocol with blood glucose self-monitoring in general practice. *Fam Pract* 1990; 7(4): 273-278.
120. Sanyal C, Graham SD, Cooke C, Sketris I, Frail DM, Flowerdew G. The relationship between type of drug therapy and blood glucose self-monitoring test strips claimed by beneficiaries of the Seniors' Pharmacare Program in Nova Scotia, Canada. *BMC Health Serv Res* 2008; 8: 111.
121. Sarkar U, Fisher L, Schillinger D. Is self-efficacy associated with diabetes self-management across race/ethnicity and health literacy? *Diabetes Care* 2006; 29(4): 823-829.
122. Sarmiento Gallego M, Carrillo Ramirez L, Espana Lopez FM, Jarabo Lopez Y. Self-monitoring of glucaemia (SMG): a non-randomised study with control [Spanisch]. *Aten Primaria* 2007; 39(6): 326-327.
123. Scain SF, Friedman R, Gross JL. A structured educational program improves metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Educ* 2009; 35(4): 603-611.
124. Schneider B, Martin S, Heinemann L, Lodwig V, Kolb H. Interrelations between diabetes therapy, self-monitoring of blood glucose, blood glucose and non-fatal or fatal endpoints in patients with type 2 diabetes / results of a longitudinal cohort study (ROSSO 5). *Arzneimittelforschung* 2007; 57(12): 762-769.
125. Schutt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapp A, Grziwotz R et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114(7): 384-388.
126. Schwellnus MP, Patel DN, Nossel C, Dreyer M, Whitesman S, Derman EW. Healthy lifestyle interventions in general practice; part 4: lifestyle and diabetes mellitus. *South African Family Practice* 2009; 51(1): 19-25.

127. Secnik K, Yurgin N, Lage MJ. Patterns of blood glucose monitoring in relation to glycemic control among patients with type 2 diabetes in the UK. *J Diabetes Complications* 2007; 21(3): 181-186.
128. Secnik K, Yurgin N, Lage MJ, McDonald-Everett C. Patterns of blood glucose monitoring in relation to glycemic control among patients with type 2 diabetes in the UK. *J Diabetes Complications* 2007; 21(3): 181-186.
129. Selvais PL, Amoussou-Guenou KD, Hermans MP. Belonging to a diabetes patients' association is predictive of better metabolic control. *Diabetes Metab* 2008; 34(3): 279-282.
130. Sinorita H, Saadah, Jazakillah S. Effects of dietary pattern and education on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus at Dr. Sardjito Central General Hospital, Yogyakarta. *Acta medica Indonesiana* 2008; 40(2): 55-58.
131. Skelly AH, Arcury TA, Snively BM, Bell RA, Smith SL, Wetmore LK et al. Self-monitoring of blood glucose in a multiethnic population of rural older adults with diabetes. *Diabetes Educ* 2005; 31(1): 84-90.
132. SMBG International Working Group. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: an inter-country comparison. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82(3): e15-e18.
133. Soumerai SB, Mah C, Zhang F, Adams A, Barton M, Fajtova V et al. Effects of health maintenance organization coverage of self-monitoring devices on diabetes self-care and glycemic control. *Arch Intern Med* 2004; 164(6): 645-652.
134. Sprafka JM, Kurth D, Crozier M, Whipple D, Bishop D. Response of diabetic patients to a community-based education program. *Diabetes Educ* 1988; 14(2): 148-151.
135. Steinhardt MA, Mamerow MM, Brown SA, Jolly CA. A resilience intervention in African American adults with type 2 diabetes: a pilot study of efficacy. *Diabetes Educ* 2009; 35(2): 274-284.
136. Suzuki Y, Atsumi Y, Matusoka K. Alternative site testing increases compliance of SMBG (preliminary study of 3 years cohort trials). *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59(3): 233-234.
137. Tajima N, Yamada C, Asukata I, Yamamoto K, Hokari M, Sakai T. Pilots with non-insulin-dependent diabetes mellitus can self-monitor their blood glucose. *Aviat Space Environ Med* 1989; 60(5): 457-459.
138. Tan MY, Magarey J. Self-care practices of Malaysian adults with diabetes and sub-optimal glycaemic control. *Patient Educ Couns* 2008; 72(2): 252-267.
139. Tang TS, Brown MB, Funnell MM, Anderson RM. Social support, quality of life, and self-care behaviors among African Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2008; 34(2): 266-276.

140. Tengblad A, Grodzinsky E, Lindström K, Mölsted S, Borgquist L, Ostgren CJ. Self-monitoring of blood glucose and glycaemic control in type 2 diabetes. *Scand J Prim Health Care* 2007; 25(3): 140-146.
141. The SIWG. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: an inter-country comparison. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82(3): e15-e18.
142. Tildesley HD, Mair K, Sharpe J, Piaseczny M. Diabetes teaching: outcome analysis. *Patient Educ Couns* 1996; 29(1): 59-65.
143. Trinacty CM, Adams AS, Soumerai SB, Zhang F, Meigs JB, Piette JD et al. Racial differences in long-term self-monitoring practice among newly drug-treated diabetes patients in an HMO. *J Gen Intern Med* 2007; 22(11): 1506-1513.
144. Tulokas T. Relationship of self-monitoring of blood glucose and HbA1c in diabetic patients [Finnisch]. *Duodecim* 1995; 111(14): 1304-1309.
145. Tunis SL, Minshall ME. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: cost-effectiveness in the united states. *Am J Manag Care* 2008; 14(3): 131-140.
146. Vincze G, Barner JC, Lopez D. Factors associated with adherence to self-monitoring of blood glucose among persons with diabetes. *Diabetes Educ* 2004; 30(1): 112-125.
147. Von Goeler DS, Rosal MC, Ockene JK, Scavron J, De Torrijos F. Self-management of type 2 diabetes: a survey of low-income urban Puerto Ricans. *Diabetes Educ* 2003; 29(4): 663-672.
148. Wagner J, Malchoff C, Abbott G. Invasiveness as a barrier to self-monitoring of blood glucose in diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7(4): 612-619.
149. Weber C, Schneider B, Ludwig V, Holm MV, Neeser K. Cost impact of blood glucose self-monitoring on complications of type 2 diabetes: a Swiss perspective (ROSSO study no.11). *Swiss Med Wkly* 2007; 137(39-40): 545-550.
150. Weber KK, Lohmann T, Busch K, Donati-Hirsch I, Riel R. High frequency of unrecognized hypoglycaemias in patients with type 2 diabetes is discovered by continuous glucose monitoring. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115(8): 491-494.
151. Wen L, Parchman ML, Linn WD, Lee S. Association between self-monitoring of blood glucose and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61(22): 2401-2405.
152. Wieland LD, Vigil JM, Hoffman RM, Janis LW. Relationship between home glucose testing and hemoglobin Alc in type II diabetes patients. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54(9): 1062-1065.
153. Wilson W, Ary DV, Biglan A, Glasgow RE, Toobert DJ, Campbell DR. Psychosocial predictors of self-care behaviors (compliance) and glycemic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1986; 9(6): 614-622.

154. Xu Y, Toobert D, Savage C, Pan W, Whitmer K. Factors influencing diabetes self-management in Chinese people with type 2 diabetes. Res Nurs Health 2008; 31(6): 613-625.

Anhang C: Liste der gescreenten Sekundärpublikationen

1. Agency for Healthcare Research and Quality. Applicability of the evidence regarding intensive glycemic control and self-monitored blood glucose to medicare patients with type 2 diabetes: technology assessment [online]. 10.09.2007 [Zugriff: 17.04.2009]. URL: <http://www.cms.hhs.gov/determinationprocess/downloads/id40TA.pdf>.
2. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Self-monitoring in Type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 2000; 17(11): 755-761.
3. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4(12): i-iv, 1-93.
4. Faas A, Schellevis FG, Van Eijk JT. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in NIDDM subjects: a criteria-based literature review. *Diabetes Care* 1997; 20(9): 1482-1486.
5. Fan L, Sidani S. Effectiveness of diabetes self-management education intervention elements: a meta-analysis. *Canadian Journal of Diabetes* 2009; 33(1): 18-26.
6. Farmer AJ, Heneghan C, Barnett AH, Davidson MB, Guerci B, O'Kane M et al. Individual patient data meta-analysis of trials of self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes: protocol for a systematic review. *Prim Care Diabetes* 15.04.2009 [Epub ahead of print].
7. Heneghan C, Perera R, Ward AA, Fitzmaurice D, Meats E, Glasziou P. Assessing differential attrition in clinical trials: self-monitoring of oral anticoagulation and type II diabetes. *BMC Medical Research Methodology* 2007; 7: 18.
8. Holmes V, Griffiths P. Self-monitoring of glucose levels for people with type 2 diabetes. *Br J Community Nurs* 2002; 7(1): 41-46.
9. Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(4): 671-681.
10. McAndrew L, Schneider SH, Burns E, Leventhal H. Does patient blood glucose monitoring improve diabetes control? A systematic review of the literature. *Diabetes Educ* 2007; 33(6): 991-1011.
11. McGeoch G, Derry S, Moore RA. Self-monitoring of blood glucose in type-2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23(6): 423-440.
12. Poolsup N, Suksomboon N, Jiamsathit W. Systematic review of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(Suppl 1): S51-S66.
13. Sarol JN, Nicodemus NA, Tan KM, Grava MB. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004). *Curr Med Res Opin* 2005; 21(2): 173-184.

14. Song M, Lipman TH. Concept analysis: self-monitoring in type 2 diabetes mellitus. *Int J Nurs Stud* 2008; 45(11): 1700-1710.
15. Srinivasan B, Taub N, Khunti K, Davies M. Diabetes: glycaemic control in type 2 [online]. In: *BMJ Clinical Evidence*. 2008 [Zugriff: 30.09.2009]. URL: <http://clinicalevidence.bmj.com>.
16. St John A, Davis WA, Price CP, Davis TM. The value of self-monitoring of blood glucose: a review of recent evidence. *J Diabetes Complications* 19.02.2009 [Epub ahead of print].
17. Towfigh A, Romanova M, Weinreb JE, Munjas B, Suttorp MJ, Zhou A et al. Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis. *Am J Manag Care* 2008; 14(7): 468-475.
18. Wagner G. Das Blutglukose Selfmonitoring bei Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 2: eine Literaturübersicht. *Z Allgemeinmed* 2004; 80(5): 201-203.
19. Wagner G. Uringlukose-Selbstmonitoring: eine ausreichende Methode der Glukosekontrolle? Eine Literaturübersicht. *Z Allgemeinmed* 2005; 81(4): 137-139.
20. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005; 28(6): 1510-1517.
21. Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WAB et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD005060.

Anhang D: Autorenanfragen

Tabelle 31: Übersicht über Autorenanfragen – Anfrage zu Studien, die als Vollpublikationen vorlagen

| Studie / Publikation | Kontaktierter Autor | Inhalt der Anfrage | Antwort |
|----------------------|---------------------|--|--|
| Allen 1990 | Feussner | Generelle Anfrage zur Bereitschaft, weitere Daten zu übermitteln | Zusage, weitere Informationen auf Anfrage zu übermitteln |
| | | Anfrage nach Studienbericht | Information, dass keine Daten außer den publizierten vorliegen |
| ASIA | Guerci | Generelle Anfrage zur Bereitschaft, weitere Daten zu übermitteln | Es wurde keine Antwort übermittelt |
| Davidson 2005 | Davidson | Generelle Anfrage zur Bereitschaft, weitere Daten zu übermitteln | Zusage, weitere Informationen auf Anfrage zu übermitteln |
| | | Anfrage nach Studienbericht und weiteren unpublizierten Endpunkten | Hinweis, dass der HbA1c-Wert der einzige untersuchte Endpunkt in dieser Studie war und keine weiteren erhoben wurden |
| DIGEM | Farmer | Generelle Anfrage zur Bereitschaft, weitere Daten zu übermitteln | Verweis auf Onlinepublikation des Studienberichts http://www.hta.ac.uk/project/1330.asp und darauf, dass keine weiteren Daten zur Verfügung gestellt werden können |
| | French | Generelle Anfrage zur Bereitschaft, weitere Daten zu übermitteln | Es wurde keine Antwort übermittelt |
| | Simon | Generelle Anfrage zur Bereitschaft, weitere Daten zu übermitteln | Verweis auf Studienleiter Dr. Andrew Farmer |

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): Übersicht über Autorenanfragen – Anfrage zu Studien, die als Vollpublikationen vorlagen

| Studie / Publikation | Kontakterter Autor | Inhalt der Anfrage | Antwort |
|----------------------|--------------------|---|--|
| DINAMIC1 | Barnett | Generelle Anfrage zur Bereitschaft, weitere Daten zu übermitteln | Zusage, weitere Informationen auf Anfrage zu übermitteln |
| | | Anfrage nach Studienbericht | Erfragter Studienbericht wurde von den Autoren übermittelt |
| | | Frage zum Studienprotokoll: Durch wen wurde die Anpassung der Studienmedikation vorgenommen – Arzt oder Patient? | Die Autoren antworteten, dass eine Anpassung der Studienmedikation nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt erfolgen konnte; keine eigenständige Anpassung der Studienmedikation allein durch den Patienten. |
| ESMON O’Kane 2008 | O’Kane | Generelle Anfrage zur Bereitschaft, weitere Daten zu übermitteln | Zusage, weitere Informationen auf Anfrage zu übermitteln |
| | | Anfrage nach Studienbericht | Es wurde keine Antwort bezüglich des Studienberichts übermittelt |
| Gallichan 1994 | Gallichan | Generelle Anfrage zur Bereitschaft, weitere Daten zu übermitteln | Es wurde keine Antwort übermittelt |
| Oria-Pino 2006 | Oria-Pino | Generelle Anfrage zur Bereitschaft, weitere Daten zu übermitteln | Es wurde keine Antwort übermittelt |
| Scherbaum 2008 | Scherbaum | Generelle Anfrage zur Bereitschaft, weitere Daten zu übermitteln | Es wurde keine Antwort übermittelt |
| SMBG | Schwedes, Siebolds | Generelle Anfrage zur Bereitschaft, weitere Daten zu übermitteln | Zusage, weitere Informationen auf Anfrage zu übermitteln |
| | Schwedes, Siebolds | Anfrage nach Studienbericht | Es wurde keine Antwort bezüglich des Studienberichts übermittelt |
| Wing 1986 | Wing | Generelle Anfrage zur Bereitschaft, weitere Daten zu übermitteln | Es ist dem Autor nicht möglich, weitere Daten zur Verfügung zu stellen |

Anhang E: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 02/2005 (8 Fragen) bzw. des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 03/2009 (6 Fragen). Das aktuelle Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in den jeweiligen Versionen der Formblätter aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige, Berichterstellung

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Müller, Ulrich A., Prof. Dr. | nein | ja | ja | ja | nein | nein |

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Kloos, Christof, Dr. | nein | nein | ja | nein | nein | nein | ja | nein |

Externer Reviewer

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Nauck, Michael A., Prof. Dr. | nein | ja | ja | ja | ja | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 03/2009) wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter¹ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

¹ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 02/2005) wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma³ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut⁴ finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt⁵ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und/oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁶

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind, innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

³ Mit solchen „Personen, Institutionen oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten.

⁴ Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und / oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

⁵ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁶ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?