

Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2

Berichtsplan

Auftrag A05-08
Version 2.0
Stand: 29.01.2009

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.: +49 (0) 221/35685-0

Fax: +49 (0) 221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Schlagwörter: Blutzuckerselbstmessung, Urinzuckerselbstmessung, Diabetes mellitus Typ 2

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
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 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans	5
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
4.3 Informationsbewertung	10
4.3.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	10
4.4 Informationssynthese und -analyse	11
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	12
4.4.2 Meta-Analysen	12
4.4.3 Sensitivitätsanalysen	13
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	13
4.5 Ergänzende Darstellung von epidemiologischen Studien.....	14
5 Literaturverzeichnis.....	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
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, 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, sind in diesem 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 zwei Formen des Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) unterschieden. Diabetes mellitus Typ 1 ist durch eine Zerstörung der Betazellen in den Langerhansinseln des Pankreas und 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 zwei Verfahren etabliert: 1. die Messung des Urinzuckers und 2. die Messung des Blutzuckers.

Die Messung des Urinzuckers durch die Patienten selbst erfolgt durch Eintauchen des Teststreifens in den Urin. Für die Bestimmung werden 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, visuell oder automatisiert mittels Blutzucker-Messgerät durch Bestimmung der Glukosedehydrogenase, Hexokinase / Glukose-6P-Dehydrogenase-(GOD-PAP)-Aktivität. Sie erfordert im Rahmen der Selbstmessung gewisse Fertigkeiten in der Handhabung von Blutzuckerteststreifen und Messgeräten, die in speziellen Schulungen vermittelt werden.

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]. Durch diese komplexe Intervention können bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2, die mit Insulin behandelt werden, Hypoglykämien, Ketoazidosen und Krankenhaustage reduziert werden [3].

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, die Insulintherapie allein oder in Form einer Kombinationstherapie als Behandlungsprinzipien etabliert [4]. Diese Therapieziele und -konzepte müssen individuell 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. 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 [5-7].

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 Tabletten therapie die Möglichkeit besitzen, unmittelbar auf ihren Blutzuckerspiegel Einfluss zu nehmen,

- welche Form der Selbstkontrolle – Blut- oder Urinzuckerselbstmessung – unter welchen therapeutischen Bedingungen am besten geeignet ist, die individuell definierten Therapieziele zu erreichen [8],
- ob die Selbstkontrolle zur Risikoabschätzung von Hypoglykämien unter der Therapie mit Lebensstilmodifikation und / oder oralen Antidiabetika geeignet ist und
- ob eine Selbstkontrolle durch Urin- oder Blutzuckermessung als motivierendes Element zum Therapieerfolg (zum Beispiel über eine höhere Therapieadhärenz) beiträgt oder ganz im Gegensatz hierzu von den Betroffenen als belastend erlebt wird [9-11]?

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 die Frequenz der Selbstkontrolle als mögliche Einflussgrößen für Verhaltensänderungen und damit den Erfolg der Behandlung [12-15].

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 Blutzuckerselbstmessung als integralen Bestandteil jeder Blutzucker senkenden Therapiestrategie, im Vergleich zu einer Strategie ohne Blutzuckerselbstmessung,
- die Nutzenbewertung der Urinzuckerselbstmessung als integralen Bestandteil jeder Blutzucker senkenden Therapiestrategie, im Vergleich zu einer Strategie ohne Urinzuckerselbstmessung,
- die Nutzenbewertung der Urinzuckerselbstmessung als integralen Bestandteil jeder Blutzucker senkenden Therapiestrategie, im Vergleich zur Blutzuckerselbstmessung als integralen 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 sollen die Ergebnisse epidemiologischer Studien zur Assoziation einer langfristigen Zuckerselbstmessung mit Morbidität und Mortalität beschreibend dargestellt werden.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit dem Schreiben vom 22.02.2005 das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt. Die Auftragskonkretisierung ist mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.02.2005 erfolgt. 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 ist 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. 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. Die vorliegende Version 2.0 des Berichtsplans ist die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung aktuelle Version. Sie beinhaltet auch die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung offener Punkte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der Anhörung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Durch das Stellungnahmeverfahren zur Version 1.1 des Berichtsplans haben sich folgende Änderungen am Berichtsplan ergeben:

- Präzisierung der Formulierungen zum Einschluss der Studienpopulation: „Einschluss von Diabetes-mellitus-Typ-2-Patienten, die bei Studienbeginn nicht mit Insulin therapiert wurden. Darüber hinaus werden auch Studien berücksichtigt, die neben der interessierenden Population andere Patienten einschließen, sofern eine Subgruppenauswertung für die interessierende Population vorliegt oder die interessierende

Population den weitaus überwiegenden Anteil ($\geq 80\%$) der eingeschlossenen Patienten ausmacht.“ (Abschnitt 4.1.1)

- Berücksichtigung von Studien zu „Frequenz“ und „Messzeitpunkt“ der Zuckerselbstmessung bei der Bewertung (Abschnitte 4.1.2, 4.1.6 und 4.4.4)
- Änderung der Zielgröße „Erreichen des individuell vereinbarten Therapieziels“. Ersetzen durch die Zielgröße „Hypoglykämien“. Darüber hinaus werden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die Blutzucker senkende Therapie und Änderung der Blutzucker senkenden, medikamentösen Therapie in Studienverlauf dargestellt (Abschnitt 4.1.3)
- Änderung und Ergänzung des Titels zum Abschnitt 4.4.4 in „Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren“
- Präzisierung der Formulierungen zum Umgang mit epidemiologischen Studien zur Thematik. Darstellung des Umgangs in den Zielen der Untersuchung (Abschnitt 2). Des Weiteren wurde zum besseren Verständnis ein neuer Abschnitt (4.5) in diesen Berichtsplan eingefügt.

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 werden. Weitere Einzelheiten zu epidemiologischen Studien, die für die Untersuchung der Assoziation der langfristigen Zuckerselbstmessung mit Morbidität und Mortalität herangezogen werden, sind in Abschnitt 4.5 erläutert.

4.1.1 Population

Eingeschlossen werden Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, definiert gemäß den jeweiligen Studienangaben, beispielsweise nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [16], die zu Studienbeginn nicht mit Insulin therapiert werden.

In diese Bewertung werden keine Studien eingeschlossen, die Patientinnen mit Gestationsdiabetes untersuchen, da die Definition des Gestationsdiabetes sowohl Erstmanifestationen 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 untersuchen, werden dennoch in die Nutzenbewertung eingeschlossen, sofern eine Subgruppenauswertung für die interessierende Population vorliegt oder die interessierende Population den weitaus überwiegenden Anteil ($\geq 80\%$) der eingeschlossenen Patienten ausmacht.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfende Intervention stellt 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 gilt jegliche Blutzucker senkende Therapiestrategie, die jedoch die Selbstmessung nicht einschließt. Ebenfalls eingeschlossen werden direkte Vergleichsstudien zwischen Blutzuckerselbstmessung und Urinzuckerselbstmessung. Zur Klärung, ob Messfrequenz oder -zeitpunkt der Selbstmessung effektmodifizierend wirken, werden auch Studien eingeschlossen, die nur eine Methode der Zuckerselbstmessung verwenden, jedoch darauf ausgerichtet sind, die Auswirkungen einer unterschiedlichen Messfrequenz oder eines unterschiedlichen Messzeitpunkts zu untersuchen.

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

4.1.3 Zielgrößen

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

- Hypoglykämien (schwere sowie nicht schwere)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Hyperglykämie-bedingte Symptomatik
- Gesamtmortalität
- kardiale Morbidität und Mortalität
- zerebrale Morbidität und Mortalität
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)
- terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)
- stationäre Behandlung jeglicher Ursache
- hyperosmolares bzw. ketoazidotisches Koma

Darüber hinaus werden 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 [17].

Für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Darüber hinaus ergaben sich aus der Vorabrecherche keine Hinweise dafür, 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

werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

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

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keine der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht mit Insulin behandelt werden [wie unter Punkt 4.1.1 definiert]
E2	Prüfintervention mit Blutzucker- oder Urinzuckerselbstmessung oder beidem [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 lassen
E5	Randomisierte kontrollierte Studien
E6	Behandlungsdauer \geq 24 Wochen

Ausschlusskriterien	
A1	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt 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 [18] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.2 Informationsbeschaffung

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

Zur Suche nach relevanten Studien bzw. Daten werden folgende Quellen herangezogen.

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none">▪ CENTRAL (Cochrane Library)▪ EMBASE▪ MEDLINE▪ CINAHL
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none">▪ Suche in relevanten systematischen Übersichten und HTA-Berichten; Identifikation dieser Sekundärpublikationen in MEDLINE, EMBASE, CDSR, DARE, HTA-Datenbank▪ Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern▪ Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, beispielsweise zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

4.3 Informationsbewertung

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

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

4.3.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt, bewertet.

Dazu werden 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
- Ergebnismgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

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

Das Verzerrungspotenzial wird mit „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn davon ausgegangen werden kann, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt sind. Bei einem hohen Verzerrungspotenzial ist eine mögliche relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen. Unter einer relevanten Verzerrung ist hier zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

4.4 Informationssynthese und -analyse

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

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die Ergebnisse auf weniger als 70 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten basieren, beziehungsweise wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % ist. Dieses Vorgehen wird auch angewendet, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 % ist. Die Festlegung auf 30 % ist zwar willkürlich, kann aber als vergleichsweise liberal angesehen werden. Schulz et al. beispielsweise betrachten bereits Ausfallraten größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig [19].

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung vergleichbar sind, erfolgen quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen (ITT), so wie sie in den Publikationen beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [20]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung aus den Publikationen nicht entnehmbar sind, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

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

Mittels Forest-Plots werden die Effektschätzer und Konfidenzintervalle der Studien zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 [21] und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [22]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Ansonsten werden die Ergebnisse zum einen nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt, zum anderen hinsichtlich potenziell Heterogenität erzeugender Faktoren untersucht. Dazu zählen 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 sind Sensitivitätsanalysen zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ wird hierfür verwendet. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen wird die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur „ein Hinweis auf“ anstelle eines „Belegs für“ einen Zusatznutzen attestiert wird.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten aus den verfügbaren Informationen Hinweise auf weitere, mögliche Effektmodifikatoren vorliegen, werden diese ebenfalls betrachtet.

Werden im Rahmen dieser Untersuchung mögliche Effektmodifikatoren identifiziert, erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen.

Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

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. Es ist geplant, auch die Ergebnisse solcher Assoziationsstudien zur Thematik zu berichten. Berücksichtigt werden dabei Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 1 Jahr, in denen primär die Assoziation zwischen Zuckerselbstmessung und Morbidität / Mortalität untersucht wurde. Die Studien werden durch eine entsprechende Suchstrategie im Rahmen der unter 4.2 beschriebenen Literaturrecherche identifiziert.

5 Literaturverzeichnis

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. Schiel R, Müller UA. Intensive or conventional insulin therapy in type 2 diabetic patients? A population-based study on metabolic control and quality of life (The JEVIN-trial). Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107(8): 506-511.
5. 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.
6. Rindone JP. Restricting home glucose-monitoring strips in patients taking oral antidiabetic agents. Am J Health Syst Pharm 1998; 55(23): 2509-2511.
7. Grimaldi A, Sachon C. Autosurveillance glycémique au cours du diabète de type 2: pour qui et pour quoi faire? Quelles preuves? Diabetes Metab 2003; 29(2 Pt 2): 42-46.
8. Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. All Wales Research into Elderly (AWARE) Study. Diabetes Res Clin Pract 2000; 50(3): 203-212.
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. Diab Stoffw 2003; 12: 95-104.
12. 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.

13. 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. SID-AMD Italian Study Group for the Implementation of the St. Vincent Declaration. *Diabetes Care* 1996; 19(9): 927-933.
14. 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.
15. 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.
16. 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. Genf: WHO; 1999. URL: http://www.diabetes.com.au/pdf/who_report.pdf.
17. Kunz R, Vist G, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): MR000012.
18. 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.
19. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
20. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
21. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
22. Jackson D. The power of the standard test for the presence of heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med* 2006; 25(15): 2688-2699.