

Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag A05-08
Version 1.0
Stand: 16.06.2009

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

Telefon: +49 (0) 221-35685-0

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

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

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. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung der Selbstmessung von Urin- oder Blutzucker bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht mit Insulin therapiert werden. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Kurzfassung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung 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.

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. 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 Nutzenbewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL durchgeführt. Erfasst wurde der Zeitraum bis Februar 2009. Zusätzlich wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) 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 11 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). 3 weitere Studien wurden aufgrund fehlender relevanter Zielgrößen nicht in die Bewertung eingeschlossen (Allen 1990, Davidson 2005, Gallichan 1994). Die Studie Scherbaum 2008 verglich verschiedene Intensitäten der Blutzuckerselbstmessung (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: [0,34; 0,12]). 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, systematisches Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Impressum.....	i
Kurzfassung	iv
Inhaltsverzeichnis.....	ix
Tabellenverzeichnis	xii
Abbildungsverzeichnis	xiv
Abkürzungsverzeichnis.....	xv
1 Hintergrund	1
1.1 Diabetes mellitus.....	1
1.2 Zuckerselbstmessung	1
2 Ziele der Untersuchung	4
3 Projektablauf	5
4 Methoden.....	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	6
4.1.3 Zielgrößen	7
4.1.4 Studientypen.....	7
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	8
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien	8
4.2 Informationsbeschaffung.....	9
4.2.1 Literaturrecherche	9
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	10
4.2.3 Identifizierung von relevanten Studien	10
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	11
4.2.5 Informationen aus den Anhörungsverfahren.....	11
4.3 Informationsbewertung	11
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	13
4.4.3	Sensitivitätsanalysen	14
4.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	14
4.5	Ergänzende Darstellung von epidemiologischen Studien.....	15
4.6	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	15
5	Ergebnisse	16
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	16
5.1.1	Literaturrecherche	16
5.1.2	Studienregister.....	18
5.1.3	Anfrage an Autoren.....	19
5.1.4	Resultierender Studienpool	19
5.1.5	Studien, die aufgrund fehlender Zielgrößen nicht in die Bewertung eingingen	20
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien (BGSM)...	21
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	21
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität	29
5.2.3	Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene	29
5.2.4	Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene	31
5.3	Ergebnisse zu den Zielgrößen (BGSM).....	32
5.3.1	Hypoglykämien, HbA1c-Wert und Änderung der medikamentösen Therapie.....	32
5.3.1.1	Hypoglykämien.....	33
5.3.1.2	HbA1c-Wert	36
5.3.1.3	Änderung der Medikation.....	40
5.3.1.4	Gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien, des HbA1c-Werts und der Änderung der medikamentösen Therapie.....	42
5.3.2	Sonstige unerwünschte Ereignisse	42
5.3.2.1	Änderung des Körpergewichts	44
5.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit	48
5.3.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	48
5.3.3.2	Therapiezufriedenheit	57
5.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	62
5.4	Studien zur UGSM.....	63
5.5	Ergänzende Darstellung von epidemiologischen Studien.....	64

5.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	67
6	Diskussion	72
6.1	Relevante Studien.....	72
6.1.1	Ergebnisse der Bewertung und Vergleich mit anderen systematischen Übersichten.....	72
6.1.2	Studien zur Thematik	75
6.2	Bedarf an zusätzlichen Daten.....	76
7	Fazit	77
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	78
9	Literatur.....	80
Anhang A: Suchstrategien.....		85
Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen.....		92
Anhang C: Liste der gescreenten Sekundärpublikationen		105
Anhang D: Autorenanfragen.....		107
Anhang E: Effekt der BGSM auf die Änderung des HbA1c-Werts unter Einbeziehung der Studie Davidson 2005		109

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Potenziell relevante Studien aus Studienregisterrecherche.....	19
Tabelle 2: Studienpool	20
Tabelle 3: Behandlungsregimes der eingeschlossenen Studien	22
Tabelle 4: Vergleich der Studienprotokolle zum Selbstmanagement	25
Tabelle 5: Studienübersicht Setting, Studienpopulation	26
Tabelle 6: Übersicht über wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	28
Tabelle 7: Studien- und Publikationsqualität	30
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	31
Tabelle 9: In den Studien erhobene bewertungsrelevante Endpunkte	32
Tabelle 10: Definition des Ereignisses „schwere Hypoglykämie“ in den einzelnen Studien.....	34
Tabelle 11: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien	35
Tabelle 12: Rate schwerer Hypoglykämien	36
Tabelle 13: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum HbA1c.....	37
Tabelle 14: Veränderung des HbA1c-Werts im Studienverlauf	38
Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Änderung der Medikation.....	40
Tabelle 16: Änderung der Medikation	41
Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu sonstigen unerwünschten Ereignissen	43
Tabelle 18: Sonstige unerwünschte Ereignisse	44
Tabelle 19: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichts.....	45
Tabelle 20: Veränderung des Körpergewichts im Studienverlauf	47
Tabelle 21: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	49
Tabelle 22: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	52

Tabelle 23: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	53
Tabelle 24: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	55
Tabelle 25: Allgemeine Beschreibung des in den Studien verwendeten Instruments zur Erfassung der Therapiezufriedenheit.....	57
Tabelle 26: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der Therapiezufriedenheit	58
Tabelle 27: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit.....	59
Tabelle 28: Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit.....	61
Tabelle 29: Relevante epidemiologische Studien	64
Tabelle 30: Landkarte der Beleglage	68
Tabelle 31: Übersicht über Autorenanfragen – Anfrage zu Studien, die als Vollpublikationen vorlagen	107

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening	17
Abbildung 2: Zusammenfassende Darstellung von bibliografischer Literaturrecherche und Literaturscreening	18
Abbildung 3: Meta-Analyse zum HbA1c-Wert (alle Studien).....	39
Abbildung 4: Meta-Analyse zum HbA1c-Wert (nur ASIA, DIGEM und DINAMIC1)	39
Abbildung 5: Meta-Analyse zum Körpergewicht	46
Abbildung 6: Meta-Analyse zum HbA1c-Wert (zusätzliche Berücksichtigung der Studie Davidson 2005)	109

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
z. T.	zum Teil

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

3 Projektablauf

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. 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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können (Anhörung). Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

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

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) [17], 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 [18].

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 [19] 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 2 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 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:

- 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.

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
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte 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 [20]. 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 [21] und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [22]. 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 eingestufte Effekt 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

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).

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 2 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 925 Duplikaten insgesamt 1840 Treffer. Von diesen wurden im ersten Selektionsschritt 1515 Zitate von beiden Reviewern übereinstimmend als sicher nicht themenrelevant eingestuft. Von den verbliebenen 325 Zitaten wurden 135 zwar als themenrelevant eingestuft, waren aber nicht relevant für die Bewertung. Zu den verbleibenden 190 Zitaten wurden die Volltexte beschafft. Hierbei wurden 15 Vollpublikationen zu 11 potenziell relevanten Studien und 17 relevante Sekundärpublikationen identifiziert. Von den übrigen 158 Zitaten waren 136 nicht themenrelevant und weitere 22 nicht relevant für die Bewertung.

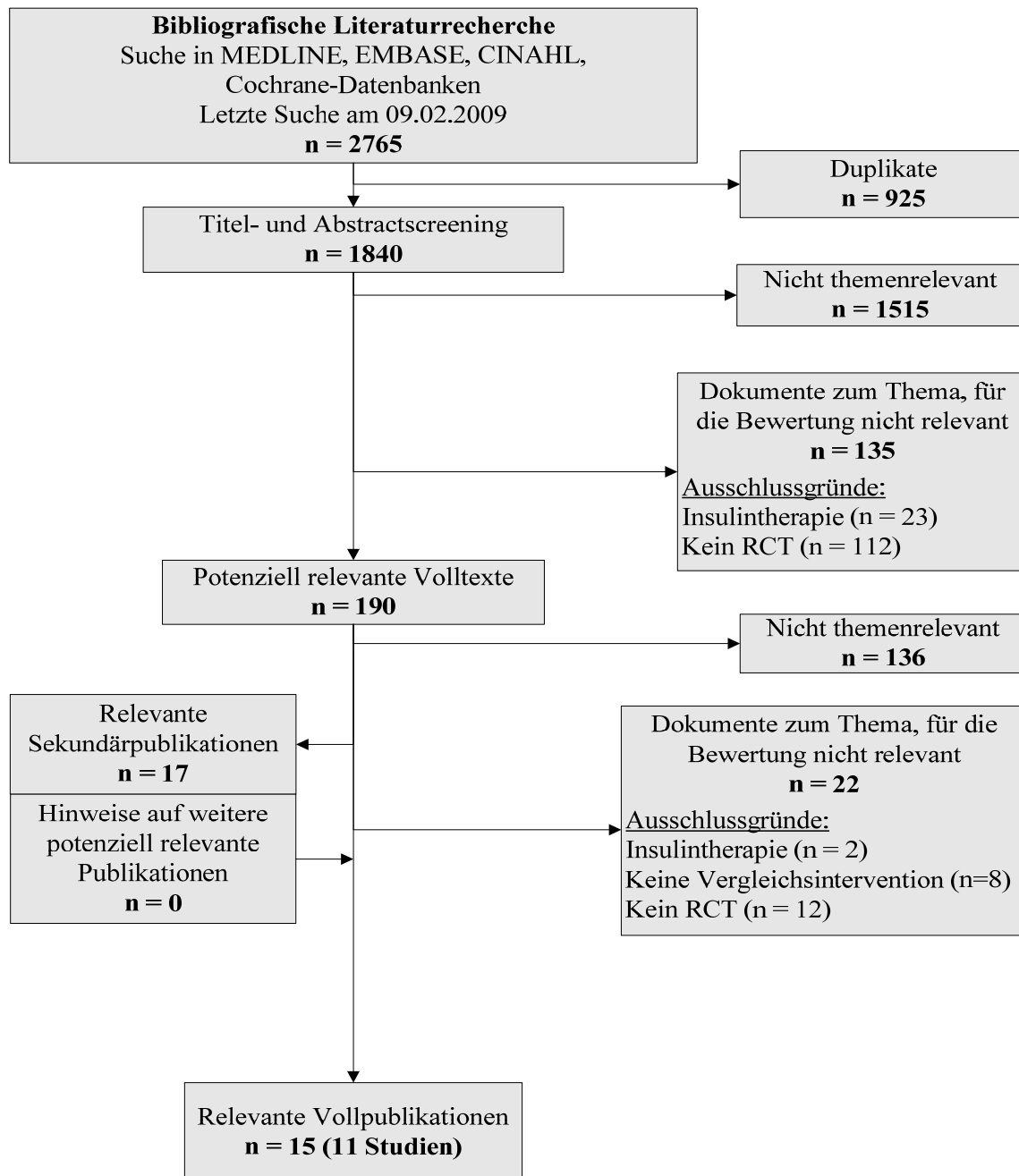


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening

Abbildung 2 zeigt die Zusammenfassung des Selektionsprozesses. Von den 1840 Treffern (ohne Duplikate) waren 172 (9,3 %) Dokumente zum Thema (Publikationen von Originalstudien mit Zuckerselbstmessung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2), 1651

(89,7 %) Treffer waren nicht themenrelevant und 17 Treffer (0,9 %) waren Sekundärpublikationen zum Thema, aus deren Sichtung sich keine Hinweise auf weitere relevante Studien ergaben. Von den 172 Dokumenten zum Thema waren 157 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 157 Publikationen finden sich mit der Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Es verblieben 15 potenziell relevante Publikationen zu 11 Studien.

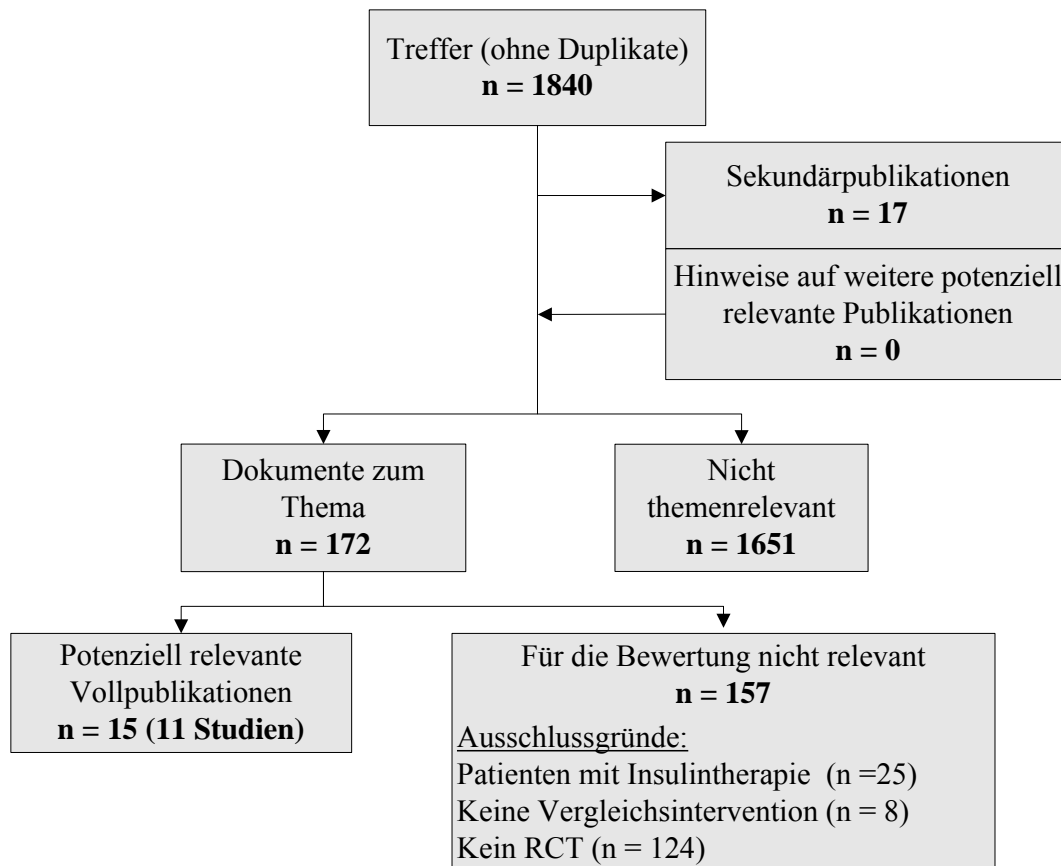


Abbildung 2: Zusammenfassende Darstellung von bibliografischer Literaturrecherche und Literaturscreening

5.1.2 Studienregister

In Studienregistern fanden sich 4 potenziell relevante Studien, diese sind in Tabelle 1 dargestellt. Zu 3 dieser Studien lagen bereits durch die Literaturrecherche identifizierte Vollpublikationen vor. Zu 1 Studie konnte keine Vollpublikation identifiziert werden. 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.

Tabelle 1: Potenziell relevante Studien aus Studienregisterrecherche

Studienregister ID	Studienregister	Publikationsstatus
ISRCTN84568563	Nederlands trial register	Studienabschluss voraussichtlich erst Mitte 2009
ISRCTN49814766	Current Controlled Trials	ESMON study [12]
ISRCTN47464659	Current Controlled Trials	DIGEM study [23]
ISRCTN79164268	Current Controlled Trials	Scherbaum et al. 2008 [24]

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 [25]. 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.

5 Autoren waren zunächst bereit, weitere Informationen zu ihren Studien zu geben; diese Autoren wurden im Anschluss um die Übermittlung des Studienberichtes gebeten. 2 Autoren (Feussner [Allen 1990] und Davidson) antworteten, 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.

5.1.4 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 [26]	Nein	Ja
DIGEM	Farmer 2005 [27]	Nein	Ja
	Farmer 2007 [23]		
	Farmer 2009 [25] ^a		
	French 2008 [28]		
	Simon 2008 [29]		
DINAMIC1	Barnett 2008 [30]	Ja	Ja
ESMON	O’Kane 2008 [12]	Nein	Ja
Scherbaum 2008	Scherbaum 2008 [24]	Nein	Ja ^b
SMBG	Schwedes 2002 [31]	Nein	Ja
	Siebolds 2006 [32]		
Potenziell relevante Studien			
Allen 1990	Allen 1990 [33]	Nein	Nein ^c
Davidson 2005	Davidson 2005 [34]	Nein	Nein ^c
Gallichan 1994	Gallichan 1994 [35]	Nein	Nein ^c
Oria-Pino 2006	Oria-Pino 2006 [36]	Nein	Nein ^d
Wing 1986	Wing 1986 [37]	Nein	Nein ^d
<p>a: Diese Publikation wurde von den Autoren genannt und in den Bericht aufgenommen.</p> <p>b: 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>c: Diese Studien berichteten keine für diese Bewertung relevanten Zielgrößen.</p> <p>d: 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>			

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

Von den 9 als potenziell relevant für die Bewertung erachteten Studien wurden 3 Studien aufgrund fehlender relevanter Zielgrößen (4.1.3) nicht in die Bewertung eingeschlossen (Tabelle 2). 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. Eine der 3 Studien untersuchte die BGSM im Vergleich zu einer Intervention ohne BGSM. Diese wird im Folgenden dargestellt. Die Studien zur UGSM werden in einem separaten Unterkapitel (5.4) dargestellt.

Davidson 2005

Die Studie Davidson 2005 [34] war eine randomisierte Studie, die den Effekt einer BGSM gegenüber Kontrollen, die keine Selbstmessung durchführten, evaluiert. In diese Studie mit einer Laufzeit von 6 Monaten wurden 89 Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die nicht mit Insulin behandelt wurden, eingeschlossen. In die BGSM-Gruppe wurden 43 Patienten (männl.: 21 %; Alter: $50,9 \pm 11,0$ Jahre) und in die Kontrollgruppe 45 Patienten (männl.: 33 %; Alter: $49,8 \pm 11,2$ Jahre) eingeschlossen. Beide Gruppen zeigten hinsichtlich der Basischarakteristika keine relevanten Unterschiede. Die BGSM-Gruppe führte 12 Messungen, verteilt auf 6 Tage pro Woche (vor und nach den Mahlzeiten, jeweils 2-mal bei Frühstück, Mittag- und Abendessen), durch. Als Endpunkte wurden Gewicht, BMI, Änderung der Medikation und des HbA1c-Werts erhoben. Die Daten wurden nach ITT analysiert. Die Autoren stellten für keinen der untersuchten Endpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen BGSM- und Kontrollgruppe fest und kommen zu dem Schluss, dass die BGSM nicht zu einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle beiträgt.

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 5 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. Das Selbstmanagement schloss dabei in der Regel die Medikationsanpassung nicht ein, außer in der Studie SMBG.

Die DIGEM-Studie war die einzige mit einem dreiarmigen Studiendesign. Verglichen wurden die BGSM inklusive Selbstmanagement durch den Patienten, die BGSM ohne Selbstmanagement sowie eine Behandlung ohne BGSM. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass gerade bei Studien, die bei allen zu vergleichenden Interventionen eine ausführliche Patientenschulung durchführten (z. B. SMBG [31]), 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 ▪ 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
	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. 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 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 ^e 64 ^e	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: Gruppeneinteilung 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 [38]	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 Alphaglucoosidase-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: Studien- und Publikationsqualität

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

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 [39]. 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 [40]). 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.

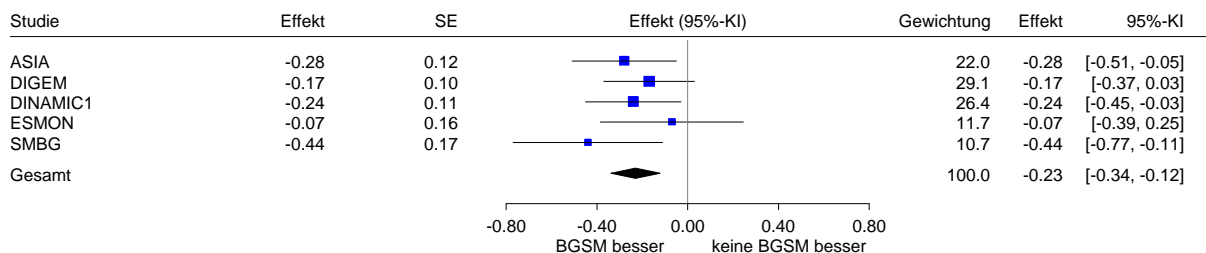
Tabelle 14: Veränderung des HbA1c-Werts im Studienverlauf

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 bestätigte, 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 % [41], sodass davon ausgegangen werden konnte, dass der beobachtete Unterschied 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, $p<0.001$, $\tau=0$

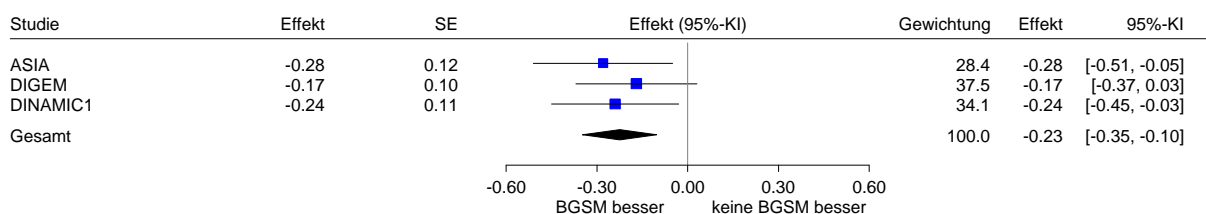
Abbildung 3: Meta-Analyse zum HbA1c-Wert (alle Studien)

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 (ASIA, DIGEM, DINAMIC1) auch schwere Hypoglykämien als Endpunkt erhoben haben, wurde zusätzlich für die spätere gemeinsame Betrachtung eine separate Meta-Analyse für diese Studien durchgeführt. Auch hier bestätigte sich, dass in der BGSM-Gruppe die Senkung des HbA1c-Werts stärker als in der Kontrollgruppe ausfiel (Abbildung 4). Allerdings konnte auch hier bei Berücksichtigung der üblichen Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 % [41] davon ausgegangen werden, dass der beobachtete Unterschied nicht relevant war.

BGSM vs. keine BGSM

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



Heterogenität: $Q=0.53$, $df=2$, $p=0.767$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-3.60, $p<0.001$, $\tau=0$

Abbildung 4: Meta-Analyse zum HbA1c-Wert (nur ASIA, DIGEM und DINAMIC1)

Effekte bezogen auf die Veränderung zu Baseline. SE aus Konfidenzintervallbreite sowie Effekt und SE bei ASIA aus Angaben pro Gruppe selbst berechnet.

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.“ ^b
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.“ ^c
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.“ ^e
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.
<p>k. A.: keine Angaben, n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen, N: Anzahl der ausgewerteten Patienten, n. s.: nicht signifikant.</p> <p>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.</p> <p>b: Bezogen auf 668 von 988 randomisierten Patienten.</p> <p>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.</p> <p>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.“.</p> <p>e: Patienten, die orale Antidiabetika einnahmen.</p> <p>f: Bezogen auf 94/87 Patienten in BGSM- / Nicht-BGSM-Gruppe aufgrund fehlender Daten, Prozente selbst berechnet.</p> <p>g: Bezogen auf 89/75 Patienten in BGSM- / Nicht-BGSM-Gruppe aufgrund fehlender Daten, Prozente selbst berechnet.</p>					

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 Vorteil 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 [40]).</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

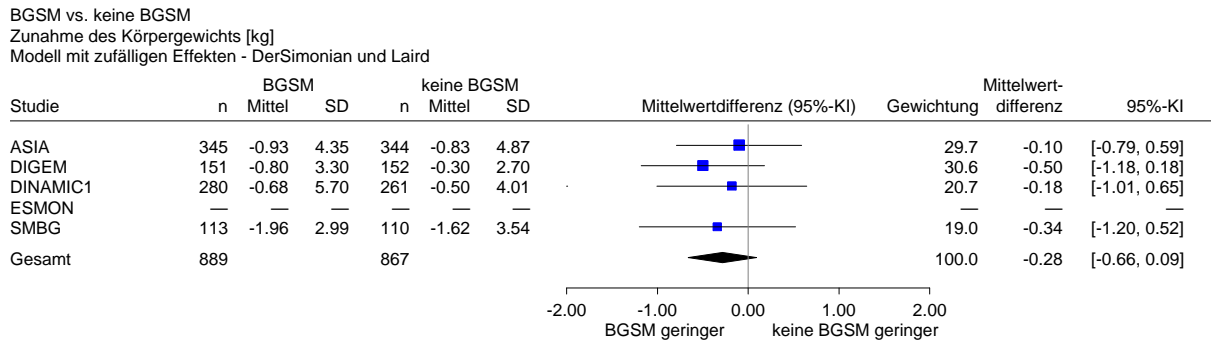
ITT: Intention-to-Treat, -: Daten wurden nicht erhoben.
a: Auswertung beruhte nur auf 689 von 988 Patienten (69,7 %).
b: Aufgrund endpunktübergreifender Bewertung und inadäquater Umsetzung des ITT-Prinzips.
c: Keine Angaben.
d: Auswertung basierte nur auf 89 % der Patienten.

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.



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 (15,60)	k. A.	83,1 (14,64)	-	-0,68 (5,70)	p = 0,66
Keine BGSM (N=261)	83,8 (16,73)	k. A.	83,4 (16,86)	-	-0,50 (4,01)	
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 [42]. 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 [43]. 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 [44]. 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 [45]. Im Gegensatz zum W-BQ erfasst dieser Fragebogen aber nicht das Wohlbefinden, sondern den Gesundheitsstatus [45]. 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 [46] und [42].	

(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 [46] und [42]. b: Quelle: [47].	

(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 [46].	

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 [25] 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 [29] 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 [42]. 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 [46]. 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	Behandlungszufriedenheit ^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
		Hyperglykämiewahrnehmung ^c		entfällt	entfällt	entfällt
		Hypoglykämiewahrnehmung ^c		entfällt	entfällt	entfällt
ESMON	DTSQs	Behandlungszufriedenheit	12 Monate	k. A.	k. A.	„n. s.“
		Hyperglykämiewahrnehmung		k. A.	k. A.	k. A.
		Hypoglykämiewahrnehmung		k. A.	k. A.	k. A.
SMBG	DTSQs	Behandlungszufriedenheit	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
		Hyperglykämiewahrnehmung		k. A.	k. A.	
		Hypoglykämiewahrnehmung		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 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 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.

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 [24]. In beiden Therapiarmen 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). 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 Nichtunterlegenheitstest: $p = 0,0022$), 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 5.1.5 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 [33] 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 [35], 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 [48] Martin 2006b [49] Schneider 2007 [50] Studienprotokoll [51]
Fremantle Diabetes Study	Davis 2006 [52] Davis 2007 [53]

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 ist nicht transparent. Zwar werden 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 nicht beschrieben. Es bleibt unklar, nach welchen Regeln potenzielle Confoundingfaktoren ausgewählt wurden und in welcher Art diese in die Analysen einbezogen werden sollten. Dem Studienprotokoll [51] ist zu entnehmen, dass zur Confounderkontrolle die Methode der Propensity Scores Anwendung finden sollte. Diese Methode wird in den Ergebnispublikationen jedoch nicht erwähnt.
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 sogar über 50 % der Werte. Inwieweit die fehlenden Werte die Ergebnisse beeinflussen, bleibt unklar. In den Publikationen wird dieser Punkt 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 11 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). 3 weitere Studien wurden aufgrund fehlender relevanter Zielgrößen nicht in die Bewertung eingeschlossen (Allen 1990, Davidson 2005, Gallichan 1994). Die Studie Scherbaum 2008 verglich verschiedene Intensitäten der Blutzuckerselbstmessung (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 Dialysenotwendigkeit, 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: [0,34; 0,12]). 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 verwerfen. 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.

6.1 Relevante Studien

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 15 Publikationen identifiziert, die Daten aus 11 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 [30]) wurde von den Autoren daraufhin der unpublizierte Studienbericht übermittelt. Einige Autoren verwiesen darauf, dass keine weiteren Daten als die bereits publizierten vorlägen (Allen 1990 [33], Davidson 2005 [34], DIGEM [23], Wing 1986 [37]). Bei 2 Studien (ESMON [12], SMBG [31]) 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 [26], Gallichan 1994 [35], Oria-Pino 2006 [36], Scherbaum 2008 [24, ebenfalls in Deutschland durchgeführt]) übermittelten keine Antwort.

Von den 11 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). 3 weitere Studien wurden aufgrund fehlender relevanter Zielgrößen nicht in die Bewertung eingeschlossen (Allen 1990, Davidson 2005, 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: [0,34; 0,12]) für den HbA1c-Wert. Im Vergleich mit der üblicherweise verwendeten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 % ist dieser Unterschied nicht relevant [41]. 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 verwenden.

In der Regel untersuchen andere systematische Übersichten zur Thematik nur den Einfluss der BGSM auf den HbA1c-Wert und verwenden keine gemeinsame Betrachtung von HbA1c-Wert, Hypoglykämien und medikamentöser Therapie, was aufgrund des engen Zusammenhangs dieser Parameter unverständlich erscheint [54-57]. Stattdessen erfolgt in der Regel in systematischen Übersichten eine Betrachtung der nicht schweren Hypoglykämien unabhängig vom HbA1c-Wert. Diese Zielgröße ist aber bei der vorliegenden Bewertung wegen der interventionsbedingten Unterschiede in der Messfrequenz und damit der unterschiedlichen Wahrscheinlichkeit, eine Hypoglykämie festzustellen, nicht verwertbar, sofern auch asymptomatische 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 [58]. 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 [59]. 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 [Guerci], DIGEM [Farmer], ESMON [O’Kane], SMBG [Schwedde]). 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, Hypercholesterolemie, 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 [60]. 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 3 Studien Allen 1990, Davidson 2005 und Gallichan 1994. Hiervon untersuchten 2 Studien den Vergleich BGSM vs. UGSM (Allen 1990, Gallichan 1994) und 1 BGSM vs. keine BGSM (Davidson 2005). Selbst wenn Davidson 2005 bezüglich des HbA1c-Werts in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt würde, änderte sich das Ergebnis der Untersuchung nicht wesentlich, da in dieser Studie kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt wurde (siehe Metanalyse in Anhang E, Unterschied 0,23 %, 95 %-KI: [0,34; 0,12]). Die 2 Studien zum Vergleich UGSM vs. BGSM zeigten bezüglich des HbA1c-Werts ebenfalls 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.

Darüber hinaus gab es bei zahlreichen Studien das Problem, dass eine komplexe Intervention, die z. B. eine Beratung zu körperlicher Aktivität, Telefonbetreuung oder Betreuung durch nicht ärztliches Personal sowie eine Zuckerselbstmessung einschloss, mit einer Standardversorgung verglichen wurde. Aus solchen Studien können keine Aussage zum Nutzen der Glukoseselbstmessung allein getroffen werden [61,62]. Daher musste sich die vorliegende Bewertung auf Studien beschränken, die den direkten Einfluss der Glukoseselbstmessung untersuchten. Insofern bezieht sich die vorliegende Bewertung beispielsweise auch nicht auf strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ohne Insulintherapie als Ganzes, bei denen die Urinzuckerselbstmessung nur eine von mehreren Komponenten einer komplexen Intervention darstellt.

6.2 Bedarf an zusätzlichen Daten

Wie oben beschrieben, erhoben nur wenige Studien zur Glukoseselbstmessung 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.

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.

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.

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.

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. 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.
18. Kunz R, Vist G, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): MR000012.
19. 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.
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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.

27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Siebolds M, Gaedeke O, Schwedes U. Self-monitoring of blood glucose: psychological aspects relevant to changes in HbA_{1c} in type 2 diabetic patients treated with diet or diet plus oral antidiabetic medication. *Patient Educ Couns* 2006; 62(1): 104-110.
33. 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.
34. 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.
35. Gallichan MJ. Self-monitoring by patients receiving oral hypoglycaemic agents: a survey and a comparative trial. *Practical Diabetes* 1994; 11(1): 28-30.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

39. 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.
40. 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.
41. 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>.
42. Bradley C. The Well-Being Questionnaire. In: Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice. Chur: Harwood Academic Publishers; 1994. S. 89-109.
43. 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.
44. Bradley C. The 12-item Well-Being Questionnaire: origins, current stage of development, and availability. *Diabetes Care* 2000; 23(6): 875.
45. EuroQol Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16(3): 199-208.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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; draft [online]. 02.2009 [Zugriff: 19.03.2009]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/compus_Draft_BGTS_SR_report_of_clinical_outcome.pdf.
59. 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].
60. 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.
61. 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.
62. Sarkadi A, Rosenqvist U. Experience-based group education in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Patient Educ Couns* 2004; 53(3): 291-298.

Anhang A: Suchstrategien

Bei den folgenden Suchstrategien ist exemplarisch die Zahl der Treffer einer Recherche angegeben.

1. Medline

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

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 15.09.2008

#	Searches	Results
1	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	51819
2	(diabet* and (typ* II or typ* 2)).tw.	44291
3	(diabet* and (insulin adj4 ("not" or no or non))).tw.	17717
4	or/1-3	74992
5	(monitor* adj3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urin*)).tw.	17079
6	((measure* or manage* or control* or assess* or test*) adj3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urin*)).ti.	28813
7	(self* or home).ab,ti.	369405
8	by patients.ab,ti.	16029
9	Self Care/	16041
10	(5 or 6) and (7 or 8 or 9)	4041
11	Blood Glucose Self-Monitoring/	2660
12	or/10-11	5856
13	and/4,12	1215

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

- Medline (Pubmed)

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 09.02.2009

Search	Most Recent Queries	Results
#34	Search #31 and (#32 or #33)	75
#33	Search publisher [sb]	449163
#32	Search in process [sb]	273669
#31	Search #28 and #29 and #30	1752
#30	Search self*[tiab] or home[tiab] or by patients[tiab]	377275
#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]))	682372
#28	Search #26 or #27	90168
#27	Search insulin[tiab] and diabet*[tiab] and ("not"[tiab] or "no"[tiab] or "non"[tiab])	41801
#26	Search (diabet* and ("typ II"[tiab] or "type II"[tiab] or "typ 2" or "type 2"))	66275

- 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	Results
1	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	51708
2	(diabet* and (typ* II or typ* 2)).tw.	42097
3	(diabet* and (insulin adj4 ("not" or no or non))).tw.	17267
4	or/1-3	72355
5	(monitor* adj3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urin*)).tw.	16688
6	((measure* or manage* or control* or assess* or test*) adj3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urin*)).ti.	27961
7	(self* or home).ab,ti.	359043
8	by patients.ab,ti.	15523
9	Self Care/	16039
10	(5 or 6) and (7 or 8 or 9)	3896
11	Blood Glucose Self-Monitoring/	2665
12	or/10-11	5715
13	and/4,12	1210
14	[PMID-Abgleich mit letzter Recherche vom 15.09.2008]	1143
15	[PMID-Abgleich mit Pubmed Suche vom 09.02.2009]	54
16	13 not (14 or 15)	46

2. Embase (OVID)

- EMBASE 1980 to 2008 Week 37

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 15.09.2008

#	Searches	Results
1	exp Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	54673
2	Diabetes Control/	5994
3	(diabet* and (typ* II or typ* 2)).tw.	37958
4	(diabet* and (insulin adj4 ("not" or no or non))).tw.	15939
5	1 or 2 or 3 or 4	70781
6	exp Self Monitoring/	1667
7	(self or home or "by patients").tw.	265586
8	6 or 7	266107
9	Patient Monitoring/	39588
10	exp Blood Glucose Monitoring/	5149
11	(monitor* adj3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urine*)).tw.	14152
12	((measure* or manage* or assess* or test*) adj3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urine*)).ti.	10885
13	9 or 10 or 11 or 12	66594
14	13 and 8 [Blood Glucose Monitoring]	4980
15	14 and 5	876

3. The Cochrane Library

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

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 15.09.2008

#	Searches	Results
1	Diabetes Mellitus, Type 2/	4476
2	(diabet* and (typ* II or typ* 2)).tw.	4291
3	(diabet* and (insulin adj4 ("not" or no or non))).tw.	1359
4	or/1-3	6065
5	(monitor* adj3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urin*)).tw.	2420
6	((measure* or manage* or control* or assess* or test*) adj3 (gluc* or gly* or blood or hba* or urin*)).ti.	2207
7	(self* or home).ab,ti.	24298
8	Self Care/	1225
9	(5 or 6) and (7 or 8)	587
10	Blood Glucose Self-Monitoring/	207
11	or/9-10	696
12	and/4,11	194

- 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

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees	4969
#2	(diabet* and (typ* II or typ* 2)):ti,ab	5739
#3	(diabet* and (insulin NEAR/4 ("not" or no or non))):ti,ab	1951
#4	(#1 OR #2 OR #3)	7852
#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	17089
#6	(self* or home):ti,ab	26315
#7	(by NEAR/1 patient*):ti,ab	4526
#8	MeSH descriptor Self Care explode all trees	2241
#9	(#5 AND (#6 OR #7 OR #8))	1492
#10	MeSH descriptor Blood Glucose Self-Monitoring explode all trees	270
#11	(#4 AND (#9 OR #10))	455
#12	(#11) Cochrane Reviews [4] Other Reviews [6] Technology Assessments [1]	11

4. Cinahl (EBSCO)

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 15.09.2008

#	Query	Results
S1	MH Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent	11241
S2	TX diabet* and (typ* II or typ* 2)	8306
S3	TX diabet*	50893
S4	TX insulin N4 "not"	682
S5	TX insulin N4 no	264
S6	TX insulin N4 non	11488
S7	S6 or S5 or S4	12109
S8	S7 and S3	11910
S9	S8 or S2 or S1	13834
S10	MH Blood Glucose Self-Monitoring	1110
S11	TI gluc* or gly* or blood or hba* or urine*	20167
S12	TI monitor* or measure* or manage* or assess* or test*	539362
S13	TI self or home	76772
S14	S13 and S12 and S11	664
S15	S14 or S10	1583
S16	S15 and S9	348

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 glyceimic control in type 2 diabetic patients? *Marmara Medical Journal* 2005; 18(1): 13-16.
3. Buyschaert 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.
4. 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.
5. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L, Clarke W, Kovatchev BP. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30(6): 1370-1373.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, Wendel CS, Adam KD, Solvas PA et al. Intensified blood glucose monitoring improves glyceimic control in stable, insulin-treated veterans with

type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1759-1763.

12. 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.

13. Peterson CM, Jones RL, Drexler AJ, Jovanovic LB. A randomized comparative crossover evaluation of glucose monitoring technologies. *Diabetes Res* 1984; 1(4): 195-199.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. Steward DE, Khardori R. An avoidable cause of false home glucose measurements. *Diabetes Care* 2001; 24(4): 794.

20. 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.

21. Tewes A, Frank M, Tegtbur U, Brinkmeier U. Insulinpflichtiger Typ-2-Diabetes: patientenzentrierte Schulung verbessert die Stoffwechsellage. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(6): A341-A345.

22. Tewes A, Frank M, Tegtbur U, Busse MW, Brinkmeier U. Patientenzentrierte Diabetesschulung zeigt längerfristigen Erfolg: HbA_{1c} bleibt im grünen Bereich. *MMW Fortschritte der Medizin* 2006; 148(15): 49.

23. 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.

24. 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.

25. Windecker R, Heinemann L, Sawicki PT. Self monitoring of blood glucose in blind diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14(8): 703-706.

Keine Vergleichsintervention (Einschlusskriterium E3)

1. Bjorsness DK, Krezowski PA, Harwell TS, McDowall JM, Butcher MK, Helgeson 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. 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.

3. 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.

4. Anderson RM, Hess GE, Davis WK, Hiss RG. Community diabetes care in the 1980s. *Diabetes Care* 1988; 11(7): 519-526.
5. 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.
6. Bajkowska-Fiedziukiewicz A, Cypryk K, Kozdraj T, Mikolajczyk-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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Cava F, Cantos E, Molina MC, Fernandez MI, Parron T, Carrillo L. The self-measurement of blood glucose and mean glycemicias in patients with diabetes mellitus [Spanisch]. *Aten Primaria* 1999; 23(2): 82-86.
15. 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.
16. Clua Espuny JL, Puig Junoy J, Ciurana Roca E, Garcia Bernal G, Monclus Benet JF, Gonzalez Henares A et al. Blood glucose self-monitoring (BGS): an evaluation of its prescription and results in type-2 diabetes [Spanisch]. *Aten Primaria* 1999; 24(6): 316-325.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA(1c) affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 2003; 26(10): 2728-2733.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Gimeno Orna JA, Rodriguez Andres M, Enciso Ciriano L, Bosque Luna P, Boned Juliani B. Self monitoring of blood glucose as a predictor of glycosylated hemoglobin [Spanisch]. *MEDIFAM* 2001; 11(6): 325-330.
28. 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.
29. 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.

30. Gulliford M, Latinovic R. Variations in glucose self-monitoring during oral hypoglycaemic therapy in primary care. *Diabet Med* 2004; 21(7): 685-690.
31. Haidar EAC, Burden AC, Skelton JR. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes. *Nurs Times* 2008; 104(3): 32-33.
32. Hall RF, Joseph DH, Schwartz-Barcott D. Overcoming obstacles to behavior change in diabetes self-management. *Diabetes Educ* 2003; 29(2): 303-311.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Klungel OH, Storimans MJ, Floor-Schreudering 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.

57. 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.
58. Llamas Urrutia C, Marti Jubilla R, Baltasar Massip E, Ares Carceller C, Garcia Espinosa R, Esteruelas Forcadas G. Optimizing the use of reagent strips by type 2 diabetics [Spanisch]. *Rev Enferm* 2002; 25(10): 14-18.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.

69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Özmen B, Boyvada S. Can self-monitoring blood glucose control decrease glycated hemoglobin levels in diabetes mellitus. *Endocrinologist* 2002; 12(4): 349-356.

82. 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.
83. Parchman ML, Arambula-Solomon TG, Noel PH, Larme AC, Pugh JA. Stage of change advancement for diabetes self-management behaviors and glucose control. *Diabetes Educ* 2003; 29(1): 128-134.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Peyrot M, Rubin RR. Modeling the effect of diabetes education on glycemic control. *Diabetes Educ* 1994; 20(2): 143-148.
89. Raine CH. Self-monitored blood glucose: a common pitfall. *Endocrine Practice* 2003; 9(2): 137-139.
90. Ratzmann KP, Schimke E. Inzidenz schwerer Hypoglykämien in Abhängigkeit von der Stoffwechselqualität und dem Patientenwissen. *Med Klin* 1995; 90(10): 557-561.
91. 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.
92. Rindone JP. Restricting home glucose-monitoring strips in patients taking oral antidiabetic agents. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55(23): 2509-2511.
93. 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.
94. Ruggiero L, Glasgow R, Dryfoos JM, Rossi JS, Prochaska JO, Orleans CT et al. Diabetes self-management: self-reported recommendations and patterns in a large population. *Diabetes Care* 1997; 20(4): 568-576.
95. 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.
96. 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.

97. 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.

98. 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.

99. 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.

100. 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.

101. 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.

102. 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.

103. 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.

104. 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.

105. 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.

106. 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.

107. 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.

108. 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.

109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Tildesley HD, Mair K, Sharpe J, Piaseczny M. Diabetes teaching: outcome analysis. *Patient Educ Couns* 1996; 29(1): 59-65.
114. 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.
115. Tulokas T. Relationship of self-monitoring of blood glucose and HbA1c in diabetic patients [Finnisch]. *Duodecim* 1995; 111(14): 1304-1309.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.

123. Wieland LD, Vigil JM, Hoffman RM, Janis LW. Relationship between home glucose testing and hemoglobin A1c in type II diabetes patients. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54(9): 1062-1065.

124. 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.

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. 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.
6. Holmes V, Griffiths P. Self-monitoring of glucose levels for people with type 2 diabetes. *Br J Community Nurs* 2002; 7(1): 41-46.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Song M, Lipman TH. Concept analysis: self-monitoring in type 2 diabetes mellitus. *Int J Nurs Stud* 2008; 45(11): 1700-1710.

13. 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.
14. Wagner G. Das Blutglukose Selfmonitoring bei Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 2: eine Literaturübersicht. *Z Allgemeinmed* 2004; 80(5): 201-203.
15. Wagner G. Uringlukose-Selbstmonitoring: eine ausreichende Methode der Glukosekontrolle? Eine Literaturübersicht. *Z Allgemeinmed* 2005; 81(4): 137-139.
16. 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.
17. 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

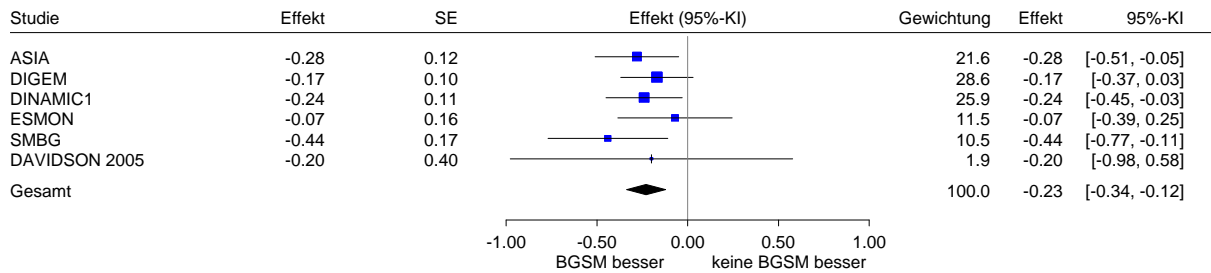
(Fortsetzung)

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
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: Effekt der BGSM auf die Änderung des HbA1c-Werts unter Einbeziehung der Studie Davidson 2005

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



Heterogenität: $Q=3.09$, $df=5$, $p=0.686$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-4.20, $p<0.001$, $Tau=0$

Abbildung 6: Meta-Analyse zum HbA1c-Wert (zusätzliche Berücksichtigung der Studie Davidson 2005)

Effekte bezogen auf die Veränderung zu Baseline (Ausnahme bei ESMON: Endwert nach 12 Monaten). SE aus Konfidenzintervallbreite sowie Effekt und SE bei ASIA und Davidson 2005 aus Angaben pro Gruppe selbst berechnet. Bei DIGEM Vergleich Monitoring vs. keine BGSM.