

# **Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2**

**Dokumentation und Würdigung der  
Stellungnahmen zum Vorbericht**

Auftrag A05-08  
Version 1.0  
Stand: 28.09.2009

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.02.2005

**Interne Auftragsnummer:**

A05-08

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>2</b>
<b>3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte.....</b>	<b>3</b>
<b>3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen,         Institutionen und Firmen.....</b>	<b>3</b>
<b>3.2 Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern an der wissenschaftlichen         Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer) .....</b>	<b>4</b>
<b>4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste,     Tagesordnung und Protokoll.....</b>	<b>6</b>
<b>4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>6</b>
<b>4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>7</b>
<b>4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>8</b>
<b>Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....</b>	<b>52</b>

## **1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses**

Am 23.06.2009 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 16.06.2009 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 21.07.2009 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 18.08.2009 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.



## **2 Würdigung der Stellungnahmen**

Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zur allgemeinen Institutsmethodik, zur Aufgabe des Instituts, zu rechtlichen Vorgaben für das Institut etc., angesprochen. Auf diese letztgenannten Punkte wurde im Rahmen der projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

Der Abschlussbericht wurde auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

### 3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### 3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Arbeitsgemeinschaft Psychologie und Verhaltensmedizin in der DDG; Verein für Diabetes und Psychologie e. V.	Kulzer, Bernhard, Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Autoren der ROSSO-Studie	Kolb, Hubert, Prof. Dr.	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Verband der Diagnostica-Industrie e. V.	Proske, Orm, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Schäfer, Birgit	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Walger, Martin, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Weber, Christian, Dr.	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Thole, Henning	ja	nein	ja	nein	nein	nein
	Wahler, Steffen, Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	Weidenauer, Holger	ja	ja	nein	nein	nein	nein

**3.2 Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern an der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer)**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Müller, Ulrich A., Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Nauck, Michael A., Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

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

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

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

*Frage 4:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

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

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

---

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

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

#### 4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

##### 4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma
Filla, Christoph	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Kaiser, Thomas, Dr.	IQWiG
Kolb, Hubert, Prof. Dr.	Autoren der ROSSO-Studie
Kölsch, Heike, Priv.-Doz. Dr.	IQWiG
Kulzer, Bernhard, Dr.	Arbeitsgemeinschaft Psychologie und Verhaltensmedizin in der DDG; Verein Diabetes und Psychologie e. V.
Lange, Stefan, Priv.-Doz. Dr.	IQWiG
Müller, Ulrich A., Prof. Dr.	Universitätsklinikum Jena
Nauck, Michael A., Prof. Dr.	Diabeteszentrum Bad Lauterberg
Proske, Orm, Dr.	Verband der Diagnostica-Industrie e. V.
Schäfer, Birgit	Verband der Diagnostica-Industrie e. V.
Skipka, Guido, Dr.	IQWiG
Thole, Henning	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Wahler, Steffen, Dr.	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Weber, Christian, Dr.	Verband der Diagnostica-Industrie e. V.

#### 4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

<b>Begrüßung und Einleitung</b>	
<b>TOP 1</b>	Zuckerselbstmessung in den Fachinformationen oraler Antidiabetika
<b>TOP 2</b>	Messinstrumente für Akzeptanz, Motivation und Risikobewusstsein von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
<b>TOP 3</b>	Konsequenzen der Zuckerselbstmessung in den eingeschlossenen Studien
<b>TOP 4</b>	Fragen zur ROSSO-Studie
<b>TOP 5</b>	Verschiedenes / Verabschiedung

### 4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

- Datum: 18.08.2009, 11:30 bis 13:20 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),  
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: Priv.-Doz. Dr. Stefan Lange

#### Begrüßung und Einleitung

**Moderator Stefan Lange:** Meine Damen und Herren! Ich darf Sie ganz herzlich begrüßen. Mein Name ist Lange. Ich leite dieses Institut stellvertretend.

Bevor wir richtig einsteigen, noch ein paar Formalitäten, die wir anfangs insbesondere für diejenigen, die einer solchen Erörterung noch nicht beigewohnt haben, kurz vorstellen wollen. Diese heutige Diskussion bzw. Erörterung wird sowohl elektronisch als auch stenografisch aufgezeichnet. Sie haben sich damit einverstanden erklärt, als Sie die Einladung hierzu angenommen haben. Sollte sich Ihre Meinung inzwischen geändert haben, müssten Sie den Raum verlassen. – Das ist offensichtlich nicht der Fall, sodass wir so verfahren können.

Wir haben eine Tagesordnung vorbereitet, die Sie drei Tage vorher erhalten haben. Diese enthält die für uns unklaren Punkte, die wir gerne mit Ihnen diskutieren möchten, wo wir also noch Fragen bezüglich der Stellungnahmen haben, die uns nicht ganz klar geworden sind. Wir werden also nicht die Stellungnahmen in Gänze diskutieren. Dazu wird es ein ausführliches Dokument im Abschlussbericht geben, wo wir uns mit den Stellungnahmen auseinandersetzen und sie würdigen.

Nichtsdestotrotz haben Sie unter TOP 5 die Gelegenheit, einen Punkt kurz anzusprechen, der vorher nicht behandelt worden ist, Ihnen aber ganz besonders am Herzen liegt.

Wir rechnen damit, dass wir in anderthalb Stunden fertig sein werden. Anschließend gibt es eine kleine Stärkung.

Abschließend möchte ich Folgendes betonen: Sinn und Zweck dieser Veranstaltung ist es nicht, sich über die grundlegende Methodik des IQWiG und die Zusammenarbeit zwischen IQWiG und G-BA auseinanderzusetzen; dazu hat es zahlreiche und ausführliche Veranstaltungen und Gelegenheiten gegeben. Wir wollen auch nicht über die Grundprinzipien der evidenzbasierten Medizin streiten. Last but not least ist es nicht Ziel, hier einen Konsens über irgendetwas zu erreichen bzw. zu erzielen. Vielmehr geht es darum, sich, mit wissenschaftlichen Belegen gestützt, wissenschaftlich auseinanderzusetzen.

Bei Wortmeldungen bitten wir darum, vorher kurz den Namen zu sagen, damit es dem Stenografen leichter gemacht wird, die Redebeiträge den entsprechenden Sachverständigen zuzuordnen. Obwohl wir eine recht kleine Runde sind, möchte ich darum bitten, dass Sie sich daran halten. – Das sind die üblichen Präliminarien. Ich werde auch kurz daran erinnern, wenn es in Vergessenheit geraten sein sollte.

Wenn Fragen zum generellen Ablauf bestehen, können diese jetzt geäußert werden. Ansonsten ist es so, dass wir kurz in den Tagesordnungspunkt einführen und dann die Diskussion eröffnen. – Es gibt offensichtlich keine Fragen. Dann bitte ich Frau Kölsch, mit Tagesordnungspunkt 1 zu beginnen.

### **Tagesordnungspunkt 1: Zuckerselbstmessung in den Fachinformationen oraler Antidiabetika**

**Heike Kölsch:** Wir haben eine Frage an die Vertreter des VFA. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass bei Einnahme nicht hypoglykämiesicherer oraler Antidiabetika der Blutzucker obligat durch den Patienten gemessen werden müsste.

Ein Präparat, das zum Beispiel in der DINAMIC-1-Studie Verwendung gefunden hat, war das Gliclazid. Und hier konnten wir zum Beispiel in den Fachinformationen keine Informationen oder Hinweise entnehmen, dass der Patient selbst regelmäßig eine Zuckerselbstmessung durchführen müsste. Das heißt, unsere Frage wäre jetzt: Können Sie uns sagen, auf welche oralen Antidiabetika, nur einige oder eventuell auch alle, sich Ihre Stellungnahme bezogen hat? Welche Informationen waren für Sie hier ausschlaggebend?

**Henning Thole:** Ich würde die Frage klinisch beantworten wollen, wie wir es in der Stellungnahme auch dargelegt hatten. Es gibt eine Gruppe von Medikamenten, die zu Hypoglykämien führen können, und prinzipbedingt ist es aus unserer Sicht völlig klar, dass der Patient für diese Medikamente, sofern sie in Anwendung gebracht werden, eine Möglichkeit zur Kontrolle seiner Therapie haben muss. Das gilt für etliche orale Antidiabetika. Das ist in den dementsprechenden Dokumenten hinterlegt. Da sind Hypoglykämierisiken in den Fachinformationen beschrieben. Das geht aus unserer Sicht klinisch in die Situation weiter hinein, wo die Patienten im Behandlungsverlauf durch Hypoglykämien aufgefallen sind oder auch den Bedarf haben, ihren Blutzucker messen zu können.

Wir haben den Aspekt, dass hier quasi eine Aussage über einen diagnostischen Test gemacht wird und die Therapie daran irgendwie angekoppelt ist, in Ihrem Vorbericht, der hier zur Debatte steht, nicht gefunden. Wir waren auch etwas überrascht, weil das für uns auch heißt, dass die Frage, die sich hier in einem diagnostischen Test mit Teststreifen beschäftigt, aus unserer Sicht im Auftrag nicht richtig gefasst ist, weil es eigentlich ein klinischer Fakt ist. Der hätte bearbeitet werden müssen, und der hätte auch im Bericht dargestellt werden müssen. Es gibt Medikamente, bei denen das passieren kann. Und die Konstellation, dass es eben



passieren kann, und eine Aussage dazu, wie dann in solchen Fällen damit umgegangen werden muss, haben wir nicht gefunden.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Ich habe dazu zwei Nachfragen. – Erstens. Sie haben in Ihrer Stellungnahme diesen Punkt mit „Missachtung der Zulassungssituation“ beschrieben. Noch einmal ganz konkret gefragt: Gibt es bezogen auf die Fachinformationen Texte, hinsichtlich derer Sie sagen, dass hier ein Zwang nicht zur Blutzuckerkontrolle oder Urinzuckerkontrolle, sondern zur Selbstmessung durch den Patienten gegeben ist, und zwar ein Zwang auf Basis der Fachinformationen?

**Henning Thole:** Natürlich. Wenn die Fachinformation von einem Hypoglykämierisiko spricht, muss der Arzt dem Patienten empfehlen können, dass er messen kann, um dieses Problem zu erkennen.

Ich hätte eine Gegenfrage: Wie – wenn nicht durch Zuckerselbstmessung – wollen Sie sicherstellen bzw. wie sähe Ihre Empfehlung an den G-BA aus, dass eine Hypoglykämie unter einer oralen Medikation aufgedeckt werden kann? Welches Verfahren gibt es, das diesen Sachverhalt diagnostisch erfassen kann?

**Thomas Kaiser:** Wir diskutieren die Unklarheiten in den Stellungnahmen. Deswegen gehe ich auf meine zweite Frage ein, die ich noch stellen wollte. Wenn Sie das so sehen, würden Sie dann auch sagen, dass der Patient grundsätzlich den Blutdruck selber messen muss, wenn in irgendeinem Medikament zum Beispiel ein Risiko für hypertensive Krisen beschrieben ist?

Wenn ich es richtig verstanden habe, ist Ihre Behauptung nicht, dass in der Fachinformation explizit steht: Der Patient muss eine Blutzuckerselbstmessung durchführen. – Vielmehr leiten Sie das aus dem Risiko für Hypoglykämien ab. So habe ich es verstanden.

**Henning Thole:** Ja.

**Thomas Kaiser:** Sie sagen: Weil es ein Risiko für Hypoglykämien gibt, muss der Patient in der Lage sein, das zu erkennen.

**Henning Thole:** Ja.

**Thomas Kaiser:** Ich ziehe es einmal auf ein anderes Gebiet, weil mein Analogschluss dabei ist: Wenn für ein Medikament – egal aus welchem Therapiegebiet – ein Risiko für hypertensive Krisen beschrieben ist, ist es dann so, dass der zulassungskonforme Einsatz eines solchen Medikaments nur mit Blutdruckselbstmessung gelingen kann?

**Henning Thole:** Ich denke, dass jeder vernünftige Arzt den Patienten darüber aufklären wird. Das ist der Sinn von Fachinformationen. Das ist das, was wir alle hier am Tisch wollen, dass

nämlich die Patienten ordentlich aufgeklärt werden. Ich finde die Frage sehr irritierend, weil der Sachverhalt, dass man eine Hypoglykämie außer durch eine Blutzuckerselbstmessung messen kann, steht ganz klar im Raum. Das ist ein so grundlegender Fakt, dass man ihn nicht diskutieren muss. Es gibt Fachinformationen, in denen klar dargelegt ist, dass es ein Hypoglykämierisiko für bestimmte Diabetesmedikationen gibt.

Das Ganze wird klinisch noch weiter durch Fallkonstellationen kompliziert, weil es draußen in der realen Welt Patienten gibt, die nicht nur einen Diabetes haben, sondern Komedikationen an Bord haben, die das Risikoprofil für eine Hypoglykämie eventuell verändern können. Das ist ein Fakt. Und der Bericht gibt zurzeit überhaupt nichts dazu her, wie mit einem für die Praxis relevanten Risiko umgegangen werden soll. Das ist nicht erfasst. Insofern möchte ich meine Verwunderung hier zum Ausdruck bringen, dass dieser Aspekt der Frage in der Konkretisierung des Berichtsplans, in der Diskussion mit dem G-BA scheinbar überhaupt nicht angesprochen wurde. Das ist nämlich aus meiner Sicht ein ganz grundlegender Fakt, der, wenn man diesen diagnostischen Test anpackt und fragt, ob eine Zuckerselbstmessung durchgeführt werden soll oder nicht, so klar im Raum steht, dass ich dazu eine Antwort brauche.

**Christian Weber:** Zu Ihrer Frage könnte ich vielleicht eine Ergänzung bieten. Ich komme aus der Schweiz. Ich habe in der Schweiz nachgeschaut. Das ähnliche Äquivalent zur Roten Liste heißt bei uns „Arzneimittel-Kompendium“ und ist auf der Website offiziell abrufbar, wo Sie die einzelnen Fachinformationen abrufen können. Ich habe sie Ihnen auch mitgebracht. Wir haben das für das Glibenclamid, für Glimpirid und für Repaglinid, und da steht es ausdrücklich drin. Ich kann zu Repaglinid – der Handelsname ist NovoNorm – zitieren. Da heißt es unter „Dosierung / Anwendung“:

„Neben der laufenden Selbstkontrolle von Blut- und / oder Harnzuckerspiegel durch den Patienten müssen dessen Nüchternblutzuckerwerte und der Anteil des glykosylierten Hämoglobins regelmäßig vom Arzt überprüft werden, um die wirksame Mindestdosis für den Patienten zu bestimmen.“

Ähnliche Formulierungen finden Sie zu sämtlichen Sulfonylharnstoffen. Das kann ich Ihnen gerne übergeben. Das können Sie aber auch selbst im Internet nachprüfen.

Zur Frage der Relevanz: Wir sind hier in Deutschland und nicht in der Schweiz. Ich denke, die Ausführlichkeit der Fachinformationen – wir reden über den exakt gleichen Wirkstoff – hängt – dazu müssten die Vertreter des VFA vielleicht mehr zu sagen können – sicherlich auch von dem Rechtsrahmen innerhalb eines Landes ab. Das hat etwas mit Produkthaftungsrecht zu tun, wieweit und wie ausführlich das im Einzelnen beschrieben ist.

Ich gebe ein Beispiel: Wenn Sie ein Küchengerät oder ein Haushaltsgerät, zum Beispiel einen Wäschetrockner, kaufen, dann finden Sie im US-amerikanischen Teil auf 50 Seiten ausführlich beschrieben, dass der Wäschetrockner zum Beispiel nicht dazu geeignet ist, Ihre

Katze zu trocknen. Das hat etwas mit US-Haftungsrecht zu tun. Diese Hinweise werden Sie zum Beispiel in der deutschen Version nicht finden. So ist es bei Fachinformationen wahrscheinlich auch zu werten. Wie gesagt, in den schweizerischen Ausführungen der Fachinformationen zu Sulfonylharnstoffen und den Gliniden werden Sie dies ausdrücklich so finden, wie es Herr Kaiser eben postuliert hat.

**Thomas Kaiser:** Wir haben uns das natürlich auch angeschaut. Das ist ja klar. Die Fachinformationen sind ja auch in Deutschland zugänglich.

Die Formulierung ist für Repaglinid in Deutschland identisch. Wir haben in den deutschen Fachinformationen ähnliche Formulierungen bezogen auf die Selbstmessung – ich rede nicht von einer wie auch immer gearteten Blutzuckerkontrolle, sondern von der Selbstmessung durch den Patienten; das war die Behauptung – für keines der anderen Medikamente gefunden. Und für Repaglinid ist auch nicht ein Zwang zur – und das ist behauptet worden – Blutzuckerselbstmessung zur Feststellung von Hypoglykämien gegeben.

Ich rede nicht von einer klinischen Sinnhaftigkeit, sondern beziehe mich auf die Missachtung – so haben Sie es beschrieben – der Zulassungssituation. Wenn keine Blutzuckerselbstkontrolle durchgeführt wird, dann sehe ich das auch bei Repaglinid nicht. Explizit wird ja „und / oder Blutzuckerselbstkontrolle“, „und / oder Urinzuckerselbstkontrolle“ gesagt.

Insofern würde ich Ihnen bei der Interpretation dahin gehend recht geben, dass irgendeine Selbstkontrolle durchgeführt werden sollte. Es ist aber keine Vorgabe – und damit auch keine Missachtung der Zulassungssituation –, wenn man die Blutzuckerselbstkontrolle nicht durchführt, sondern nach der Fachinformation vorgeht. Noch einmal: Es geht mir hier bei dieser Nachfrage nicht um die klinische Sinnhaftigkeit. Daher sehe ich eine Zulassungssituation nicht als nicht eingehalten an, wenn eine Urinzuckerselbstkontrolle durchgeführt wird.

**Christian Weber:** Daraus ergibt sich ganz klar, dass man eine Hypoglykämie mit einer Urinzuckerselbstkontrolle nicht erfassen kann.

**Thomas Kaiser:** Noch einmal: Ich habe nicht von der klinischen Sinnhaftigkeit geredet.

(**Christian Weber:** Das hat nichts mit der klinischen Sinnhaftigkeit zu tun!)

**Moderator Stefan Lange:** So, jetzt muss ich einmal eingreifen. Wir haben hier eine Reihenfolge der Wortmeldungen. Ich glaube, wir haben die Statements jetzt ausgetauscht. – Herr Proske.

**Orm Proske:** Ich wollte diesen Punkt der engen Verknüpfung kurz untermauern. Ich denke, es ist unstrittig, dass man knapp 1 % schwere Hypoglykämien in den Sulfonylharnstoffen hat. Das ist, glaube ich, klinisch unstrittig. Unstrittig ist aber auch – und aus der Warte muss man das vielleicht sehen –, dass es in der Realität verankert ist, dass versicherungsrechtlich jeder

Pkw-Führer, der Sulfonylharnstoffe nimmt, verpflichtet ist, seine Unterzuckerung auszuschließen, bevor er ins Auto steigt. Insofern ergibt sich aus dem Hinweis in der Fachinformation, dass ein Hypoglykämierisiko besteht, aus meiner Sicht zwangsläufig die Verpflichtung zur Blutzuckerselbstkontrolle. Es ist nämlich völlig unrealistisch, dass er jedes Mal, bevor er in seinen Pkw steigt, seinen Arzt aufsucht.

**Henning Thole:** Ich wollte das noch einmal unterstreichen. Die Ausführungen dahin gehend, dass man eine Hypoglykämie durch einen Urintest ...

(**Thomas Kaiser:** Das habe ich nicht gesagt!)

Das ist so angekommen. Dann müssten Sie die Aussage bitte spezifizieren.

(**Thomas Kaiser:** Die können Sie ja noch einmal nachhören!)

Genau.

Also, wenn dieser Eindruck entstanden ist, dann muss man dem heftigst widersprechen. Es gibt für die Patienten keine andere Möglichkeit, keinen anderen Test, um das Risiko einer Hypoglykämie, das in den Fachinformationen beschrieben ist, zu messen. Ich glaube, dass wir uns alle einig sind, dass das ständige Fahren zum Arzt – sofern er der Einzige sein soll, der das dann machen darf oder kann – für die Patienten, für die Krankenversicherungen und für uns alle hier an Irrsinn eigentlich nicht zu überbieten ist. Ich verstehe die Frage nicht. Ich habe tatsächlich diese Rückfrage. Denn das, was Sie gerade gesagt haben, ist wirklich verwirrend, weil es grundsätzliche physiologische Fragen aufwirft. Wie ist denn dieser Auftrag formuliert und konkretisiert worden? Wie kommt es dazu, dass in einem diagnostischen Verfahren, das die Güte eines Testes bewerten soll, dieser ganz wichtige Punkt in Bezug auf den Patienten nach unserer Lesart tatsächlich aus dem Bericht schlicht und ergreifend herausgefallen ist? Wie kann das passieren?

Die andere Frage ist: Jetzt wird gesagt, in den Fachinformationen steht etwas zur Hypoglykämie, aber das kann man auch anders sehen. Da würde ich gerne von Ihnen wissen, ob das heißt, dass das IQWiG die Fachinformationen extrem relativ auslegt, also gerade so, wie es gebraucht wird?

Wenn in den Fachinformationen ein Hypoglykämierisiko beschrieben ist, muss der Arzt den Patienten aus rein haftungsrechtlichen Gründen aufklären und sagen: Wenn du diese Tablette nimmst, kannst du unterzuckern, und es gibt folgende Möglichkeiten, dass du als Patient deine Therapie auf folgende Art und Weise kontrollieren und steuern kannst. Wenn du dann die und die Symptome hast, kannst du messen und sofort gegensteuern, damit du keine schlimmeren Folgen erleidest. – Ich glaube, das ist der Stand der Therapie in Deutschland.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Thole, da muss ich kurz eingreifen. Wir haben den Punkt verstanden. Sie wissen ja, dass in Fachinformationen auf alle möglichen Risiken und

Nebenwirkungen hingewiesen wird. Wenn das impliziert, dass die Patienten ständig irgendwelche Selbstmessungen und Selbsttestungen vornehmen müssen, um diese Risiken auszuschließen, dann führt das ins Absurde. Ich denke, das ist auch Ihnen klar.

**Henning Thole:** Herr Lange, Sie haben gerade gesagt, dass Ihnen die Risiken, die in den Fachinformationen dargelegt sind, teilweise egal sind. Das habe ich richtig verstanden.

**Moderator Stefan Lange:** Ich habe nicht gesagt, dass sie egal sind.

(**Henning Thole:** Da steht alles Mögliche drin! Und alles ist relativ! Das ist ja interessant!)

**Thomas Kaiser:** Das ist Ihr übliches Vorgehen, Herr Thole.

**Moderator Stefan Lange:** Wir lassen jetzt den Punkt.

(**Herr Wahler:** Wie denn jetzt genau?)

Herr Thole, Sie haben mich sehr genau verstanden. – Herr Proske.

**Orm Proske:** Ich wollte noch ...

**Henning Thole:** Ich ...

**Moderator Stefan Lange:** Nein, Herr Thole, Sie sind jetzt nicht dran.

**Henning Thole:** ... muss feststellen, dass die Frage nicht beantwortet ist.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Thole, Sie sind jetzt nicht dran.

**Henning Thole:** Die Frage ist nicht beantwortet.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Thole, es ist Schluss jetzt. Sonst müssen Sie den Raum verlassen. – Herr Proske.

**Orm Proske:** Ich denke, dass es erfordern würde, dass die Millionen von Patienten, die jetzt noch Auto fahren und Sulfonylharnstoffe nehmen, darauf hingewiesen werden, dass sie zum Beispiel nach einem Unfall, wo sie zum Beispiel durch einen Schock in einer Unterzuckerung sein könnten, nachweispflichtig werden, dass sie nicht schon vorher unterzuckert gewesen sind.

**Moderator Stefan Lange:** Da muss ich jetzt nachfragen, denn das habe ich nicht richtig verstanden. Das heißt, ein Diabetiker, der orale Antidiabetika zu sich nimmt, muss vor jeder Autofahrt den Blutzucker messen, damit er eine Hypoglykämie ausschließen kann. Habe ich Sie da richtig verstanden? Vor jeder Autofahrt muss er den Blutzucker messen, damit er eine Hypoglykämie ausschließen kann. Habe ich Sie richtig verstanden?

**Orm Proske:** Er muss sicherstellen, dass er ohne Unterzuckerung im Auto sitzt.

**Moderator Stefan Lange:** Mit einer Blutzuckerselbstmessung?

**Orm Proske:** Es hängt natürlich von ihm ab, was für eine Hypoglykämieeigung er hat.

**Moderator Stefan Lange:** Muss er das mit einer Blutzuckerselbstmessung und / oder Harnzuckerselbstmessung machen? Harnzucker geht natürlich nicht, also Blutzuckerselbstmessung.

**Christian Weber:** Das ist das optimale Verfahren. Wir wissen, dass es Patienten gibt, die nicht unbedingt den Blutzucker selbst messen müssen, um zu wissen, dass sie in einem hypoglykämischen Zustand sind. Aber wir haben sehr viele Patienten mit einer verringerten Awareness – so heißt es im Englischen – für Hypoglykämien, und dort wird in der Tat jeder Arzt empfehlen: Passen Sie auf. Bei Ihnen ist dieses Problem da. Sie sollten jedes Mal, bevor Sie sich in ein Auto setzen, Ihren Zucker überprüfen.

Meines Wissens gibt es auch einen Rechtsfall, den Herr Proske angesprochen hat – das Aktenzeichen ist mir zurzeit nicht bekannt –, wo genau dieses Problem aufgetreten ist, dass ein Diabetiker in einen Verkehrsunfall verwickelt war. Dann wurde hinterher festgestellt, dass er eine Hypoglykämie hatte. Hinterher ging es im Gerichtsverfahren darum, ob diese Hypoglykämie posttraumatisch entstanden ist oder schon zu Zeiten vor dem Unfallereignis vorhanden war und damit der unfallverursachende Auslöser war. Das Aktenzeichen müsste ich Ihnen nachreichen.

**Moderator Stefan Lange:** Das wäre sehr nett. Insbesondere geht es da um die Frage: Ist diese Person verpflichtet, bevor sie sich ans Steuer setzt und den Wagen fährt, eine Blutzuckerselbstmessung durchzuführen? – Das ist die entscheidende Frage. Wenn Sie uns dazu ein entsprechendes Gerichtsurteil zur Verfügung stellen könnten, wäre das nett. Das würde uns sehr interessieren.

**Orm Proske:** Es gibt auch auf EU-Ebene Empfehlungen dazu.

**Bernhard Kulzer:** Die Rechtsprechung schaut so aus, dass Sie verpflichtet sind, vorher auszuschließen, dass Sie möglicherweise in einem fahruntauglichen Zustand sind. Es steht nicht drin, wie Sie das machen müssen.

Folgender Sachverhalt wäre ähnlich: Wenn Sie ein Auto haben, müssten Sie eigentlich immer schauen, ob Ihre Beleuchtung in Ordnung ist und ob der Blinker hinten geht. Das machen Sie in der Realität wahrscheinlich nicht jeden Tag. Haben Sie allerdings einen Autounfall und den Blinker nicht kontrolliert, dann wäre es wahrscheinlich, dass man sagt, dass Sie Ihrer Pflicht, den fahrtauglichen Zustand Ihres Autos zu gewährleisten, nicht nachgekommen sind. So ähnlich wäre es aus Patientensicht, wenn der Patient nicht sichergestellt hat, dass er aufgrund

einer Hypoglykämie möglicherweise nicht fahrtauglich ist. Dann würde er letztendlich strafrechtlich belangt werden.

Das heißt, wie kann er tatsächlich feststellen, dass er fahrtauglich ist? Denn das ist nicht vorgegeben. Aber im Fall eines Verkehrsunfalls würde der Richter sagen, dass er eine mögliche Hypoglykämie nicht ausgeschlossen hat, weil er zum Beispiel nicht getestet hat.

**Moderator Stefan Lange:** Gut, das ist ein interessanter Punkt. Er hat jetzt ein bisschen von unserer eigentlichen Frage weggeführt, die da lautet: Ist die Behauptung vonseiten des VFA zutreffend, dass in den Fachinformationen zwingend vorgeschrieben ist, dass zur Anwendung von oralen Antidiabetika die Möglichkeit der Blutzucker- und / oder Harnzuckerselbstmessung gegeben sein muss?

Ich habe das nicht so überzeugend von Ihnen gehört. Sie haben das quasi implizit durch das Hypoglykämierisiko, das in der Fachinformation beschrieben ist, abgeleitet, aber darüber hinaus können Sie uns keine Texte nennen, in denen das eben genau so formuliert ist wie in der Schweiz.

**Orm Proske:** Ich wollte nur noch einmal abschließend von meiner Seite aus auf die von Ihnen selbst eingeschlossenen Daten hinweisen. In der DINAMIC-Studie war sehr schön gezeigt worden, dass die Hyporater ähnlich war, dass aber die Rate der symptomatischen Hypoglykämien in der Blutzuckerselbstkontrolle nur halb so groß war. Das heißt, da hat die Blutzuckerselbstkontrolle tatsächlich dazu geführt, dass offensichtlich rechtzeitig erkannt wurde, ob eine Hypoglykämie in Anmarsch ist oder nicht. Genau deshalb wird es auch von dieser Europäischen Kommission und von der Rechtsprechung in Deutschland empfohlen, dass es vor dem Autofahren bei entsprechenden Patienten durchgeführt wird.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. Ist der Punkt für uns so weit klar? – Herr Thole, es ist uns doch jetzt allen klar. Wir haben die Argumente ausgetauscht. Sie haben sie ...

**Henning Thole:** Ich wollte nur bekräftigen, Herr Lange, dass wir den Punkt in unserer Stellungnahme inhaltlich voll aufrechterhalten und die Frage als nicht geklärt betrachten.

**Moderator Stefan Lange:** Die Frage haben wir ja an Sie gerichtet. – Frau Kölsch, bitte.

## **Tagesordnungspunkt 2: Messinstrumente für Akzeptanz, Motivation und Risikobewusstsein von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2**

**Heike Kölsch:** Die nächste Frage geht an Herrn Kulzer. Sie haben in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass die Blutzuckerselbstkontrolle gerade für nicht insulinpflichtige Typ-2-Diabetiker eine sehr wichtige Voraussetzung für die Schaffung eines Risikobewusstseins, für die Akzeptanz der Erkrankung bzw. die Motivation vor allem auch der langfristigen Lebensstiländerung ist. Sie weisen des Weiteren darauf hin, dass gerade die Frage, ob der Patient durch sein Verhalten Einfluss auf den Blutzuckerspiegel nehmen kann und ob die

Zuckerselbstmessung auch wirklich als motivierendes Element erlebt wird, in unserem Vorbericht nicht geklärt wird, obwohl dafür standardisierte Messinstrumente zur Verfügung stehen.

Unsere Frage ist nun, welche Daten und Messinstrumente wir Ihrer Meinung nach in den eingeschlossenen Studien nicht berücksichtigt haben.

**Bernhard Kulzer:** Das sind zwei Fragen. – Das Erste ist: Wenn man die fünf randomisierten RCTs nimmt, dann ist es tatsächlich so, dass diese Frage nicht untersucht worden ist. Das große Problem ist ja, dass die Schulung ein integraler Bestandteil der Selbstkontrolle ist. Und wenn die Schulung nicht erfolgt, dann kann man sich fragen, welchen Sinn die Selbstkontrolle macht. Das führt auch dazu, dass zum Beispiel die DIGEM-Studie eine ganz hohe Abbruchrate aufweist, weil die Patienten über den Sinn und Zweck einer Selbstmessung anscheinend nicht aufgeklärt worden sind.

Schauen Sie sich zum Beispiel die ESMON-Studie an. Die Patienten sind aufgeklärt worden, was sie bei einem erhöhten Blutzucker tun sollen. Der Sinn einer Selbstmessung ist ja der, dass die Patienten zu einer Lebensstiländerung und dahin gehend motiviert werden, einen nicht fassbaren Wert letztendlich rückgemeldet zu bekommen. Das ist aber in allen Studien – bis auf die Studie von Siebolds und Schwedes – nicht erfolgt, sodass letztendlich die eigentliche Motivation zur Lebensstiländerung gar nicht erfasst worden ist. In Ihrem Bericht sagen Sie aber vorne, dass Sie versuchen, auch diesen Punkt zu klären. Ich glaube aber, dass dieser mit diesen fünf RCT-Studien nicht klärbar ist, weil die Selbstkontrolle in diesen fünf RCT-Studien meines Erachtens sehr mangelhaft und unter ihrem Wert durchgeführt worden ist.

**Ulrich Müller:** Darf ich etwas dazu sagen?

**Moderator Stefan Lange:** Gerne.

**Ulrich Müller:** Ich habe mir die DIGEM-Studie jetzt noch einmal angeguckt, und da ist es so, dass die Patienten etwa fünfmal in der Woche ihre Blutglukose gemessen haben. Für Leute, die kein Insulin spritzen, ist das schon recht ordentlich. In der Studie von Farmer ist erwähnt worden, dass die Gruppe, die das Monitoring hatte, die also auch selber Konsequenzen daraus ziehen sollte, Konsequenzen für die Ernährung, für die Bewegung und für den Lifestyle zog. Was im Einzelnen in diesen Unterrichtsstunden dem Patienten vermittelt wurde, geht aus der Publikation nicht hervor, aber es wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Patienten Essen und Bewegung selber anpassen können.

**Bernhard Kulzer:** Aber gerade die DIGEM-Studie zeigt auf – das muss man sagen –, dass es anscheinend nicht gelungen ist, das Treatment, das man durchzuführen versucht hat, tatsächlich an die Patienten zu bringen. Denn letztendlich war nach zwölf Monaten zum entscheidenden Messzeitpunkt die Messfrequenz beim „Less intensive Monitoring“ und



„Intensive Monitoring“ nicht unterschiedlich. Beide haben letztendlich dasselbe gemessen. Da ist irgendetwas schiefgelaufen. Das Treatment ist letztendlich nicht durchgeführt worden.

Und wenn man sich anguckt, wie viele Patienten die Studie nach Protokoll tatsächlich durchgeführt haben, dann muss man sehen, dass 64 % in der intensivierten Gruppe dieses Treatment überhaupt nicht durchgeführt haben. Also, es ist irgendwann schiefgelaufen, weil Instruktionen in dieser Studie nicht befolgt wurden. Man hat letztendlich den Patienten gesagt, sie sollen messen, aber über 64 % haben das nicht nach Protokoll getan. Das ist meiner Meinung nach eine massive Verletzung der internen Validität und eigentlich fast nicht mehr auswertbar.

**Thomas Kaiser:** Allerdings ist es erst einmal eine Vermutung, dass das an einer bestimmten Art der Schulung gelegen hat. Das kann ja auch an einem Problem gelegen haben. Nichtsdestotrotz ist der Hinweis auf einen möglichen Einfluss hinsichtlich der internen Validität völlig richtig.

**Bernhard Kulzer:** Massiv! Sehr massiv! Es ist wie bei einem Medikament: Wenn ein Medikament, das Sie testen, zu 70 % nicht genommen wird, dann ist die Frage der Sinnhaftigkeit einer Testung sehr evident.

**Thomas Kaiser:** Nichtsdestotrotz waren die Ergebnisse zwischen allen Studien heterogen, unabhängig davon, wie das gelaufen ist.

**Bernhard Kulzer:** Ja.

**Thomas Kaiser:** Aber es ist nicht so – zumindest habe ich Sie so verstanden –, wie Sie es am Anfang dargestellt haben. Sie haben gesagt, dass eine Schulung nur in der SMBG-Studie, also in der Studie von Schwedes – ich kürze sie so ab, weil sie von den Autoren selbst so abgekürzt wird, ...

(**Bernhard Kulzer:** Da ist es explizit beschrieben!)

... explizit beschrieben ist. Wie es dann konkret gemacht worden ist ... Diese Studie hat ganz andere Probleme. Sie berichtet beispielsweise nur per Protokolldaten etc. Aber Hinweise auf Schulung und darauf, dass die Patienten die Interpretation dieser Werte vornehmen sollten und aus diesen Werten auch Konsequenzen ziehen sollten, sind bei allen Studien gegeben. Die Ausführlichkeit der Darstellung des Ganzen ist bei diesen Studien allerdings unterschiedlich. Deswegen teile ich nicht so ganz – so habe ich jedenfalls verstanden, was Sie eingangs gesagt haben –, dass eigentlich nur in der SMBG-Studie eine Schulung durchgeführt worden ist. Das ist – denke ich – nicht der Fall.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Proske.

**Orm Proske:** Meiner Auffassung nach sind tatsächlich die einzigen beiden Studien, wo sowohl vorher festgelegt worden ist, welche Konsequenzen gezogen werden sollen, als auch hinterher dokumentiert worden ist, welche Konsequenzen gezogen worden sind, die DIGEM-Studie und die Schwedes-Studie.

**Thomas Kaiser:** Haben Sie sich vielleicht versprochen? Meinen Sie vielleicht die DINAMIC-Studie und die Schwedes-Studie?

**Orm Proske:** Nein.

**Thomas Kaiser:** So ist nämlich Ihre Stellungnahme. Okay.

**Orm Proske:** Die DINAMIC-Studie ist etwas anderes. Da geht es um die Hypoglykämieunterschiede. Bei DIGEM ist vorher festgelegt worden, was gemacht werden soll, und dann ist hinterher gemessen worden. Allerdings sind Therapieentscheidungen nur HbA1c-basiert getroffen worden und Lifestyleänderungen sind experimentell gewesen. Die Patienten sollten experimentieren, was Ihnen guttut, basierend auf ihren Blutzuckerselbstkontrollen. Daher muss man das einfach in Klammern setzen.

**(Bernhard Kulzer:** Was sie aber nicht getan haben! Schauen Sie sich die Auswertungen an!)

Das heißt aus meiner Sicht, dass man das tatsächlich als systematisch untersucht betrachten kann. Meinetwegen kann das mit Einschränkungen erfolgen. Dann gäbe es nur eine Studie von den fünf, und das wäre die Schwedes-Studie, und da sind für diese großen Untergruppen hervorragende Ergebnisse mit deutlich über 0,4-%-HbA1c-Senkung erzielt worden.

**Hubert Kolb:** Ich wollte noch ergänzen, dass die Schwedes-Studie, die Herr Schwedes selber als deutsch-österreichische Studie offiziell definiert hat, eine Besonderheit hat, die die anderen Studien nicht haben, dass nämlich über ein mehrwöchiges Programm das medizinische Personal trainiert worden ist, mit den Blutzuckerwerten, die im SMBG-Verfahren gemessen worden sind, umzugehen. Wenn man sich mit ihm unterhält – er hat das auch auf einer Tagung vor einem guten Jahr präsentiert –, dann sieht er das als ein besonders wichtiges Element der Studie an und sagt, dass das tatsächlich eine sehr schwierige und harte Arbeit war.

**Moderator Stefan Lange:** Frau Kölsch, Ihre Frage bestand ja aus zwei Teilen.

**Heike Kölsch:** Ja, Herr Kulzer, das heißt, wie Sie gerade schon selbst gesagt hatten, dass diese Studien, die wir eingeschlossen haben, die Zielrichtung, die wir vorher hatten, letzten Endes eigentlich gar nicht wiedergeben.

**(Bernhard Kulzer:** Ja, das ist korrekt!)

Jetzt hatten Sie ja gesagt, dass standardisierte Messinstrumente zur Verfügung stehen. Wir haben uns letzten Endes auf die Messinstrumente bezogen, die in diesen Studien genannt wurden. Würden Sie jetzt sagen, dass wir in diesen Studien bestimmte Messinstrumente nicht berücksichtigt haben, obwohl wir diese hätten berücksichtigen müssen?

**Bernhard Kulzer:** Nein, ich wollte damit nur ausdrücken, dass es Messinstrumente gibt, die so etwas wie Behandlungsmotivation bzw. Compliance messen können. Diese sind aber in diesen fünf Studien in der Tat nicht angewandt worden. Ich würde sagen, dass es prinzipiell messbar ist. Es ist also nicht so, dass es nicht messbar wäre. Aber in diesen fünf RCTs ist es tatsächlich nicht durchgeführt worden. Die Fragebögen sind korrekt wiedergegeben.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Thole.

**Henning Thole:** Ich habe eine indirekte Rückfrage an Herrn Kulzer. Finden sich diese Instrumente, die Sie gerade nennen und in den hier untersuchten RCTs nicht angewendet worden sind, in der Anwendung in anderen Studiendesigns außerhalb von RCTs wieder?

**Bernhard Kulzer:** Natürlich.

**Henning Thole:** Das heißt, dass durch einen Einschluss von anderer Evidenz außerhalb von Level-1-Daten über diese Instrumente publiziert zur Verfügung stehen und hätten ausgewertet werden können. Es ist theoretisch möglich, dass es Publikationen gibt, wo die drin sind.

**Bernhard Kulzer:** Da muss ich passen. Ich habe die Studienlage ...

**Henning Thole:** Okay.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Thole möchte Ihnen gerne etwas unterstellen und unterschieben, damit er jetzt wieder über den Berichtsplan diskutieren kann. Das habe ich vorhin vergessen: Über den Berichtsplan diskutieren wir nicht, Herr Thole. Insofern können Sie sich die entsprechende Frage sparen. Daher brechen wir das jetzt hier ab. Es ist ausführlich besprochen und entsprechend gewürdigt.

Wir können nun zu TOP 3 übergehen.

### **Tagesordnungspunkt 3: Konsequenzen der Zuckerselbstmessung in den eingeschlossenen Studien**

**Heike Kölsch:** Ich richte mich nun an die Vertreter des VDGH. Das Thema hatten wir gerade schon ein ganz klein bisschen in der Diskussion. Sie haben in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass die Blutzuckerselbstmessung auch Konsequenzen haben sollte, die der Patient daraus entsprechend zieht, und dass diese Konsequenzen auch im Rahmen einer Schulung vermittelt werden müssen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen,

dass diese Konsequenzen der Blutglukoseselbstmessung aber nur bei DINAMIC 1 und SMBG festgelegt wurden.

Unsere Frage ist nun: Welche Konsequenzen meinen Sie jetzt ganz genau? Wir sind eigentlich der Meinung, dass auch die anderen Studien, die wir eingeschlossen haben, die Patienten entsprechend über die Konsequenzen, die sie aus ihren Blutzuckerwerten ziehen, aufgeklärt haben. Wie meinen Sie, dass das bei der DINAMIC-1- und der SMBG-Studie anders ist?

**Christian Weber:** Was meinen wir damit konkret? – Fangen wir einmal bei der DIGEM-Studie an. Ich gebe Ihnen recht: In allen fünf Studien, die wir haben, ist es tatsächlich so, dass im Prinzip eine Schulung stattgefunden hat. Das wesentliche Problem, das wir bei Farmer haben, ist – Herr Proske führte es am Anfang schon etwas aus –, dass die Patienten aufgrund der Ergebnisse der Blutzuckerselbstmessung experimentieren durften, um die Erfahrung zu machen, wie sich verschiedene Verhaltensweisen eventuell auf den Blutzucker auswirken. Aber es heißt ganz eindeutig in der Studie – das ist ein Zitat aus dem Methodenteil:

„They were also given training and support in timing, interpreting, and using the results of their blood glucose test to enhance motivation and to maintain adherence to diet, physical activity, and drug regimens.“

Das heißt eindeutig: Sie durften nichts ändern. – Die ganze Geschichte findet statt, um sie zu motivieren, beim selben Therapieschema zu bleiben, und das ist etwas, worunter ich nicht verstehe, dass ich aktiv irgendwie etwas mit meinen Blutzuckerwerten tun darf.

Wenn wir das Beispiel aus der Barnett-Studie nehmen – das ist DINAMIC –, so ist es tatsächlich so, dass ich im Prinzip auch eine Titration ... Es geht aus dem Text insgesamt nur etwas indirekt hervor, aber es geht eindeutig daraus hervor. Wenn die Patienten selber messen, haben sie nicht nur die Möglichkeit, ihre Diät und körperliche Aktivität zu ändern, sondern können, sofern sie eine Blutzuckerselbstmessung durchführen, also in dieser SMBG-Gruppe sind, auch eigenständig die Dosierung ihres Medikaments anpassen, wenn sie feststellen, dass sie mehr Hypoglykämien oder Hyperglykämien haben. Da sehe ich einen aktiven Part drin. Verstehen Sie den Unterschied, den ich machen möchte?

Im Sinne dieser Definition sehe ich es eigentlich – das hat Herr Proske schon ausgeführt – nur in der Studie von Schwedes und in der DINAMIC-Studie von Barnett. – Herr Proske würde gerne noch eine kurze Anmerkung machen.

**Orm Proske:** Ich wollte nur noch einmal kurz auf die Daten hinweisen, die Herr Prof. Kolb genannt hat. In der Schwedes-Studie, die ich für die erfolgreichste Studie halte, auch was das Schulungskonzept angeht, das ich nicht im Detail kenne, haben wir bei etwa der Hälfte der Patienten eine HbA1c-Senkung von 1,6 % erreicht. Wenn man sich überlegt, dass auch die meisten neueren Arzneimittel da lange nicht herankommen, sollte man ein aktives Auge

darauf haben, dass da ein Weg aufgezeichnet ist, wie man mit der Blutzuckerselbstkontrolle-gesteuerten Methodik zu solchen guten Verbesserungen des HbA1c-Werts kommt. Die liegen deutlich über dem, was Sie als Grenzwert oder andere als noch geringeren Grenzwert ansehen.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Kaiser, möchten Sie noch etwas anfügen?

**Thomas Kaiser:** Ich habe zwei Nachfragen zu Ihrer Äußerung, Herr Weber, und vielleicht komme ich noch zu Ihnen, Herr Proske. – Meine erste Nachfrage bezieht sich auf die DINAMIC-1-Studie. Wo genau im Text entnehmen Sie – Sie haben die Unterlagen vor sich liegen –, dass die Patienten selbst eine Anpassung ihrer Medikation vorgenommen haben?

**Christian Weber:** Ich kann es zitieren. Es ist schwierig für den Stenografen, aber ich kann das Exemplar hier lassen.

**Thomas Kaiser:** Nennen Sie nur Seite und Absatz. Das finden wir dann schon.

**Christian Weber:** Das ist im Methodenteil drin.

„Gliclazide MR doses could be uptitrated at weeks ... if fasting plasma glucose ... was >7 mmol/l ... on laboratory values or SMBG (where relevant).”

Das heißt also, ich kann es abtitrieren bei denjenigen, die in der Kontrollgruppe sind. Da muss es irgendwer machen, weil ich es auf die Laborwerte beziehe oder wenn ich „SMBG (where relevant)“ durchführe.

**Thomas Kaiser:** Darf ich einmal nachfragen? – Sie leiten indirekt daraus ab, dass das der Patient machen kann. Das ist eine konkrete Nachfrage. Sie haben also keinen anderen Text, wo steht, dass diese Titrierung durch den Patienten selbst vorgenommen werden konnte. Dass diese Werte für die Titration herangezogen werden, ist aus meiner Sicht natürlich erst einmal selbstverständlich. Das ist eine konkrete Nachfrage. Vielleicht haben Sie, Herr Kolb, dazu einen Text.

**Hubert Kolb:** Ich habe einen ePub-Ausdruck. Deswegen sind die Seitenzahlen nicht direkt übertragbar, aber im Diskussionsteil heißt es im vierten Absatz:

„In DINAMIC 1, patients in the SMBG group were instructed to uptitrate their gliclazide MR dose if FPG levels were >7 mmol/l (7.8 mmol/l in patients over 65 years).”

Also, es steht ausdrücklich drin, und insofern sollte der Vorbericht in der Tabelle 4, wo steht, dass in dieser Studie nur der Arzt die Medikamentenanpassung macht, geändert werden. Umgekehrt steht es in der SMBG-Studie in der Tabelle 4 auch falsch. Da muss es dahin gehend geändert werden, dass der Patient keine Selbstanpassung gemacht hat.

**Thomas Kaiser:** Danke. „Gemeinsam gemacht“ steht da ja.

Zweite Frage. Sie sind eben nicht auf die ESMON-Studie eingegangen. Bei der ESMON-Studie sind ja auch – so ist es in Tabelle 3 – Anweisungen – verkürzt und auf Deutsch – zu Reaktionen auf hohe oder niedrige Werte durch Diät, Sport und Lebensstiländerung gegeben worden. Die haben Sie eben nicht erwähnt in dem Zusammenhang. Warum?

**Christian Weber:** Da muss ich im Moment passen. Da muss ich mir den Absatz durchlesen. Vielleicht können wir in der Zwischenzeit auf die Nachfrage von Herrn Proske eingehen und ich melde mich dann noch einmal zurück.

**Thomas Kaiser:** Okay. – Sie haben gerade gesagt, in der SMBG- bzw. Schwedes-Studie gebe es einen bestimmten Anteil der Population, die ...

**(Orm Proske:** Etwa die Hälfte!)

... – Sie sagen 50 % –

eine bestimmte HbA1c-Verbesserung erreicht habe. Bezieht sich das auf den Unterschied zwischen Blutzuckerselbstmessung und keine Messung oder bezieht sich das nur auf die Population innerhalb der Blutzuckerselbstmessung dahin gehend, dass 50 % von diesen eine Blutzuckersenkung hatten? Es geht ja um eine Frage des Effektes, also Blutzuckermessung vs. keine Blutzuckermessung.

**Orm Proske:** Ja, das ist – denke ich – erst einmal konzeptionell zu klären, ob es nur über einen Durchschnittswert geht oder ob man akzeptiert, dass es Populationen gibt – Typ 2 ist ja eine sehr heterogene Population –, die damit umgehen können. Andere können weniger gut damit umgehen. Das ist auch der Ansatz der Auswertung der Schwedes-Studie gewesen, dass man nach Respondern geschaut hat, und es gab sehr gute Responder. Diejenigen in dieser guten Respondergruppe, die also sehr gut mit dieser Blutzuckerselbstkontrolle-gesteuerten Therapieführung umgehen konnten, hatten eben diese Senkung des HbA1c-Werts. Das war natürlich ein Vorher-Nachher-Vergleich. Vor den Gruppen war es natürlich auch signifikant, aber natürlich nicht in der Höhe unterschiedlich. Soweit ich weiß, sind die meisten Aussagen bei den pharmakologischen Studien auch Vorher-Nachher-Aussagen. Daher habe ich diesen Vergleich gemacht.

Ich wollte noch auf einen konzeptionellen Aspekt hinweisen, und Sie wollten in Ihrem Vorbericht auf Subgruppen achten. Hier kann man darauf achten, dass zum Beispiel NICE sehr explizit nach der Indikationsauflistung sagt, dass jährlich geschaut werden soll, ob der Patient auch tatsächlich die Selbstmessung in entsprechender Qualität durchführt, ob er Konsequenzen gezogen hat; dazu bietet sich in erster Linie ein Tagebuch an. Es ist – glaube ich – vom Ansatz her sehr gut gemacht worden. Denn es gibt aus meiner Sicht keine

Prädiktoren dafür, welcher Patient tatsächlich gut mit der Selbstkontrolle umgehen kann und davon profitiert und welcher nicht.

**Thomas Kaiser:** Das Problem dieses Vorher-Nachher-Vergleichs in dieser einzelnen Gruppe ist natürlich folgendes: Sie sehen längst nicht einen Unterschied im HbA1c in der Größenordnung, wie Sie ihn jetzt für diese 50 % in der Blutzuckerselbstmessungsgruppe beschreiben. Das heißt, es findet ganz offensichtlich auch ein Effekt in der Gruppe statt, die keine Blutzuckerselbstmessung macht. Denn sonst läge der Gruppenunterschied etwa in dem Bereich, den Sie beschreiben. Das heißt, hier ist offensichtlich ein großer Studieneffekt zu sehen.

Die Frage ist: Können Sie das, was Sie innerhalb dieser Gruppe beschreiben, tatsächlich auf die Blutzuckerselbstmessung beziehen? Oder muss man bzw. kann man es nicht eher auf einen Effekt innerhalb der Studie beziehen? Das ist ja genau das Problem, das entsteht, wenn man nicht diese randomisierte Auswertung zwischen diesen beiden Gruppen nimmt. Das nur als Hinweis darauf, dass es ein Fallstrick ist, wenn man sich aus dieser einzelnen Gruppe Responderanalysen anschaut.

**Orm Proske:** Wobei es in dieser Studienaufarbeitung sehr gut gemacht worden ist. Ich habe die Grafik gut vor Augen. Selbstverständlich gibt es initial einen Effekt in der Gruppe. Der ist allerdings sehr schnell und sehr stark rückläufig, sodass der Unterschied nach Ablauf der Studie klar erkennbar ist, auch von der Dynamik her. Das ist tatsächlich ein physiologisch erfassbarer Unterschied.

**Thomas Kaiser:** Das werden wir uns noch einmal anschauen.

**Orm Proske:** Diese Grafik würde ich wirklich empfehlen, weil sie aus meiner Sicht konzeptionell wegweisend ist.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. Sind Sie schlauer geworden, Herr Weber?

**Christian Weber:** Ja, zur Nachfrage: Wir reden über die Studie von O’Kane, also die sogenannte ESMON-Studie. Da ist es so, dass die Gruppe, die SMBG durchführen durfte, offensichtlich ... Da heißt es wörtlich:

„They were advised on appropriate responses to high or low readings. Such advice included the need for dietary review or the suggestion of exercise (such as walking) in response to high readings.”

Insofern gebe ich Ihnen recht.

**Bernhard Kulzer:** Mit einer Einschränkung meines Erachtens. Sie werden darauf hingewiesen, bei tiefen oder hohen Werten zu reagieren. Sie werden nicht geschult in Richtung Lebensstiländerung. Das ist genau das, was wir in der Schulung machen. Wir

trainieren bei Patienten die körperliche Bewegung vorher / nachher und ziehen daraus ereignisgesteuerte Konsequenzen. Das ist der Unterschied.

**Thomas Kaiser:** Ich glaube, das ist ein Missverständnis, weil hier das Schulungsprogramm als solches für alle Patienten beschrieben ist, und zwar für die Kontroll- und die Interventionsgruppe. Das heißt, hier ist zusätzlich das beschrieben worden, was dann die Patienten in der SMBG-Gruppe mit diesen Werten machen konnten. Aber ein Schulungsprogramm hatten alle Patienten.

**(Bernhard Kulzer:** Ja, das ist richtig!)

**Moderator Stefan Lange:** Herr Proske.

**Orm Proske:** Ich habe noch eine halbe Verständnisfrage zu diesem Kontext. Denn Sie haben in Ihrem Vorbericht richtigerweise mehrfach darauf hingewiesen, dass sich dieser Vorbericht nicht auf Blutzuckerselbstkontrolle im Rahmen eines integrierten Behandlungskonzeptes bezieht. Wir reden hier also nur von Patienten außerhalb von Schulungen und außerhalb von DMPs?

**Thomas Kaiser:** Nein, das ist ein Missverständnis. Was wir in dieser Evaluation nicht untersucht haben – das ist auch nicht Gegenstand dieser Evaluation –, ist das Schulungsprogramm als solches einschließlich Blutzuckerselbstmessung vs. überhaupt keine Schulung. Denn dann können Sie den Effekt der komplexen Intervention Schulung plus Selbstmessung nicht mehr auf die Selbstmessung beziehen. Es könnten dann nämlich verschiedene Aspekte dieses gesamten Schulungskonzeptes sein, die zu einem Effekt geführt haben.

**Orm Proske:** Dann müssten Sie die Schulung als eigenständige Intervention ohne Selbstkontrolle untersuchen. Das geht auch schwer.

**Thomas Kaiser:** In der ESMON-Studie ist das ja durchgeführt worden. Die Kontrollgruppe in der ESMON-Studie ist genau so durchgeführt worden.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Nauck.

**Michael Nauck:** Ich denke, das ist von der Formulierung her ein bisschen gefährlich, weil „komplexe Intervention“ auch heißen kann, dass es die Konsequenzen sind, die man aus Blutzuckermesswerten entweder Einzelner oder auch aus der Kumulation hinterher zieht. Deswegen muss man das sehr scharf formulieren, und in dem Vorbericht ist es an einer Stelle auf Seite 6 unten unter Absatz 4.1.2 ein bisschen missverständlich. Denn wenn Sie grundsätzlich nicht ausschließen wollen, dass Blutzuckerselbstkontrolle einen Effekt auf die Behandlungsergebnisse hat, dann muss es natürlich auch die Behandlung beeinflussen können. Sie schreiben hier aber ausdrücklich:



„Die medikamentöse / nichtmedikamentöse ... Behandlung musste ... vergleichbar sein.“

Da muss man an der Stelle „Behandlungskonzept“ sagen, aber die Dosis oder andere Aspekte müssen natürlich unterschiedlich sein dürfen. Sonst ...

**Thomas Kaiser:** ... macht es keinen Sinn.

(Heiterkeit)

Völlig richtig.

**Hubert Kolb:** Aber sie waren nicht unterschiedlich in der ESMON-Studie. Das heißt, die Werte der SMBG-Gruppe wurden nicht genutzt, um die Therapie anders zu gestalten als in der Kontrollgruppe.

**Thomas Kaiser:** Oder es hat nicht dazu geführt oder war nicht erforderlich. Das könnte auch eine Interpretation sein. Das ist zunächst einmal nur eine Feststellung des Ergebnisses.

**Hubert Kolb:** Nein. Das darf ich ergänzen. Das Studienprotokoll sieht vor, dass die Medikation nur aufgrund der HbA1c-Werte erfolgt. Also konnten die SMBG-Werte gar keinen Einfluss auf die Medikation haben.

**Thomas Kaiser:** Man könnte indirekt sagen, dass durch die Lebensstiländerung ein Einfluss auf den Blutzucker genommen wird.

**Hubert Kolb:** Ja. Wir sprechen jetzt von der Medikation.

**Thomas Kaiser:** Noch einmal ganz kurz zu Herrn Nauck. – Ich gebe Ihnen recht: Umgesetzt haben wir das natürlich, weil wir solche Studien hineingenommen haben. Es ist klar, dass wir unter Selbstmessung nicht nur den Akt sozusagen des Stechens und Messens verstehen, sondern auch das, was damit verbunden ist, also die Konsequenz daraus. So sind die Studien auch durchgeführt worden. Es ist in der Tat richtig, dass wir das in der Formulierung schärfen werden.

**Moderator Stefan Lange:** Bitte, Herr Kulzer.

**Bernhard Kulzer:** Ich möchte noch kurz auf die DIMEG-Studie eingehen, weil das meiner Meinung nach die Studie ist, die die Frage lösen könnte, die zwar methodisch gut geplant, aber methodisch unheimlich schlecht durchgeführt worden ist. Da fehlt zum Beispiel jeglicher Hinweis auf die konfundierende Variable Schulung bei DIGEM. Sie wissen überhaupt nicht, ob die Patienten eine Schulung bekommen haben oder nicht, obwohl wir wissen, dass das ein wichtiger Einflussfaktor ist.

Wir haben zum Beispiel die Situation, dass bei der Studie 30 % der Kontrollgruppe ein Blutzuckermessgerät hatten und schon gemessen hatten. Das heißt, da ist bei der

Durchführung der Studie etwas schiefgelaufen. Die Kontrollgruppe ist also keine reine Kontrollgruppe und die Interventionsgruppen haben sich nicht an das gehalten, was sie laut Protokoll eigentlich machen sollten. Das ist meines Erachtens das große Problem dieser Studie. Deshalb ist sie meines Erachtens, obwohl sie methodisch sehr sauber beschrieben wird, fast nicht interpretierbar.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Proske.

**Orm Proske:** Ich denke, man sollte sie aus der Bewertung herausnehmen, weil auch drinsteht, dass Patienten ausgeschlossen worden sind, die vorher schon eine Blutzuckerkontrolle durchgeführt hatten. Ich unterstelle einmal, dass die Patienten, die von ihrem Hausarzt eine Blutzuckerselbstkontrolle an die Hand bekommen haben, damit umgehen konnten, und genau diejenigen, die davon profitieren, sind in der DIGEM-Studie nicht eingeschlossen worden. Insofern bin ich mir nicht sicher, ob das nicht ein Bias ist, der in Richtung weniger Unterschiede geführt hat. Das steht auch explizit drin.

**Moderator Stefan Lange:** Gut, das sind Spekulationen. Es gibt natürlich Für und Wider hinsichtlich der Einschlusskriterien. Wenn man sagt, die sollten vorher noch nicht gemessen haben, weil die Möglichkeit besteht, dass sie in die Kontrollgruppen randomisiert sind, dann läuft man natürlich Gefahr, dass sie trotzdem weiterhin messen. Das wäre für mich eine Erklärung dafür, aber das würde hinterher zu Kritik Anlass geben.

Vielleicht erlauben Sie mir eine Bemerkung, weil Sie gerade von Bias und interner Validität sprachen. Ich glaube, es hat weniger etwas mit Bias oder interner Validität als vielmehr mit Übertragbarkeit zu tun. Dann würden wir typischerweise von externer Validität sprechen, weil sich hier die Therapiekonzepte von dem unterscheiden, was man vielleicht gerne hätte, weil die Kontrollgruppe vielleicht mehr macht, als sie eigentlich dürfte, oder weil die Interventionsgruppe weniger macht, als sie eigentlich sollte. Das nur am Rande. – Herr Nauck.

**Bernhard Kulzer:** Darf ich dazu kurz was sagen? Ich denke schon, dass das ein ganz entscheidender Punkt der internen Validität ist. Ich finde, dass diese Studie methodisch supertoll geplant ist. Es gibt mehrere Komitees. Aber sie haben es irgendwann nicht geschafft, zu registrieren, dass das Treatment, das durchgeführt werden sollte, von den allermeisten Patienten tatsächlich nicht durchgeführt worden ist.

Wenn Sie sich die Gruppe derer anschauen, die jetzt bei der intensivierten Gruppe ausgewertet werden, dann sehen Sie: „Lost to follow-up n=21“, „Died n=4“ und „Did not persist monitoring n=72“. Das sind 93 von 150. Dann fragt man sich – und das ist schon ein wichtiger Punkt der internen Validität: Was messe ich denn da? Wenn mehr als die Hälfte der Patienten das nicht durchgeführt haben, weil sie tot waren, keine Lust hatten oder aus irgendwelchen Gründen, die wir nicht kennen, dann ist es bei einer Studie das „Proof of Principle“, ob Selbstkontrolle eine Auswirkung hat oder nicht. Insofern ist es für die Frage der

internen Validität schon sehr wichtig, ob per Protokoll das durchgeführt worden ist, was man letztendlich messen wollte.

**Moderator Stefan Lange:** Darüber kann man sich lange unterhalten, und dazu gibt es auch Symposien. Ich meine, offensichtlich wird dieses Konzept von den Patienten nicht angenommen. Denn sonst hätten sie sich daran gehalten. Also, irgendetwas scheint sie so belastet oder gestört zu haben, dass sie es nicht machen wollten. Das sollte man vielleicht auch zur Kenntnis nehmen, und das ist ein Ergebnis einer solchen Studie, die sich „Proof of Concept“ nennt. Das nur als Kommentar dazu. – Herr Nauck, Sie hatten sich gemeldet.

**Michael Nauck:** Eine kurze Anmerkung, die vielleicht den Hintergrund erläutert. Wir haben eine deutsche Studie unter dem Dach der DDG durchgeführt, und ein paar von den Fazits möchte ich kurz zusammenfassen.

Das eine ist, dass wir unsere Studienärzte aus dem Kreis der DDG rekrutiert hatten und sie im Protokoll auf die Leitlinien verpflichtet haben. Therapieänderungen sind aber in unter 50 % der Fälle durchgeführt worden, wo das nach den Leitlinien hätte sein müssen.

Das andere ist, dass diese Änderungen hinterher zu einem Unterschied in der Dosierung der Behandlung führten, aber nicht zu einem Unterschied in der Blutzuckereinstellung, woraus man Folgendes schließen kann: Selbst wenn gehandelt wird, wird manchmal sehr zaghaft gehandelt, und das wirkt sich hinterher nicht auf die Stoffwechselkontrolle aus. Ich denke, jede Studie, die Aspekte wie „Was passiert nach der Messung? Welche Konsequenzen werden gezogen? Wie sind diese zu quantifizieren? Wie sind die mit den erwarteten Werten zu vergleichen?“ nicht beleuchtet – ich glaube, das gilt letztlich für alle Studien, die hier in der Auswertung drin sind –, wird das nicht wirklich klären können.

**Moderator Stefan Lange:** Vielleicht sollte man ergänzen: Das war eine Studie bei Typ-1-Diabetes.

**Michael Nauck:** Nein, bei Typ-2-Diabetikern mit konventioneller Insulintherapie. Sie fällt also nicht in die Kategorie, die Sie hier angeguckt haben.

**Moderator Stefan Lange:** Also konventionell. Alles klar. – Herr Kolb.

**Hubert Kolb:** Ich darf unterstreichen, was Herr Nauck gerade gesagt hat. Für mich als Wissenschaftler ist bemerkenswert, dass seit über 20 Jahren mindestens 22 randomisierte kontrollierte Studien genau zu diesem heutigen Thema durchgeführt worden sind. Und trotz dieser mehr als zwei Jahrzehnte sitzen wir hier und wissen nicht, woran wir sind. Das muss einen Grund haben. Denn für ein Medikament gäbe es nach so langer Zeit und einer so breiten Anwendung in der Patientenschaft weltweit normalerweise nicht so eine Unsicherheit.

Der Hauptgrund ist sicher – das sagen Sie im Prinzip –, dass die Zuckerselbstkontrolle nur so gut sein kann wie die Konsequenzen, die daraus gezogen werden. Voraussetzung ist

allerdings, dass sie gezogen werden; siehe DIGEM-Studie. Diese Konsequenzen sind in allen 22 Studien anders vorgegeben oder gar nicht vorgegeben. In 20 dieser 22 Studien hat der Patient nicht die Möglichkeit – wie bei der Selbstkontrolle, wenn er insulinpflichtig ist – gehabt, die Dosis des Medikaments selber anzupassen. Damit fehlt schon einmal ein großes Element.

In zwei Dritteln der Studien hat der Arzt laut Studienprotokoll nur nach HbA1c entscheiden dürfen. Da nimmt der Patient natürlich wahr: Ich schreibe hier all diese Daten in ein Tagebuch, aber der Arzt interessiert sich gar nicht dafür. Also ist es nicht relevant. – Das kann auch viel an Compliance beeinflussen.

Die Schlussfolgerung ist aber – und diese hat die DDG auch in ihrer Stellungnahme gezogen –, dass man nicht SMBG bewerten kann, sondern das, was man aus SMBG macht. Das heißt, die Intervention ist nicht die Messung, sondern die Konsequenz daraus. Insofern kann man in einer Meta-Analyse Studien fast gar nicht verbinden, weil in jeder Studie die Intervention, nämlich die SMBG-gekoppelte Intervention, anders war. Ich hätte mir eigentlich gewünscht, dass eine Bewertung dazu führt, dass man sagt: Wenn man SMBG nutzt, dann in diesen klinischen Situationen und in folgender Art und Weise durch den Patienten, und für den Arzt bestehen diese und diese Pflichten. Und wenn die Reaktionen sowohl des Patienten als auch des Arztes nicht eingehalten werden, dann ist eine Erstattung nicht begründbar. – So ungefähr wird übrigens die neue internationale Stellungnahme der IDF sein, die im Oktober herauskommt.

**Guido Skipka:** Ich habe eine Nachfrage, Herr Kolb. Sie sagten, man sollte diese Studien gar nicht metaanalytisch zusammenfassen, weil die therapeutischen Konsequenzen unterschiedlich seien. Habe ich Sie richtig verstanden?

**Hubert Kolb:** Ja.

**Guido Skipka:** Aber jetzt nehmen wir einmal den Fall, man macht es trotzdem und kommt zu einem homogenen Effekt. Dann lässt sich der doch trotzdem interpretieren. Also, ich würde das eher so sehen wie Sie, dass man bei heterogenen Effekten also guckt, ob die Heterogenität durch unterschiedliche Therapien zustande kommt. Aber wenn das Ergebnis homogen ist, sehe ich nicht zwingend den Grund, das Poolen der Daten zu unterlassen.

**Hubert Kolb:** Wenn das Ergebnis homogen wäre, würde es bedeuten, dass man SMBG mit allen möglichen Konsequenzen oder auch ohne Konsequenzen durchführen kann und dass immer dasselbe herauskommt. Das ist aber nicht so. Denn sonst würden wir nach 22 Studien nicht immer noch hier sitzen und fragen: Was ist denn nun Sache? Stimmen die Studien, die einen positiven Effekt gesehen haben? Stimmen die Studien, die nichts gefunden haben? – Insofern haben wir eine Situation, die übrigens genauso wie bei Typ-1-Diabetes ist, wo die Mehrzahl der randomisierten Studien negativ ausgegangen ist. Auch das sollte man sich einmal klarmachen.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Proske.

**Orm Proske:** Ich wollte nur kurz einwerfen, dass auch das IQWiG einen signifikanten Effekt attestiert hat. Es geht hier letztlich nur um die Frage der Bewertung der Relevanz, und Sie hatten sich in Ihrem Vorbericht auf die FDA gestützt. Von unserer Seite aus kann man auch die EMEA-Richtlinien – das ist vielleicht etwas naheliegender als Behörde – anschauen, und da steht sehr wohl drin, dass auch kleinste Verbesserungen erwarten lassen, dass die Spätkomplikationen reduziert werden. Zumindest ist das die entsprechende Guideline.

**Moderator Stefan Lange:** Es ist ja nicht nur die FDA-Guideline – das darf ich an der Stelle ergänzen –, sondern es gibt zahlreiche Unterlegenheitsstudien auf dem Gebiet, die typischerweise diese Grenze von 0,4 als Nichtunterlegenheitsgrenze verwenden. Also, wenn kleinere Grenzwerte vernachlässigbar wären, dann hätten diese ganzen Studien gar nicht zur Zulassung führen dürfen, weil sie dann völlig inakzeptable Nichtunterlegenheitsgrenzen verwendet hätten. Oder sehen Sie das anders, Herr Proske?

**Orm Proske:** Ja, wenn wir über ein Pharmakon reden würden, und selbst die FDA schränkt es ein, weil es ein Richtwert ist. Aber wir reden nicht über ein Pharmakon. Insofern würde ich diese 0,4-Grenze infrage stellen.

**Moderator Stefan Lange:** Vielleicht kann ich es an der Stelle trotzdem noch einmal sagen. Also, wir reden über eine medizinische Intervention. Letztendlich gehören auch zu Pharmaka immer auch Diagnostika in Gestalt von Ein- und Ausschlusskriterien. Deswegen kann man das auch oft gar nicht so richtig trennen. Inzwischen haben wir Zulassungsbescheide, in denen sehr genau steht, was vorher diagnostisch gemacht werden soll. Und umgekehrt gehört zur Diagnostik – das haben wir gerade festgestellt – die therapeutische Intervention.

Jetzt zu versuchen, das zu trennen und zu sagen, oh, da haben wir ganz andere Situationen, da müssen wir ganz anders vorgehen, macht wenig Sinn. Sie haben es gerade – glaube ich – auch sehr gut gesagt: Man muss gucken, ob es zusammenpasst oder ob man nicht Äpfel mit Birnen vergleicht. – Aber wenn es homogen ist, dann ist es schön. – Herr Nauck.

**Michael Nauck:** Ich möchte zu dieser Nichtunterlegenheitsgrenze auch etwas sagen. – Erstens gibt es zum Beispiel 0,3 de facto als Kriterium, und 0,4 im Falle von Medikamentenstudien ist heftig kritisiert worden. Diese sind im Übrigen sicher ein Ergebnis von Lobbyarbeit. Denn eine pharmazeutische Firma, die aufgrund von Nichtunterlegenheit ein Medikament zugelassen haben möchte, ist natürlich eher an einem breiten Intervall interessiert. Wenn man sich in dem einen Fall dieses Argument zu eigen macht, dann darf man sich jetzt nicht andersherum Nichtunterlegenheitskriterien verschließen.

**Moderator Stefan Lange:** Das habe ich jetzt nicht verstanden. Ich habe das Argument noch nicht verstanden. Wofür plädieren Sie jetzt? Meinen Sie, dass man im Rahmen dieses Berichts eigentlich eine andere Schranke wählen müsste?

**Michael Nauck:** Ich halte es grundsätzlich nicht in Fels gegossen, dass man 0,4 festlegt und ansonsten Ende der Diskussion gilt.

**Moderator Stefan Lange:** Okay.

**Christian Weber:** Herr Lange, etwas ganz Wesentliches: Ich rede nicht von Nichtunterlegenheitsgrenzen, weil ich denke, dass das der grundsätzlich falsche Ansatz ist. Wir haben unterschiedliche statistische Testverfahren. Ich kann auf Überlegenheit testen. Ich kann auf Äquivalenz testen. Ich kann auf Nichtunterlegenheit testen. Das hat erhebliche methodische Konsequenzen bezüglich der Nullhypothese, die Sie für den statistischen Test, den Sie anwenden, nehmen.

Also, eine Nichtunterlegenheitsprüfung sehe ich ein, wenn es ein Pharmakon auf dem Markt gibt, wenn ich ein neues Pharmakon in derselben Klasse auf den Markt bringe und sehen möchte, dass es nicht schlechter ist als das, das auf dem Markt existiert.

Aber bei SMBG reden wir nicht darüber. Wir testen ja gegenüber nichts machen. Wenn Sie also in dem Fall einen Nichtunterlegenheitstest anwenden, dann ist der „Natural Cause of the Disease“, also die Tatsache, dass ich nichts mache, nach Ihrer Nullhypothese das Prinzip, das besser ist. Sie müssen also auf Überlegenheit testen.

**Moderator Stefan Lange:** Nein, Herr Weber, ich glaube, wir können das abkürzen. Das ist ein Missverständnis. Es geht gar nicht darum, dass man hier irgendeine Nichtunterlegenheitstestung macht. Vielmehr geht es um die Frage, welcher Unterschied zwischen Gruppen vernachlässigbar und ohne klinische Relevanz ist. Das ist die entscheidende Frage.

**Christian Weber:** Das ist eine ganz andere Frage. Da sind wir bei der Statistik.

**Moderator Stefan Lange:** Nein, Herr Weber, ich wollte nur das Missverständnis aufklären. Sie haben noch eine Testerei vergessen: Das ist die relevante Überlegenheit, also auch eine verschobene Nullhypothese. Ob man dann die gleichen Grenzwerte ansetzt, ist hier die Diskussion. Die 0,4 ist offensichtlich sehr häufig angewendet worden. Gut. Man muss da immer ein bisschen vorsichtig sein. Es ist sinnvoll, sie von vornherein festzulegen. Hinterher ist man geneigt, solche Grenzen an die Ergebnisse anzupassen. Das birgt ein gewisses Risiko. Daher ist es geschickter, wenn man es vorher definiert hat.

**Christian Weber:** Ich meine, das hätte man dann doch auch vorher machen können. Da finde ich Ihren Vorbericht etwas unglücklich. Denn wenn ich solch ein statistisches Testverfahren durchführe, dann ...

**Moderator Stefan Lange:** Wir haben doch solche ...

**Christian Weber:** ... – nein –

muss ich mir über solche Aspekte Gedanken machen.

**Moderator Stefan Lange:** Das haben wir auch gemacht, Herr Weber. Das steht in den Berichten drin. Nicht nur wir, sondern auch andere haben sich Gedanken gemacht. Wir beziehen uns – das ist ein vernünftiges Vorgehen, weil dann keiner sagen kann, dass wir irgendetwas manipuliert haben – auf veröffentlichte Papiere, Zulassungsunterlagen, Zulassungsregelungen, auf häufig verwendete Grenzwerte und klinische Studien. Alles andere wäre doch ziemlich töricht.

**Birgit Schäfer:** Ich habe eine Frage: Sie haben gesagt, dass es mehrere oder ganz viele Nichtunterlegenheitsstudien gebe. Wieso zitieren Sie dann ausgerechnet dieses FDA-Papier, wo ausdrücklich „unverbindliche Empfehlung“ draufsteht? Warum zitieren Sie nicht andere Studien? Können Sie noch andere benennen?

**Moderator Stefan Lange:** Wir können zahlreiche benennen. Natürlich gibt es Nichtunterlegenheitsstudien mit der Grenze.

**Birgit Schäfer:** Welche wären das denn?

**Thomas Kaiser:** Wir können viele Abschlussberichte nennen, die wir im Diabetesbereich schon gemacht haben. Da sind die alle mit drin. Da sind die zitiert.

(**Christian Weber:** Aber immer mit derselben Referenz!)

**Moderator Stefan Lange:** Jetzt hören Sie doch einmal auf. Es gibt zahlreiche Studien. Gucken Sie sich doch die Berichte an. Ich glaube, jetzt wird es ein bisschen ...

**Steffen Wahler:** Das sind doch im Wesentlichen Arzneimittelstudien.

**Moderator Stefan Lange:** Die Menschen, um die es hier geht, werden auch mit Arzneimitteln behandelt. – Herr Proske.

**Orm Proske:** Mir ging es um zwei Aspekte. – Der eine Aspekt ist, dass man bei dieser Indikation, die speziell ist, weil sie ein so großes Patientenkollektiv betrachtet, auch kleine Unterschiede durchaus in diese Institution IQWiG – und nachher G-BA – hochrechnen muss. Wenn Sie 1 % schwere Hypoglykämien im Straßenverkehr auf mehrere Millionen Patienten hochrechnen, dann sind das mehrere Tausend Ereignisse pro Jahr, die potenziell zur Diskussion stehen und die natürlich in einzelnen Studien, wo Sie nur ein paar Hundert Patienten als Kollektiv haben, nicht erfasst werden. Das wollte ich zu bedenken geben.

**Moderator Stefan Lange:** Sorry, aber da haben Sie etwas vermischt. Wir haben gerade über HbA1c-Grenzwerte gesprochen. Jetzt sprechen Sie über Hypoglykämien. Das muss man schon trennen.

**Orm Proske:** Analog: Wenn Sie den von Ihnen als statistisch signifikanten Unterschied auf das Kollektiv, auf die bekannten Folgekosten hochrechnen, dann sind Sie ungefähr bei 6 % Reduktion der mikrovaskulären Spätschäden. Sie kennen die Beträge, die da an Kosten im Raum stehen. Ich sehe nicht so viele alternative Möglichkeiten, wie man eben mal so 6 % weniger Spätschäden ...

**Moderator Stefan Lange:** Können Sie eine Quelle dafür benennen, dass dadurch in der Situation bei Typ-2-Diabetikern 6 % Spätschäden vermieden werden?

**Christian Weber:** UKPDS 35. Das haben wir in unserer Stellungnahme so geschrieben.

**Orm Proske:** Die Daten sind ja allgemein akzeptiert. Die sind ja sicherlich eher akzeptiert als die FDA-Quelle, die Sie zitiert haben.

**Ulrich Müller:** Darf ich dazu noch etwas sagen? – Ich finde es nicht korrekt, weil diese Auswertung eine epidemiologische Analyse ist, wo die beiden ursprünglich randomisierten Gruppen in einer Kurve dargestellt werden, sodass hier nicht auszuschließen ist, dass sich bei den Patienten mit einem niedrigen HbA1c-Bereich die Patienten mit einem hohen Sozialstatus und einer hohen Motivation befinden. Es ist nur gesichert, dass kein Unterschied in den beiden ursprünglichen randomisierten Gruppen ist. Insofern dient die Kurve zur Hypothesengenerierung, aber daraus kann man keine klinische Konsequenz ableiten.

**Orm Proske:** Ich möchte nur kurz antworten. – Ich denke, dass die aktuellen Daten insgesamt darauf hinweisen, dass es noch nicht einmal einen Schwellenwert nach unten gibt, sowohl was Spätschäden bei HbA1c als auch Hypoglykämien angeht. Auch da ist das Thema wieder sehr aktuell geworden, dass man auch mit Blick nach unten nicht genau erkennen kann, ab wann eine Hypoglykämie tatsächlich irrelevant ist.

Sie haben recht. Man muss solche Daten von Studien, die schon einige Jahrzehnte alt sind, mit Vorsicht betrachten, aber wenn man das tut, sollte man auch ein offenes Auge für neuere Erkenntnisse haben. Und es gibt meiner Kenntnis nach, was die Schäden durch Blutglukose angeht, keinen Schwellenwert, keinen Cut-off.

**Moderator Stefan Lange:** Entschuldigung, aber darauf muss ich achten: Man muss die Argumentationsebene trennen. Es geht nicht um das Alter der Studien, sondern darum, dass es sich bei dieser Auswertung, die Sie gerade als Beleg für Ihre vorige Aussage genannt haben, nicht um eine randomisierte Studie handelt, sondern um die Auswertung von Beobachtungsdaten. Das sind zwei Paar unterschiedliche Schuhe. Die können aktuell sein oder alt. Das kann nicht als Beleg für einen Interventionseffekt herangezogen werden. Das war einfach die zugrunde liegende Frage.

(**Orm Proske:** Aber UKPDS gilt doch als akzeptiert, oder?)



Aber es waren eben nicht die randomisierten Gruppen, die dort verglichen worden sind. Das ist nicht ganz fair.

**Christian Weber:** Herr Lange, würden Sie mir denn zustimmen, dass wir uns nur darüber unterhalten, welche HbA1c-Differenz klinisch relevant ist? Wäre es dann zulässig, dass wir uns Studien zum Beispiel aus dem Pharmasektor angucken, wo ich ein Medikament A mit einem Medikament B vergleiche, und dass diese Studie irgendwann patientenrelevante Outcomes betrachtet? – Das wäre vielleicht sogar davon unabhängig, ob die Patienten an Typ 1 oder Typ 2 erkrankt sind, weil es nur um die HbA1c-Differenz geht. Mit der DCCT-Studie – das ist eine prospektive Studie – könnten wir – denke ich – wahrscheinlich ähnliche Effekte nachweisen.

Wenn wir nur über die klinische Relevanz reden, also über eine HbA1c-Senkung, dann sollten wir etwas weiter schauen. Ich glaube, es gibt zahlreiche Studien, sodass wir tatsächlich sagen können, dass eine Reduktion des HbA1c-Werts in dieser Größenordnung tatsächlich zu relevanten Outcomes führt.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. – Thomas Kaiser.

**Thomas Kaiser:** Das ist aber schon das Problem bei einer selektiven Auswahl. Sie nehmen jetzt die DCCT-Studie. Sie hätten genauso gut auch Neuro-Typ-2-Diabetes-Studien nehmen können, ...

**(Christian Weber:** Zum Beispiel! Das war ein Vorschlag!)

...die sogar das Gegenteil zeigen, wo man eher sagen würde: Das ist problematisch, zumindest dann, wenn man sich in bestimmten Bereichen bewegt. Sie haben gerade nämlich gesagt, es gebe überhaupt keinen Schwellenwert. Die randomisierten Studien zur sehr strengen Blutzuckereinstellung zeigen doch eher das Gegenteil.

Das mögen Sie also aus epidemiologischen Studien so ableiten bzw. als eine Assoziation sehen – das ist vielleicht auch unbestritten –, aber die Intervention in diesen Bereichen führt eher zu einem Gegenteil, also zu einem schlechteren Therapieergebnis. Das ist natürlich sehr problematisch.

**Moderator Stefan Lange:** Gut, vielleicht noch zwei Bemerkungen. Dann müssen wir die Diskussion abbrechen, weil es darum im Augenblick letztendlich nicht geht. – Herr Proske.

**Orm Proske:** Ich möchte direkt darauf antworten. – Im Grunde genommen unterstützen Sie damit mein Argument. Sie müssen sowohl die Hyperglykämie als auch die Hypoglykämie vermeiden. Sie können nicht wie in der ACCORD-Studie – ich glaube, das ist heute allgemeiner Stand des Wissens – therapieren. So kann es auch nicht sein. Sie müssen auch messen, um Hypoglykämien in der konsequenten Therapie auszuschließen. Das ist genau der Aspekt. Da haben Sie recht.

**Bernhard Kulzer:** Ich möchte noch einmal zu dieser Nichtunterlegenheitshypothese kommen. Mein statistisches Verständnis ist, dass ich – das glaube ich zumindest – die Argumentation von Herrn Weber unterstützen würde. Wir testen nämlich letztendlich nicht auf Nichtunterlegenheit.

**Moderator Stefan Lange:** Nein, aber man kann das Komplement dazu machen. Man kann einen Test auf relevante Überlegenheit machen, also sagen: Ich möchte gerne ausschließen, dass dieser Effekt, den ich in der statistischen Signifikanz nachgewiesen habe, völlig irrelevant ist.

Sie würden doch zum Beispiel sagen, dass Sie eine Differenz im HbA1c von – ich sage es einmal ganz extrem – 0,00001 % bei 2 Milliarden Menschen als irrelevant ansehen würden. Da sind wir uns doch einig, oder? – Okay. Bei 0,01 % sind wir uns vielleicht auch noch einig, bei 0,1 % vielleicht auch noch. Und so würde man sich langsam herantasten und irgendwann einen Grenzwert finden.

**Michael Nauck:** Aber da müssen Sie auch Annahmen machen.

**Moderator Stefan Lange:** Ja, gut.

**Steffen Wahler:** Ja, aber wenn Sie bezogen auf die Gesamtbevölkerung den Wert um 0,1 % senken, dann haben Sie auch Effekte.

**Moderator Stefan Lange:** Okay, Herr Wahler, aber dann müssten Sie freundlicherweise Ihre Mitgliedsfirmen demnächst dazu anhalten, ihre Nichtunterlegenheitsstudien mit anderen Grenzwerten bzw. Nichtunterlegenheitsschranken durchzuführen. Denn da akzeptieren Sie 0,4 %, obwohl Sie wissen, dass diese herrlichen Medikamente ...

**Steffen Wahler:** Sie sagen, 0,1 % sei irrelevant.

**Moderator Stefan Lange:** Das habe ich nicht gesagt. Ich habe das nur als Beispiel genannt.

**Steffen Wahler:** Selbst wenn Sie in der Gesamtbevölkerung den Blutdruck um 1 mmHg senken können – beispielsweise durch einen kostenlosen Zusatz im Wasser –, haben Sie Effekte, weil Sie bei 80 Millionen Menschen soundso viele Schlaganfälle vermeiden. Insofern ist das Argument sehr schief.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Nauck.

**(Bernhard Kulzer:** Darf ich noch etwas sagen?)

Ja.

**Bernhard Kulzer:** Ich glaube schon, dass es nicht die Nichtunterlegenheit sein darf. Wir wissen bisher nämlich noch nicht genau, ob die Selbstkontrolle wirkte. Daher glaube ich, dass

man einfach ein Verfahren gegen ein Verfahren testet, bei dem man letztendlich Kontrollbedingungen vs. nichts macht. Das wäre korrekt. Dann müsste man definieren, welche Überlegenheit es gibt oder nicht.

In dem Bericht der FDA steht 0,3 bis 0,4. Das hat für mich Konsequenzen, weil 0,3 genau das Konfidenzintervall schrappt. 0,3 ist genau die Grenze, wo Sie darüber liegen und nicht mehr ganz sicher sind, dass hundertprozentig die Gruppe drunter ist oder nicht. Daher ist es meiner Meinung nach schon relevant, ob man 0,3 oder 0,4 nimmt. Das sage ich vor dem Hintergrund dessen, was ich vor vielen Jahren beim Statistikkurs gelernt habe.

**Moderator Stefan Lange:** Hinterher ist man dann schlauer, also wenn es vorbei ist. Es ist wie beim p-Wert: Wenn man null Komma irgendwas nimmt und es knapp signifikant ist, sagt man auch: Mensch, hätten wir doch etwas anderes genommen. – Herr Nauck.

**Michael Nauck:** Ich wollte mit Blick auf Herrn Kaiser zu den Daten, die noch nicht schriftlich publiziert, aber in Amerika von der ADA vorgestellt worden sind, sagen, dass es bei der ACCORD-Studie nicht diejenigen mit dem HbA1c-Wert sind, die vermehrt sterben. Es sind die, die einen niedrigen haben sollten, aber bei 9 liegen.

**Thomas Kaiser:** Zumal es nicht die einzige Studie ist, die in diesem Zusammenhang erschienen ist.

**Michael Nauck:** Das abschließend mit markigen Interpretationen zu verkünden, ist bei der ACCORD-Studie noch zu früh.

**Thomas Kaiser:** Ich habe darauf im Grunde genommen nur geantwortet, weil klar ist, dass es keinen Schwellenwert gibt. Ich glaube, die Aussage kann man so nicht stehen lassen, dass es egal ist, wie tief man es senkt, und dass es besser ist, wenn man es so tief wie möglich senkt. Ich glaube, das kann man nicht aufrechterhalten.

Dass diese Studien Probleme bei der Interpretation haben, da bin ich mit Ihnen völlig d'accord.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Proske, verzeihen Sie mir. Sie sagen, es gibt keinen Schwellenwert. Herr Kaiser sagt, er glaubt schon, dass es einen Schwellenwert geben könnte. Lassen wir es einfach. Es ist ja immer so: Wenn in einer medizinischen Studie etwas nicht funktioniert, dann gehen die richtig schönen, großen Diskussionen los. Dann war die Studie schlecht oder irgendwelche Untergruppen haben dann doch was anderes gemacht, als sie eigentlich hätten tun sollen, und das erklärt dann immer das negative Ergebnis. Das kennen wir in der Medizin seit 30 Jahren, Herr Nauck. Daher wird es jetzt ganz spannend sein. Darüber hinaus – wie Herr Kaiser schon sagt – gibt es noch andere Untersuchungen zu der Frage.

Sie haben auch gesagt: Wir haben zwar 22 Studien dazu, aber wir lösen bei der Blutzuckerselbstmessung immer noch nicht ganz genau die Frage, die wir behandeln.

Ich glaube, wir haben den Punkt abgehandelt. – Vielleicht machen Sie das Schlusswort, und dann können wir zum nächsten Tagesordnungspunkt übergehen.

**Hubert Kolb:** Es wird bei diesen Studien häufig nicht wahrgenommen, dass parallel auch die Look-AHEAD-Studie läuft. Dort wird versucht, nur mit Lifestyle den HbA1c-Wert und natürlich auch andere Parameter so tief wie möglich zu drücken; das Ziel ist 6. Sie begannen mit 7,3 randomisiert kontrolliert. Die sind nach einem Jahr bei 6,6. Alle Parameter von Cholesterin über Gewicht und Blutdruck haben sich nachhaltig verbessert. Man kann also nicht sagen, dass man nicht unter 7 gehen darf, weil man dann in kritische Situationen kommt. Vielmehr ist die Frage, wie.

Und insbesondere gilt das, was Herr Nauck sagt: Die Personen, die im Blutzucker sehr stark geschwankt haben, waren die mit dem hohen HbA1c. Das waren die Gefährdeten bzw. die, die später bei der ACCORD-Studie hohe Hypoglykämieraten hatten. Das spricht wirklich dafür, dass wir das grundsätzliche Ziel, einen normnahen Blutzuckerstoffwechsel zu erreichen, nicht aufgeben sollen.

(**Zuruf:** Das ist mit SMBG, oder?)

Ja, das ist mit SMBG.

**Thomas Kaiser:** Warten wir erst einmal ab, was bei der Studie herauskommt.

**Moderator Stefan Lange:** Jetzt kommen wir zu Tagesordnungspunkt 4, Frau Kölsch.

#### **Tagesordnungspunkt 4: Fragen zur ROSSO-Studie**

**Heike Kölsch:** Da gebe ich direkt an unseren Biometriker, Herrn Skipka, ab.

**Guido Skipka:** Wir haben die ROSSO-Studie – eine große epidemiologische Studie – ergänzend beschrieben im Bericht. Wir haben da zwei Kritikpunkte aufgeführt. Das eine war, dass uns die Modellbildung aus den Unterlagen, die uns zur Verfügung standen, nicht klar wurde. Sprich, wie Confoundingfaktoren ausgewählt wurden und ins Modell gesteckt wurden, ist uns nicht klar.

Das andere war, dass für einige Baselinecharakteristika extrem hohe Raten an fehlenden Werten auftreten, wo uns auch unklar blieb, inwieweit diese Werte die Ergebnisse beeinflussen.

Wahrscheinlich werden Sie am ehesten dazu antworten wollen, Herr Kolb.

**Hubert Kolb:** Wir erörtern ja heute unsere Stellungnahme zu Ihrer Bewertung. Wir haben diese Stellungnahme mit kräftigen Worten dahin gehend gekennzeichnet, dass es nicht der Stil ist, wie man wissenschaftlich miteinander umgeht, oder dass etwas unlauter ist. Das begründet sich darin, dass die Studie aufgrund von in Ihrem Bericht angegebenen fehlenden Informationen abgewertet wurde. Wir haben dann darauf hingewiesen, dass Ihnen all diese Daten und Informationen vorliegen, weil wir sie Ihnen mitgeteilt haben. In diesem Bericht wird das aber nicht erwähnt. Das hätte ich von Ihnen gerne aufgeklärt.

**Guido Skipka:** Fangen wir mit unserem zweiten Kritikpunkt an. – Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass uns die Informationen vorlägen und dass wir wüssten, wie mit fehlenden Werten umgegangen wird. Das ist auch richtig, aber das war auch nicht unser Kritikpunkt. Wir fragen uns, ob dieser Umgang mit den fehlenden Werten das Ergebnis beeinflussen könnte. Das ist eine andere Frage. Darauf finden wir auch in Ihrer Stellungnahme keine erschöpfende Antwort, und auch die umfangreichen Unterlagen, die uns vorliegen und uns auch schon vorher vorlagen – vielleicht ist es ein Versehen von uns, dass wir nicht alles aufgeführt haben; das werden wir nachholen –, haben wir gesichtet.

Wir haben einfach ein Problem, wenn zum Beispiel beim HbA1c zur Baseline die Werte von 50 % der Leute fehlen. Sie haben Kategorien gebildet, darunter eine Kategorie „fehlender Wert“. Gut, so kann man damit umgehen. Die Frage ist aber, was das für einen möglichen Einfluss auf das Ergebnis hat. Vernachlässigbar sind solche Raten von fehlenden Werten sicherlich nicht. Das ist unser Kritikpunkt. Da hätte man vielleicht etwas mit Sensitivitätsanalysen machen können. Es gibt ja verschiedene Möglichkeiten, mit fehlenden Werten umzugehen. Leider haben wir dazu überhaupt keine Informationen.

**Hubert Kolb:** Noch einmal: Wir haben Ihnen diese Unterlagen gegeben, wo auch die Antwort auf diese Frage drinsteht. Ich kann Sie gleich noch skizzieren. Wir haben auch ein Treffen mit Mitarbeitern des IQWiG gehabt, wo auch diese Fragen im Detail diskutiert worden sind. In Ihrem Bericht schreiben Sie nicht nur, dass dazu die Daten fehlen, sondern auch, dass die Analyse des Propensity Scores nicht vorliegt. Die liegt Ihnen auch vor. Die haben wir Ihnen auch persönlich präsentiert. Insofern kann ich nicht nachvollziehen, dass man so mit einer Studie umgeht. Man hat Daten, aber erwähnt nicht, dass man sie hat. Man wertet sie aufgrund einer vermeintlichen Unkenntnis dieser Daten ab.

**Moderator Stefan Lange:** Jetzt muss ich auch noch einmal eingreifen. – Ich glaube, Herr Skipka hat gerade versucht, das Ganze zu präzisieren. Noch einmal: Wir haben umfangreiche Daten zu der Studie bekommen. Aber ganz konkret zum Einfluss der fehlenden Werte auf das Ergebnis – das war die Frage – liegen uns keine Informationen vor.

Die zweite Frage war?

**Guido Skipka:** Ich kann das noch einmal ...

**Hubert Kolb:** Darf ich direkt darauf antworten? Das ist ja einfach. – Dazu liegen Ihnen Informationen vor. Denn ein üblicher Weg, das zu prüfen, ist ja, dass man fehlende Werte als dritte Kategorie in die Confounder- oder in die Propensity-Score-Analyse einführt. Das haben wir gemacht. Die Daten liegen Ihnen in umfangreichen Tabellen vor, und es zeigt sich ganz klar, dass sich die Schlussfolgerungen nicht ändern, wenn man die fehlenden Werte als dritte Kategorie einführt.

**Guido Skipka:** Da muss ich noch mal nachfragen. Was haben Sie denn in der anderen Analyse gemacht? Haben Sie die Patienten aus der Auswertung herausgenommen?

**Hubert Kolb:** Einen Moment. Haben Sie jetzt akzeptiert, dass das, was Sie nachgefragt haben, wirklich in Ihrer Hand ist?

**Guido Skipka:** Nein.

**Hubert Kolb:** Oder haben Sie nicht akzeptiert, dass wir die fehlenden Werte als dritte Kategorie eingefügt haben und dass wir Ihnen das übermittelt haben?

**Guido Skipka:** Wir müssen ganz präzise sein. Uns ist aus den Unterlagen bekannt gewesen – da gebe ich Ihnen recht –, dass Sie Kategorien gebildet haben, das heißt einen Weg beschrieben haben, wie Sie mit Missings umgegangen sind. Das steht aber auch nicht als Kritikpunkt im Raum.

**Hubert Kolb:** Doch. Sie schreiben in dem Bericht: Es steht nicht, wie mit Missings umgegangen wurde. – Und jetzt sagen Sie gerade, Ihnen war bekannt ...

**Thomas Kaiser:** Nein, das steht nicht drin im Bericht. Sie müssen es präziser lesen.

**Guido Skipka:** Ich kann es zitieren. Ich habe es vorliegen.

„Inwieweit die fehlenden Werte die Ergebnisse beeinflussen, bleibt unklar.“

Das schreiben wir, und das ist etwas anderes als die Aussage, dass unklar bleibe, wie mit fehlenden Werten umgegangen werde.

Sie werden mir doch recht geben: Das ist kein Kritikpunkt an Ihrer Durchführung oder Planung. Es ist eben diesem Design geschuldet, dass man viele fehlende Werte hat. Das werden Sie nicht verhindern können bei diesem Studiendesign.

**Moderator Stefan Lange:** Diese Frage könnte man beantworten, wenn Sie zwei, drei oder vier Sensitivitätsanalysen gemacht hätten und anders mit fehlenden Werten umgegangen wären. Der simpelste Weg wäre eine Analyse völlig ohne fehlende Werte, indem man alle Patienten mit fehlenden Werten herauslässt. Zweitens könnten Sie eine Kategorienbildung machen, also Extrakategorien. Die dritte Möglichkeit wäre eine Imputationsmethode. Viertens

könnte man sich verschiedene statistische Modelle überlegen, wie man diese Ersetzung macht. Darauf bezieht sich das.

Wir haben, soweit ich das jetzt verstanden habe, lediglich eine Analyse feststellen können, die eben so ist, wie es Herr Skipka gerade beschrieben hat, dass nämlich für fehlende Werte eine eigene Kategorie gebildet worden ist. Daraus lässt sich dann aber keine Schlussfolgerung ableiten, was denn passiert wäre, wenn ich das anders gemacht hätte. Das ist der Kritikpunkt.

**Hubert Kolb:** Also, eine Analyse ist keine Analyse.

**Moderator Stefan Lange:** Nein, eine Analyse ist eine ...

**Hubert Kolb:** Eine Analyse ist eine Analyse, und insofern haben wir mit dieser Analyse untersucht, inwieweit fehlende Werte die Ergebnisse beeinflussen. Dann haben wir noch eine zweite Analyse geliefert, die auch prüft, inwieweit fehlende Daten das Endergebnis beeinflussen; das ist die Matched-Pair-Analyse, wo wir, durch das SPSS-Computerverfahren generiert, 813 statistische Zwillinge gebildet haben, die natürlich nicht in allen Punkten, aber in allen wichtigen Punkten perfekt gleich sind. Damit haben wir uns noch einmal dieser Frage genähert, ob die Missings eine Rolle spielen.

Der dritte Ansatz, der auch zu nennen ist, ist, dass wir Patientensubgruppen untersucht haben. Es ist ja unwahrscheinlich, dass ein Fehler, der sich im Gesamtkollektiv durch irgendwelche Confounder- oder Missing-Confounder-Daten darstellt, bei den Subgruppen überall in gleicher Weise abgebildet wird, also bei denen, die älter sind, bei denen, die OADs nehmen, bei denen, die keine OADs nehmen. So ist es aber. Wir finden überall dieselben Hazard Ratios. Es ist also ein sehr stabiles Ergebnis, das auch durch Adjustierungen nicht verändert wird. Die Confounder, die Sie genannt haben, HbA1c ...

**Guido Skipka:** Vielleicht bleiben wir kurz bei den Missings. Ich möchte darauf erwidern; zu den Confoundern können wir ja noch kommen. – Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass Sie eine Matched-Pair-Analyse mit über 800 Patienten gemacht haben und dass Sie auch noch in Subgruppen Analysen gemacht haben. Die liegen uns aber nicht vor. Das können Sie bestätigen, oder?

**Hubert Kolb:** Ich kann bestätigen, dass sie Ihnen vorliegen. Wenn Sie die nicht haben, dann haben Sie ein Problem in diesem Hause. Ich habe die Dokumentation der E-Mail-Übertragung, und ich habe die Bestätigung.

**Guido Skipka:** Okay. Das können wir ja klären.

**Hubert Kolb:** Ja, aber das ist der Punkt, der uns so aufgeregt hat.

**Guido Skipka:** Dann verstehe ich Ihre Aufregung auch, und dann werden wir das im Bericht natürlich klarstellen. Das ist keine Frage. Aber meines Wissens liegt uns die Auswertung der

Matched-Pair-Analyse nicht vor. Ich bin nicht frei von Fehlern. Wenn Sie mir zeigen können, dass wir das haben, dann werde ich das entsprechend richtigstellen.

**Hubert Kolb:** Sie haben einen kompletten Auswertebericht bekommen.

(**Thomas Kaiser:** Den haben wir!)

Okay.

(**Thomas Kaiser:** Da steht das nicht drin!)

**Guido Skipka:** Und da soll das drinstehen?

**Hubert Kolb:** Die Matched-Pair-Analyse – das habe ich jetzt vielleicht missverstanden – haben wir bei dem Treffen präsentiert.

**Guido Skipka:** Das ist doch meine Frage gewesen.

**Moderator Stefan Lange:** Die Daten wurden uns nicht zur Verfügung gestellt. Okay. Dann müssen wir das festhalten. Denn Sie haben mit sehr starken Worten auch hier in der Erörterung von „unlauter“ und so gesprochen. Wir stellen jetzt aber fest, dass uns diese Daten nicht vorliegen. Das ist für uns nicht ganz unwichtig. Dafür werden Sie Verständnis haben.

(**Christian Weber:** Aber sie waren Ihnen bekannt!)

Lieber Herr Weber, wie Sie wissen, können wir unsere Bewertungen nur auf publizierten oder uns vollständig präsentierten Daten vornehmen. Wir machen das nicht so wie das englische NICE, das so schöne schwarze Balken macht und dann zu einer herrlichen Bewertung kommt. Wir müssen das, was wir bewerten, öffentlich zugänglich machen. Das ist das Prinzip hier.

(**Thomas Kaiser:** Auch nicht aus Pressemitteilungen!)

Wir stellen fest: Wir haben einen Punkt geklärt. Wir haben unter Umständen auch ein unterschiedliches Verständnis dahin gehend, was dieser Satz bedeutet. Das mag ein Missverständnis sein, aber wir können auch festhalten, dass es nicht mehr ganz so unlauter ist, wie Sie vielleicht befürchtet haben. Vielleicht können wir jetzt den zweiten Punkt klären.

**Guido Skipka:** Da ging es um die Modellbildung. Sie haben eben gesagt, wir würden behaupten oder hätten geschrieben, uns lägen die Propensity-Score-Auswertungen nicht vor. Das haben wir aber nicht geschrieben. Wir haben geschrieben, dass die Anwendung des Propensity Scores in der Ergebnispublikation keine Anwendung findet, übrigens auch nicht im Hauptauswertungsbericht.

Wir haben das Protokoll vorliegen. Da wird gesagt: Es soll eine Confounderkontrolle mit Propensity Scores gemacht werden. – Da muss man sich schon fragen, warum man im



Auswertungsbericht und in der Hauptpublikation nicht ein Mal das Wort „Propensity Score“ findet und warum uns erst auf Nachfrage eine solche Auswertung nachgeliefert wird.

Sie werden verstehen: Sie haben 79 Baselinecharakteristika erhoben. Da hat man vielfältigste Möglichkeiten, Modelle zu bilden und zu einem Ergebnis zu kommen. Gerade bei diesen Studien ist es extrem wichtig, dass man beschreibt und darstellt, wie man diese Modellbildung betreibt. Das ist einfach nicht transparent, und das haben wir genau so geschrieben.

**Hubert Kolb:** Der Textformulierung entnimmt man die Botschaft, auch wenn es so formal dort nicht steht, dass Ihnen die Propensity-Score-Analyse nicht bekannt ist. Es wäre ein Akt der Fairness gewesen, nicht zu sagen, sie ist nicht publiziert, sondern zu sagen, dass Sie sie und das Ergebnis kennen. Denn hier wird suggeriert, dass wir eine Analyse nicht durchgeführt haben und dass diese Analyse möglicherweise negativ ausgefallen ist.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Kolb, hier wird etwas kritisiert – das muss man noch einmal klarmachen –, dass eine Analyse ...

(**Thomas Kaiser:** Laut Protokoll!)

... laut Studienprotokoll vorgesehen war und dass sich diese Analyse nicht in veröffentlichten Papieren wiederfindet. Das ist ein nicht ganz unerheblicher Kritikpunkt an einer Studie.

(**Thomas Kaiser:** Und auch im Auswertebereich!)

Ich glaube, das müssen Sie uns schon zugestehen.

Wenn ich ein Protokoll schreibe und dort genau beschreibe, wie ich die Auswertung vornehme, aber diese Auswertung nie wieder in publizierten Berichten dazu wiederfinde, dann würde ich das als einen schweren Mangel bezeichnen. Wir haben nicht geschrieben, dass uns die Auswertung nicht vorliegt. Sie ist aber nicht publiziert. Sie ist nicht in der Form, wie sie geplant und beschrieben war, irgendwo erschienen.

**Hubert Kolb:** Sie ist in Publikation begriffen, und die Propensity-Score-Analyse ist Ihnen sogar vor Übermittlung des Auswertebereichs präsentiert worden. Das heißt, zumindest Ihnen ist sie gleichzeitig bekannt gewesen. Es waren rein technische Gründe, weshalb sie nicht in dem Auswertebereich drinsteht, den Sie bekommen haben. Sie haben den ersten bekommen, der so gut wie möglich umfassend war. Ein Jahr später haben wir dann einen noch umfassenderen Auswertebereich erstellt, und da ist es drin.

Wir hatten Ihnen auch angeboten, dass wir nach Ihren Vorgaben aus den Daten beliebig viele weitere Analysen durchführen, aber Sie haben keinen weiteren Vorschlag gemacht.

In die Publikation ist der Propensity Score bezüglich seiner Analyse nicht eingegangen, weil überhaupt nichts anderes herauskam, wie Sie inzwischen auch gesehen haben oder wie es damals schon die Cox-Regressionsanalyse gezeigt hat. Und deswegen hatte sich Herr Prof. Schneider, der Biostatistiker, dafür entschieden, das nicht noch in diese Publikation mit hineinzunehmen. In der neuen Publikation nimmt es allein ein Drittel ein. Es ist eben sehr umfangreich, weil nicht nur die Propensity-Score-Analyse, sondern auch Subgruppen mit unterschiedlichen Propensity Scores analysiert worden sind, die wiederum dasselbe stabile Ergebnis gezeigt haben.

**Guido Skipka:** Okay. Ich kann Ihnen ein bisschen entgegenkommen, dass wir vielleicht auf unser Wording achten. Vielleicht kann man wirklich herauslesen, uns würden diese Auswertungen gar nicht vorliegen. Das können wir sicherlich ein bisschen ausführlicher und klarer darstellen.

Es ändert allerdings überhaupt nichts an unserem Problem. Es war nämlich nicht der Kritikpunkt, dass die geplante Propensity-Score-Analyse nicht publiziert ist. Das ist eigentlich ein Nebenaspekt dieses Kritikpunkts. Der Hauptkritikpunkt ist die Frage – ich möchte sie jetzt noch einmal stellen: Wie kommen Sie von den 79 möglichen Kovariaten, die Sie erhoben haben – diese sind ja auch im Protokoll aufgeführt –, letztendlich zu zwei Modellen, nämlich zu einem mit zehn und einem mit 17 Kovariablen? Wie erfolgte die Selektion? Gab es eine Backward Selection oder waren es nur die signifikanten Baselinecharakteristika? – Offensichtlich nicht, weil es auch nicht signifikante Baselinecharakteristika gibt, die letztendlich im Modell waren. Dieser Weg ist uns unklar.

Es ist doch klar, dass der Weg bei solchen Studien das Entscheidende ist. Denn je nachdem, wie man Kovariate auswählt, kommt man zu jedem Ergebnis, das man haben möchte. Und das ist unser Kritikpunkt.

**Hubert Kolb:** Das Interessante ist ja, dass man ohne Adjustierung dasselbe Ergebnis hat wie mit Adjustierung. Also ist das Ergebnis nicht erst durch die Kovariaten generiert worden.

**Guido Skipka:** Vielleicht haben Sie ja die weggelassen, die einen Einfluss hätten. Es sind ja noch ein paar übrig.

**Hubert Kolb:** Es waren 79 Parameter, die basal aufgenommen worden sind, und wenn man sich die Parameter anschaut, dann stellt man fest, dass einige nicht krankheitsrelevant sind, wie beispielsweise die Initialen oder – genauer gesagt – die Nummer des Patienten oder solche Dinge. So bleiben dann etwas über 60 Parameter übrig, die das Potenzial haben, einen Einflussfaktor auf das Ergebnis darzustellen. Die übliche Vorgehensweise, die dann auch Herr Schneider gewählt hat, ist, dass er für alle diese Faktoren geschaut hat, ob die nicht randomisierten Gruppen basal verschieden sind. Um möglichst umfassend zu sein, hat er dann als Grenze  $p$  kleiner 0,1 gewählt.

Alle, die in dieses Raster hineinfielen, die also wenigstens trendmäßig einen Unterschied gezeigt haben, sind dann aufgeführt, und für alle die haben wir adjustiert und zwei Modelle gewählt, dass man zum einen nur die krankheitsassoziierten, also die patientenbezogenen Parameter nimmt und zum anderen die, die die Diabetesversorgung, die Qualifikation des Arztes, Standort des Arztes usw. dazunehmen. Das ist also eine extrem umfangreiche Confounderanalyse, und insofern würde ich es nicht als unterdurchschnittlich gut bezeichnen.

**Guido Skipka:** Egal, was Sie meinen, was ich rein inhaltlich wie auch immer bezeichnet habe, liefern Sie uns nun die Informationen, dass die Faktoren einbezogen worden sind, wo der p-Wert kleiner 0,1 ist. Das ist jetzt eine ganz neue Information. Die haben wir bis jetzt nicht gehabt. Die kann auch nicht ganz stimmen, weil zum Beispiel der Faktor Apoplex in den Modellen auftaucht. Der hat aber einen p-Wert zum Baselineunterschied von 0,75. Also irgendwie muss die Regel auch mal ein bisschen anders gewesen sein. Uns interessiert ganz genau, wie die konkrete Regel der Confounderauswahl ist.

Ich kann mich nur noch einmal wiederholen: Die Regel ist uns unklar, und sie ist uns von Ihnen bisher auch noch nicht genannt worden, und sie findet sich in keiner Unterlage, die uns zur Verfügung steht, wieder. Diese Regel ist aber für unsere Bewertung wichtig.

**Hubert Kolb:** Noch einmal: Wir haben Ihnen die Daten übermittelt, welche Confounder oder welche potenziellen Einflussfaktoren im Bereich der Signifikanz basal unterschiedlich sind. Und weil es um makrovaskuläre Endpunkte geht, hat dann Herr Schneider noch zusätzlich den Apoplexfaktor zwecks Information aufgeführt und auch berechnet, weil uns das sonst immer vorgeworfen würde. Man hätte ihn genauso gut weglassen können, weil er keinen Einfluss hat.

**Moderator Stefan Lange:** Gut. Ich glaube, dann haben wir den Punkt so weit geklärt. Uns waren – Sie haben selber gesagt, dass hier starke Worte gewählt worden sind – nur die Informationen wichtig; das ist hier kritisiert worden. Die Informationen liegen uns tatsächlich nicht vor. Das haben wir jetzt festgestellt.

**Hubert Kolb:** Das sehe ich anders.

**Moderator Stefan Lange:** Aber Sie haben uns doch die Regel, wie Sie zum Modell gekommen sind, gerade erst erklärt. Wir finden es in keinem Auswertebereich. Wir finden es in keiner Publikation, dass Sie eine univariate Betrachtung dieser Kovariate vorgenommen haben, dann diejenigen ausgewählt haben, die univariat zur Baseline einen p-Wert kleiner 0,1 haben, und dass Sie dann noch zusätzlich den Apoplex dazugenommen haben. Das ist das erste Mal, dass wir von dieser Auswahl des Modells hören. Wir hätten ja auch einen anderen Grenzwert nehmen können, zum Beispiel 0,15 oder 0,05. Oder Sie hätten noch weitere klinische Faktoren dazunehmen können, zum Beispiel das Geschlecht oder das Alter oder sonst etwas, was sonst in solchen Analysen enthalten ist. Oder Sie hätten ein Vorwärts- oder Rückwärts-Selektionsverfahren oder ein gemischtes Verfahren wählen können. All das haben

Sie nicht getan. Sie haben uns jetzt das erste Mal Ihr Verfahren vorgestellt. Das ist das Einzige, was wir in diesem Bericht kritisieren.

Noch einmal: In den bisher vorliegenden Unterlagen hat uns diese Information gefehlt. – Das haben wir festgestellt.

**Hubert Kolb:** Meine Sichtweise ist eine andere. Es ist vielleicht nicht explizit genug definiert worden, aber die Confounderanalyse ist in vollem Umfang an Sie gegangen.

**Moderator Stefan Lange:** Das hat auch niemand bezweifelt, Herr Kolb. Noch einmal: Darum ging es nicht. Wir haben an keiner Stelle gesagt, dass uns die Confounderanalyse nicht vorliegt. Wir haben nur geschrieben, dass wir nicht wussten, wie Sie zu dieser Auswahl der Variablen gekommen sind, die Sie in die Confounderanalyse hineingesteckt haben. Wie man von 79 oder 60 auf zehn oder zwölf kommt, ist schon eine relevante Frage, und die konnten wir bisher nicht beantworten. Jetzt können wir sie beantworten.

**Hubert Kolb:** In den Unterlagen stand aber schon, dass das eben die signifikanten Unterschiede in den Tabellen waren.

(**Thomas Kaiser:** Nein!)

**Moderator Stefan Lange:** Das wird gerade bestritten von unseren Beteiligten.

**Thomas Kaiser:** Es war ja auch nicht so. Sie haben Apoplex da drin. Sie haben auch CRF pro Zentrum drin; das ist übrigens auch größer 0,1, und in der zweiten Analyse sind da offensichtlich noch andere Dinge eingeflossen und nicht nur der Apoplex. In Ihrem Protokoll und auch in Ihrer Stellungnahme steht „primär die statistisch signifikanten“ drin – und dann auch noch ohne Angabe des Grenzwertes für den p-Wert.

Also nehmen Sie doch bitte zur Kenntnis, dass es nicht transparent ist, wie die Auswahl erfolgt ist. Ehrlich gesagt ist es für mich immer noch nicht transparent, wenn Sie sagen, dass sich Herr Schneider den Apoplex genommen hat. Jetzt werde ich mir wahrscheinlich die 60 potenziellen Confounder anschauen und sagen: Aber wenn das die Aussage war, es gehe um makrovaskuläre Sachen und das sei relevant, dann werde ich Ihnen wahrscheinlich noch irgendeinen anderen nennen, wo ich Sie fragen würde, warum Sie den nicht genommen haben.

Das ist eben das Problem. Es ist intransparent, wie es ausgewählt worden ist.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Thole.

**Henning Thole:** Ich habe noch eine Frage. Ich habe den Vorbericht letzte Woche nicht mehr ganz frisch gelesen. Ich habe hier gerade gehört, dass es in der Erstellungsphase des Berichts zwischen dem IQWiG und den Betroffenen zu dieser Frage scheinbar Gespräche gab. Es

wurde vorhin gesagt, es gab hier im Haus oder wie auch immer einen Termin, ein Gespräch, ein Treffen dazu. Steht das im Bericht?

**Moderator Stefan Lange:** Ich weiß nicht, ob dazu was im Bericht steht, aber, Herr Thole, wir können uns doch treffen, mit wem wir wollen.

**Henning Thole:** Ich möchte auf einen ganz bestimmten Punkt hinaus. Hier wurde gerade die Frage der mangelnden Transparenz dargestellt. Ich denke, aus Gründen der Transparenz wäre es gut, wenn im Bericht stünde, was zu diesem Punkt auch im Vorfeld schon zwischen verschiedenen Fraktionen besprochen worden war, damit jeder außen nachvollziehen kann, dass es ein Gespräch gab, dass Fragen zu dem Thema beantwortet wurden und dass es einen Austausch gab. Es klang initial so, als ob das gar nicht so gewesen wäre. Im Verlauf entfaltet es sich aber so. Sie hatten Kontakt, und Sie wussten mehr, als Sie beschrieben haben.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Thole, Sie haben gerade selber gesagt, dass Sie sich nicht mehr so ganz an den Bericht erinnern. Im Bericht ist beschrieben, dass hier Informationen zur Verfügung gestellt worden sind, die in die Bewertung eingeflossen sind. Wir haben beschrieben, dass uns bestimmte Informationen für eine abschließende Bewertung gefehlt haben. Das wurde dann in der Stellungnahme kritisiert. Wir haben jetzt festgestellt, dass die Aussage, die wir getroffen haben, offenbar richtig war, dass also bestimmte Informationen nicht vorgelegen haben.

**(Henning Thole:** Dem wurde aber eben widersprochen!)

Ich glaube, alle, die hören können, haben gerade festgestellt, dass nicht beschrieben ist, wie man zu dem Modell gekommen ist. Vielmehr ist nur ein allgemeiner Satz formuliert worden, von dem dann auch noch abgewichen worden ist.

**(Steffen Wahler:** Primär bedeutet, dass es auch sekundär gibt!)

Gut, aber das „sekundär“ ist eben nicht beschrieben, lieber Herr Wahler. Das ist das, was wir geschrieben haben.

**Steffen Wahler:** Sie haben aber gesagt, dass gar nichts beschrieben ist. Das stimmt aber gar nicht. Es war ja beschrieben. Man hätte auch mal nachfragen können. Sie haben also zeitlich keine Chance gehabt, noch einmal nachzufragen?

**Moderator Stefan Lange:** Herr Proske, bitte.

**Orm Proske:** Nur zur Klarstellung: Ist Punkt 5 „Verschiedenes“ jetzt eröffnet?

**Moderator Stefan Lange:** Nein, wir sind immer noch bei der ROSSO-Studie. Ich hatte versucht, das zusammenzufassen. Herr Kolb ist immer noch unglücklich und bezichtigt uns immer noch der Falschinformation. Ich glaube, dass das nicht angemessen ist und dass das

auch jetzt durch das Protokoll sehr deutlich geworden ist. Wenn Sie es nachlesen, werden Sie sicherlich selber feststellen, dass das ein von Ihrer Seite aus nicht fairer Vorwurf ist. Denn Sie haben, was die Missing-Values angeht, selber gesagt, dass uns bestimmte Analysen nicht vorgelegen haben. Also, wir halten es jetzt erst einmal so fest. Man kann sich hier möglicherweise nicht einigen. Wir werden uns auch bemühen, im Vorbericht unmissverständliche Formulierungen diesbezüglich zu verwenden und den Verlauf der Informationsübermittlung natürlich so transparent wie nötig und möglich darzustellen.

**(Henning Thole: „Wie möglich“ wäre uns ganz recht!)**

Wie möglich und wie nötig, das gehört ja immer zusammen.

**Hubert Kolb:** Ich darf ergänzend dazu noch sagen, dass wir von Anfang an den Kontakt mit dem IQWiG gesucht haben und dass wir beim Treffen alle gewünschten Daten übermittelt haben. Im Laufe der Vorbereitung Ihres Berichts haben Sie, wie Sie schreiben, die Autoren der anderen Studien kontaktiert und nach Studienberichten oder anderen Daten gefragt. Es wäre verständlich und zu erwarten gewesen, dass Sie uns gerade nach der Vorgeschichte und unserer Offenheit und unserem Angebot an Sie, die Datenanalysen selber zu machen bzw. durch Prof. Schneider durchführen zu lassen, kontaktiert hätten. Dann hätten wir Ihnen das noch einmal schriftlich gegeben. Denn der Propensity Score und die Matched-Pair-Analyse wurden Ihnen mündlich präsentiert. Dann hätten Sie es auch offiziell für die Akten gehabt.

**Moderator Stefan Lange:** Gut. Ich glaube, Herr Proske, Sie können zu dem Punkt jetzt nichts mehr sagen. Das war eigentlich nur eine Rückfrage zur ROSSO-Studie und zur Darstellung im Bericht. Ich würde vorschlagen, wir schließen diesen Punkt ab und kommen zu „Verschiedenes“. Dazu wollten Sie noch etwas beitragen.

### **Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes / Verabschiedung**

**Orm Proske:** Ich habe drei Punkte. – Der erste Punkt ist, Sie hatten – und das fand ich eigentlich sehr ermutigend – in dem Berichtsplan gesagt, Sie würden sich Subgruppen in Bezug auf Subgruppenmerkmale und Effektmodifikatoren anschauen. Sie hatten aber auch im Vorbericht gesagt, dass Sie keine Unterschiede zwischen den Subgruppen gefunden haben. Ich denke, das ist eine wichtige Erkenntnis, die NICE so umgesetzt hat, dass zumindest initial alle Patienten Blutzuckerselbstkontrolle zur Verfügung gestellt bekommen, um dann zu schauen, wer davon profitiert. Das ist für mich ein ganz wichtiger Punkt, wobei NICE, Herr Kolb, die ROSSO-Studie als zusätzliche Evidenz würdigt. Der erste Punkt ist also, Subgruppen anzuschauen, aber erst nachdem das allen zur Verfügung gestellt worden ist. Denn es gibt offensichtlich keine Prädiktoren.

Der zweite Punkt ist tatsächlich die Frage: Haben Sie eine alternative Option, um den HbA1c-Wert um 0,23 % zu senken? Das ist jetzt allgemein gefragt fürs Patientenmanagement.

Und der dritte Punkt ist die Frage – zumindest die Mitgliedsfirmen werden solche Gespräche in der Zukunft führen: Ein Hausarzt hat im Schnitt 100 Typ-2-Diabetiker. Wenn er einen diabetologischen Schwerpunkt hat, sind es mehrere Hundert. Er möchte keine Hypoglykämien haben. Das ist aus bekannten Gründen auch nachvollziehbar. Wenn er sich jetzt die aktuellen DDG-Guidelines und auch Ihre letzten Aktivitäten anschaut – Glitazon mit einem großen Fragezeichen, Glinide mit einem geringeren Hypoglykämierisiko und einem fraglichen Aspekt für die Zukunft –, dann bleiben ihm eigentlich – abgesehen von seinen gewohnten und sehr günstigen Sulfonylharnstoffen – relativ wenig Optionen vor dem NPH als nächstem Schritt, wenn Sie ehrlich sind. Es sei denn, er steigt direkt in die Inkretine mit Tagestherapiekosten ein, die Sie mit zwei bis drei Euro kennen. Da Sie ein Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit sind, wollte ich auf diesen Aspekt einfach einmal hinweisen.

Wenn Sie den Hausärzten die Möglichkeit nehmen, sich bei ihren Patienten hypoglykämie-seitig abzusichern, dann wäre es durchaus nachvollziehbar, dass größere Patientengruppen von diesen etwa 2 Millionen medikamentös, aber nicht mit Insulin behandelten Patienten sagen: Dann gehe ich auf Nummer sicher, weil ich keine Glitazone mehr habe. Ich soll keine Glinide nehmen. An Acabose glaube ich nicht. Ich möchte noch nicht auf Insulin oder NPH gehen. – Dann verordnet der Hausarzt eben Inkretine, und dann haben Sie die entsprechenden ökonomischen Konsequenzen.

**Moderator Stefan Lange:** Ich werte das erst einmal als eine Frage, auf die wir jetzt antworten können oder nicht. Oder wir nehmen sie einfach auf in das Protokoll dieser Erörterung. Es sprengt schon den Rahmen dieser Erörterung. Ich weiß nicht, ob meine Kollegen etwas dazu sagen wollen.

**Thomas Kaiser:** Nein, wir haben ja für die Bewertung dahin gehend keine Frage. Sie haben bestimmte Aspekte in Ihrer Stellungnahme ausgeführt. Das werden wir uns natürlich anschauen, was das für den Bericht bedeutet. Was Sie jetzt angesprochen haben, ist ja eine Frage, die den G-BA sehr stark angeht. Das ist heute einfach nicht Gegenstand in der Vorberichtserörterung.

**Henning Thole:** Ich habe noch eine Rückfrage zu einem Aspekt, den wir auch in unserer Stellungnahme ausgeführt haben. Es geht da um die Berücksichtigung anderer Evidenz außerhalb von RCTs, weil es hier eine diagnostische Fragestellung ist, die wir vor uns haben. Aus unserer Sicht muss das Vorgehen ein grundsätzlich anderes sein. Es muss also völlig andere Evidenz anders betrachtet werden. Ich denke, das ist in der Anhörung hier noch einmal deutlich geworden.

Ich hatte vorhin die nicht endgültig beantwortete Frage an Herrn Kulzer gestellt, ob möglicherweise geeignete Instrumente in anderen Studien publiziert vorliegen, die man hätte berücksichtigen können. Ich denke, das würde wichtige Antworten, wichtige Aspekte für die Frage, die hier im Raum steht, bringen.

Ich habe das Gefühl bekommen, dass die Frage der Bedeutung von Schulungen in diesem Bericht relativ stark untergeht, was ich interessant finde; das ist zumindest meine Wahrnehmung. Wir vom VFA würden anregen wollen, dass dieses Verfahren unter Bezugnahme unter anderem der Evidenzhierarchie des Oxford Centers um weitere Evidenz gegebenenfalls ergänzt wird, um die Frage objektiver und vollständiger beantworten zu können.

**Moderator Stefan Lange:** Okay, Herr Thole. Ich glaube, wir können den Tagesordnungspunkt 5 jetzt abschließen. Ich habe schließlich schon vorher gesagt, dass wir den Berichtsplan nicht wieder erörtern wollen. Sie können jetzt Ihr Häkchen machen, dass Sie wie bei jeder dieser Gelegenheiten gesagt haben, dass wir bis auf Evidenzstufe 10 runtermüssen.

**(Henning Thole:** Es ist mir neu, dass es Evidenz 10 gibt!)

Das haben Sie jetzt geschafft. Dann schließen wir das ab.

**Bernhard Kulzer:** Ich würde ganz gerne in dem Berichtsband die methodische Qualität der DIGEM-Studie kritisch hinterfragen.

**(Thomas Kaiser:** Im Vorbericht!)

Ja, im Vorbericht.

Ich meine vor allem die Verzerrungsanalyse. Da steht bei einem anderen Punkt unter der Verzerrungsanalyse „niedrig“. Dem würde ich vehement widersprechen. Ich finde, die DIGEM-Studie ist hinsichtlich der Durchführung und der Konsequenzen als sehr problematisch zu bewerten.

Der zweite Punkt ist das Thema der Hypoglykämien. Ich glaube, dass es tatsächlich sehr schwierig ist. Die leichten Hypoglykämien sind zwar für Patienten relevant, aber sehr schwer zu erfassen. Was in dem Berichtsband nicht stimmt, ist, dass sie nicht erfasst worden sind. Genau in der DIGEM-Studie sind sie erfasst worden. Das wird auch publiziert, und auch in der ESMON-Studie sind sie publiziert. In der ESMON-Studie sind sie allerdings so publiziert, dass man nicht weiß, ob es schwere oder nicht schwere gewesen sind. Sie haben nur die Zahl der Hypoglykämien zusammenfassend angegeben. Das ist schwierig.

Wenn man sich aber die Anzahl der absoluten Hypoglykämien, die sich aus diesen fünf RCTs ergeben, anguckt, nämlich eine schwere Hypoglykämie, dann weiß man, dass das die klinische Realität wahrscheinlich nicht abbildet. Wir wissen aus der UKPDS-Studie, dass wir in etwa mit 0,5 bis 1 % schwere Hypoglykämien auch bei den SH-Patienten rechnen müssen. Wenn wir die neueren Studien nehmen, beispielsweise die ACCORD-Studie oder die AVANT-Studie, dann wissen wir, dass auch Typ-2-Diabetiker ein relativ hohes relevantes Risiko für Hypoglykämien haben.



Aus Patientensicht ausgedrückt: Wenn wir konservativ davon ausgehen, dass wir in Deutschland in etwa 4 Millionen nicht behandelte Typ-2-Diabetiker haben, dann reden wir bei 1 % schweren Hypoglykämie immerhin von 40 000 Menschen und bei 0,5 % von 20 000 Menschen pro Jahr. Ich will damit ausdrücken, dass das für Patienten eine sehr relevante Größe ist und dass es auch in einem bedeutsamen Umfang Patienten treffen kann. Es hört sich immer so an, als ob 0,1 relativ wenig wäre. Aber aufgrund der großen Stichprobe, die wir zur Verfügung haben, ist das für Patienten relevant. Das möchte ich gerne ausdrücken.

**Moderator Stefan Lange:** Danke. – Herr Müller.

**Ulrich Müller:** Ich wollte noch etwas zu der Häufigkeit der schweren Unterzuckerungen sagen. Wir sind uns einig, dass das ein absolut wichtiger Punkt ist. Wir haben jetzt aktuelle Daten auch aus Deutschland. Das eine aus unserer Arbeitsgruppe ist im Volltext publiziert; du bist da Koautor. Das sind die Daten aus den Schwerpunktpraxen und den Akutkrankenhäusern. Da ist die Häufigkeit von schweren Unterzuckerungen bei insulinbehandelten Patienten um eine Zehnerpotenz niedriger als der Wert, den du angegeben hast; es sind 0,01 pro Patientenjahr.

Dann haben wir andere Daten – diese sind allerdings nur als Abstract publiziert – von der EASD-Tagung vorletztes Jahr. Wir haben den „Diabetes-TÜV“ der Deutschen BKK ausgewertet. Das ist die Hausarztbene, und das ist natürlich das, was relevant ist, weil dort eine nicht so starke Patientenselektion stattgefunden hat. Da war die Häufigkeit von schweren Unterzuckerungen – da haben wir auch die Angaben über die Therapie – bei nicht insulinbehandelten Patienten 0,001. Hier konnte allerdings nicht unterschieden werden, welches orale Diabetikum der Patient eingenommen hat.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Proske.

**Orm Proske:** Die Daten, die Sie zitieren, sind ja sehr ermutigend, aber das sind Daten, um zu zeigen, wo diese Patienten ohne Insulin auch Zugang zur Blutzuckerselbstkontrolle haben. Das würde das eigentlich bestätigen.

**Ulrich Müller:** Okay, sie haben Zugang, aber man weiß nicht, ob sie es praktiziert haben. Das wurde nämlich nicht erfasst.

**Orm Proske:** Das ist aber sehr hypothetisch.

**Moderator Stefan Lange:** Das andere ist genauso hypothetisch, Herr Proske. Wissen Sie denn, woran das liegt? Messen die Patienten? Wir haben doch gerade festgestellt, dass sie in einer Studie zu 75 % gar nicht gemacht haben, was sie machen sollten. Meinen Sie, dass das in der täglichen Realität anders ist? – Gut, das ist jetzt alles hypothetisch. Das wollte ich nur sagen.

**Orm Proske:** Die heutige Verordnungsfähigkeit ist aber Fakt.

**Moderator Stefan Lange:** Die heutige Verordnungsfähigkeit ist Fakt. Da stimme ich Ihnen völlig zu.

**Orm Proske:** Wir können Ihnen bestätigen, dass diese Patienten auch Teststreifen erhalten und benutzen.

**Thomas Kaiser:** Aber die Frage ist, ob die Hypoglykämierate daran liegt, dass sie Teststreifen erhalten. Das ist genau die Hypothese, die Sie aufstellen.

**Moderator Stefan Lange:** Ich stelle fest, unter dem Punkt „Verschiedenes“ haben wir noch einiges angesprochen. Einige Fragen sind noch im Raum geblieben, wie beispielsweise die von Herrn Proske, aber die sind auch in den Stellungnahmen genannt worden, sodass Sie unsere Einschätzung diesbezüglich erhalten werden.

Wir haben ein wenig überzogen, aber bei engagierten Diskussionen lässt sich das manchmal nicht vermeiden. Ich bedanke mich bei allen, die hierhergekommen sind und sich beteiligt haben. Es wird den Bericht sicherlich bereichern und noch weiter verbessern.

Ich bedanke mich bei Ihnen, wünsche Ihnen einen schönen Resttag und eine gute Heimfahrt.

(Beifall)

**Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.1    Arbeitsgemeinschaft Psychologie und Verhaltensmedizin in der DDG;             Verein für Diabetes und Psychologie e. V .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.2    Autoren der ROSSO-Studie .....</b>	<b>A 5</b>
<b>A 1.3    Verband der Diagnostica-Industrie e. V. (VDGH).....</b>	<b>A 37</b>
<b>A 1.4    Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA).....</b>	<b>A 47</b>

## **A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A 1.1 Arbeitsgemeinschaft Psychologie und Verhaltensmedizin in der DDG; Verein für Diabetes und Psychologie e. V.**

**Autoren:**

Kulzer, Bernhard, Dr.

**Adresse:**

Dr. Bernhard Kulzer  
Diabetes-Zentrum Mergentheim  
Theodor-Klotzbücher Str. 12  
97980 Bad Mergentheim

**Schriftliche Stellungnahme des Vereins „Diabetes und Psychologie e.V.“ und der Arbeitsgemeinschaft „Psychologie und Verhaltensmedizin in der DDG“ zum Vorbericht „Urin und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Auftragsnummer: A05-08)**

---

Bei der Therapie des Typ 2 Diabetes kommt dem Patienten die entscheidende Rolle zu, da dieser die wesentlichen Therapiemaßnahmen in seinem persönlichen Alltag dauerhaft und selbstverantwortlich umsetzen muss. Der Erfolg der Therapie und damit die Prognose des Patienten hängt wesentlich davon ab, in wie weit es Menschen mit Diabetes gelingt, den eigenen Lebensstil zu ändern und ein aktives Krankheitsverhalten zu etablieren. Die Blutzuckerselbstkontrolle ist eine entscheidende Voraussetzung für die Motivation, Schulung und Therapie des Patienten und den selbstverantwortlichen und selbstbestimmten Umgang mit dem Diabetes.

Die Blutzuckerselbstkontrolle wird daher zurecht in den internationalen Diabetesleitlinien (IDF) für alle Menschen mit Diabetes als wichtiger Bestandteil der Diabetestherapie gefordert und ist obligater Schulungsinhalt der von der wissenschaftlichen Fachgesellschaft (DDG) zertifizierten Schulungs- und Behandlungsprogramme. Die Bewertung des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG), die Diabetes-Selbstkontrolle für Patienten, die an nicht insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes haben keinen Nutzen, stellt daher nach unserer Meinung einen deutlichen Rückschritt in Hinblick auf eine moderne, zeitgemäße Diabetestherapie sowie einen selbstbestimmten Umgang des Patienten mit seiner Erkrankung dar.

Die einseitige Bewertung der Sinnhaftigkeit der Blutzuckerselbstkontrolle in Hinblick auf die in dem Bericht erwähnten Zielgrößen (z.B. HbA1c-Wert, siehe 4.13) verkennt, dass die Blutzuckerselbstkontrolle gerade für nicht insulinpflichtige Typ 2 Diabetiker eine wichtige Voraussetzung für die Schaffung eines Risikobewusstseins, der Akzeptanz der Erkrankung, der Motivation zur Lebensstiländerung wie auch eine wesentliche Unterstützung bei der Umsetzung und langfristigen Etablierung der Lebensstiländerung darstellt. In dem Vorbericht wird zurecht (S. 18/19) hervorgehoben, dass im Zusammenhang mit der Bewertung der Selbstkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht mit Insulin behandelt werden, die folgende Fragen geklärt sein sollten: "... ob und in welchem Umfang die Patienten durch Ernährungs- oder Tabletten Therapie die Möglichkeit besitzen, unmittelbar auf

Ernährungs- oder Tabletten-therapie die Möglichkeit besitzen, unmittelbar auf ihren Blutzuckerspiegel Einfluss zu nehmen“ und „... ob eine Selbstkontrolle durch BGSM oder UGSM als motivierendes Element zum Therapieerfolg (zum Beispiel über eine höhere Therapieadhärenz) beiträgt.“ Diese wichtigen Fragen werden in dem Vorbericht jedoch nicht beantwortet, obgleich für diese Fragestellung stand. Messinstrumente zur Verfügung stehen. Die Blutglukoseselbstkontrolle stellt jedoch nach unserer Auffassung im Rahmen der Behandlung eine wichtige Voraussetzung dar, die primär nicht spürbaren erhöhten Blutzuckerwerte über eine Messung rückgemeldet zu bekommen und somit eine Behandlungsmotivation zu entwickeln.

Auch für nichtinsulinpflichtige Typ-2-Diabetiker stellen Hypoglykämien eine Bedrohung dar, die zu erhöhten diabetesbezogenen Belastungen, gesundheitlichen Schäden bis hin zum Tod führen können. So zeigen beispielsweise die ACCORD- (Bonds, D. E. et al., 2007) wie auch die VAT-Studie (Duckworth, W. et al., 2009), dass das Risiko schwerer Unterzuckerungen deutlich höher liegt, als in den 5 eingeschlossenen RCTs. Ohne die Möglichkeit der Blutzuckerselbstkontrolle bestünde für nichtinsulinpflichtige Typ-2-Diabetiker keine Möglichkeit der Selbstmessung eines potentielle gefährlichen Blutzuckerwertes. Damit hätte der Patienten keine Möglichkeit, das Vorliegen einer möglichen Hypoglykämie selbst zu überprüfen.

Zudem soll noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die Harn-, und Blutzuckerselbstkontrolle eine diagnostische Maßnahme darstellt, die sich nicht unmittelbar - wie beispielsweise eine antidiabetische Medikation - auf den Blutzucker auswirkt. Die therapeutische Wirksamkeit ist in entscheidendem Maße durch das Selbstbehandlungsverhalten des Patienten, die Diabetesschulung sowie die medizinische Therapie vermittelt. Deshalb ist unserer Auffassung nach ein HbA1c Unterschied von -0,23% als klinisch relevant zu bewerten.

#### Literatur:

Bonds, D. E., Kurashige, E. M., Bergenstal, R., Brillon, D., Domanski, M., Felicetta, J. V., Fonseca, V. A., Hall, K., Hramiak, I., Miller, M. E., Osei, K., Simons-Morton, D. G., & Accord Study Group (2007). Severe hypoglycemia monitoring and risk management procedures in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *American Journal of Cardiology*, 99, 80i-89i.

Duckworth, W., Abaira, C., Moritz, T., Reda, D., Emanuele, N., Reaven, P. D., Zieve, F. J., Marks, J., Davis, S. N., Hayward, R., Warren, S. R., Goldman, S., McCarren, M., Vitek, M. E., Henderson, W. G., & Huang, G. D. (2009). Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The new England Journal of Medicine*, 360, 129-139.

## **A 1.2 Autoren der ROSSO-Studie**

### **Autoren:**

Kolb, Hubert, Prof. Dr.

### **Adresse:**

Prof. Dr. Hubert Kolb  
Medizinische Einrichtungen  
Universität Düsseldorf  
Immunbiologie  
Gebäude 23.12  
Postfach 101007  
40001 Düsseldorf



## Zur Bewertung der epidemiologischen Studie ROSSO

durch das IQWiG

im Vorbericht A05-08 „Zuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“

### Eine Stellungnahme von Autoren der ROSSO-Studie

H. Kolb<sup>1</sup>, S. Martin<sup>2</sup>, V. Lodwig<sup>3</sup>, L. Heinemann<sup>4</sup>, W.A. Scherbaum<sup>5</sup>, B. Schneider<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Hagedorn Research Institute, Gentofte, Dänemark

<sup>2</sup> Westdeutsches Diabetes- und Gesundheitszentrum, Sana Kliniken, Düsseldorf

<sup>3</sup> Roche Diagnostics GmbH, Mannheim

<sup>4</sup> Profil Institut für Stoffwechselforschung, Neuss

<sup>5</sup> Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf, Düsseldorf

<sup>6</sup> Institut für Biometrie, Medizinische Hochschule Hannover

#### VORBEMERKUNG

Im Vorbericht zur Zuckerselbstmessung des Diabetes mellitus Typ 2 beschreibt das IQWiG auch die epidemiologische Studie ROSSO und kommt zum Schluss, dass diese Studie keinen Nachweis für eine Assoziation der Blutzuckerselbstmessung mit Morbidität und Mortalität erbracht hat, vornehmlich wegen der mangelnden Transparenz bei der Auswahl der potentiellen Confounder und der fehlenden Analyse der möglichen Confounder nach der im Studienplan vorgesehenen Methode des Propensity Score.

Das IQWiG beklagt demnach das Fehlen von Daten, welche dem IQWiG seit Januar 2006 im vollständigen Detail vorliegen, übermittelt von den Autoren der ROSSO-Studie. Dazu gehören eine exakte Beschreibung der Vorgehensweise zur Auswahl der für die Adjustierung benutzten Parameter, sowie eine vollständige Auswertung nach der Methode des Propensity Score, sowie zusätzlich ein kompletter Auswertebereich der Studie mit einer Unzahl bisher nicht publizierter Daten.

Diese Vorgehensweise des IQWiG erscheint uns nicht lauter. Man kann nicht eine Studie wegen Fehlens spezieller Daten ablehnen, wenn diese dem IQWiG seit über drei Jahren bekannt sind.

Zu den einzelnen Punkten der Beschreibung und Bewertung der ROSSO-Studie im genannten Vorbericht des IQWiG nehmen wir wie folgt Stellung:

Zu den einzelnen Punkten der Beschreibung und Bewertung der ROSSO-Studie im genannten Vorbericht des IQWiG nehmen wir wie folgt Stellung:

## STELLUNGNAHME ZUR KURZZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE AUS EPIDEMIOLOGISCHEN STUDIEN

Der Vorbericht des IQWiG enthält folgende Zusammenfassung (pp. vii-viii):  
*„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

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

**Stellungnahme:** Beide vom IQWiG zitierten Studien, ROSSO [1] und FREMANTLE [2] finden Assoziationen zwischen der Selbstmessung der Blutglukose (SMBG) und Morbidität bzw. Mortalität. Epidemiologische Studien bilden so gut wie möglich die reale Situation in den untersuchten Regionen ab. Beide Studien finden für die untersuchten Regionen (Deutschland, bzw. die Region um Fremantle, Western Australia) signifikante Assoziationen zwischen SMBG und Morbidität oder Mortalität. Diese Assoziationen sind teilweise verschieden, was durch die unterschiedlichen Gesundheitssysteme und deutliche andere Patientenkollektive erklärt werden kann. Beide Studien wurden in der führenden europäischen Fachzeitschrift für den Bereich Diabetologie, dem Journal Diabetologia, nach Durchlaufen eines anonymen Begutachtungsverfahrens durch internationale Experten auf diesem Gebiet publiziert. Bei diesem Verfahren werden über 80 % der eingereichten Forschungsarbeiten abgelehnt.

Die Bewertung des IQWiG, dass beide Studien keine Assoziationen zwischen SMBG und Morbidität/Mortalität zeigen, steht demnach im eklatanten Gegensatz zum Ergebnis der anonymen Begutachtungen dieser Studien durch internationale Experten für genau dieses Fachgebiet (mindestens 3 Gutachter pro Manuskript, sowie zwei anonyme Begutachtungsrunden, für das Originalmanuskript und für die revidierte Fassung).

Das IQWiG selbst hat kürzlich ebenfalls eine epidemiologische Studie an Patienten mit Diabetes in Deutschland durchgeführt, zur Frage der Assoziation der Insulintherapie mit Krebserkrankungen [3]. Das IQWiG hat den Studienbericht ebenfalls an die Zeitschrift Diabetologia gesandt. In diesem Falle spricht das IQWiG von einer nachgewiesenen Assoziation, obwohl das Fehlen von Daten zu einer größeren Zahl von Confoundern eingeräumt wird (die meisten dieser Daten standen in der ROSSO-Studie zur Verfügung). Auch hier wurden durch andere Studien entweder keine oder andere Assoziationen in anderen Regionen beobachtet [4-6].

Die so eklatant differente Bewertung der epidemiologischen Studien ROSSO und FREMANTLE durch das IQWiG im Vergleich zur eigenen epidemiologischen Studie ist dadurch erklärbar, dass hier mit zweierlei Maß gemessen wurde.

## STELLUNGNAHME

### ZUR DARSTELLUNG UND BEWERTUNG DER ROSSO-STUDIE (S. 64-65)

#### a) Berücksichtigte Publikationen

Der Vorbericht des IQWiG berücksichtigt folgende Publikationen und Dokumente zu ROSSO:

„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. Retrospektive Studie "Blutglucose-Selbstkontrolle (SMBG) und Outcome bei Patienten mit Typ 2-Diabetes": multivariate retrospektive Kohortenanalyse mit Parallellgruppen; protocol-ID ROSSO; Studienprotokoll [unveröffentlicht]. 2003."*

**Stellungnahme:** Das IQWiG erwähnt drei Dokumente nicht, welche ihm von der ROSSO-Studiengruppe zusätzlich zum oben genannten Studienprotokoll im Jahre 2006 zur Verfügung gestellt worden sind:

Schneider, B. et al. (2005) Kompletter offizieller Auswertebereicht zu ROSSO.

Schneider, B. et al. (2006) Cox-Analysen 27.01.06

Schneider, B. et al. (2005) Propensity score 04\_05\_2005

Weiterhin wurden folgende Publikationen von ROSSO-Daten zur Fragestellung Morbidität und Mortalität versus BZSM nicht berücksichtigt:

Kolb H, Schneider B, Heinemann L, Heise T, Lodwig V, Tshiang Tshiananga JT, Weber C, Scherbaum WA, Martin S (2008) Type 2 diabetes phenotype and progression is significantly different if diagnosed before versus after 65 years of age. *J Diab Sci Ther* 2:82-90

Martin S, Kolb H, Schneider B, Heinemann L, Weber C, Kocher S, Tshiananga JK, Scherbaum WA, Ludwig V (2009) Myocardial infarction and stroke in early years after diagnosis of type 2 diabetes: risk factors and relation to self-monitoring of blood glucose. Diabetes Technol Ther 11:234-241

Zumindest die vor 2009 verfügbaren vier Dokumente hätten berücksichtigt werden müssen. Warum diese Dokumente nicht verwendet wurden, wird im Vorbericht nicht begründet. Mit Kenntnis dieser Dokumente sind die im Vorbericht bezüglich der ROSSO-Studie gemachten Aussagen nicht haltbar.

### **b) Einzelne Kritikpunkte des IQWiG**

Das IQWiG benennt 2 gravierende Schwächen der Studie ROSSO.

Der erste Punkt der Detailkritik ist wie folgt:

*„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.“*

**Stellungnahme zur Auswahl der Confounder:** Die hier behauptete Unklarheit und mangelnde Transparenz und das Fehlen der Propensity-Score-Analyse sind nicht nachvollziehbar, da alle als fehlend angemeldeten Daten dem IQWiG seit Anfang 2006 vorliegen. Damit entfällt die oben abgedruckte Kritik des IQWiG in allen genannten Punkten.

Der übliche Weg zur Identifikation von zu berücksichtigenden Confoundern ist, durch statistische Verfahren zu prüfen, welche der potentiellen Confounder tatsächlich zwischen den Gruppen bei Beginn der Studie verschieden sind. Für diese potentiellen Confounder wird dann adjustiert. Dieses Verfahren ist Routine und wird daher in vielen epidemiologischen Publikationen nicht mehr explizit erwähnt (ein aktuelles Beispiel ist ein Artikel im renommierten British Medical Journal, von einer führenden Epidemiologie-Gruppe an der Harvard Medical School [7]). Auch wir haben ein solches Verfahren durchgeführt. Die Confoundervariablen der Cox-Analyse wurden primär nach den Unterschieden zwischen SMBG- und Nicht-SMBG-Gruppe ausgewählt. Alle Basis- und Behandlungsbedingungen, die sich zwischen SMBG- und Nicht-SMBG-Gruppe signifikant unterschieden, wurden als Confounder benutzt. Die Unterschiede sind in den Tabellen des Anhangs gezeigt und liegen dem IQWiG vor seit Anfang 2006.

Eine Analyse nach der Methode des Propensity Scores wurde am 4. 5. 2005 durchgeführt und ebenfalls Anfang 2006 dem IQWiG übermittelt. Die Ergebnisse sind nochmals als

Anlage beigefügt. Der Ausgleich mit dem Propensity Score lieferte praktisch dasselbe Ergebnis wie die Cox-Analyse mit den Confoundern nach Modell I und II. Es wurde darum darauf verzichtet, diese Ergebnisse zu publizieren.

Entscheidend für die Qualität der Minimierung von möglichen Confoundern ist, welche und wie viele potentielle Confounder in der Datenbank einer Studie erfasst sind und für Confounderanalysen verwendet werden konnten. In dieser Hinsicht ist die ROSSO-Studie außergewöhnlich gut aufgestellt, mit der Dokumentation vieler potentieller Confounder, welche höchst selten in epidemiologischen Studien im Bereich der Versorgungsforschung des Diabetes erfasst und in ihrer Gesamtheit möglicherweise noch nie berücksichtigt worden sind. Dazu gehören

- Wohnsitz des Patienten (ländlich, Kleinstadt, Mittelstadt, Großstadt)
- Versicherungsart des Patienten (privat, gesetzlich)
- Ort der Praxis (ländlich, Kleinstadt, Mittelstadt, Großstadt)
- Größe der Praxis (Zahl der neu diagnostizierten Fälle mit Typ 2 Diabetes pro Jahr)
- Qualifikationen des Arztes
- Geschlecht des Arztes
- Alter des Arztes

Einige dieser selten dokumentierten Parameter waren tatsächlich potentielle Confounder und sie gingen daher in das publizierte Modell 2 der Adjustierungen ein. Für diese Parameter wurde weder in der FREMANTLE – Studie [2] noch in der erwähnten aktuellen Studie des IQWiG [3] adjustiert.

Insgesamt wurden als basale Charakteristika 79 Parameter zu Beginn der Studie erfasst. Dabei wurden alle in der klinischen Praxis dokumentierten Parameter eingeschlossen, für welche eine Assoziation mit dem Risiko der in der Studie untersuchten nicht fatalen Endpunkte bekannt oder denkbar war. Da dem IQWiG das Studienprotokoll und auch der vollständige Auswertebereich vorlagen, sind alle 79 Basisparameter bekannt.

#### **Weitergehende Stellungnahme zum Problem von Confoundern bei**

#### **Beobachtungsstudien: Adjustierungen ändern nicht das Ergebnis.**

In der Hauptpublikation der Studienergebnisse von ROSSO [1] wird die Assoziation von SMBG und vermindertem Risiko klinischer Endpunkte zunächst ohne Adjustierung berechnet, und dann unter Berücksichtigung der potentiellen Confounder Alter, Geschlecht, bestehende Krankheiten bei Diabetesdiagnose (Bluthochdruck, koronare Herzerkrankung, vorheriger Schlaganfall), Nüchternblutzucker, Serumtriglyzeride, initiale Diabetestherapie (Modell 1). Schließlich wurden im Modell 2 bei einer weiteren Adjustierung zusätzlich Parameter berücksichtigt, welche nicht direkt Krankheits-assoziiert sind. Dazu gehörten die Qualifikation des behandelnden Arztes (Allgemeinarzt, Internist), die Größe der Praxis (Zahl der neu

diagnostizierten Fälle von Typ 2 Diabetes in 1995-1999), Ort der Praxis (ländlich/Kleinstadt vs. Mittelstadt/Großstadt), Wohnort des Patienten (ländlich/Kleinstadt vs. Mittelstadt/Großstadt) und dessen Krankenversicherung (gesetzlich vs. privat).

Bemerkenswert ist, dass beide Adjustierungen die beobachteten Assoziationen qualitativ nicht ändern, und sogar in der gleichen Größenordnung für das reduzierte Risiko von klinischen Endpunkten in der Gruppe mit SMBG bleiben. Verändern Adjustierungen für so viele potentielle Confounder das Ergebnis fast überhaupt nicht, ist die beobachtete Assoziation zwischen SMBG und klinischem Ergebnis sehr stabil. Es ist dann unwahrscheinlich, dass weitere denkbare Confounder (z.B. sozioökonomischer Natur) das Ergebnis noch deutlich ändern können. Grund ist, dass die nicht berücksichtigten restlichen Confounder mit z.T. vielen der adjustierten Parameter assoziiert sind (z.B. höherer sozioökonomischer Status mit privater Krankenversicherung), deren Adjustierung aber das Ergebnis nicht veränderte.

#### **Weitergehende Stellungnahme zum Problem von Confoundern bei**

#### **Beobachtungsstudien: Analysen bei Patientensubgruppen zeigen das gleiche**

**Ergebnis wie die Gesamtpopulation.** Eine weitere Methode, die Existenz unbekannter, nicht berücksichtigter Confounder zu prüfen, ist Subgruppen des Gesamtkollektivs zu prüfen. Es ist unwahrscheinlich, dass sich unbekannte Confounder genauso in Subgruppen zwischen SMBG- und Nicht-SMBG-Gruppen verteilen wie im Gesamtkollektiv. Hierzu hat die ROSSO-Studiengruppe im Januar 2008 eine detaillierte Subanalyse der mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten publiziert [8]. Es fand sich für diese Subgruppe qualitativ und quantitativ das gleiche Ergebnis wie für die Gesamtpopulation von ROSSO. Damit ist auch durch diesen Prüfungsansatz die Existenz wichtiger nicht berücksichtigter Confounder als unwahrscheinlich erkannt worden.

Da der Vorbericht des IQWiG ausschließlich den nicht mit Insulin behandelten Diabetes untersucht, ist es unverständlich, warum die genau hierzu passende Subanalyse der ROSSO-Studie [8] übergangen wird.

#### **Weitergehende Stellungnahme zum Problem von Confoundern bei**

**Beobachtungsstudien: Matched-Pair-Analysen.** Eine besonders effektive Methode für Prüfung auf nicht berücksichtigte Confounder ist die Matched-Pair-Analyse, bei der Auswertungen innerhalb von Strata mit ähnlichen Ausgangsbefunden durchgeführt werden, womit ein unverzerrter Vergleich zwischen Gruppen ermöglicht wird. Sind die beiden Gruppen (SMBG und Nicht-SMBG) für alle wichtigen Parameter gleich (keine Adjustierungen notwendig), so ist es sehr wahrscheinlich, dass auch bezüglich nicht bekannter Confounder eine große Ähnlichkeit besteht. Es wurde mit einem Random Generator jedem Patienten mit SMBG eine Patient ohne SMBG zugeordnet, der dieselbe Alterskategorie, dasselbe Geschlecht, denselben Raucherstatus und dieselbe Nüchternblutzucker-Kategorie bei Diagnose wie der Patient mit SMBG besaß (Bildung von matched pairs). Es konnte so eine Datei mit 1626 Patienten (813 mit und 813 ohne SMBG) erstellt werden, bei der die beiden Gruppen bezüglich der Ausgangsbedingungen völlig homogen sind. Bei diesen Patienten konnte für die SMBG-Gruppe eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zu einem nicht-

6



fatalen oder fatalen Ereignis und eine Reduktion der Ereignishäufigkeit im Vergleich zur Nicht-SMBG-Gruppe gezeigt werden. Diese Ergebnisse aus dem Jahre 2005 wurden auch öffentlich referiert.

Zusammengefasst haben wir die Confounder-Analyse ausführlich, korrekt und wie im Protokoll dokumentiert beschrieben durchgeführt, und Anfang 2006 dem IQWiG zur Verfügung gestellt. Mehrere zusätzliche Ansätze zur Prüfung auf die Existenz relevanter aber nicht berücksichtigter Confounder wurden durchgeführt, alle sprechen gegen wichtige unbekannte Confounder.

Der zweite Punkt der Detailkritik des IQWiG ist wie folgt:

*„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.“*

**Stellungnahme:** Dass dem IQWiG nicht bekannt sei, wie bei der Auswertung mit fehlenden Werten umgegangen worden ist, trifft nicht zu. Bei einem Treffen Anfang 2006 mit der damals zuständigen Mitarbeiterin des IQWiG, Frau Dr. Moreno, hat Herr Prof. Schneider unsere Vorgehensweise im Detail erläutert. Die fehlenden Werte wurden als eigene Kategorie in die Analyse mit einbezogen. Da diese Kategorie keinen signifikanten Einfluss auf die Ereigniszeiten zeigte, wurde sie in der Publikation nicht eigens aufgeführt. Diese Analyse zeigt also, dass das Ergebnis der ROSSO-Studie nicht durch fehlende Werte verfälscht worden ist. Dies ist auch daran erkennbar, dass über den gesamten Studienverlauf die Mittelwerte der Nüchternblutzuckerspiegel parallel zu den Mittelwerten für HbA1c verlaufen, wobei die Nüchternblutzuckerspiegel zu einem hohen Prozentsatz vorlagen. Diese Daten sind in der vom IQWiG angeführten Publikation als eigene Grafik dokumentiert [1].

Weitere Methoden, mögliche Verzerrungen durch fehlende Werte auszuschließen, sind identisch mit den Methoden, den Einfluss nicht berücksichtigter Confounder zu prüfen. Diese wurden bereits oben beschrieben (Analysen von Patientensubgruppen, Matched-Pair-Analysen). Es ergab sich keinerlei Hinweis auf einen Einfluss fehlender Werte auf das Ergebnis. Vermutlich liegt dies auch daran, dass die bedeutenden potentiellen Confounder (Alter, Geschlecht, Nüchternblutzucker, BMI, Blutdruck, Gesamtcholesterin, Triglyzeride, initiale Diabetestherapie, kardiovaskuläre Erkrankung bei Diabetesdiagnose, Qualifikation des behandelnden Arztes) bei 60-100 % der Patienten vorlagen. Dies sind für retrospektive epidemiologische Studien gute Zahlen. In der bereits erwähnten eigenen retrospektiven epidemiologischen Untersuchung des IQWiG bei Diabetespatienten [3] wurden fast alle der genannten Confounder überhaupt nicht berücksichtigt, d.h. die Werte lagen bei 0 % der Patienten vor.

### c) Abschließende Bewertung von ROSSO durch das IQWiG

Insgesamt kommt daher das IQWiG bezüglich der Studie ROSSO zu folgender Bewertung:

*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.*

**Abschließende Stellungnahme der Autoren der ROSSO-Studie:** Wie im Detail oben ausgeführt, ist dem IQWiG bekannt, dass die vom IQWiG angegebenen Gründe für diese Disqualifikation der ROSSO-Studie nicht zutreffen. Wir Autoren der ROSSO-Studie sind über eine solche Vorgehensweise befremdet, zumal diese Diskreditierung der ROSSO-Studie wider besseres Wissen öffentlich gemacht worden ist. Dies darf nicht zu einer neuen Methode wissenschaftlicher Auseinandersetzung werden.

**Nachbemerkung:** Die vom IQWiG primär bewertete erste Publikation der ROSSO-Studie beschreibt eine Assoziation zwischen Nutzung von SMBG und geringerer Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, ohne dass der dahinter stehende pathophysiologische Mechanismus genauer erklärt werden konnte. In zwei nachfolgenden publizierten Analysen haben sich dann gute Erklärungsmöglichkeiten ergeben.

In der vom IQWiG als Publikation Nr. 50 aufgeführten Arbeit [9] wurde gezeigt, dass (1) BZSM überwiegend nach einem längeren Anstieg der Nüchternblutzucker- und HbA1c-Werte begonnen wurde, dass (2) nach Beginn der SMBG diese Werte stark abfielen und in niedrigerem Bereich verblieben, dass (3) der Beginn von SMBG häufig von einer Intensivierung der Diabetes Therapie (Übergang von keiner medikamentöse Therapie zu oralen Antidiabetica (OAD) oder von OAD zu einer Behandlung mit OAD und Insulin) begleitet war, die zu einer besonders starken Reduktion der hohen Blutglukose Werte führte, und dass (4) die Höhe der Reduktion direkt mit einer Reduktion der Ereignishäufigkeit assoziiert ist. Es ist also nicht SMBG per se, das zu einer Reduktion der nicht-fatalen oder fatalen Ereignisse führte, sondern offenbar die mit der Benutzung von SMBG verbundene Optimierung der Therapie. Bei Patienten ohne SMBG wurde auch bei einem Anstieg der Blutglukosespiegel selten eine Änderung und insbesondere keine Intensivierung der Therapie beobachtet.

In der vom IQWiG nicht erwähnten, Anfang 2008 publizierten Analyse der Subgruppe von mit oralen Antidiabetica behandelten Patienten [8] werden diese Zusammenhänge ebenfalls beobachtet und mit mehr Detail beschrieben. Dem Beginn der SMBG ging auch hier eine Verschlechterung der Nüchternblutzucker- und HbA1c-Werte voraus. Mit dem Beginn von SMBG kam es häufig zum Beginn einer oralen antidiabetischen Therapie. Auch ohne



erkennbare Veränderung der antidiabetischen Therapie kam es nach Beginn von SMBG zu einer, dann geringeren, Verbesserung von Nüchternblutzucker- und HbA1c-Werten, ein Hinweis auf günstige Effekte von SMBG auf den Lebensstil der Patienten. Die Feinanalyse der oralen antidiabetischen Medikation zeigte, dass Patienten in der SMBG-Gruppe zu einem signifikant größeren Prozentsatz im Beobachtungszeitraum die Therapie in Bezug auf die verwendeten Antidiabetica veränderten (66 vs 48 %,  $p < 0,001$ ), wobei bei einem signifikant höherem Prozentsatz in der SMBG-Gruppe Metformin zum Einsatz kam (75 vs 65 %,  $p < 0,001$ ). Diese Daten zeigen, dass mit der Blutglukoseselbstkontrolle eine größere Flexibilität in der oralen antidiabetischen Therapie einher ging, mit häufigerer Verschreibung von Metformin. Auch ohne Berücksichtigung der Auswirkung von SMBG auf die Kooperationsbereitschaft und den Lebensstil der Patienten ergibt sich aus diesen Daten eine schlüssige Erklärung für das bessere klinische Langzeitergebnis der Patienten in der SMBG-Gruppe.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H, Scherbaum WA (2006) Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 49:271-278

(Publikation nicht beigelegt, da sie dem IQWiG vorliegt)

2. Davis WA, Bruce DG, Davis TM (2006) Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 29:1764-1770

(Publikation nicht beigelegt, da sie dem IQWiG vorliegt)

3. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Gunster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT (2009) Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*

(Publikation nicht beigelegt, da sie dem IQWiG vorliegt)

4. Currie CJ, Poole CD, Gale EA (2009) The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*

(Publikation nicht beigelegt, da sie dem IQWiG vorliegt)

5. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineckl G (2009) Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden . *Diabetologia* Druck

(Publikation nicht beigelegt, da sie dem IQWiG vorliegt)

6. SDRN Epidemiology Group (2009) Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: A study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group . *Diabetologia* Druck

(Publikation nicht beigefügt, da sie dem IQWiG vorliegt)

7. Kurth T, de Jong PE, Cook NR, Buring JE, Ridker PM (2009) Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in women: a prospective cohort study. *BMJ* 338:b2392

(Publikation in der Anlage beigefügt)

8. Kolb H, Schneider B, Heinemann L, Heise T, Lodwig V, Tshiang Tshiananga JT, Weber C, Scherbaum WA, Martin S (2008) Type 2 diabetes phenotype and progression is significantly different if diagnosed before versus after 65 years of age. *J Diab Sci Ther* 2:82-90

(Publikation in der Anlage beigefügt)

9. Schneider B, Martin S, Heinemann L, Lodwig V, Kolb H (2007) 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* 57:762-769

(Publikation nicht beigefügt, da sie dem IQWiG vorliegt)

## **ANHÄNGE**

### **Anhang A „Auswahl der Confounder“**

**Dokumentation der nach Cox-Analyse signifikanten Unterschiede /  
potentiellen Confounder zwischen SMBG- und nicht-SMBG-Gruppen.**

Diese Daten wurden dem IQWiG am 27.01.06 zur Verfügung gestellt.

Die Anlage A ist auf den Seiten 13-15 eingefügt

### **Anhang B "Propensity Score Berechnung"**

**Dokumentation der Propensity-Score-Analysen**

Diese Daten wurden dem IQWiG am 27.01.06 zur Verfügung gestellt.

Die Anlage B ist auf den Seiten 16-31

## ANHANG A

### Auswahl der Confounder

Bei der Auswahl der Confounder für die Cox-Analyse wurden vor allem die Ausgangs- und Behandlungsbedingungen berücksichtigt, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne SMBG (vor einem nicht fatalen Ereignis) bestehen. Die Confounder wurden kategorisiert (bevorzugt in 2 Kategorien). Fehlende Angaben wurden als eigene Kategorie bei der Cox-Analyse berücksichtigt.

Die folgenden Tabellen zeigen die Häufigkeiten der Kategorien der bei Modell I und II benutzten Confounder für Patienten mit und ohne SMBG und die Signifikanzwahrscheinlichkeit p für den Unterschied zwischen beiden Gruppen, der mit dem Chi<sup>2</sup>-Test statistisch überprüft wurde. Zur Information sind aus dem Abschlussbericht die mit diesen Confounder bei der Cox-Analyse erzielten Ergebnisse für den Einfluss von SMBG auf nicht fatale Ereignisse angegeben.

### Unterschiede zwischen Patienten mit SMBG und ohne SMBG vor nicht fatalem Ereignis

Modell I		SMBG vor nicht fatalem Ereignis				Gesamt		Sign. p
		ja		nein		Anzahl	%	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Altersklassen	bis 60 Jahre	790	53,5%	707	39,5%	1497	45,8%	<0,001
	über 60 Jahre	686	46,5%	1085	60,5%	1771	54,2%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
Geschlecht	männlich	777	52,6%	832	46,4%	1609	49,2%	<0,001
	weiblich	699	47,4%	960	53,6%	1659	50,8%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
Arterielle Hypertonie	nein	573	38,8%	547	30,5%	1120	34,3%	<0,001
	ja	903	61,2%	1245	69,5%	2148	65,7%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
Koronare Herzerkrankung	nein	1137	77,0%	1324	73,9%	2461	75,3%	0,073
	ja	304	20,6%	429	23,9%	733	22,4%	
	unbekannt	35	2,4%	39	2,2%	74	2,3%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
Apoplex	nein	1395	94,5%	1695	94,6%	3090	94,6%	0,760
	ja	44	3,0%	58	3,2%	102	3,1%	
	unbekannt	37	2,5%	39	2,2%	76	2,3%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
Triglyceride bei Diagnose	<= 200 mg/dl	449	30,4%	655	36,6%	1104	33,8%	0,001
	>200 mg/dl	371	25,1%	431	24,1%	802	24,5%	
	Missing	656	44,4%	706	39,4%	1362	41,7%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
Nüchtern-Blutglucose bei Diagnose	<= 150 mg/dl	543	36,8%	999	55,7%	1542	47,2%	<0,001
	>150 mg/dl	700	47,4%	626	34,9%	1326	40,6%	
	Missing	233	15,8%	167	9,3%	400	12,2%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
Medik. Beh. vor nicht fatalem Ereignis	keine medik. Beh.	66	4,5%	539	30,1%	605	18,5%	<0,001
	nur Insulin	96	6,5%	6	,3%	102	3,1%	
	nur OAD	742	50,3%	1173	65,5%	1915	58,6%	
	Insulin und OAD	572	38,8%	74	4,1%	646	19,8%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	

Modell II		SMBG vor nicht fatalem Ereignis				Gesamt		Sign. p
		ja		nein		Anzahl	%	
		Anzahl	%	Anzahl	%			
Arzt	Allgemeinarzt	1031	69,9%	1348	75,2%	2379	72,8%	0,001
	Internist	445	30,1%	444	24,8%	889	27,2%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
CRF pro Zentrum	bis 20	669	45,3%	852	47,5%	1521	46,5%	0,206
	mehr als 20	807	54,7%	940	52,5%	1747	53,5%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
Lage der Praxis	Großstadt	732	50,2%	1030	57,9%	1762	54,4%	<0,001
	Kleinstadt	623	42,7%	619	34,8%	1242	38,4%	
	Land	104	7,1%	130	7,3%	234	7,2%	
Gesamt		1459	100,0%	1779	100,0%	3238	100,0%	
Altersklassen	bis 60 Jahre	790	53,5%	707	39,5%	1497	45,8%	<0,001
	über 60 Jahre	686	46,5%	1085	60,5%	1771	54,2%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
Geschlecht	männlich	777	52,6%	832	46,4%	1609	49,2%	<0,001
	weiblich	699	47,4%	960	53,6%	1659	50,8%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
Wohnort	Großstadt	642	43,5%	913	50,9%	1555	47,6%	<0,001
	Kleinstadt oder Land	834	56,5%	879	49,1%	1713	52,4%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
Kasse	gesetzlich	1403	95,1%	1739	97,0%	3142	96,1%	0,003
	sonstiges	73	4,9%	53	3,0%	126	3,9%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
Arterielle Hypertonie bei Diagnose	nein	573	38,8%	547	30,5%	1120	34,3%	<0,001
	ja	903	61,2%	1245	69,5%	2148	65,7%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
KHK bei Diagnose	nein	1137	77,0%	1324	73,9%	2461	75,3%	0,073
	ja	304	20,6%	429	23,9%	733	22,4%	
	unbekannt	35	2,4%	39	2,2%	74	2,3%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
Apoplex	nein	1395	94,5%	1695	94,6%	3090	94,6%	0,760
	ja	44	3,0%	58	3,2%	102	3,1%	
	unbekannt	37	2,5%	39	2,2%	76	2,3%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
Triglyceride bei Diagnose	<= 200 mg/dl	449	30,4%	655	36,6%	1104	33,8%	0,001
	>200 mg/dl	371	25,1%	431	24,1%	802	24,5%	
	Missing	656	44,4%	706	39,4%	1362	41,7%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
Nüchtern-Blutglucose bei Diagnose	<= 150 mg/dl	543	36,8%	999	55,7%	1542	47,2%	<0,001
	>150 mg/dl	700	47,4%	626	34,9%	1326	40,6%	
	Missing	233	15,8%	167	9,3%	400	12,2%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	
Medik. Beh. vor nicht fat. Ereignis	keine medik. Beh.	66	4,5%	539	30,1%	605	18,5%	<0,001
	nur Insulin	96	6,5%	6	,3%	102	3,1%	
	nur OAD	742	50,3%	1173	65,5%	1915	58,6%	
	Insulin und OAD	572	38,8%	74	4,1%	646	19,8%	
Gesamt		1476	100,0%	1792	100,0%	3268	100,0%	

## Die Variablen der Cox-Analyse nach Modell I und II

Einflussfaktoren Modell I	B	SE	Wald	df	Signifikanz p	Exp(B)	95,0% KI. für Exp(B)	
							unten	oben
SMBG vor Ereignis	-,435	,147	8,821	1	,003	,647	,485	,862
Alter > 60 Jahre	,639	,131	23,672	1	,000	1,895	1,465	2,452
Geschlecht weiblich	-,436	,120	13,313	1	,000	,646	,511	,817
Hypertonie bei Diagnose	-,077	,127	,363	1	,547	,926	,722	1,188
KHK bei Diagnose	,367	,130	7,952	1	,005	1,443	1,118	1,863
Apoplex bei Diagnose	,333	,272	1,500	1	,221	1,395	,819	2,375
Triglyceride > 200 mg/dl bei Diagnose	,571	,135	17,789	1	,000	1,769	1,357	2,307
Blutglucose > 150 mg/dl bei Diagnose	,170	,189	,812	1	,368	1,186	,819	1,717
nur Insulin vor Ereignis	-,210	,369	,326	1	,568	,810	,393	1,669
nur OAD vor Ereignis	-,552	,153	12,969	1	,000	,576	,426	,777
Insulin und OAD vor Ereignis	-,527	,223	5,567	1	,018	,590	,381	,915

**Ergebnisse der Cox-Analyse für neue nicht-fatale Ereignisse (Modell I)**

Einflussfaktoren Modell II	B	SE	Wald	df	Signifikanz p	Exp(B)	95,0% KI für Exp(B)	
							Untere	Obere
SMBG vor Ereignis	-,430	,148	8,428	1	,004	,651	,487	,870
Internist	-,324	,147	4,878	1	,027	,723	,543	,964
Anzahl CRF >20	-,032	,119	,072	1	,789	,969	,768	1,223
Arzt in Großstadt	-,207	,316	,431	1	,512	,813	,438	1,510
Arzt in Kleinstadt	-,077	,278	,077	1	,782	,926	,537	1,597
Patientenalter > 60 Jahre	,623	,132	22,220	1	,000	1,864	1,439	2,414
Geschlecht weiblich	-,446	,121	13,616	1	,000	,640	,505	,811
Patient in Großstadt	,072	,258	,078	1	,781	1,075	,648	1,783
Patient in Kleinstadt	,200	,212	,884	1	,347	1,221	,805	1,851
Patient privat versichert	-,452	,415	1,187	1	,276	,636	,282	1,435
Hypertonie bei Diagnose	-,070	,128	,304	1	,581	,932	,726	1,197
KHK bei Diagnose	,386	,131	8,736	1	,003	1,471	1,139	1,900
Apoplex bei Diagnose	,370	,272	1,840	1	,175	1,447	,848	2,468
Triglyceride > 200 mg/dl bei Diagnose	-,053	,162	,107	1	,744	,948	,690	1,304
Blutglucose > 150 mg/dl bei Diagnose	,574	,134	18,310	1	,000	1,775	1,365	2,309
nur Insulin vor Ereignis	-,204	,365	,313	1	,576	,815	,399	1,667
nur OAD vor Ereignis	-,581	,154	14,288	1	,000	,560	,414	,756
Insulin und OAD vor Ereignis	-,531	,222	5,714	1	,017	,588	,380	,909

**Ergebnisse der Cox-Analyse für neue nicht-fatale Ereignisse (Modell II)**

## ANHANG B

### Propensity Score Berechnung

#### Use of the propensity score for adjustment

Adjustment of responses to covariates may be cumbersome with many covariates. It can be simplified, if a function  $b(x_1, x_2, \dots, x_k)$  of all covariates can be found which condenses totally the influence of the covariates to treatment allocation. The propensity scores  $pr(x_1, \dots, x_k)$  is the probability that a patient with the individual covariate values  $x_1, \dots, x_k$  will belong to the treatment group (i.e. perform SMBG before an event). This probability can be estimated from the study data by logistic regression. If it is known for each patient, adjustment to covariates can simply be performed by adjusting to the value of the propensity score. This adjustment will result in an unbiased treatment comparison, if all relevant covariates are included in the propensity score [1].

The propensity score was estimated with the data of the RoSSO study by logistic regression. The estimated coefficients  $B$  of the logistic function are shown in table 1. These coefficients express the influence of the covariate to the probability for using SMBG. The value  $Exp(B)$  is the odds ratio for SMBG in presence of the category named in column 1. A significant influence to SMBG have the qualification of the physician, patient's age, health insurance and antidiabetic treatment.

Covariates	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Physician internist	,292	,097	9,118	1	,003	1,339	1,108	1,619
More than 20 CRF included	-,028	,086	,103	1	,748	,973	,822	1,152
Patient's age > 60 years	-,455	,089	26,422	1	,000	,634	,533	,755
Patient's sex female	-,159	,087	3,322	1	,068	,853	,719	1,012
Residence in little/medium town	,152	,095	2,572	1	,109	1,164	,967	1,402
Residence in rural area	,219	,128	2,946	1	,086	1,245	,969	1,599
Private insurance	,484	,216	4,997	1	,025	1,622	1,061	2,479
Arterial hypertension in anamnesis	-,134	,092	2,091	1	,148	,875	,730	1,049
Hyperlipoproteinaemia in anamnesis	-,076	,095	,639	1	,424	,927	,770	1,116
Triglycerides > 200 mg/dl at diagnosis	-,074	,116	,405	1	,525	,929	,741	1,165
Fasting blood glucose > 150 mg/d at diagnosis	,103	,093	1,224	1	,269	1,109	,924	1,331
Coronary heart diseases in anamnesis	-,133	,112	1,415	1	,234	,876	,703	1,090
Myocardial infarction in anamnesis	,106	,227	,218	1	,640	1,112	,712	1,736
Stroke in anamnesis	-,186	,260	,510	1	,475	,830	,499	1,383
Treatment only with insulin	4,952	,450	121,145	1	,000	141,464	58,570	341,677
Treatment only with OAD	1,584	,143	122,339	1	,000	4,874	3,681	6,454
Treatment with Insulin and OAD	4,087	,187	478,557	1	,000	59,587	41,315	85,940
Constant	-1,807	,187	93,111	1	,000	,164		

Table 1: Coefficients of the logistic function of the propensity score (Model II)



The results of Cox-regression analysis with the factors SMBG and propensity score for the hazard ratios are shown in table 2.

**Non-fatal or fatal events**

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
SMBG	-,410	,124	10,916	1	,001	,664	,521	,846
Propensity Score	-,313	,229	1,872	1	,171	,731	,467	1,145

**Non-fatal events**

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
SMBG	-,382	,144	7,076	1	,008	,663	,515	,904
Propensity Score	-,373	,266	1,963	1	,161	,689	,409	1,160

**Fatal event**

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
SMBG	-,470	,230	4,174	1	,041	,625	,398	,981
Propensity Score	-,270	,422	,409	1	,523	,764	,334	1,745

**Table 2: Cox-regression with SMBG and propensity score**

## Detailtabellen zum Propensity Score

### Model I

#### Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding		
			(1)	(2)	(3)
Med. Behandlung vor nicht fatalem Ereignis	keine med. Beh vor Ereignis.	605	,000	,000	,000
	nur Insulin vor Ereignis	102	1,000	,000	,000
	nur OAD vor Ereignis	1915	,000	1,000	,000
Koronare Herzerkrankung	Insulin und OAD vor Ereignis	646	,000	,000	1,000
	nein	2461	,000	,000	
	ja	733	1,000	,000	
Nüchtern Blutglucose	unbekannt	74	,000	1,000	
	NA	400	,000	,000	,000
	bis 150 mg/dl	1542	1,000	,000	
Triglyceride bei Diagnose	über 150 mg/dl	1326	,000	1,000	
	NA	1362	,000	,000	,000
	bis 200 mg/dl	1104	1,000	,000	
Altersklassen	über 200 mg/dl	802	,000	1,000	
	bis 60 Jahre	1497	,000		
	über 60 Jahre	1771	1,000		
Geschlecht	männlich	1609	,000		
	weiblich	1659	1,000		
Kasse	gesetzlich	3142	,000		
	privat	126	1,000		
Arterielle Hypertonie	nein	1120	,000		
	ja	2148	1,000		
Arzt	Allgemeinarzt	2379	,000		
	Internist	889	1,000		

#### Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Arzt(1=Internist)	,321	,095	11,394	1	,001	1,378
Altersklassen(1=über 60 Jahre)	-,457	,088	27,168	1	,000	,633
Geschlecht(1=weiblich)	-,163	,086	3,568	1	,059	,849
Kasse(1=gesetzlich)	,490	,214	5,217	1	,022	1,632
Arterielle Hypertonie bei Diagnose (1=ja)	-,139	,091	2,354	1	,125	,870
Triglyceride bei Diagnose			,839	2	,657	
bis 200 mg/dl	-,015	,102	,021	1	,884	,985
über 200 mg/dl	-,096	,109	,770	1	,380	,908
Nüchtern Blutglucose bei Diagnose			14,667	2	,001	
bis 150 mg/dl	-,542	,141	14,666	1	,000	,582
über 150 mg/dl	-,425	,141	9,093	1	,003	,654
Koronarer Herzerkrankung bei Diagnose			1,380	2	,501	
ja	-,125	,107	1,370	1	,242	,882
unbekannt	,004	,279	,000	1	,989	1,004
Medikament. Behandlung vor Ereignis			566,047	3	,000	
nur Insulin	4,839	,444	118,510	1	,000	126,300
nur OAD	1,585	,143	123,186	1	,000	4,878
Insulin und OAD	4,077	,186	480,166	1	,000	58,945
Konstante	-1,255	,196	41,222	1	,000	,285

Propensity Score	SMBG vor nicht fatalem Ereignis				Total	
	nein		ja		Count	%
	Count	%	Count	%		
<=0,33	964	53,8%	240	16,3%	1204	36,8%
0,33-0,67	748	41,7%	567	38,4%	1315	40,2%
>0,67	80	4,5%	669	45,3%	749	22,9%
Total	1792	100,0%	1476	100,0%	3268	100,0%

Propensity Score <=0.33

		SMBG vor nicht fatalem Ereignis				Total	
		nein		ja		Count	%
		Count	%	Count	%		
Arzt	Allgemeinarzt	780	80,9%	208	86,7%	988	82,1%
	Internist	184	19,1%	32	13,3%	216	17,9%
Total		964	100,0%	240	100,0%	1204	100,0%
Altersklassen	bis 60 Jahre	193	20,0%	33	13,8%	226	18,8%
	über 60 Jahre	771	80,0%	207	86,3%	978	81,2%
Total		964	100,0%	240	100,0%	1204	100,0%
Geschlecht	männlich	353	36,6%	84	35,0%	437	36,3%
	weiblich	611	63,4%	156	65,0%	767	63,7%
Total		964	100,0%	240	100,0%	1204	100,0%
Wohnortgröße	Großstadt	522	54,1%	111	46,3%	633	52,6%
	Klein/Mittelstadt	303	31,4%	87	36,3%	390	32,4%
	Ländlicher Bezirk	139	14,4%	42	17,5%	181	15,0%
Total		964	100,0%	240	100,0%	1204	100,0%
Kasse	gesetzlich	950	98,5%	235	97,9%	1185	98,4%
	sonstige	14	1,5%	5	2,1%	19	1,6%
Total		964	100,0%	240	100,0%	1204	100,0%
Beruf	nein	60	6,2%	21	8,8%	81	6,7%
	ja	106	11,0%	25	10,4%	131	10,9%
	arbeitslos	12	1,2%			12	1,0%
	Rente	725	75,2%	184	76,7%	909	75,5%
	unbekannt	61	6,3%	10	4,2%	71	5,9%
Total		964	100,0%	240	100,0%	1204	100,0%
Arterielle Hypertonie	nein	245	25,4%	52	21,7%	297	24,7%
	ja	719	74,6%	188	78,3%	907	75,3%
Total		964	100,0%	240	100,0%	1204	100,0%
Triglyceride bei Diagnose	NA	350	36,3%	104	43,3%	454	37,7%
	bis 200 mg/dl	390	40,5%	75	31,3%	465	38,6%
	über 200 mg/dl	224	23,2%	61	25,4%	285	23,7%
Total		964	100,0%	240	100,0%	1204	100,0%
Nüchtern Blutglucose	NA	43	4,5%	10	4,2%	53	4,4%
	bis 150 mg/dl	683	70,9%	135	56,3%	818	67,9%
	über 150 mg/dl	238	24,7%	95	39,6%	333	27,7%
Total		964	100,0%	240	100,0%	1204	100,0%
Koronare Herzerkrankung	nein	650	67,4%	160	66,7%	810	67,3%
	ja	297	30,8%	75	31,3%	372	30,9%
	unbekannt	17	1,8%	5	2,1%	22	1,8%
Total		964	100,0%	240	100,0%	1204	100,0%
Myokardinfarkt	nein	895	92,8%	218	90,8%	1113	92,4%
	ja	43	4,5%	16	6,7%	59	4,9%
	unbekannt	26	2,7%	6	2,5%	32	2,7%
Total		964	100,0%	240	100,0%	1204	100,0%
Apoplex	nein	902	93,6%	225	93,8%	1127	93,6%
	ja	41	4,3%	9	3,8%	50	4,2%
	unbekannt	21	2,2%	6	2,5%	27	2,2%
Total		964	100,0%	240	100,0%	1204	100,0%
Med. Behandlung vor nicht fatalem Ereignis	keine med. Behandlung	539	55,9%	66	27,5%	605	50,2%
	nur Insulin						
	nur OAD	425	44,1%	174	72,5%	599	49,8%
	Insulin und OAD						
Total		964	100,0%	240	100,0%	1204	100,0%

## Propensity Score 0.33-0.67

		SMBG vor nicht fatalem Ereignis				Total	
		nein		ja		Count	%
		Count	%	Count	%		
Arzt	Allgemeinarzt	501	67,0%	361	63,7%	862	65,6%
	Internist	247	33,0%	206	36,3%	453	34,4%
Total		748	100,0%	567	100,0%	1315	100,0%
Altersklassen	bis 60 Jahre	483	64,6%	399	70,4%	882	67,1%
	über 60 Jahre	265	35,4%	168	29,6%	433	32,9%
Total		748	100,0%	567	100,0%	1315	100,0%
Geschlecht	männlich	439	58,7%	359	63,3%	798	60,7%
	weiblich	309	41,3%	208	36,7%	517	39,3%
Total		748	100,0%	567	100,0%	1315	100,0%
Wohnortgröße	Großstadt	351	46,9%	252	44,4%	603	45,9%
	Klein/Mittelstadt	301	40,2%	231	40,7%	532	40,5%
	Ländlicher Bezirk	96	12,8%	84	14,8%	180	13,7%
Total		748	100,0%	567	100,0%	1315	100,0%
Kasse	gesetzlich	712	95,2%	530	93,5%	1242	94,4%
	sonstige	36	4,8%	37	6,5%	73	5,6%
Total		748	100,0%	567	100,0%	1315	100,0%
Beruf	nein	71	9,5%	49	8,6%	120	9,1%
	ja	260	34,8%	238	42,0%	498	37,9%
	arbeitslos	25	3,3%	21	3,7%	46	3,5%
	Rente	306	40,9%	200	35,3%	506	38,5%
	unbekannt	86	11,5%	59	10,4%	145	11,0%
Total		748	100,0%	567	100,0%	1315	100,0%
Arterielle Hypertonie	nein	274	36,6%	236	41,6%	510	38,8%
	ja	474	63,4%	331	58,4%	805	61,2%
Total		748	100,0%	567	100,0%	1315	100,0%
Triglyceride bei Diagnose	NA	324	43,3%	235	41,4%	559	42,5%
	bis 200 mg/dl	242	32,4%	196	34,6%	438	33,3%
	über 200 mg/dl	182	24,3%	136	24,0%	318	24,2%
Total		748	100,0%	567	100,0%	1315	100,0%
Nüchtern Blutglucose	NA	119	15,9%	109	19,2%	228	17,3%
	bis 150 mg/dl	292	39,0%	216	38,1%	508	38,6%
	über 150 mg/dl	337	45,1%	242	42,7%	579	44,0%
Total		748	100,0%	567	100,0%	1315	100,0%
Koronare Herzerkrankung	nein	619	82,8%	474	83,6%	1093	83,1%
	ja	110	14,7%	76	13,4%	186	14,1%
	unbekannt	19	2,5%	17	3,0%	36	2,7%
Total		748	100,0%	567	100,0%	1315	100,0%
Myokardinfarkt	nein	708	94,7%	535	94,4%	1243	94,5%
	ja	23	3,1%	14	2,5%	37	2,8%
	unbekannt	17	2,3%	18	3,2%	35	2,7%
Total		748	100,0%	567	100,0%	1315	100,0%
Apoplex	nein	723	96,7%	537	94,7%	1260	95,8%
	ja	10	1,3%	11	1,9%	21	1,6%
	unbekannt	15	2,0%	19	3,4%	34	2,6%
Total		748	100,0%	567	100,0%	1315	100,0%
Med. Behandlung vor nicht fatalem Ereignis	keine med. Behandlung						
	nur Insulin						
	nur OAD	748	100,0%	567	100,0%	1315	100,0%
	Insulin und OAD						
Total		748	100,0%	567	100,0%	1315	100,0%

## Propensity Score &gt;0.67

		SMBG vor nicht fatalem Ereignis				Total	
		nein		ja		Count	%
		Count	%	Count	%		
Arzt	Allgemeinarzt	67	83,8%	462	69,1%	529	70,6%
	Internist	13	16,3%	207	30,9%	220	29,4%
Total		80	100,0%	669	100,0%	749	100,0%
Altersklassen	bis 60 Jahre	31	38,8%	358	53,5%	389	51,9%
	über 60 Jahre	49	61,3%	311	46,5%	360	48,1%
Total		80	100,0%	669	100,0%	749	100,0%
Geschlecht	männlich	40	50,0%	334	49,9%	374	49,9%
	weiblich	40	50,0%	335	50,1%	375	50,1%
Total		80	100,0%	669	100,0%	749	100,0%
Wohnortgröße	Großstadt	40	50,0%	279	41,7%	319	42,6%
	Klein/Mittelstadt	23	28,8%	273	40,8%	296	39,5%
	Ländlicher Bezirk	17	21,3%	117	17,5%	134	17,9%
Total		80	100,0%	669	100,0%	749	100,0%
Kasse	gesetzlich	77	96,3%	638	95,4%	715	95,5%
	sonstige	3	3,8%	31	4,6%	34	4,5%
Total		80	100,0%	669	100,0%	749	100,0%
Beruf	nein	6	7,5%	60	9,0%	66	8,8%
	ja	19	23,8%	201	30,0%	220	29,4%
	arbeitslos	3	3,8%	18	2,7%	21	2,8%
	Rente	45	56,3%	332	49,6%	377	50,3%
	unbekannt	7	8,8%	58	8,7%	65	8,7%
Total		80	100,0%	669	100,0%	749	100,0%
Arterielle Hypertonie	nein	28	35,0%	285	42,6%	313	41,8%
	ja	52	65,0%	384	57,4%	436	58,2%
Total		80	100,0%	669	100,0%	749	100,0%
Triglyceride bei Diagnose	NA	32	40,0%	317	47,4%	349	46,6%
	bis 200 mg/dl	23	28,8%	178	26,6%	201	26,8%
	über 200 mg/dl	25	31,3%	174	26,0%	199	26,6%
Total		80	100,0%	669	100,0%	749	100,0%
Nüchtern Blutglucose	NA	5	6,3%	114	17,0%	119	15,9%
	bis 150 mg/dl	24	30,0%	192	28,7%	216	28,8%
	über 150 mg/dl	51	63,8%	363	54,3%	414	55,3%
Total		80	100,0%	669	100,0%	749	100,0%
Koronare Herzerkrankung	nein	55	68,8%	503	75,2%	558	74,5%
	ja	22	27,5%	153	22,9%	175	23,4%
	unbekannt	3	3,8%	13	1,9%	16	2,1%
Total		80	100,0%	669	100,0%	749	100,0%
Myokardinfarkt	nein	72	90,0%	626	93,6%	698	93,2%
	ja	4	5,0%	30	4,5%	34	4,5%
	unbekannt	4	5,0%	13	1,9%	17	2,3%
Total		80	100,0%	669	100,0%	749	100,0%
Apoplex	nein	70	87,5%	633	94,6%	703	93,9%
	ja	7	8,8%	24	3,6%	31	4,1%
	unbekannt	3	3,8%	12	1,8%	15	2,0%
Total		80	100,0%	669	100,0%	749	100,0%
Med. Behandlung vor nicht fatalem Ereignis	keine med. Behandlung						
	nur Insulin	6	7,5%	96	14,3%	102	13,6%
	nur OAD			1	0,1%	1	0,1%
	Insulin und OAD	74	92,5%	572	85,5%	646	86,2%
Total		80	100,0%	669	100,0%	749	100,0%

		Propensity Score						Total	
		<=0.33		0.33-0.67		>0.67		Count	%
		Count	%	Count	%	Count	%		
Arzt	Allgemeinarzt	988	82,1%	862	65,6%	529	70,6%	2379	72,8%
	Internist	216	17,9%	453	34,4%	220	29,4%	889	27,2%
Total		1204	100,0%	1315	100,0%	749	100,0%	3268	100,0%
Altersklassen	bis 60 Jahre	226	18,8%	882	67,1%	389	51,9%	1497	45,8%
	über 60 Jahre	978	81,2%	433	32,9%	360	48,1%	1771	54,2%
Total		1204	100,0%	1315	100,0%	749	100,0%	3268	100,0%
Geschlecht	männlich	437	36,3%	798	60,7%	374	49,9%	1609	49,2%
	weiblich	767	63,7%	517	39,3%	375	50,1%	1659	50,8%
Total		1204	100,0%	1315	100,0%	749	100,0%	3268	100,0%
Wohnortgröße	Großstadt	633	52,6%	603	45,9%	319	42,6%	1555	47,6%
	Klein/Mittelstadt	390	32,4%	532	40,5%	296	39,5%	1218	37,3%
	Land	181	15,0%	180	13,7%	134	17,9%	495	15,1%
Total		1204	100,0%	1315	100,0%	749	100,0%	3268	100,0%
Kasse	gesetzlich	1185	98,4%	1242	94,4%	715	95,5%	3142	96,1%
	sonstige	19	1,6%	73	5,6%	34	4,5%	126	3,9%
Total		1204	100,0%	1315	100,0%	749	100,0%	3268	100,0%
Beruf	nein	81	6,7%	120	9,1%	66	8,8%	267	8,2%
	ja	131	10,9%	498	37,9%	220	29,4%	849	26,0%
	arbeitslos	12	1,0%	46	3,5%	21	2,8%	79	2,4%
	Rente	909	75,5%	506	38,5%	377	50,3%	1792	54,8%
	unbekannt	71	5,9%	145	11,0%	65	8,7%	281	8,6%
Total		1204	100,0%	1315	100,0%	749	100,0%	3268	100,0%
Arterielle Hypertonie	nein	297	24,7%	510	38,8%	313	41,8%	1120	34,3%
	ja	907	75,3%	805	61,2%	436	58,2%	2148	65,7%
Total		1204	100,0%	1315	100,0%	749	100,0%	3268	100,0%
Triglyceride bei Diagnose	NA	454	37,7%	559	42,5%	349	46,6%	1362	41,7%
	bis 200 mg/dl	465	38,6%	438	33,3%	201	26,8%	1104	33,8%
	über 200 mg/dl	285	23,7%	318	24,2%	199	26,6%	802	24,5%
Total		1204	100,0%	1315	100,0%	749	100,0%	3268	100,0%
Nüchtern Blutglucose	NA	53	4,4%	228	17,3%	119	15,9%	400	12,2%
	bis 150 mg/dl	818	67,9%	508	38,6%	216	28,8%	1542	47,2%
	über 150 mg/dl	333	27,7%	579	44,0%	414	55,3%	1326	40,6%
Total		1204	100,0%	1315	100,0%	749	100,0%	3268	100,0%
Koronare Herzerkrankung	nein	810	67,3%	1093	83,1%	558	74,5%	2461	75,3%
	ja	372	30,9%	186	14,1%	175	23,4%	733	22,4%
	unbekannt	22	1,8%	36	2,7%	16	2,1%	74	2,3%
Total		1204	100,0%	1315	100,0%	749	100,0%	3268	100,0%
Myokardinfarkt	nein	1113	92,4%	1243	94,5%	698	93,2%	3054	93,5%
	ja	59	4,9%	37	2,8%	34	4,5%	130	4,0%
	unbekannt	32	2,7%	35	2,7%	17	2,3%	84	2,6%
Total		1204	100,0%	1315	100,0%	749	100,0%	3268	100,0%
Apoplex	nein	1127	93,6%	1260	95,8%	703	93,9%	3090	94,6%
	ja	50	4,2%	21	1,6%	31	4,1%	102	3,1%
	unbekannt	27	2,2%	34	2,6%	15	2,0%	76	2,3%
Total		1204	100,0%	1315	100,0%	749	100,0%	3268	100,0%
Med. Behandlung vor nicht fatalem Ereignis	keine	605	50,2%					605	18,5%
	nur Insulin					102	13,6%	102	3,1%
	nur OAD	599	49,8%	1315	100,0%	1	,1%	1915	58,6%
	Insulin und OAD					646	86,2%	646	19,8%
Total		1204	100,0%	1315	100,0%	749	100,0%	3268	100,0%

### Cox Regression für nicht fatale Ereignisse (Modell I)

Faktoren	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
SMBG	-,385	,143	7,258	1	,007	,680	,514	,900
Propensity Score	-,369	,268	1,892	1	,169	,691	,409	1,170

### Zum Vergleich: Cox-Regression mit den einzelnen Variablen

Faktoren	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
SMBG	-,428	,147	8,460	1	,004	,652	,489	,870
Internist	-,250	,142	3,090	1	,079	,779	,590	1,029
Alter > 60 Jahre	,641	,131	23,911	1	,000	1,898	1,468	2,453
Geschlecht weiblich	-,455	,120	14,442	1	,000	,634	,501	,802
Kasse privat	-,231	,341	,459	1	,498	,794	,407	1,548
Arterielle Hypertonie bei Diagnose	-,069	,127	,295	1	,587	,934	,728	1,197
Triglyceride bei Diagnose bis 200 mg/dl	-,103	,139	,547	1	,460	,902	,687	1,185
Triglyceride bei Diagnose über 220 mg/dl	-,163	,154	1,111	1	,292	,850	,628	1,150
Nüchtern Blutglucose bei Diagnose bis 150 mg/dl	-,205	,208	,966	1	,326	,815	,542	1,226
Nüchtern Blutglucose bei Diagnose über 150 mg/dl	,384	,202	3,596	1	,058	1,468	,987	2,182
Koronare Herzerkrankung bei Diagnose	,382	,129	8,758	1	,003	1,466	1,138	1,888
nur Insulin	-,155	,363	,182	1	,670	,857	,420	1,745
nur OAD	-,541	,152	12,601	1	,000	,582	,432	,785
Insulin und OAD	-,488	,221	4,856	1	,028	,614	,398	,947

### Cox Regression für fatales Ereignis (Modell I)

Faktoren	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
SMBG	-,471	,229	4,225	1	,040	,624	,398	,978
Propensity Score	-,271	,425	,408	1	,523	,762	,331	1,753

### Zum Vergleich: Cox-Regression mit den einzelnen Variablen

Faktoren	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
SMBG	-,542	,236	5,268	1	,022	,581	,366	,924
Internist	-,580	,258	5,062	1	,024	,560	,338	,928
Alter > 60 Jahre	1,474	,264	31,143	1	,000	4,368	2,602	7,330
Geschlecht weiblich	-,203	,187	1,176	1	,278	,816	,565	1,178
Kasse privat	,401	,426	,888	1	,346	1,494	,648	3,442
Arterielle Hypertonie bei Diagnose	-,095	,205	,215	1	,643	,910	,609	1,358
Triglyceride bei Diagnose bis 200 mg/dl	-,162	,218	,555	1	,456	,850	,555	1,303
Triglyceride bei Diagnose über 220 mg/dl	-,241	,245	,972	1	,324	,786	,486	1,269
Nüchtern Blutglucose bei Diagnose bis 150 mg/dl	-,225	,353	,408	1	,523	,798	,400	1,594
Nüchtern Blutglucose bei Diagnose über 150 mg/dl	,609	,337	3,267	1	,071	1,838	,950	3,557
Koronare Herzerkrankung bei Diagnose	,637	,191	11,125	1	,001	1,891	1,301	2,750
nur Insulin	,698	,481	2,102	1	,147	2,010	,782	5,165
nur OAD	-,163	,256	,406	1	,524	,849	,514	1,403
Insulin und OAD	-,260	,372	,489	1	,485	,771	,372	1,598

### Cox Regression für fatale oder nicht fatale Ereignisse (Modell I)

Faktoren	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
SMBG	-,414	,124	11,230	1	,001	,661	,519	,842
Probensity Score	-,305	,231	1,745	1	,186	,737	,469	1,159

### Zum Vergleich: Cox-Regression mit den einzelnen Variablen

Faktoren	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
SMBG	-,468	,127	13,578	1	,000	,626	,489	,803
Internist	-,358	,127	7,965	1	,005	,699	,545	,896
Alter > 60 Jahre	,829	,117	49,846	1	,000	2,290	1,820	2,882
Geschlecht weiblich	-,405	,103	15,536	1	,000	,667	,545	,816
Kasse privat	-,002	,266	,000	1	,993	,998	,593	1,679
Arterielle Hypertonie bei Diagnose	-,079	,110	,525	1	,469	,924	,745	1,145
Triglyceride bei Diagnose bis 200 mg/dl	-,120	,120	,997	1	,318	,887	,702	1,122
Triglyceride bei Diagnose über 220 mg/dl	-,172	,132	1,694	1	,193	,842	,649	1,091
Nüchtern Blutglucose bei Diagnose bis 150 mg/dl	-,203	,183	1,230	1	,267	,816	,570	1,169
Nüchtern Blutglucose bei Diagnose über 150 mg/dl	,463	,177	6,827	1	,009	1,588	1,123	2,247
Koronare Herzerkrankung bei Diagnose	,444	,109	16,570	1	,000	1,559	1,259	1,932
nur Insulin	,058	,302	,037	1	,848	1,060	,586	1,915
nur OAD	-,432	,134	10,340	1	,001	,649	,499	,845
Insulin und OAD	-,389	,193	4,067	1	,044	,677	,464	,989



## Propensity Score 2

### Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding		
			(1)	(2)	(3)
Med. Behandlung vor nicht fatalem Ereignis	keine med. Beh vor Ereignis.	605	,000	,000	,000
	nur Insulin vor Ereignis	102	1,000	,000	,000
	nur OAD vor Ereignis	1915	,000	1,000	,000
	Insulin und OAD vor Ereignis	646	,000	,000	1,000
Hyperlipoproteinämie	nein	1353	,000	,000	
	ja	1621	1,000	,000	
	unbekannt	294	,000	1,000	
Nüchtern Blutglucose bei Diagnose	<=150 mg/dl	1542	,000	,000	
	>150 mg/dl	1326	1,000	,000	
	missing	400	,000	1,000	
Triglyceride bei Diagnose	<=200 mg/dl	1104	,000	,000	
	>200 mg/dl	802	1,000	,000	
	missing	1362	,000	1,000	
Apoplex	nein	3090	,000	,000	
	ja	102	1,000	,000	
	unbekannt	76	,000	1,000	
Myokardinfarkt	nein	3054	,000	,000	
	ja	130	1,000	,000	
	unbekannt	84	,000	1,000	
Koronare Herzerkrankung	nein	2461	,000	,000	
	ja	733	1,000	,000	
	unbekannt	74	,000	1,000	
Wohnortgröße	Großstadt	1555	,000	,000	
	Klein/Mittelstadt	1218	1,000	,000	
	Ländlicher Bezirk	495	,000	1,000	
CRF pro Zentrum	bis 20	1521	,000		
	mehr als 20	1747	1,000		
Altersklassen	bis 60 Jahre	1497	,000		
	über 60 Jahre	1771	1,000		
Geschlecht	männlich	1609	,000		
	weiblich	1659	1,000		
Kasse	gesetzlich	3142	,000		
	privat	126	1,000		
Arterielle Hypertonie	nein	1120	,000		
	ja	2148	1,000		
Arzt	Allgemeinarzt	2379	,000		
	Internist	889	1,000		

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Arzt (1=Internist)	,292	,097	9,118	1	,003	1,339	1,108	1,619
CRF pro Zentrum (1=mehr als 20)	-,028	,086	,103	1	,748	,973	,822	1,152
Altersklassen (1=über 60 Jahre)	-,455	,089	26,422	1	,000	,634	,533	,755
Geschlecht (1=weiblich)	-,159	,087	3,322	1	,068	,853	,719	1,012
Wohngröße			4,108	2	,128			
Klein/Mittelstadt	,152	,095	2,572	1	,109	1,164	,967	1,402
Ländlicher Bezirk	,219	,128	2,946	1	,086	1,245	,969	1,599
Kasse (1=privat)	,484	,216	4,997	1	,025	1,622	1,061	2,479
Arteriell Hypertonie bei Diagnose (1=ja)	-,134	,092	2,091	1	,148	,875	,730	1,049
Koronare Herzerkrankung bei Diagnose			1,453	2	,484			
ja	-,133	,112	1,415	1	,234	,876	,703	1,090
unbekannt	-,168	,465	,130	1	,719	,846	,340	2,105
Myokardinfarkt bei Anamnese			3,459	2	,177			
ja	,106	,227	,218	1	,640	1,112	,712	1,736
unbekannt	-1,404	,784	3,207	1	,073	,246	,053	1,142
Apoplex in Anamnese			4,821	2	,090			
ja	-,186	,260	,510	1	,475	,830	,499	1,383
unbekannt	1,649	,818	4,066	1	,044	5,203	1,047	25,853
Triglyceride bei Diagnose			,709	2	,701			
>200 mg/dl	-,074	,116	,405	1	,525	,929	,741	1,165
unbekannt	,023	,104	,048	1	,827	1,023	,834	1,254
Nüchtern Blutglukose bei Diagnose			17,252	2	,000			
>150 mg/dl	,103	,093	1,224	1	,269	1,109	,924	1,331
unbekannt	,595	,144	17,185	1	,000	1,814	1,369	2,403
Medikament. Behandlung vor Ereignis			563,691	3	,000			
nur Insulin	4,952	,450	121,145	1	,000	141,464	58,570	341,677
nur OAD	1,584	,143	122,339	1	,000	4,874	3,681	6,454
Insulin und OAD	4,087	,187	478,557	1	,000	59,587	41,315	85,940
Hyperlipoproteinämie			11,218	2	,004			
ja	-,076	,095	,639	1	,424	,927	,770	1,116
unbekannt	-,553	,165	11,217	1	,001	,575	,416	,795
Konstante	-1,807	,187	93,111	1	,000	,164		

		SMBG vor nicht fatalem Ereignis				Total	
		nein		ja		Count	Col %
		Count	Col %	Count	Col %		
Arzt	Allgemeinarzt	1348	75,2%	1031	69,9%	2379	72,8%
	Internist	444	24,8%	445	30,1%	889	27,2%
Total		1792	100,0%	1476	100,0%	3268	100,0%
CRF pro Zentrum	bis 20	852	47,5%	669	45,3%	1521	46,5%
	mehr als 20	940	52,5%	807	54,7%	1747	53,5%
Total		1792	100,0%	1476	100,0%	3268	100,0%
Altersklassen	bis 60 Jahre	707	39,5%	790	53,5%	1497	45,8%
	über 60 Jahre	1085	60,5%	686	46,5%	1771	54,2%
Total		1792	100,0%	1476	100,0%	3268	100,0%
Geschlecht	männlich	832	46,4%	777	52,6%	1609	49,2%
	weiblich	960	53,6%	699	47,4%	1659	50,8%
Total		1792	100,0%	1476	100,0%	3268	100,0%
Wohnortgröße	Großstadt	913	50,9%	642	43,5%	1555	47,6%
	Klein/Mittelstadt	627	35,0%	591	40,0%	1218	37,3%
	Ländlicher Bezirk	252	14,1%	243	16,5%	495	15,1%
Total		1792	100,0%	1476	100,0%	3268	100,0%
Kasse	gesetzlich	1739	97,0%	1403	95,1%	3142	96,1%
	privat	53	3,0%	73	4,9%	126	3,9%
Total		1792	100,0%	1476	100,0%	3268	100,0%
Arterielle Hypertonie	nein	547	30,5%	573	38,8%	1120	34,3%
	ja	1245	69,5%	903	61,2%	2148	65,7%
Total		1792	100,0%	1476	100,0%	3268	100,0%
Triglyceride bei Diagnose	<=200 mg/dl	655	36,6%	449	30,4%	1104	33,8%
	>200 mg/dl	431	24,1%	371	25,1%	802	24,5%
	missing	706	39,4%	656	44,4%	1362	41,7%
Total		1792	100,0%	1476	100,0%	3268	100,0%
Nüchtern Blutglucose bei Diagnose	<=150 mg/dl	999	55,7%	543	36,8%	1542	47,2%
	>150 mg/dl	626	34,9%	700	47,4%	1326	40,6%
	missing	167	9,3%	233	15,8%	400	12,2%
Total		1792	100,0%	1476	100,0%	3268	100,0%
Koronare Herzerkrankung	nein	1324	73,9%	1137	77,0%	2461	75,3%
	ja	429	23,9%	304	20,6%	733	22,4%
	unbekannt	39	2,2%	35	2,4%	74	2,3%
Total		1792	100,0%	1476	100,0%	3268	100,0%
Myokardinfarkt	nein	1675	93,5%	1379	93,4%	3054	93,5%
	ja	70	3,9%	60	4,1%	130	4,0%
	unbekannt	47	2,6%	37	2,5%	84	2,6%
Total		1792	100,0%	1476	100,0%	3268	100,0%
Apoplex	nein	1695	94,6%	1395	94,5%	3090	94,8%
	ja	58	3,2%	44	3,0%	102	3,1%
	unbekannt	39	2,2%	37	2,5%	76	2,3%
Total		1792	100,0%	1476	100,0%	3268	100,0%
Hyperlipoproteinämie	nein	691	38,6%	662	44,9%	1353	41,4%
	ja	933	52,1%	688	46,6%	1621	49,6%
	unbekannt	168	9,4%	126	8,5%	294	9,0%
Total		1792	100,0%	1476	100,0%	3268	100,0%

## Propensity Score Klassen &lt;=0.33

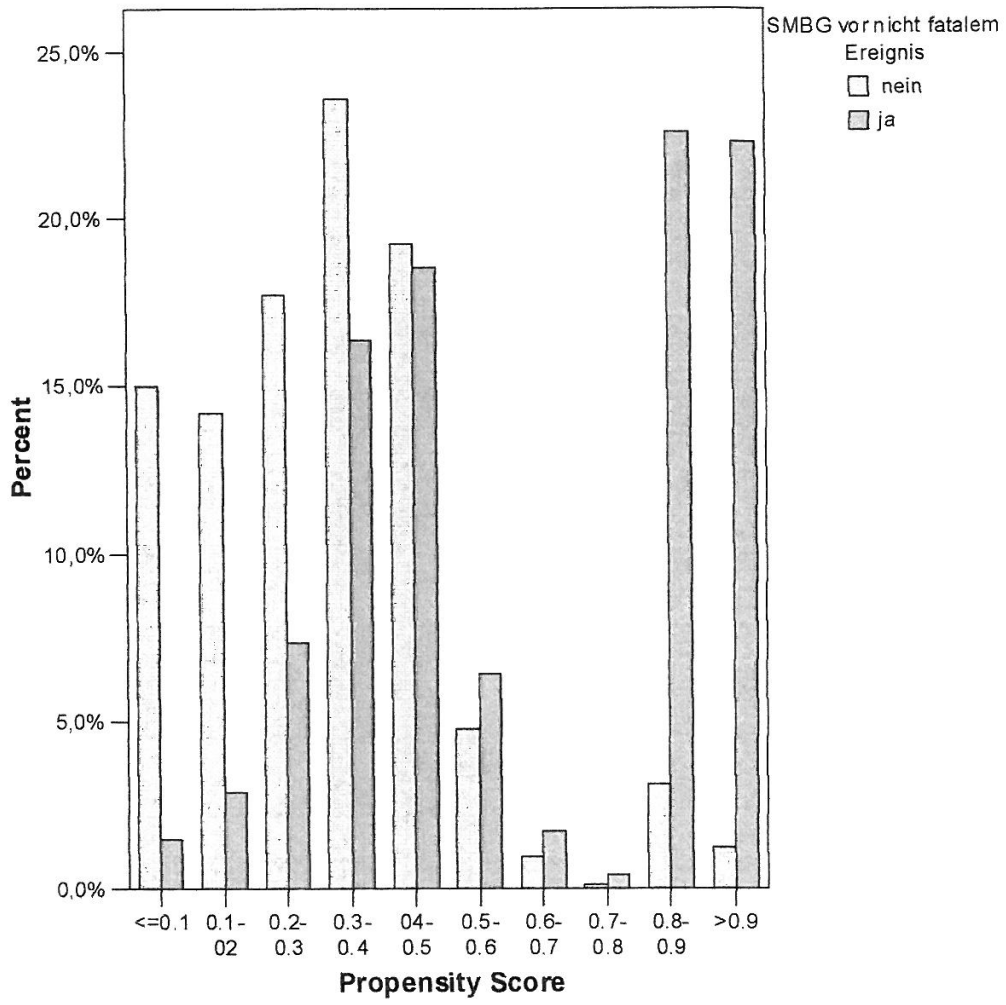
		SMBG vor nicht fatalem Ereignis				Total	
		nein		ja		Count	Col %
		Count	Col %	Count	Col %		
Arzt	Allgemeinarzt	780	80,2%	202	85,2%	982	81,2%
	Internist	192	19,8%	35	14,8%	227	18,8%
Total		972	100,0%	237	100,0%	1209	100,0%
CRF pro Zentrum	bis 20	440	45,3%	117	49,4%	557	46,1%
	mehr als 20	532	54,7%	120	50,6%	652	53,9%
Total		972	100,0%	237	100,0%	1209	100,0%
Altersklassen	bis 60 Jahre	212	21,8%	46	19,4%	258	21,3%
	über 60 Jahre	760	78,2%	191	80,6%	951	78,7%
Total		972	100,0%	237	100,0%	1209	100,0%
Geschlecht	männlich	367	37,8%	84	35,4%	451	37,3%
	weiblich	605	62,2%	153	64,6%	758	62,7%
Total		972	100,0%	237	100,0%	1209	100,0%
Wohnortgröße	Großstadt	569	58,5%	136	57,4%	705	58,3%
	Klein/Mittelstadt	284	29,2%	73	30,8%	357	29,5%
	Ländlicher Bezirk	119	12,2%	28	11,8%	147	12,2%
Total		972	100,0%	237	100,0%	1209	100,0%
Kasse	gesetzlich	956	98,4%	232	97,9%	1188	98,3%
	privat	16	1,6%	5	2,1%	21	1,7%
Total		972	100,0%	237	100,0%	1209	100,0%
Arterielle Hypertonie	nein	245	25,2%	53	22,4%	298	24,6%
	ja	727	74,8%	184	77,6%	911	75,4%
Total		972	100,0%	237	100,0%	1209	100,0%
Triglyceride bei Diagnose	<=200 mg/dl	395	40,6%	82	34,6%	477	39,5%
	>200 mg/dl	221	22,7%	56	23,6%	277	22,9%
	missing	356	36,6%	99	41,8%	455	37,6%
Total		972	100,0%	237	100,0%	1209	100,0%
Nüchtern Blutglucose bei Diagnose	<=150 mg/dl	687	70,7%	131	55,3%	818	67,7%
	>150 mg/dl	234	24,1%	94	39,7%	328	27,1%
	missing	51	5,2%	12	5,1%	63	5,2%
Total		972	100,0%	237	100,0%	1209	100,0%
Koronare Herzerkrankung	nein	662	68,1%	163	68,8%	825	68,2%
	ja	292	30,0%	70	29,5%	362	29,9%
	unbekannt	18	1,9%	4	1,7%	22	1,8%
Total		972	100,0%	237	100,0%	1209	100,0%
Myokardinfarkt	nein	909	93,5%	222	93,7%	1131	93,5%
	ja	38	3,9%	11	4,6%	49	4,1%
	unbekannt	25	2,6%	4	1,7%	29	2,4%
Total		972	100,0%	237	100,0%	1209	100,0%
Apoplex	nein	913	93,9%	222	93,7%	1135	93,9%
	ja	43	4,4%	11	4,6%	54	4,5%
	unbekannt	16	1,6%	4	1,7%	20	1,7%
Total		972	100,0%	237	100,0%	1209	100,0%
Hyperlipoproteinämie	nein	313	32,2%	74	31,2%	387	32,0%
	ja	536	55,1%	135	57,0%	671	55,5%
	unbekannt	123	12,7%	28	11,8%	151	12,5%
Total		972	100,0%	237	100,0%	1209	100,0%

## Propensity Score Klassen 0.33-0.67

		SMBG vor nicht fatalem Ereignis				Total	
		nein		ja		Count	Col %
		Count	Col %	Count	Col %		
Arzt	Allgemeinarzt	498	67,9%	365	64,8%	863	66,6%
	Internist	235	32,1%	198	35,2%	433	33,4%
Total		733	100,0%	563	100,0%	1296	100,0%
CRF pro Zentrum	bis 20	375	51,2%	278	49,4%	653	50,4%
	mehr als 20	358	48,8%	285	50,6%	643	49,6%
Total		733	100,0%	563	100,0%	1296	100,0%
Altersklassen	bis 60 Jahre	459	62,6%	378	67,1%	837	64,6%
	über 60 Jahre	274	37,4%	185	32,9%	459	35,4%
Total		733	100,0%	563	100,0%	1296	100,0%
Geschlecht	männlich	422	57,6%	352	62,5%	774	59,7%
	weiblich	311	42,4%	211	37,5%	522	40,3%
Total		733	100,0%	563	100,0%	1296	100,0%
Wohnortgröße	Großstadt	303	41,3%	227	40,3%	530	40,9%
	Klein/Mittelstadt	318	43,4%	238	42,3%	556	42,9%
	Ländlicher Bezirk	112	15,3%	98	17,4%	210	16,2%
Total		733	100,0%	563	100,0%	1296	100,0%
Kasse	gesetzlich	701	95,6%	529	94,0%	1230	94,9%
	privat	32	4,4%	34	6,0%	66	5,1%
Total		733	100,0%	563	100,0%	1296	100,0%
Arterielle Hypertonie	nein	271	37,0%	230	40,9%	501	38,7%
	ja	462	63,0%	333	59,1%	795	61,3%
Total		733	100,0%	563	100,0%	1296	100,0%
Triglyceride bei Diagnose	<=200 mg/dl	236	32,2%	187	33,2%	423	32,6%
	>200 mg/dl	185	25,2%	141	25,0%	326	25,2%
	missing	312	42,6%	235	41,7%	547	42,2%
Total		733	100,0%	563	100,0%	1296	100,0%
Nüchtern Blutglucose bei Diagnose	<=150 mg/dl	288	39,3%	221	39,3%	509	39,3%
	>150 mg/dl	339	46,2%	243	43,2%	582	44,9%
	missing	106	14,5%	99	17,6%	205	15,8%
Total		733	100,0%	563	100,0%	1296	100,0%
Koronare Herzerkrankung	nein	601	82,0%	465	82,6%	1066	82,3%
	ja	114	15,6%	80	14,2%	194	15,0%
	unbekannt	18	2,5%	18	3,2%	36	2,8%
Total		733	100,0%	563	100,0%	1296	100,0%
Myokardinfarkt	nein	688	93,9%	524	93,1%	1212	93,5%
	ja	27	3,7%	18	3,2%	45	3,5%
	unbekannt	18	2,5%	21	3,7%	39	3,0%
Total		733	100,0%	563	100,0%	1296	100,0%
Apoplex	nein	707	96,5%	533	94,7%	1240	95,7%
	ja	8	1,1%	9	1,6%	17	1,3%
	unbekannt	18	2,5%	21	3,7%	39	3,0%
Total		733	100,0%	563	100,0%	1296	100,0%
Hyperlipoproteinämie	nein	336	45,8%	284	50,4%	620	47,8%
	ja	358	48,8%	257	45,6%	615	47,5%
	unbekannt	39	5,3%	22	3,9%	61	4,7%
Total		733	100,0%	563	100,0%	1296	100,0%

## Propensity Score Klassen &gt;0.67

		SMBG vor nicht fatalem Ereignis				Total	
		nein		ja		Count	Col %
		Count	Col %	Count	Col %		
Arzt	Allgemeinarzt	70	80,5%	464	68,6%	534	70,0%
	Internist	17	19,5%	212	31,4%	229	30,0%
Total		87	100,0%	676	100,0%	763	100,0%
CRF pro Zentrum	bis 20	37	42,5%	274	40,5%	311	40,8%
	mehr als 20	50	57,5%	402	59,5%	452	59,2%
Total		87	100,0%	676	100,0%	763	100,0%
Altersklassen	bis 60 Jahre	36	41,4%	366	54,1%	402	52,7%
	über 60 Jahre	51	58,6%	310	45,9%	361	47,3%
Total		87	100,0%	676	100,0%	763	100,0%
Geschlecht	männlich	43	49,4%	341	50,4%	384	50,3%
	weiblich	44	50,6%	335	49,6%	379	49,7%
Total		87	100,0%	676	100,0%	763	100,0%
Wohnortgröße	Großstadt	41	47,1%	279	41,3%	320	41,9%
	Klein/Mittelstadt	25	28,7%	280	41,4%	305	40,0%
	Ländlicher Bezirk	21	24,1%	117	17,3%	138	18,1%
Total		87	100,0%	676	100,0%	763	100,0%
Kasse	gesetzlich	82	94,3%	642	95,0%	724	94,9%
	privat	5	5,7%	34	5,0%	39	5,1%
Total		87	100,0%	676	100,0%	763	100,0%
Arterielle Hypertonie	nein	31	35,6%	290	42,9%	321	42,1%
	ja	56	64,4%	386	57,1%	442	57,9%
Total		87	100,0%	676	100,0%	763	100,0%
Triglyceride bei Diagnose	<=200 mg/dl	24	27,6%	180	26,6%	204	26,7%
	>200 mg/dl	25	28,7%	174	25,7%	199	26,1%
	missing	38	43,7%	322	47,6%	360	47,2%
Total		87	100,0%	676	100,0%	763	100,0%
Nüchtern Blutglucose bei Diagnose	<=150 mg/dl	24	27,6%	191	28,3%	215	28,2%
	>150 mg/dl	53	60,9%	363	53,7%	416	54,5%
	missing	10	11,5%	122	18,0%	132	17,3%
Total		87	100,0%	676	100,0%	763	100,0%
Koronare Herzerkrankung	nein	61	70,1%	509	75,3%	570	74,7%
	ja	23	26,4%	154	22,8%	177	23,2%
	unbekannt	3	3,4%	13	1,9%	16	2,1%
Total		87	100,0%	676	100,0%	763	100,0%
Myokardinfarkt	nein	78	89,7%	633	93,6%	711	93,2%
	ja	5	5,7%	31	4,6%	36	4,7%
	unbekannt	4	4,6%	12	1,8%	16	2,1%
Total		87	100,0%	676	100,0%	763	100,0%
Apoplex	nein	75	86,2%	640	94,7%	715	93,7%
	ja	7	8,0%	24	3,6%	31	4,1%
	unbekannt	5	5,7%	12	1,8%	17	2,2%
Total		87	100,0%	676	100,0%	763	100,0%
Hyperlipoproteinämie	nein	42	48,3%	304	45,0%	346	45,3%
	ja	39	44,8%	296	43,8%	335	43,9%
	unbekannt	6	6,9%	76	11,2%	82	10,7%
Total		87	100,0%	676	100,0%	763	100,0%



### **A 1.3 Verband der Diagnostica-Industrie e. V. (VDGH)**

**Autoren:**

Proske, Orm, Dr.

Weber, Christian, Dr.

Walger, Martin, Dr.

**Adresse:**

Dr. Martin Walger

Verband der Diagnostica-Industrie e. V.

Neustädtische Kirchstrasse 8

10117 Berlin



## **IQWiG Auftrag A05-08 - Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2**

### **Stellungnahme zum Vorbericht**

Das IQWiG hat mit Datum vom 16.06.09 den Vorbericht zum Auftrag A 05-08 veröffentlicht.

Um zu einer transparenten und sachgerechten Bewertung des Nutzens der Blutzuckerselbstmessung (BZSK) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II, die mit oralen Antidiabetika oder Diät behandelt werden, zu gelangen, halten wir eine Überarbeitung des Vorberichtes für unabdingbar und erlauben uns, in diesem Sinne auf folgende, wesentliche Punkte hinzuweisen.

Bei der Nutzenbewertung sind 5 RCT-Studien in die Bewertung mit eingeflossen: Barnett et al. (DINAMIC1), Guerci et al. (benannt ASIA), Schwedes et al., respektive Siebolds et al. (im Bericht SMBG genannt), Farmer et al. (DIGEM) und O' Kane et al. (ESMON). Auf Basis dieser Studien hat das Institut eine Metaanalyse durchgeführt, die einen Effekt der BZSK auf den HbA1c Wert zeigt, im Sinne einer Senkung des Wertes um 0,23 % Punkte mit einem 95 % - Konfidenzintervall von (- 0,34) bis (- 0,12).

Aus unserer Sicht ist zur Auswahl und Beurteilung der Studien und den Ergebnissen folgendes anzumerken.

#### **I.**

Das Institut hat für diese fünf Studien zwar eine ausführliche Analyse des Verzerrungspotentials vorgenommen, diese aber auf methodische Aspekte (z.B. Randomisierungsfrequenz, Verblindung, etc) beschränkt. Verzerrungen können sich aber auch durch die Selektion eines bestimmten Patientenguts ergeben, z.B. durch Aufnahme von Patienten mit schon sehr guten Ausgangsbedingungen bei Studienbeginn und damit gar kein Verbesserungspotenzial besteht; ein Beispiel stellt die DiGEM Studie dar, wo bereits bei Studienbeginn über 50 % der Patienten einen HbA1c Wert von unter 7.5 % aufwiesen. Ebenso wurde bei der Analyse der DiGEM Studie der hohen Anzahl von Protokollverletzungen (65 von 150 Patienten in der weniger intensiven und sogar 93 von 151 in der intensiveren Gruppe) nicht Rechnung getragen, da das Institut lediglich dem Prinzip der „Intention-to-treat“-Methode folgt. Eine zusätzliche „Per-Protocol-Analysis“ würde hier sicher zu anderen Ergebnissen führen. Wir haben auf diese Problematik bereits in der Stellungnahme zum Berichtsplan ausführlich hingewiesen. Letztlich ist auch festzuhalten, dass in der DiGEM und ESMON Studie eine eventuelle Therapieanpassung gar nicht auf Basis der Ergebnisse der Blutzuckerselbstmessung beruhte, sondern auf dem ermittelten HbA1c-Wert.

Angesichts dieser Schwächen, die auch in der Literatur hinreichend dargelegt sind, sollte im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse auch eine Ergebnisdarstellung unter Ausschluss von DIGEM / ESMON erfolgen.

## II.

Entgegen den Ankündigungen im Berichtsplan, hat das IQWiG beim Vorbericht leider keine hinreichende Betrachtung von Subgruppen durchgeführt, was bei einem derart heterogenen Kollektiv, wie den Millionen von Typ-2-Diabetikern in Deutschland, mehr als angebracht wäre. Die SMBG Studie (Schwedes et al.) differenziert zum Beispiel zwischen drei unterschiedlichen Response-Gruppen, wobei in einer Gruppe (58 %) eine dauerhafte Verbesserung mit einer HbA1c-Reduktion von 1,6 % dokumentiert wurde. Die Studie konnte ebenfalls die unterschiedlichen Response-Gruppen mit spezifischen Patientencharakteristika verbinden.

Der Vorbericht lässt somit die Chance aus, hier für die Nutzenbewertung bedeutsame Sachverhalte zu ermitteln.

## III.

Der VdGH hat bereits in seiner Stellungnahme zum Berichtsplan dargelegt, dass die Blutzuckerselbstmessung nur eine Wirksamkeit entfalten kann, wenn die Patienten intensiv geschult werden und die Methode in ein umfassendes Therapiekonzept eingebettet ist, wie es auch in den evidenzbasierten Guidelines von führenden Institutionen vorgeschlagen ist (NICE, IDF). Dazu gehört u.a. auch die Kernforderung, dass die Ergebnisse der Selbstkontrolle tatsächlich auch Konsequenzen haben, die im Rahmen einer Studie im Vorwege festgelegt, standardisiert und geschult sein müssten. Konsequenzen der Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten waren aber nur bei Barnett (DINAMIC1) und Schwedes (SMBG) festgelegt.

## IV.

Das Institut hat im Vorbericht das Ergebnis einer eigenständig durchgeführten Metaanalyse vorgelegt; das Ergebnis der Analyse (HbA1c-Senkung um 0,23 % mit einem 95 % - Konfidenzintervall von – 0,34 bis – 0,12.) liegt in der Größenordnung der letzten veröffentlichten Metaanalysen (z.B. Poolsup et al, Anhang C des Vorberichtes, Nr. 10).

Es ist unseres Erachtens hervorzuheben, dass auch das Institut damit attestiert, dass BZSK eine statistisch signifikante, positive Wirkung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes ohne Insulinbehandlung entfaltet.

Allerdings bestreitet das Institut die klinische Relevanz dieses Ergebnisses und sieht damit insgesamt keinen Nutzen für die BZSK, da „im Vergleich mit der üblicherweise verwendeten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 % dieser Unterschied nicht relevant [ist]“. (Seite 39 und 73 des Vorberichtes)

Für den VDPH ist diese Einschätzung in keiner Hinsicht nachvollziehbar, da sie eindeutig auf mehreren sachlichen und methodischen Fehlern beruht.

Grundsätzlich ist nämlich festzuhalten das bei der Untersuchung eines Nutzens der BZSK die Testung auf Überlegenheit (superiority) die statistische Methode der Wahl ist, nicht die Testung auf Nichtunterlegenheit, was weitreichende Konsequenzen für die statistische Methodik hat.

Nichtsdestoweniger leitet das Institut eine „üblicherweise verwendete Nichtunterlegenheitsgrenze“ aus einer Publikation der Food and Drug Administration der USA ab (S. 39, 73 und Kapitel 9 des Vorberichtes, Referenz 41). Hierzu sind drei Punkte anzumerken:

**1.**

Bei diesem Dokument handelt es sich lediglich um ein Diskussionspapier der FDA, im Englischen eindeutig durch entsprechende Aussagen gekennzeichnet ("Contains nonbinding recommendations - draft, for comment purposes only - not for implementation"). In diesem Stadium kann also noch nicht einmal von einem „Konsensuspapier“ oder dokumentierter „expert opinion“, gemäss Methoden des Instituts der niedrigsten Evidenzstufe entsprechend, gesprochen werden. In keinem Falle ist die Referenz dahingehend belastbar, dass man von „üblicherweise“ sprechen kann.

**2.**

Das referenzierte Papier der FDA bezieht sich ausdrücklich auf die Beurteilung von Pharmaka zur Behandlung des Diabetes mellitus und schliesst eine Anwendbarkeit auf Diagnostika aus, da sie über den Anwendungsbereich des vorgelegten Diskussionspapiers reiche: "*However, the following discussions are beyond the scope of this guidance: ... The expansion of available choices in diagnostic devices that allow accurate and instantaneous glucose measurements...has been significant to patients and health care professionals*". [Hervorhebung durch den VDPH]

**3.**

Zum Vorgehen bei Testung auf Überlegenheit werden im Dokument aber keinerlei Aussagen bezüglich Grenzen gemacht.

Generell nehmen wir mit grosser Verwunderung zur Kenntnis, dass sich das Institut in der Frage der klinischen Relevanz von Dokumenten geringsten Evidenzgrades leiten lässt und somit den bestehenden und verfügbaren Sachverhalt nicht korrekt ermittelt.

Wir möchten in diesem Zusammenhang auf die UKPDS Studie (1) verweisen, die eine Effekt-Quantifizierung der HbA1c Senkung erlaubt. (Stratton et al., UKPDS 35: *"Each 1% reduction in updated mean HbA1c was associated with reductions in risk of 21% for any end point related to diabetes (95% confidence interval 17% to 24%,  $P < 0.0001$ ), 21% for deaths related to diabetes (15% to 27%,  $P < 0.0001$ ), 14% for myocardial infarction (8% to 21%,  $P < 0.0001$ ), and 37% for microvascular complications (33% to 41%,  $P < 0.0001$ ). No threshold of risk was observed for any end point "*.)

Da hier eindeutig kein Schwellenwert beschrieben werden konnte, ist davon auszugehen, dass auch eine geringfügigere Senkung des HbA1c Wertes in der Grössenordnung von – 0,23 % zu (eben anteilig geringeren) verminderten Komplikationen führt.

Der hier gering anmutende, prozentuale Effekt muss aber darüber hinaus vor dem Hintergrund der grossen Anzahl (mehrere Millionen) von Menschen mit Typ 2 Diabetes in Deutschland gesehen werden.

Vor dem Hintergrund der o.g. Punkte erschließt es sich dem VDGH nicht, dass der vom Institut ermittelte positive Effekt der BZSK auf den HbA1c-Wert „nicht relevant“ sein soll.

## V.

Der VDGH hat bereits in seiner Stellungnahme zum Berichtsplan darauf hingewiesen, dass es sich bei der Blutzuckerselbstmessung um ein nicht-medikamentöses Verfahren handelt, welches im Gegensatz zu Pharmazeutika keine intrinsische (und damit direkte, kausale) Wirkung entfalten kann und welche Konsequenzen sich unserer Meinung nach für die Nutzenbewertung ergeben.

Das IQWiG führt in der vorläufigen Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ohne Insulin an mehreren Stellen an, dass strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme als Ganzes, bei denen die Zuckerselbstmessung nur eine von mehreren Komponenten der komplexen Intervention darstellten, in dem Vorbericht nicht bewertet wurden. Demgegenüber fordert auch NICE (National Institute for Clinical Excellence, United Kingdom), die Blutzuckerkontrolle gerade nur als integralen Bestandteil des Selbstmanagements der Patienten einzusetzen, was auch durch diese Stellungnahme als Grundvoraussetzung für die sinnvolle Durchführung von BZSK bei Typ-2-Diabetikern unterstützt wird.

Bedauerlicherweise ist das Institut unserer Auffassung nicht gefolgt und verkennt somit, dass Diagnostika im Vergleich zu Pharmazeutika eben nur selten einen direkten therapeutischen Effekt erzielen können, sondern sehr oft einfach Sicherheitsaspekten dienen.

In der Frage der Bedeutung von Hypoglykämien hat das Institut seine Beurteilung ebenfalls auf die fünf o.g. RCT abgestellt und kommt zu dem Ergebnis, dass BZSK keinen Nutzen zur Vermeidung von Hypoglykämien aufweist, weil in den genannten Studien eben kaum Hypoglykämien auftraten.

Diese Beschränkung auf die genannten Studien wird der Sachlage aber in keiner Weise gerecht. Entsprechend der UK Hypoglycaemia Study Group (2) sind z.B. die Häufigkeitsraten der schweren Hypoglykämien bei Patienten unter Sulfonylharnstoffen vergleichbar mit denen unter einer Insulintherapie von weniger als zwei Jahren Dauer (0.1 bzw. 0.2 Episoden pro Patientenjahr). Selbst wenn nur die Rate von 0.8 % pro Jahr schwerer Hypoglykämien berücksichtigt wird, die notfallaufnahmepflichtig wurde, ergibt sich bei Hochrechnung auf die Millionen betroffener Typ-2-Patienten ein Hochrisikokollektiv von mehreren Tausend Patienten pro Jahr. Auf Grund verschiedener Verordnungsausschlüsse oder Verordnungsbeschränkungen bei Antidiabetika durch den Gemeinsamen Bundesausschuss kommt der Therapie des Typ 2 Diabetes mit Sulfonylharnstoffen in Deutschland besondere Bedeutung zu. Die veröffentlichte Literatur dokumentiert allerdings, dass die Inzidenz von Hypoglykämien bei der Therapie mit Sulfonylharnstoffen (auch in Kombination mit Metformin) absolut um 8 % bis 14 % höher liegt (3).

Tendenzen zur Hypoglykämie sind bei Patienten mit verminderter Insulinsensitivität, höherem Alter und einer langen Diabetesdauer besonders ausgeprägt (4-6), sowie bei bestehenden Komorbiditäten wie eingeschränkter Nierenfunktion, Hypothyroidismus und Leberschäden (2).

Sie stehen auch in einem direkten Zusammenhang mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität (7), insbesondere bei kardial vorgeschädigten Patienten (8), und einer signifikant erhöhten Demenzrate (9), deren gesundheitsökonomische Folgen noch nicht abzusehen sind.

Darüber hinaus stellen Hypoglykämien eine Einschränkung der Lebensqualität und der Fahrtauglichkeit (10-12) dar. Insbesondere beim letzten Punkt ergeben sich eventuell auch weitreichende haftungsrechtliche und persönliche Konsequenzen für die Patienten (13).

Es ist wichtig herauszustellen, dass eine konsequentere HbA1c-Einstellung natürlich tendenziell mit vermehrten hypoglykämischen Episoden verbunden sein kann – für beides (HbA1c-Optimierung und rechtzeitiges Erkennen von Hypoglykämien) benötigt man die Blutzuckerselbstkontrolle. Diese Sichtweise wird auch durch die evidenzbasierten Guidelines führender Organisationen gestützt. Es ist insofern nicht erstaunlich, dass z.B. in der DINAMIC1 Studie die Anzahl der Hypoglykämien in der SMBG-Gruppe vergleichbar, in der Nicht-SMBG Gruppe aber der Anteil der symptomatischen Hypoglykämien doppelt so hoch war, was für eine rechtzeitige Feststellung der Hypoglykämien durch die Selbstkontrolle spricht und damit für eine klinisch relevante Rolle der Blutzuckerselbstkontrolle.

Der Vorbericht erfasst also nach unserer Meinung die Sachlage, bedingt durch die selbstgewählte Beschränkung in der Studienauswahl auf RCT, nur unvollkommen.

## VI.

Das Institut hat im Rahmen seiner Literaturrecherche keine randomisierten Studien (RCT) zu patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, etc) identifizieren können. Insofern hat das Institut begleitend epidemiologische Studien mit einbezogen (Freemantle et al.; Martin et al.). Zur Kritik an der Studie von Martin et. al. stellt der VDPGH folgendes fest: Wir teilen die Auffassung, dass ein retrospektives Studiendesign nicht geeignet ist, kausale Zusammenhänge zu dokumentieren, sondern nur Assoziationen nachweisen kann. Dass dieser Studie im Vorbericht nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft für die Assoziationen zwischen BZSK und Morbidität/Mortalität zugeschrieben wird, kann allerdings nicht nachvollzogen werden. Die Studie wurde in Diabetologia veröffentlicht. Einer Veröffentlichung in diesem in der Diabetologie führenden europäischen Publikationsorgan geht im Rahmen des Begutachtungsverfahrens eine strenge Überprüfung der eingereichten Publikation durch mehrere unabhängige Gutachter voraus. Es ist davon auszugehen, dass „gravierende Schwächen“ einer dort veröffentlichten Studie insofern eher unwahrscheinlich sind. Die positive Haltung des NICE zu dieser Studie bestätigt diese Auffassung. Auch können wir die Einschätzung, dass die Ergebnisse „potentiell hochgradig verzerrt“ seien, da in der Originalpublikation die Confounderkontrolle unzureichend beschrieben sei und wichtige Daten nicht vorliegen, so nicht teilen. Es ist bei Studien mit einem komplexen Studiendesign nicht unüblich, in der Originalpublikation nur eine Auswahl der ermittelten Ergebnisse vorzunehmen. Angesichts der grundsätzlichen Bedeutung der Studie ist es unverständlich, dass das Institut nicht alle Publikationen zu dieser Studie (14,15) berücksichtigt und hier auch nicht, wie bei den anderen in die Nutzenbewertung einbezogenen Studien auch, den Kontakt zu den Autoren gesucht hat, um zusätzliche Informationen oder Zugriff auf weitere Daten zu gewinnen. Unseres Erachtens stände zu erwarten, dass beide vom Institut angeführten Mängel der Studie auf diesem Wege leicht ausgeräumt werden könnten.

## VII.

Das Institut stellt im Vorbericht fest, dass die Messfrequenz das Therapieergebnis nicht beeinflusst und stützt sich mit dieser Aussage im Wesentlichen auf eine Studie von Scherbaum et al. Das Institut hat es aber unterlassen, diese Studie der gleichen rigorosen Prüfung auf mögliche Verzerrungspotenziale zu unterziehen, wie es dies bei den anderen Studien getan hat. Es würde sich dann zeigen, dass diese Studie erhebliche Schwächen aufweist.

Die Studie untersucht lediglich den Effekt unterschiedlicher Testfrequenzen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und oraler antidiabetischer Therapie mit einer gut eingestellten Stoffwechsellage (HbA1c 7.2), die regelmässig von ihrem Arzt betreut werden und seit drei Monaten keinerlei Therapieanpassung bedurften. Obwohl anzuerkennen ist, dass die Studie in einigen formalen Aspekten (sample size calculation, multicenter design, etc.) hohen Ansprüchen ge-

nügt, finden sich inhaltlich Aspekte mit einem hochgradigen Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse beruhen ausschliesslich auf den von Patienten handschriftlich geführten Tagebüchern, obwohl doch die Überprüfung des Teststreifenverbrauchs und die Auslesung der Datenspeicher der verwendeten Messgeräte einfach durchführbar gewesen wäre. Hinzu kommt, dass es sich bei der Auswertung offensichtlich um eine „Per-Protocol“-Auswertung handelt, die das Institut sonst eigentlich als missweisend einstuft.

Unseres Erachtens ist es nicht zulässig, eine solche Aussage auf Basis solch schwacher Evidenz aufrechtzuerhalten, zumal es durchaus Evidenz für eine Korrelation von HbA1c-Senkung und steigender Messfrequenz bei mehreren Tausend Patienten gibt (16).

Berlin, den 17. Juli 2009

#### Literaturhinweise

- (1) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
- (2) Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007 Jun;50(6):1140-7.
- (3) Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007 Sep 18;147(6):386-99.
- (4) Burge MR, Sood V, Sobhy TA, Rassam AG, Schade DS. Sulphonylurea-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a review. *Diabetes Obes Metab* 1999 Jul;1(4):199-206.
- (5) Turner RC, Holman RR, Cull CA, Stratton IM, Matthews DR, Frighi V, et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
- (6) Banarer S, Cryer PE. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Medical Clinics of North America* 2004;88(4):1107-+.
- (7) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2009. *Diabetes Care* 2009 Jan 1;32(Supplement\_1):S13-S61.
- (8) Pinto DS, Kirtane AJ, Pride YB, Murphy SA, Sabatine MS, Cannon CP, et al. Association of blood glucose with angiographic and clinical outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the CLARITY-TIMI-28 study). *Am J Cardiol* 2008 Feb 1;101(3):303-7.
- (9) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009 Apr 15;301(15):1565-72.
- (10) Stork AD, van Haefen TW, Veneman TF. The decision not to drive during hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes according to hypoglycemia awareness. *Diabetes Care* 2007 Nov;30(11):2822-6.
- (11) Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev BP, Julian DM, Clarke WL. Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. Occurrence, awareness and correction. *Diabetes Care* 2000 Feb;23(2):163-70.



- (12) Graveling AJ, Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and driving in people with insulin-treated diabetes: adherence to recommendations for avoidance. *Diabet Med* 2004 Sep;21(9):1014-9.
- (13) Diabetes and Driving in Europe. A report of the European Working Group on Diabetes and Driving, an advisory board to the Driving Licence Committee of the European Union. 2006 Jul.
- (14) Kolb H, Schneider B, Heinemann L, Heise T, Ludwig V, Tshiang Tshiananga JT, Weber C, Scherbaum WA, Martin S (2008) Type 2 diabetes phenotype and progression is significantly different if diagnosed before versus after 65 years of age. *J Diab Sci Ther* 2:82-90
- (15) Martin S, Kolb H, Schneider B, Heinemann L, Weber C, Kocher S, Tshiananga JK, Scherbaum WA, Ludwig V (2009) Myocardial infarction and stroke in early years after diagnosis of type 2 diabetes: risk factors and relation to self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Technol Ther* 11:234-241
- (16) Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Spence MM, Chan J, Ettner SL, et al. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 2006;29(8):1757-63.

#### **A 1.4 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)**

**Autoren:**

Wahler, Steffen, Dr.

Thole, Henning

Weidenauer, Holger

**Adresse:**

Henning Thole

VFA e. V.

Hansvogteiplatz 13

10117 Berlin

**Stellungnahme zum Vorbericht  
„Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei  
Diabetes mellitus Typ 2“, veröffentlicht am 23.06.09**

15. Juli 2009

**Unklarheiten im Gesamtverfahren**

Nach Vorlage des Vorberichtes und der Möglichkeit, die sogenannte „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“ (DWSB) zu diesem Verfahren zur Kenntnis zu nehmen, bleiben für diesen Vorbericht etliche Fragen offen.

**Unkorrekte Auswahl der Evidenz**

Zentraler Dreh- und Angelpunkt jeden Verfahrens einer Nutzenbewertung ist die Suche und die Auswahl der Evidenz. Gemäß internationaler Standards der EbM wird hierzu das sog. PICO-System genutzt, in dem in Bezug auf jeden definierten Outcome die jeweils bestverfügbare Evidenz gesucht wird.

Das IQWiG folgt diesen anerkannten Prinzipien jedoch nicht.

In dogmatisch anmutender Weise legt das IQWiG für den Auftrag A05-08 fest, dass nur RCTs als geeignete Datenquelle hinzugezogen werden sollen. Im Abschnitt 4.1.4 auf S. 7 des Vorberichtes findet sich folgende Formulierung:

*„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 [...]. 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. [...]“*

Diese zentralen Einschlusskriterien widersprechen dem Prinzip der Suche nach der bestverfügbaren Evidenz, weil sie alleine aufgrund der Hypothese, dass eine Durchführung von RCTs theoretisch möglich ist, dies zum Auswahlkriterium machen. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich falsch, da es einen nicht kontrollierbaren Selektionsbias mit sich bringt.

Gerade bei einem Verfahren, das diagnostische Maßnahmen bewerten soll, stellt sich dieses Vorgehen aber als deutlich Bias-fördernd dar.

Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin  
Telefon 030 206 04-0  
Telefax 030 206 04-222  
www.vfa.de

Auf S. 3 der DWSB stellt das IQWiG selber fest, dass die Zuckerselbstmessung eine diagnostische Intervention sei:

Seite 2/7

*„Allerdings kann eine Zuckerselbstmessung, die eine diagnostische Intervention ist, nicht Ursache dieser Veränderungen sein, sondern nur die begleitende Blutzucker senkende Therapie.“*

Das vom IQWiG angewandte Vorgehen fokussiert aber eindeutig auf die Betrachtung der Analyse im Sinne einer therapeutischen Intervention. Dies wird neben den Ein- und Ausschlusskriterien auch dadurch deutlich gemacht, dass der Bericht unter dem Signet „A“ (=Ressort Arzneimittelbewertung)“ und nicht „D“ oder „S“ (=Ressort nichtmedikamentöse Verfahren) geführt wird.

Im Abschnitt 2.3.2 der DWSB wird unter der Überschrift „Internationaler Standard, bestverfügbare Evidenz“ ausgeführt, warum angeblich die Position des IQWiG, nur RCTs einzubeziehen, richtig sei. Dort findet sich im dritten Absatz der Satz:

*„Dieser internationale Standard spiegelt sich auch in den Evidenzhierarchien für Studientypen wider, in denen in der Regel RCTs bzw. systematische Übersichten von RCTs für die Bewertung einer medizinischen Intervention mit dem höchsten Evidenzgrad bewertet werden.“*

Im darauf folgenden Absatz wird dann sogar noch ergänzt:

*„Für die Frage, ob und wann auch andere Studientypen als RCTs für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention herangezogen werden, gibt es keinen internationalen Standard. Es kann aber als Standard gelten, dass der Einschluss von anderen Studien als RCTs fragestellungsbezogen entschieden und begründet wird [...].“*

Die Darstellung des IQWiG in den Texten der DWSB und des Vorberichtes sind falsch.

Es ist eindeutig internationaler Standard, gemäß dem Prinzip der bestverfügbaren Evidenz auf dem Boden von PICOs die Evidenz zu suchen, die zur Beantwortung der Frage herangezogen werden kann.

Ausdrücklich für diagnostische Fragestellungen sind RCTs NICHT die beste Evidenz, so dass das Vorgehen des IQWiG hier unter Voraussetzung falscher Auswahl- und Einschlusskriterien zu einem nicht richtig durchgeführten Bericht geführt hat.

Leicht zu finden ist die folgende Quelle:

Tabelle 1: Evidenzschema des Center for Evidence Based Medicine, Oxford (Quelle <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>, Zugriff: 14.07.09, 11:00 Uhr)

Seite 3/7

Levels of Evidence (March 2009)		www.cebm.net
Level 1A	Therapy/Prevention, Aetiology/Item Prognosis Diagnostics Differential diag./symptom prevalence Economic and decision analyses	1a SR (with homogeneity*) of RCTs SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDRT validated in different populations SR (with heterogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDRT with 1b studies from different clinical centres SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
Level 1b	Therapy/Prevention, Aetiology/Item Prognosis Diagnostics Differential diag./symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual RCT (with narrow Confidence Interval) Individual inception cohort study with >80% follow-up; CDRT validated in similar population Validating** cohort study with good††† reference standards, or CDRT tested within one clinical centre Prospective cohort study with good follow-up**** Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
Level 1c	Therapy/Prevention, Aetiology/Item Prognosis Diagnostics Differential diag./symptom prevalence Economic and decision analyses	All or none‡ All or none case series Absolute SpPns and SrObstett† All or none case-series Absolute better-value or worse-value analysis††††

Dort werden explizit Kohortenstudien als Level-1-Evidenz genannt, die explizit auch auf „Clinical decision rules“ (CDR) referenzieren.

**Der Bericht des IQWiG scheint bereits von der Definition der Einschlusskriterien her falsch, da Prinzipien der EbM missachtet wurden.**

Die Festlegungen des IQWiG führen dann im weiteren zum Ausschluss von 124 Quellen, so dass gemäß dem Flussdiagramm in Abb. 2 auf S. 18 des IQWiG-Vorberichtes 72% der verfügbaren Literatur ausgeschlossen wurde.

**Der Bericht des IQWiG weist einen erheblichen Selektionsbias auf. Die mit dem Vorbericht vorgelegten Ergebnisse sind daher erheblich verzerrt. Der Bericht muss von der Datengrundlage her als unvollständig gewertet werden. Die darauf aufbauende Analyse ist daher nicht geeignet, die Frage adäquat zu beantworten.**

## Weitere Kritikpunkte

Seite 4/7

Die im weiteren genannten Kritikpunkte werden geäußert, wobei die zuvor genannten grundsätzlichen Kritikpunkte vordringlich korrigiert werden müssen.

### **Missachtung der Zulassungssituation der Medikamente**

Nicht alle oralen Antidiabetika sind frei von dem Risiko, Hypoglykämien zu erzeugen. Wie das IQWiG selber feststellt (S. 2 des Vorberichts), ist die Messung von Hypoglykämien mittels Urinteststreifen jedoch Prinzipbedingt nicht möglich.

Für die Konstellation der Einnahme nicht-hypoglykämiesicherer oraler Antidiabetika und Messung des Zuckers ergibt sich somit zwanglos, dass diese Patienten den Blutzucker obligat mittels Blutglukosemessung messen **müssen**.

***Eine entsprechende Klarstellung fehlt im Bericht des IQWiG. Aussagen des Berichtes sind in Bezug auf diesen Sachverhalt es fehlerhaft einzustufen und zu korrigieren.***

### **Falscher Eindruck zum Aufwand der BZ-Messung**

Durch die Darstellung des 2. Absatzes auf S. 2 entsteht der Eindruck, dass die Schulung zur BZ-Messung ein besonderes Erschwernis darstellen würde. Da es sich bei Typ-2-Diabetikern, die den Bedarf mindestens einer oralen Medikation haben, um behandlungspflichtige Patienten handelt, greifen die im Rahmen des Diabetes-Management vorgesehenen Schulungsmaßnahmen. Es ist gerade der Sinn der frühen Diabetestherapie, u.a. mit einer Schulung über die Maßnahmen zur Optimierung der Stoffwechsellage durch mehr körperliche Aktivität beizutragen, so dass Schulungen über die BZ-Kontrolle her als integraler Bestandteil vorgenommen werden (bzw. werden **können**).

### **Widersprüchliche Angaben zum Umfang der untersuchten Programme**

Die Angaben zum Umfang der untersuchten Programme widersprechen sich. Während es auf S. iv des Vorberichtes heißt:

*„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.“*, heißt es auf S. 6:

*„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).“*

**Es ist nicht klar, was die wirklichen Kriterien für die Betrachtung waren.**

Ebenso ist unklar, was der Grund für Monierungen der Studienlaufzeit ist, wenn auf der einen Seite auf S. vi festgestellt wird:

*„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.“*,

dann aber auf S. 8 festgestellt wird:

*„Für andere Therapieziele (außer Morbidität und Mortalität, vfa) waren ggf. auch kürzere Untersuchungen **aussagekräftig**.“*

#### **Unklare Interpretation der Ergebnisse zum HbA1c-Wert**

In 3 der 5 eingeschlossenen Studien kam es zu einem statistisch signifikanten Absinken des HbA1c Wertes im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne BGSM.

Dies wurde auch durch metaanalytische Auswertung bestätigt. Nun stellt sich die Frage nicht nur nach der statistischen Signifikanz, sondern auch nach der klinischen Relevanz.

Zu dieser Frage bezieht sich das IQWiG auf eine „Guidance for Industry“ der US Food and Drug Administration (FDA), hinsichtlich einer Nichtunterlegenheits-Spanne von 0,3-0,4% HbA1c Unterschied.

Das IQWiG verwendet ohne weitere Klärung eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4%, ändert diese aber auch wieder willkürlich in der Scherbaum Studie auf eine Grenze von 0,5 Prozentpunkte. Die EMA „Guideline on the Choice of Non-Inferiority Margin“ beschreibt die Verwendung einer Nichtunterlegenheitsgrenze nur für klinische Studien bei einem Vergleich Medikation und Placebo. Bei Einsetzung einer Nichtunterlegenheitsgrenze sollten jedoch einheitliche Standards gelten und diese nicht willkürlich gesetzt oder verschoben werden.

Aus den genannten Quellen lässt sich keine Notwendigkeit ableiten, die klinische Relevanz einer diagnostischen Maßnahme durch die Festsetzung einer Unterlegenheitsgrenze von 0,4% festzulegen.

*Das vom IQWiG gewählte Vorgehen ist nicht nachvollziehbar und Aussagekräftig begründet.*

### **Fazit**

Der vorgelegte Bericht des IQWiG wirft sehr viele Fragen auf. Bei distanzierter Betrachtung und der Suche nach hochkarätigen Informationsquellen, die international verfügbar sind und von anerkannten Organisationen kommen, findet man sofort einen aktuellen HTA-Bericht der „Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health“<sup>1</sup>, der im Mai 2009 in der finalen Fassung veröffentlicht wurde, nachdem er schon zuvor als Entwurf zur Verfügung stand.

Der Bericht der Kanadier kommt unter Ansatz einer Methode, die offensichtlich die internationalen Standards der EbM nutzt, zu anderen Ergebnissen. Auffällig ist auch, dass in den Kanadischen Bericht non-RCTs einbezogen werden. Auffällig ist auch, dass die Kanadier auf dem Boden einer internationalen Methodik an die Evidenzbewertung herangehen, die die Outcomes und deren Relevanz anders erarbeitet als das IQWiG, und das obwohl das IQWiG diese Methode in seinen sog. „Allgemeinen Methoden“ ebenfalls zitiert. Es handelt sich hierbei um das **GRADE-Instrument**.

Es scheint offensichtlich, dass eher willkürliche Festlegungen des IQWiG über die Stellgrößen der Nutzenbewertung der Grund für das negative Ergebnis der vorgelegten Nutzenbewertung sind.

Die vorgelegte Nutzenbewertung scheint ob dieser Widersprüche nicht nutzbar zu sein. Offen bleibt auch, was den Patienten für ein Schaden entstehen kann, wenn sie die Glukose im Verlauf nicht mehr messen. Denkbar sind verzögerte Therapieanpassungen mit der Gefahr der Verschlechterung von Faktoren so, dass sich die Langzeitoutcomes der Patienten verschlechtern.

Auch aus klinisch-praktischen Erwägungen heraus scheint das im Vorbericht dargelegte Fazit nicht nachvollziehbar. Ganz unzweifelhaft ist eine Übertragung der Ergebnisse des Berichtes unzulässig für die Patienten, die Medikamente erhalten, in deren Zulassungsstatus eine Messung der Blutglukose vorgeschrieben ist. Es bleiben somit viele Fragen offen, vor allem in Bezug auf Subgruppen von Patienten, die teilweise in den Studien signifikante Rückgänge der HbA1c-Werte gezeigt haben.

---

<sup>1</sup> [http://www.cadth.ca/media/pdf/BGTS\\_Consolidated\\_Economic\\_Report.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/BGTS_Consolidated_Economic_Report.pdf), Zugriff: 14.07.09, 13:30 Uhr



Auf dem Boden der internationalen Standards der EbM ist der Unterschied IQWiG-Bericht – Kanadischer HTA nicht nachvollziehbar, der vorgelegte Vorbericht sollte überarbeitet werden.

**Seite 7/7**