

# **SMBG in Patienten mit Diabetes Typ-2 ohne Insulintherapie: Fokus auf relevante Studien**

Michael Brändle<sup>1</sup>, Peter Diem<sup>1</sup>, Roger Lehmann<sup>1</sup>,  
Christoph Stettler<sup>1</sup>, Gaby Faber-Heinemann<sup>2</sup>, Lutz Heinemann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Schweizer Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED), Baden, Schweiz

<sup>2</sup>Science Consulting in Diabetes GmbH, Düsseldorf, Deutschland

(Version 0.9 29.5.2017)

**Kontaktadresse:** Prof. Dr. Lutz Heinemann, Science & Co, Kehler Str. 24, 40468  
Düsseldorf, [l.heinemann@science-co.com](mailto:l.heinemann@science-co.com), 02112926900

**Abkürzungen:** EBM – Evidence Based Medicine; RCTs – Randomisierte Kontrollierte Studie; SMBG – Selbst-Messung der Blutglukose; PICOS – Patients, Interventions, Comparators, Outcomes, Study Designs/Setting; HTA- Health Technology Assessment; T2DM – Typ-2 Diabetes

**Conflict-of-interest:** Die Erstellung dieses Manuskript wurde im Auftrag der Schweizer Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) erstellt. Die SGED verfügte über einen uneingeschränkten „Grant“ der Firmen (in alphabetischer Reihenfolge): Ascensia Diabetes Care Holdings AG, Roche Diabetes Care (Schweiz) AG und Ypsomed AG.

**Danksagung:** Keine

## **Abstrakt**

Sowohl Patienten mit Typ-1 als auch mit Typ-2 Diabetes, die eine Insulintherapie durchführen, messen im Rahmen der Verlaufskontrolle ihrer Erkrankung regelmäßig ihre Blutglukosekonzentration (SMBG). Die Diskussion zur Sinnhaftigkeit von SMBG bei Patienten mit Typ-2 Diabetes, die keine Insulintherapie durchführen, bezieht sich auf die widersprüchlichen Ergebnisse systematischer Literaturlauswertungen von klinischen Studien. Eine Evaluierung des Nutzens von SMBG bei diesen Patienten basiert auf einer Auswertung von systematisch selektierten Publikationen, für die es eine Reihe von Aspekten zu berücksichtigen gilt. So wurde bei aktuelleren klinischen Studien SMBG in einer strukturierten Form eingesetzt, was bei älteren Studien nicht der Fall war. Die Anwendung des sogenannten PICOS (Patients, Interventions, Comparators, Outcomes, Study Designs)-Schema unterstützt die Selektion von Studien, die diese Fragestellung geeignet beantworten. Die Anwendung dieses methodischen Vorgehens stellt sicher, dass die Patientenpopulation ausreichend beschrieben wurde, die Einschlusskriterien erfüllt wurden, die Indikation hinreichend beschrieben wurde, der geeignete Komparator ausgewählt wurde, die gewünschten Outcomes präzise beschrieben wurden und das Studiendesign die Fragestellung adäquat beantworten kann, z.B. durch die Verwendung einer sogenannten Cluster-Randomisierung. Durch Berücksichtigung dieser Aspekte werden diejenigen Studien erkannt, die es erlauben den möglichen Nutzen von SMBG bei Patienten mit T2DM ohne Insulintherapie adäquat zu beurteilen.

## **Abstract**

Patients with type 1 diabetes and patients with type 2 diabetes on insulin therapy measure blood glucose levels (SMBG) as an integral part of their therapy. There is an ongoing discussion about the benefit of SMBG in patients with type 2 diabetes who do not employ insulin therapy. Previous systematic literature evaluations of clinical trials provided contradictory results. An evaluation of the benefit of SMBG in these patients should be based on an evaluation of systematically selected publications, taking into account a number of aspects. For example, SMBG was used in a structured manner in recent studies, whereas this was not the case in older studies. Usage of the so-called PICOS (PICOS – Patients, Interventions, Comparators, Outcomes, Study Designs) methods supports selection of clinical studies that can provide an answer for this question. Usage of this systematic approach ensures that patient populations were adequately described, the inclusion criteria were met, the indication was adequately described, the appropriate comparator selected, the desired outcomes accurately described, and the study design allows to study the question, e.g. by use of a so-called cluster randomization. Considerations of such studies should help to identify studies that adequately evaluate the benefit of SMBG in patients with T2DM without insulin therapy.

## Einleitung

Die regelmäßige Selbstmessung der Blutglukosekonzentration (SMBG) ist ein übliches diagnostisches Verfahren für die Verlaufskontrolle - sowohl bei Patienten mit Typ-1 - als auch bei Patienten mit Typ-2 Diabetes (T2DM), wenn diese eine Insulintherapie durchführen. Bei vielen Patienten mit T2DM reicht, zumindest eine Zeitlang, eine antidiabetische Therapie mit Anpassungen im Lebensstil (Bewegung und Diät), oraler Gabe von Medikamenten oder subkutaner Injektion von Inkretin-Mimetika aus, wobei üblicherweise keine unmittelbare Gefahr durch Unterzuckerungen besteht. Bei diesen, nicht insulin-behandelten Patienten gibt es seit vielen Jahren eine lebhaft diskutierte Diskussion über den Nutzen von SMBG, und wiederholt durchgeführte systematische Literatursynthesen der verfügbaren Studienergebnisse liefern widersprüchliche Aussagen (1-6).

Die Forschungsfrage ist daher, wie stellt sich der Nutzen von SMBG bei Patienten mit T2DM ohne Insulintherapie vor dem Hintergrund der aktuell verfügbaren wissenschaftlichen Literatur dar. Dafür ist eine systematische Selektion von Publikationen und deren in einem Forschungsprotokoll vordefinierte Auswertung in Hinsicht auf klinische (und auch gesundheitsökonomische) Aspekte ein international übliches Verfahren, das Health Technology Assessment (HTA) genannt wird. Im Folgenden werden Aspekte diskutiert, die für eine solche Auswahl von SMBG-Studien relevant sind.

Während in früheren Jahren SMBG weitgehend unstrukturiert erfolgte, hat sich vor etwa zehn Jahren eine strukturierte Vorgehensweise für diese Verlaufskontrolle etabliert und zu einem Paradigmen-Wechsel bei Studien zum Nutzen von SMBG geführt (7). Die methodischen Limitationen älterer Studien zum Nutzen von SMBG führen dazu, dass sich Ergebnisse von Studien vor dem Jahr 2008 nur bedingt mit jüngeren Studien vergleichen und gemeinsam auswerten lassen. Kritikpunkte, die das Design älterer Studien betreffen und deren Aussagekraft eingeschränkt hatten (7-9), wurden bei neueren Studien berücksichtigt. SMBG *per se* hat keine Wirkung auf den Glukoseverlauf wie antidiabetische Medikamente, liefert jedoch als diagnostische Maßnahme Informationen, die in geeigneter Weise von den Patienten interpretiert und umgesetzt werden müssen. Ein wesentlicher Aspekt von SMBG ist, dazu beizutragen, das Bewusstsein der Patienten für ihre Erkrankung aufrecht und ihre Blutglukose unter Kontrolle zu halten. Um den Nutzen von SMBG adäquat beurteilen zu können, sollten deshalb neben entsprechenden systematischen Literatur-Reviews und Meta-Analysen nur Studien zusammenfassend ausgewertet werden, die jüngeren Datums sind und in die folgenden Kategorien passen:

- Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCTs)
- Observationale Studien
- Studien, die Zielwerte, Zeitpunkte und Häufigkeit von SMBG berücksichtigen

- Studien, bei denen eine unmittelbare SMBG-Dateninterpretation und Therapieanpassung implementiert wurde.

Für die Auswahl der Studien sollte ein systematischer Literatur-Review nach dem PICOS-Schema angewendet werden (10). PICOS steht als Akronym für:

1. **P**opulation
2. **I**ntervention
3. **K**omparator
4. **O**utcome
5. **S**tudiendesign

Aus der Kombination dieser Parameter ergeben sich sinnvolle Fragestellungen, die die Suche nach geeigneten Studien zur Beantwortung der Fragestellung ermöglichen.

Gleichzeitig wird berücksichtigt, dass die Patientenpopulation ausreichend beschrieben wird, die Einschlusskriterien erfüllt sind, die Indikation hinreichend beschrieben werden, der geeignete Komparator ausgewählt wurde, die gewünschten Outcomes präzise beschrieben werden und das Studiendesign die Fragestellung adäquat beantworten kann.

### **Schwachpunkte von älteren SMBG-Studien**

Ältere Auswertungen und Leitlinien zum Einsatz von SMBG bei Patienten mit T2DM ohne Insulintherapie beruhen auf Studien, die häufig (z.B. (2,4)):

- keine strukturierte Intervention aufwiesen,
- zu kleine Stichprobengrößen hatten,
- zu niedrige HbA1c-Ausgangswerte aufwiesen, um überhaupt einen Effekt erzielen zu können,
- zu keiner unmittelbaren Dateninterpretation und Therapieanpassung durch die Patienten führten,
- keine adäquate Kontrollgruppe hatten,
- zu keiner korrekten Auswertung von multiplen Hypothesen zu psychologischen Aspekten führten,
- keine Berücksichtigung bei der Kontrollgruppe in Hinsicht auf Depressionen aufwiesen.

Weiterhin entsprechen die bei diesen Studien verwendeten SMBG-Systeme nicht mehr dem heutigen Stand der Technik hinsichtlich analytischer Messgüte, Einfachheit der Nutzung, benötigter Blutmenge oder rascher Verfügbarkeit der Ergebnisse.

### **Strukturiertes SMBG**

Nachdem diese Schwachpunkte identifiziert und beschrieben wurden, gab es mehrere Publikationen, in denen die Ergebnisse von gut geplanten und durchgeführten RCTs dargestellt werden (s.u.) und bei denen sowohl Schulungsaspekte, als auch therapeutische Maßnahmen in einer strukturierten Form berücksichtigt wurden. Die Nutzung von SMBG bei

Patienten mit T2DM ohne Insulintherapie umfasst aus medizinischer Sicht heraus die folgenden Aspekte:

- Vermeidung, Erkennung und Behandlung von Hypo- und Hyperglykämien
- Rückmeldungen zu den Auswirkungen von Bewegung und Ernährung (= Lebensstil) sowie der antidiabetischen Therapie auf den Blutglukoseverlauf
- Motivation des Patienten für einen adäquaten Umgang mit seiner Erkrankung und Beibehaltung der Therapie
- Hinweise für den Patienten und den behandelnden Arzt auf notwendige Anpassungen der Therapie.

Unter strukturierter SMBG wird verstanden, dass der Patient nicht einfach jeden Morgen seinen Nüchternblutglukosewert ermittelt und dokumentiert, sondern zu definierten Zeitpunkten misst, um gewisse Muster in seinem Glukoseverlauf während des Tages erkennen zu können. Nur wenn er selber versteht, wie sich Mahlzeiten oder körperliche Bewegung auf den Blutzuckerwert auswirken, kann er darauf geeignet reagieren (11).

Geeignete Schulungen vermitteln Patienten mit T2DM, wann und wie SMBG durchgeführt werden soll, z.B. vor und nach körperlicher Bewegung/Sport oder vor und nach einer Mahlzeit zur Ermittlung der blutglukosesteigernden Wirkung von kohlenhydratreichen Nahrungsmitteln. Damit können sie erkennen, wie das eigene Verhalten die SMBG-Ergebnisse beeinflusst, SMBG ist also eine Option, um die Stoffwechsellage selbstständig überwachen und verbessern zu können. Patienten mit T2DM ohne Insulintherapie führen vielfach eine antidiabetische Therapie mit Medikamenten durch, z.B. mit Sulphonylharnstoffen, die ebenfalls zu einem Absinken der Glykämie auf niedrige Werte und damit zu Hypoglykämien führen können. Solche akuten Ereignisse sind für Patienten erheblich belastend und sollten unbedingt vermieden werden. Jede therapeutische Option, die das Risiko von Hypoglykämien vermindert, wird deshalb von Patienten als eine Verbesserung ihrer Lebensqualität angesehen und verbessert den Umgang mit ihrer Erkrankung. Überwachende Optionen wie SMBG sind einerseits eine Belastung durch die damit verbundenen Prozeduren, andererseits geben sie Sicherheit und helfen, das Auftreten von Hypoglykämien zu reduzieren.

Strukturiertes SBMG trägt dazu bei, die Motivation der Patienten für ihre Diabetestherapie im Alltag aufrecht zu erhalten und ermöglicht ihnen eine größere Selbstbeteiligung (= Empowerment). Für den behandelnden Diabetologen / die Diabetesteamer sind die selbstgemessenen Blutglukosewerte die Grundlage für die Betreuung des Patienten und liefern Hinweise dazu, gemeinsam mit ihm Therapieanpassungen vorzunehmen. Eine Bestimmung des HbA1c-Wertes alle drei Monate ist in diesem Sinne nicht ausreichend; dieser liefert zwar eine Aussage zur Güte der Glukosekontrolle insgesamt, ermöglicht aber keine Anpassung der Therapie an den aktuellen Bedarf und erlaubt keine Aussagen darüber,

wie dieser Mittelwert zustande gekommen ist, d.h. welche akuten Schwankungen in der Glykämie der jeweilige Patient hat.

### **Auswahl von SMBG-Studien nach PICOS**

Die Wirksamkeit, Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit eines Medikaments oder eines Medizinproduktes muss nach rationalen Kriterien belegbar sein (10). Bei der Festlegung der klinischen Frage, die geklärt werden soll, sollte unterschieden werden zwischen „Background Questions“ (wie häufig tritt die Krankheit auf?) und der hier relevanten „Foreground Question“ (Nutzen von SMBG bei Patienten mit T2DM ohne Insulintherapie mit Vergleich zu kein SMBG oder „usual care“ (d.h. unstrukturiertes SMBG)). Eine systematische Literatursuche nach PICOS selektiert solche Studien:

#### **1. Population:**

Patienten mit T2DM ohne Insulintherapie. Die HbA1c-Ausgangswerte der Patienten, die in die Studien eingeschlossen werden, sollten nicht zu niedrig gewählt sein (<7,5%), um überhaupt noch einen Effekt bei Nutzung von SMBG nachweisen zu können.

#### **2. Intervention: strukturiertes SMBG inkl. Training**

Die zu prüfende Intervention ist strukturiertes SMBG, die zu einer Therapiekontrolle und deren Anpassung genutzt wird. Dabei soll möglichst eine Nennung der Art des therapeutischen Konzeptes erfolgen, d.h. wie die Informationen die durch SMBG erhalten werden, von den Patienten umgesetzt werden und wie sie darin unterwiesen wurden. In der Diabetes-Schulung, die in einer strukturierten und evaluierten Art und Weise erfolgen sollte, stellt SMBG einen Kernpunkt dar. SMBG sollte strukturiert und ausreichend häufig erfolgen, um typische Probleme bei der Diabetes-Therapie erkennen zu können, wie erhöhte Nüchternblutglukosewerte, starke Anstiege in der Glykämie nach Mahlzeiten oder bedrohliches Absinken in der Glykämie nach Sport. Patient und Arzt sollten ein gemeinsames Verständnis davon haben, was bei der Diabetestherapie wie erreicht werden soll. Diese Vereinbarungen werden bei den Visiten mit dem Patienten besprochen.

#### **3. Komparator**

Bei der „Intervention“ in der Kontrollgruppe sollte danach differenziert werden, ob die Patienten in dieser Gruppe angehalten werden, eine Verbesserung in ihrer Stoffwechselkontrolle zu erreichen (ohne SMBG) oder eine Therapie durchzuführen, die das bisherige Niveau beibehält („usual care“), d.h. es gilt zu differenzieren zwischen

- Patienten, die kein SMBG durchführen,
- solchen, die SMBG durchführen, dieses aber nicht strukturiert machen und ggf. keine entsprechende Therapieanpassung vornehmen.

#### **4. Outcome**

Neben der Evaluierung der Güte der Langzeitglukosekontrolle durch Messung des HbA1c-Wertes sollten andere Endpunkte, wie Hypo- und Hyperglykämien, „time-in-range“ als Maß

für Glukoseschwankungen, Therapieänderungen sowie zu Lebensstil- und Medikations-Adhärenz, die Messfrequenz, und „Patient Reported Outcomes“ (PROs) erfasst sein. PROs liefern Hinweise auf Anpassungen der Therapie an die aktuelle (Lebens)-Situation. Die Berücksichtigung von PROs wurden bei verschiedenen Literaturlauswertungen unterschiedlich gewichtet. (1).

## 5. Studiendesign

Neben systematischen Reviews und Meta-Analysen stellen RCTs den besten Beleg für einen Nutzen von SMBG dar. Epidemiologische / observationale Studien sollten hinzugezogen werden, um Erkenntnisse aus dem Behandlungsalltag adäquat zu berücksichtigen. Bei der Bewertung der selektierten Studien sollten nicht nur methodische Aspekte, sondern auch klinische und insbesondere diabetologische Aspekte berücksichtigt werden.

### **Observationale Studien**

Solche Studien gelten als Methode der Wahl für Versorgungsforschung im Gesundheitswesen und können mit großen Kohorten von Patienten durchgeführt werden:

- Die erste dieser beiden Studien war eine Längsschnittstudie bei neuen und längerfristigen Nutzern von SMBG (12). Mehr als 30.000 Versicherte mit einem integrierten Gesundheitsplan des Krankenversicherers Kaiser Permanente in Kalifornien wurden untersucht, dabei basierte die Anzahl der Blutglukosemessungen auf der Menge der bewilligten Teststreifen. SMBG-Nutzer haben ihre Therapie angepasst und wiesen niedrigere HbA1c-Werte auf.
- Die zweite Studie war die ROSSO-Studie, eine retrolektive Auswertung der klinischen Daten von 3.500 Patienten mit T2DM ohne Insulintherapie in Deutschland (13). Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl tödliche als auch nicht-tödliche, aber schwere Ereignisse signifikant seltener auftraten, wenn die Patienten SMBG durchführten. SMBG zeigte sich als ein unabhängiger Prädiktor für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit T2DM ohne Insulintherapie und wies zudem einen deutlichen Effekt auf einen gesünderen Lebensstil und / oder ein besseres Krankheitsmanagement auf.

Observationale Studien weisen aber unter der Berücksichtigung von Evidence Based Medicine (EBM)-Kriterien einen niedrigeren Evidenzgrad auf als RCTs. Ergebnisse, die mit observationalen Studien gewonnen werden, liefern Hinweise, die in eine Gesamtbewertung einer gegebenen diagnostischen Methode und deren Relevanz eingehen sollten.

Im gleichen Sinne liefert die Analyse von Daten, die z.B. im Zusammenhang mit DMP-Programmen (=Register) gewonnen werden, wichtige Hinweise. So verfügen die Krankenversicherungen über viele Informationen, die ihre Versicherten betreffen, darunter auch solche, die für die Beurteilung des Nutzens von SMBG von Belang sind.



## **RCTs - randomisierte, kontrollierte klinische Studien**

RCTs liefern eindeutig Aussagen auf dem höchsten Evidenzniveau, weisen jedoch Schwachpunkte hinsichtlich der Beurteilung des Nutzens von SMBG auf, die bei der Auswahl von Studien für eine zusammenfassende Auswertung berücksichtigt werden sollten:

- Dieses Studiendesign liefert keine Aussagen zur Realität und Praxis der Nutzung von SMBG.
- RCTs selektieren motivierte Patienten, die gewissen Ein- und Ausschluss-Kriterien genügen müssen. Patienten, die z.B. zu alt sind oder neben dem Diabetes weitere Erkrankungen haben, werden in solche Studien nicht eingeschlossen. Es sind aber gerade solche Patienten, die in der Realität des Behandlungsalltags der Behandler eine relevante Patientengruppe darstellen und für die SMBG wichtig ist.
- Ethische Probleme bei Durchführung schließen Patientengruppen aus, so können RCTs z.B. zum Nutzen bei Frauen mit Gestationsdiabetes nicht durchgeführt werden.

Viele ältere RCTs sind kritisch zu sehen, selbst wenn sie in angesehenen Fachzeitschriften publiziert wurden, weil sie weder eine adäquate Schulung der Patienten noch geeignete therapeutische Reaktionen auf die Messwerte berücksichtigen. Neben zu kleinen Stichprobengrößen (= fehlende Berechnung der Fallzahl) werden weitere Einflussfaktoren nicht ausreichend berücksichtigt, z.B. Patienten mit niedrigen HbA1c-Ausgangswerten, die entweder bereits sehr gut therapiert waren oder deren Diabetes-Diagnose nicht als gesichert betrachtet werden kann. Naturgemäß kann eine signifikante Verbesserung im HbA1c dann praktisch nicht erreicht werden (2,4). Eine Auswertung dazu, wie viele Patienten unter Nutzung von SMBG einen HbA1c-Wert im Zielbereich aufweisen (der gerade bei älteren Patienten an deren Situation angepasst sein sollte), fehlt in den meisten Studien.

## **Aktuelle SMBG-Studien**

- Die „STeP-Studie“ zeigte bei 483 insulin-naiven Patienten mit mäßiger Stoffwechsellage (mittlerer HbA1c 8,9%) eine signifikante Verringerung im HbA1c um 0,5% nach einem Jahr (14). Dabei verwendeten die Patienten in der Interventionsgruppe ein strukturiertes SMBG, während die in der Kontrollgruppe bei ihrer üblichen Therapie und Betreuung verblieben (unstrukturiertes SMBG).
- Bei der „Roses-Studie“ wurden Patienten mit T2DM entweder in eine Gruppe mit SMBG-basierter Krankheitsbewältigungsstrategie oder in die übliche Standardbetreuung randomisiert (15). Die Interventionsgruppe erhielt eine Schulung, die auf Anpassungen im Lebensstil fokussierte, die SMBG-Ergebnisse wurden während monatlicher Telefonate mit dem Diabetesteam besprochen. Nach 6 Monaten ergab sich bei der SMBG-Gruppe eine deutliche Verbesserung im mittleren HbA1c um 0,5% ( $p = 0,04$ ), auch das Körpergewicht konnte im Mittel um 4,0 kg, ( $p = 0,02$ ) reduziert werden.

- Bei der „St. Carlos-Studie“ wurden neu diagnostizierte Patienten mit T2DM entweder auf eine SMBG-basierte Intervention oder in eine HbA1c-basierte Kontrollgruppe randomisiert (16). Während in der Kontrollgruppe Therapieanpassungen strikt nach den aktuellen HbA1c-Werten erfolgten, nutzen die Patienten in der SMBG-Gruppe die Intervention sowohl als pädagogisches Werkzeug zur Einhaltung von Lebensstil-Änderungen als auch als therapeutisches Werkzeug für sukzessive Therapieanpassungen. Nach einem Jahr Follow-up waren der mittlere HbA1c-Level und der Body-Mass-Index bei den Patienten in der SMBG-Gruppe deutlich reduziert: von 6,6% auf 6,1%, d.h. um 0,5%, und von 29,6 auf 27,9 kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,05$  und  $p < 0,01$ ). Bei der Kontrollgruppe gab es weder beim mittleren HbA1c noch beim BMI signifikante Veränderungen.
- In der „PRISMA-Studie“ wurde bei 1024 Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert von 7,3% (Medianwert) bei einer Intervention mit viermaliger SMBG pro Tag an 3 Tagen pro Woche im Vergleich zur Kontrollgruppe mit zweimaliger Messung pro Jahr eine Absenkung im HbA1c bei der Intention-to-Treat-Gruppe um 0,12% (-0,39% vs. -0,27%) (vs. der PER PROTOCOL-Gruppe von -0,24%) beobachtet (17).

### **Aktuelle Literatur-Auswertungen**

In den letzten 10 Jahren wurden verschiedene Literaturlauswertungen zu dieser Fragestellung publiziert; im Vergleich zu der Auswertung von Allemann et al. wurden bei der neusten Auswertung von Zhou, die hochrangig publiziert wurde, acht neuere Studien mitanalysiert (3,18). Dabei unterscheiden sich die verschiedenen Auswertungen in den verwendeten Kriterien für die Selektion der zu analysierenden Studien, was wiederum zu gewissen Differenzen bei den Ergebnissen führt. Es bleibt, dass in allen Studien und Auswertungen ein signifikanter, wenn auch klinisch moderater Effekt von SMBG beobachtet wurde (9). Bei einer Auswertung mit primär „älteren“ Studien überrascht die negative Aussage nicht (= kleiner positiver Effekt von SMBG), auch wenn diese Auswertung erst 2012 publiziert wurde (6). So wurde nur eine Studie berücksichtigt, bei der die SMBG-Ergebnisse tatsächlich auch für die unmittelbare Therapieanpassung berücksichtigt wurden.

### **Kritische Beurteilung des IQWiG-Gutachtens**

Bei der Durchsicht einer Literatur-Auswertung des IQWiG-Gutachtens zu SMBG fällt auf, dass im eigentlichen Gutachten eine signifikante Absenkung des HbA1c durch SMBG beschrieben wird, die in der Executive Summary dann aber nicht mehr erwähnt wird. In einem unpublizierten Kommentar zu diesem Gutachten von Prof. Dr. C. Ohmann aus dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wird kritisch angemerkt, dass nach der Auswertung des IQWiG, SMBG bei dem hier betrachteten Patientenkollektiv zu einer statistisch signifikanten Senkung im HbA1c-Wert im Vergleich zu

entsprechenden Patienten ohne SMBG (-0,23%, 95% Konfidenzintervall -0,12.- 0,35%) führt. Allerdings stuft das IQWiG diese HbA1c-Absenkung als ein klinisch nicht relevantes Ergebnis ein, da das Konfidenzintervall die im Bericht zitierte Nichtunterlegenheitsgrenze von -0,4% HbA1c-Absenkung entsprechend FDA-Leitlinien nicht überschreitet. Diese Bewertung wird aus den folgenden Gründen als sachlich und inhaltlich unzutreffend betrachtet:

- Der Schwellenwert zur Beurteilung der Relevanz war nicht Teil der Projektplanung und wurde erst post-hoc eingeführt.
- Die FDA empfiehlt eine Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 0,3-0,4 % für **medikamentöse** Therapien.
- Die Kriterien, die sonst an therapeutische Maßnahmen angewendet werden, werden hier für eine diagnostische Maßnahme genutzt.
- SMBG stellt eine komplexe Intervention dar, für deren Evaluierung adäquate methodische Ansätze verwendet werden sollten.
- Jede Absenkung im HbA1c-Wert ist ein Vorteil für die Reduktion des Risikos von diabetesassoziierten Begleiterkrankungen.

### **Zusammenfassung**

Für das Design von klinischen Studien zu SMBG hat es im Laufe der Zeit eine deutliche Lernkurve gegeben. Neuere Studien haben Fehler aus der Vergangenheit vermieden, z.B. bei der Randomisierung: Bei Patienten aus einer Praxis oder Diabeteszentrum besteht immer die Gefahr, dass es im Praxisalltag zu einer gewissen „Vermischung“ zwischen den beiden Patientengruppen kommt und der angestrebte Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle „verwischt“. Diese Problematik kann durch eine sogenannte Cluster-Randomisierung vermieden werden, bei der nicht die Patienten randomisiert werden, sondern die Praxen. Bei einer zusammenfassenden Auswertung von Studien mit Patienten mit T2DM ohne Insulintherapie zum Nutzen von SMBG sollte der Fokus auf Studien liegen, die an Hand der hier besprochenen Kriterien selektiert wurden.

## Literatur

### Reference List

1. IQWiG. [https://www.iqwig.de/download/A05-08\\_Abschlussbericht\\_Zuckerselbstmessung\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-08_Abschlussbericht_Zuckerselbstmessung_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf). 2009.
2. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, Holman R, Kinmonth AL, Neil A: Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 335:132, 2007
3. Zhu H, Zhu Y, Leung SW: Is self-monitoring of blood glucose effective in improving glycaemic control in type 2 diabetes without insulin treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 6:e010524, 2016
4. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE: Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 336:1174-1177, 2008
5. Kleefstra N, Hortensius J, Logtenberg SJ, Slingerland RJ, Groenier KH, Houweling ST, Gans RO, van BE, Bilo HJ: Self-monitoring of blood glucose in tablet-treated type 2 diabetic patients (ZODIAC). *Neth J Med* 68:311-316, 2010
6. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SD: Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD005060, 2012
7. Klonoff DC, Bergenstal R, Blonde L, Boren SA, Church TS, Gaffaney J, Jovanovic L, Kendall DM, Kollman C, Kovatchev BP, Leippert C, Owens DR, Polonsky WH, Reach G, Renard E, Riddell MC, Rubin RR, Schnell O, Siminiro LM, Vigersky RA, Wilson DM, Wollitzer AO: Consensus report of the coalition for clinical research-self-monitoring of blood glucose. *J Diabetes Sci Technol* 2:1030-1053, 2008
8. Klonoff DC: New evidence demonstrates that self-monitoring of blood glucose does not improve outcomes in type 2 diabetes-when this practice is not applied properly. *J Diabetes Sci Technol* 2:342-348, 2008
9. Klonoff DC, Blonde L, Cembrowski G, Chacra AR, Charpentier G, Colagiuri S, Dailey G, Gabbay RA, Heinemann L, Kerr D, Nicolucci A, Polonsky W, Schnell O, Vigersky R, Yale JF: Consensus report: the current role of self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 5:1529-1548, 2011
10. Timmer, A. and Richter, B. Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention. *Arzneimitteltherapie* 26, 252-255. 2008.
11. Polonsky WH, Fisher L: Self-monitoring of blood glucose in noninsulin-using type 2 diabetic patients: right answer, but wrong question: self-monitoring of blood glucose can be clinically valuable for noninsulin users. *Diabetes Care* 36:179-182, 2013

12. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Spence MM, Chan J, Ettner SL, Selby JV: Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 29:1757-1763, 2006
13. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H, Scherbaum WA: Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 49:271-278, 2006
14. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, Petersen B, Schweitzer M, Wagner RS: Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 34:262-267, 2011
15. Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, Cantarello A, Consoli A, Cucco L, Ghidelli R, Sartore G, Sciangula L, Nicolucci A: ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with Type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. *Diabet Med* 28:789-796, 2011
16. Duran A, Martin P, Runkle I, Perez N, Abad R, Fernandez M, Del VL, Sanz MF, Calle-Pascual AL: Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset Type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *J Diabetes* 2:203-211, 2010
17. Bosi E, Scavini M, Ceriello A, Cucinotta D, Tiengo A, Marino R, Bonizzoni E, Giorgino F: Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. *Diabetes Care* 36:2887-2894, 2013
18. Allemann S, Houriet C, Diem P, Stettler C: Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 25:2903-2913, 2009