



diabetesDE Bundesgeschäftsstelle • Reinhardtstraße 14 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Arzneimittel

Wegelystr. 8

10623 Berlin

19. April 2010

Gemeinsame Stellungnahme von diabetesDE, der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG), des Verbands der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland e.V. (VDBD) und der Deutschen Diabetes-Stiftung (DDS) zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie und der Anlage III „Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2“

Ausführliche Stellungnahme (Langfassung)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat auf der Basis des IQWiG-Berichts A 05/08 einen Beschlussvorschlag zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in §§ 7, 16 und Anlage III: Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2 der Arzneimittelrichtlinie veröffentlicht und ein entsprechendes Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Hierin wird ein Verordnungsaußchluss von Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht mit Insulin behandelt werden, empfohlen.

Aus unserer Sicht ist der Verordnungsaußschluss von Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht Insulin spritzen, in dieser Form aus einer Vielzahl von Gründen, die wir im Folgenden darlegen werden, nicht akzeptabel. Ein entsprechender Beschluss hätte negative Konsequenzen für die Mehrzahl aller Diabetiker in Deutschland, da Patienten, die nicht Insulin spritzen, die größte Gruppe aller Diabetiker (ca. 4,7 Millionen Menschen in Deutschland) bilden. Für diese Patienten würden sich die Rahmenbedingungen für eine eigenständige und eigenverantwortliche Therapiedurchführung ihres Typ 2 Diabetes deutlich verschlechtern.

Es ist zu erwarten, dass bei einem Verordnungsausschluss von Harn- und Blutzuckerteststreifen für nichtinsulinpflichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sich zugleich die gesundheitlichen Risiken für diese Patienten erhöhen. Dies betrifft vor allem Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid und Glimperid) oder Gliniden behandelt werden (ca. 1,5 Millionen Menschen in Deutschland), welche mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko assoziiert sind. Bei einem Wegfall der Verordnungsfähigkeit von Blutzuckerteststreifen würde diesen Patienten die einzige Möglichkeit vorenthalten werden, einen möglichen niedrigen Blutzucker oder eine bestehende Unterzuckerung festzustellen. Dies würde insbesondere ältere, chronisch kranke und multimorbide Menschen treffen, welche aufgrund ihres Risikoprofils eine besondere Hypoglykämiegefährdung aufweisen.

Von einem Wegfall der Verordnungsfähigkeit von Harn- und Blutzuckerteststreifen würden primär ältere, chronisch kranke und meist auch multimorbide Menschen betroffen sein, die bereits durch Zuzahlungen für Medikamente und erhöhte gesundheitsbezogene Aufwendungen finanziell belastet sind. Es ist davon auszugehen, dass einkommensschwächere Personen nicht in der Lage sein werden, bei Kosten für Endverbraucher von aktuell ca. 0,55 – 0,75 € pro Blutzuckertestung den Erwerb von Blutzuckerteststreifen selbst zu finanzieren.

1. Methodik

Zur Bewertung der Urinzuckerselbstmessung wurden keine relevanten Studien identifiziert, so dass im Folgenden nur auf die Ergebnisse zur Blutzuckerselbstmessung Bezug genommen wird. Hinsichtlich der Bewertung der Blutzuckerselbstmessung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht mit Insulin behandelt werden, wurden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) fünf randomisierte klinische Studien identifiziert. Eine Metaanalyse dieser Studien kam zu dem Ergebnis, dass nicht-insulinbehandelte Typ 2 Diabetiker mit Blutzuckerselbstkontrolle eine statistisch signifikante Senkung ihres HbA1c-Wertes im Vergleich zu entsprechenden Typ 2 Diabetikern ohne Blutzuckerselbstkontrolle (-0,23%, 95% CI: -0,34% bis -0,12%, $p < 0,001$) aufweisen.

Strittig ist neben der Auswahl der Studien (siehe Abschnitt 2) vor allem die Interpretation des Befundes: Das IQWiG stuft diese signifikante HbA1c-Absenkung als ein klinisch nicht relevantes Outcome ein, da das Konfidenzintervall die im IQWiG-Bericht zitierte Nichtunterlegenheitsgrenze von -0,4% HbA1c-Absenkung entsprechend FDA-Guidance nicht überschreite.

Die auf der Grundlage des IQWiG-Berichtes vorgenommene negative Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle ist aus methodischen Gründen in mehrfacher Hinsicht problematisch.

Falsche Zitierung des Non-Inferioritäts-Schwellenwertes

Die Bewertung des statistisch signifikanten Effektes als klinisch nicht bedeutsam erfolgt aufgrund eines Non-Inferioritäts-Schwellenwertes zur Beurteilung von Äquivalenzstudien, welcher von der Arzneimittelzulassungsbehörde der Vereinigten Staaten (*Draft Guidance for Industry* der Food and Drug Administration, FDA) empfohlen wird.

Schon in der Anhörung wurde das IQWiG darauf hingewiesen, dass die im Bericht erwähnte Non-Inferioritäts-Schwelle einer HbA1c Mindestdifferenz von 0,4% Prozentpunkten falsch zitiert wurde. In dem Bericht steht:

„Typically, we accept a noninferiority margin of 0.3 or 0.4 HbA1c percentage units provided this is no greater than a suitably conservative estimate of the magnitude of the treatment effect of the active control in previous placebo-controlled trials“ (Seite 23).

In dem Endbericht wurde dies nicht erwähnt, ebenfalls nicht, dass dies bedeutsame Konsequenzen im Hinblick auf die Interpretation des gefundenen signifikanten Unterschiedes hat.

- Bei Zugrundelegung des im IQWiG-Bericht zitierten Schwellenwertes von 0,4% liegt das Konfidenzintervall (95% CI: -0,34% bis -0,12%) vollständig unter dieser Grenze. Dies würde bei einer Nichtunterlegenheitsstudie mit der Testintervention "keine Blutzuckermessung" und der Kontrollintervention "Blutzuckermessung" die Schlussfolgerung zulassen, dass die Testintervention der Kontrollintervention nicht unterlegen ist.
- Legt man dagegen den in der *Draft Guidance for Industry* der FDA empfohlene Schwellenwert von 0,3% - 0,4% zugrunde, schneidet das Konfidenzintervall (95% CI: -0,34% bis -0,12%) der beobachteten HbA1c-Absenkung den unteren Wert der Nichtunterlegenheitsgrenze (0,3%). Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass – anders als im IQWiG-Bericht beschrieben – die Hypothese, dass Patienten, die nicht Blutzucker messen, keinen schlechteren HbA1c aufweisen, als Patienten, die ihren Blutzucker messen, nicht aufrecht erhalten werden kann.

FDA Guidance nur für Medikamentenstudien gültig

In dem Bericht wird auch nicht erwähnt, dass diese *Draft Guidance for Industry* der FDA nur für Medikamentenstudien, nicht aber für „*diagnostic devices*“ Anwendung finden sollte.

„In addition, we recognize other important topics surrounding the treatment and prevention of diabetes mellitus. 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, continuous glucose monitoring, and the identification of parameters of glucose metabolism characterizing states of insulin resistance has been significant to patients and health care professionals.” (Seite 3).

Da die Wirkung der Blutzuckerselbstkontrolle nicht direkt durch die Messung, sondern auf die Reaktion des Patienten zurückzuführen ist, welche wiederum von vielen Moderatorvariablen beeinflusst wird, ist eine Gleichstellung mit einer placebo-kontrollierten Medikamentenstudie nicht zulässig. Die Blutzuckermessung per se ist eine diagnostische und keine therapeutische Maßnahme!

Testung auf Superiorität wäre angemessen

Daneben stellt sich grundsätzlich die Frage, ob eine Non-Inferioritätstestung der Fragestellung angemessen ist. Eine Non-Inferioritätstestung wird typischerweise dann vorgenommen, wenn die Wirksamkeit einer Therapiealternative, welche beispielsweise kostengünstiger oder mit weniger Nebenwirkungen behaftet ist, im Vergleich zu einer etablierten effektiven Behandlungsmethode untersucht werden soll. In einem solchen Fall gibt die Non-Inferioritätsschwelle den maximal akzeptierbaren Wirkunterschied bzw. Wirkverlust bei den getesteten Behandlungen an. In diesen maximal akzeptierbaren Wirkunterschied gehen neben der Effektivität auch klinische Kriterien wie z.B. die Verträglichkeit und Akzeptanz einer Medikation mit ein. Daher ist eine solche Non-Inferioritätsschwelle nicht automatisch mit einer Mindestwirkung gleichzusetzen, ab der von einem klinischen Vorteil auszugehen ist.

Da laut Bericht des IQWiG die Blutzuckerselbstmessung keine gut untersuchte, effektive Behandlungsmethode darstellt, macht eine Testung auf Superiorität mit der Hypothese, dass nicht-insulinbehandelte Typ 2 Diabetiker mit Blutzuckerselbstkontrolle eine statistisch signifikante Senkung ihres HbA1c-Wertes im Vergleich zu entsprechenden Typ 2 Diabetikern ohne Blutzuckerselbstkontrolle aufweisen, deutlich mehr Sinn. Alle fünf Studien, welche im IQWiG-Bericht Berücksichtigung fanden waren darüber hinaus von ihrem Design und ihrer Powerkalkulationen auf die Testung einer Superioritätshypothese angelegt, so dass die Heranziehung von Bewertungskriterien für Äquivalenzstudien hier nicht angemessen ist.

Die entscheidende Frage ist, ob der gefundene, statistisch signifikante HbA1c Unterschied von 0,23% eine klinische Relevanz aufweist.

Klinische Relevanz der Unterschiede

Die klinische Bedeutsamkeit der gefundenen Unterschiede lässt sich anhand der Ergebnisse anderer RCT Studien abschätzen.

Aus den Ergebnissen der *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ist bekannt, dass eine Reduktion des mittleren kumulativen HbA1c-Wertes um 1% mit einer statistisch signifikanten Abnahme des Risikos für alle diabetesbezogenen Endpunkte um 21%, der Mortalität im Zusammenhang mit Diabetes um 21%, für Myokardinfarkt um 14% und für mikrovaskuläre Komplikationen um 37% einher geht. Es konnte kein Schwellenwert für das Risiko bezogen auf die Endpunkte ermittelt werden (1).

Bezogen auf den ermittelten Unterschied von 0,23% HbA1c der Metaanalyse durch das IQWiG würde dies bedeuten, dass durch eine Blutzuckerselbstkontrolle das Risiko für alle diabetesbezogenen Endpunkte um 4,8 %, das der Mortalität im Zusammenhang mit Diabetes ebenfalls um 4,8%, die Wahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt um 3,2% und für mikrovaskuläre Komplikationen um 8,5% gesenkt werden kann.

In der Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) Study kam es durch eine intensive Diabetesbehandlung zu einer HbA1c Absenkung um 0,8%. Das Risiko für das Auftreten einer relevanten mikro- oder makroangiopathischen Komplikation sank um 18% (2). Bei einer Verbesserung des HbA1c Wertes um 0,23 % mit Hilfe von Blutzuckerselbstkontrollen würde dies eine Reduktion des Risikos für mikro- oder makroangiopathische Komplikationen um 5,1% nach sich ziehen. Diese Risikoreduktion ist durchaus als klinisch relevant zu bezeichnen.

Bezieht man sich auf das Ergebnis eines aktuellen NIHR „Health Technology Assessment“ Reviews (3), in welchen Studien mit einer „enhanced education“ eingeschlossen und in einer Subgruppenanalyse bewertet wurden, oder auf die SBMG Studie von Schwedes et al. (4), welche am ehesten der klinischen Realität von Schulung in Deutschland entspricht, so ist die HbA1c-Reduktion bei Patienten mit Blutzuckerselbstkontrolle mit einer Reduktion des HbA1c um 0,5% deutlich größer. Entsprechend den Ergebnissen der ADVANCE Studie würde hieraus eine Risikoreduktion für mikro- oder makroangiopathische Komplikationen um 9% resultieren. Entsprechend den Daten der UKPDS würde dies einer Reduktion der diabetesassoziierten Mortalität und diabetesbezogener Komplikationen um 10,5% sowie einer Reduktion des Risikos für mikrovaskuläre Komplikationen um 18,5% entsprechen.

Zusammenfassend zeigen diese Studien, dass der signifikante Unterschied beim HbA1c von 0,23% zwischen Patienten mit und ohne Blutzuckerselbstkontrolle, welche durch die Kombination

von Blutzuckerselbstkontrolle mit einer strukturierten Selbstmanagementschulung auf 0,5 Prozentpunkte gesteigert werden kann, durchaus eine klinische Relevanz hat. Die Angabe einer Untergrenze für klinisch relevante HbA1c-Wert Veränderungen ist nicht möglich. Die aus der FDA Guidance entnommene Non-Inferioritätsschwelle von 0,3% – 0,4% ist der rein rechnerische Durchschnitt der Effektivität einer Placebobehandlung. Keinesfalls kann daraus der Schluss gezogen werden, dass ein solcher HbA1c-Unterschied keine klinische Relevanz im Hinblick auf eine Prognoseverbesserung hat.

2. Schulung

Es ist unstrittig, dass eine Blutzuckermessung per se keine therapeutische Relevanz aufweist, da von einer Blutzuckerselbstkontrolle als einer diagnostischen Maßnahme kein direkter Effekt auf die Blutzuckereinstellung zu erwarten ist. Für die Wirksamkeit der Blutzuckerselbstkontrolle ist entscheidend, welche Konsequenzen vom Patienten und vom Arzt aus den Ergebnissen der Blutzuckerselbstkontrolle gezogen werden (z.B. Anpassung der Medikation, Ernährung, Bewegung). Die Ergebnisse der Blutzuckerselbstmessung sind somit entscheidend abhängig von den Maßnahmen, die basierend auf den gemessenen Glukosewerten getroffen werden. Ein positiver Effekt einer Blutzuckermessung bedarf daher einer vorherigen Schulung des Patienten, in dem dieser die notwendigen Kenntnisse und Fertigkeiten zur Behandlung des Diabetes in seinem Alltag (beispielweise hinsichtlich Stress, Schichtdienst, Urlaub, Krankheit, etc.) erhält. Zudem benötigt der Patient entsprechende Therapiealgorithmen, um auf das Ergebnis der Blutzuckermessung adäquat reagieren zu können.

Schulung zur Blutzuckerselbstkontrolle muss im Rahmen einer strukturierten Schulung erfolgen

Es besteht internationaler Konsensus, dass eine strukturierte Schulung als Basis der Diabetestherapie, auch die Schulung zur Blutzuckerselbstkontrolle als einen integralen Bestandteil beinhaltet. Dies findet sich in den Leitlinien der International Diabetes Federation (IDF) ebenso wie in den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG).

Auch in der Rechtsverordnung für die „Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2“ wird die Stoffwechselfelbstkontrolle empfohlen (§ 137f Abs. 2 Satz 2 Nr. 1 SGB 5; Anlage 1 zu §§ 28b-g):

„Im Rahmen des strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogramms sollen die Patienten mit der Durchführung einer dem Therapieregime angemessenen Stoffwechselfbstkontrolle sowie der Interpretation der Ergebnisse vertraut gemacht werden.“

Bei einer Nutzenbewertung der Blutglukoseselbstmessung muss daher auch berücksichtigt werden, in welcher Weise die Betroffenen geschult wurden. Um den Nutzen der Blutzuckermessung richtig einschätzen zu können, sind ausschließlich Studien aussagekräftig, in denen Patienten systematisch nicht nur in der richtigen Handhabung der Blutzuckerselbstkontrolle unterwiesen wurden, sondern auch systematisch geschult wurden, aus den ermittelten Werten Rückschlüsse und mögliche Konsequenzen für die weitere Behandlung zu ziehen. Denn: Ohne eine angemessene Schulung macht eine Blutzuckerselbstkontrolle keinen Sinn, mit einer schlechten Schulung ebenso wenig.

Im IQWiG-Bericht wird der Einfluss der Blutzuckerselbstkontrolle auf die Zielparameter separat untersucht und es erfolgt keine gemeinsame Betrachtung von Blutzuckerselbstkontrolle und Schulung. Stattdessen erfolgt die Betrachtung der Blutzuckerselbstkontrolle unabhängig von der Schulungsintervention, was aufgrund des engen Zusammenhangs dieser komplexen Intervention unverständlich erscheint.

Eine adäquate Schulung ist eine zwingende Voraussetzung für eine adäquate Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle

In dem Bewertungsverfahren wurden vom IQWiG laut Vorbericht strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme, bei denen die Zuckerselbstmessung nur eine von mehreren Komponenten der Schulung darstellten, nicht in die Nutzenbewertung miteinbezogen. Entsprechend den Leitlinien stellt jedoch gerade die Schulung die empfohlene Intervention dar und wird in der klinischen Praxis auch so durchgeführt.

„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.“ (S. 6)

In dem Abschlussbericht wurde dies wie folgt geändert, ohne dass es zu einer Neubewertung der Nutzenbewertung führte.

„In die vorliegende Bewertung wurden keine Studien zu strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogrammen einbezogen, bei denen die Zuckerselbstmessung nur eine von mehreren Komponenten einer komplexen Intervention darstellte, wenn diese mit einer Standardversorgung verglichen wurden. Grund hierfür ist, dass aus solchen Studien keine Aussage zum Nutzen der

Glukoseselbstmessung selbst getroffen werden kann. In die vorliegende Bewertung wurden aber Studien, die komplexe Interventionen mit Zuckerselbstmessung untersuchten, eingeschlossen, sofern die Vergleichsintervention die komplexe Intervention ohne Zuckerselbstmessung darstellte, ...“. (S. 79)

Werden in der Nutzenbewertung somit alle Studien ausgeschlossen, in denen die Blutzuckerselbstmessung Bestandteil einer strukturierten Schulung ist, so muss zumindest sichergestellt sein, dass eine adäquate Schulung der Patienten bezogen auf die Blutzuckermessung und den daraus resultierenden Konsequenzen erfolgt.

In den eingeschlossenen Studien zur Blutzuckerselbstkontrolle erfolgte eine strukturierte Schulung überwiegend mangelhaft

Eine Bewertung der Schulungsinterventionen in den vom IQWiG in den Bericht eingeschlossenen Studien (ASIA; DiGEM; DINAMIC; ESMON; SMBG) kann anhand folgender Kriterien erfolgen:

- Erfolgte die Schulung anhand eines strukturierten, standardisierten Curriculums?
- Gibt es Angaben zum zeitlichen Umfang und den Inhalten der Schulung?
- Gibt es Angaben, ob die Teilnehmer bereits vorher an einer Diabetes-Schulung teilgenommen haben?
- Erfolgte eine Schulung zur eigenverantwortlichen Anpassung des Behandlungsverhaltens aufgrund der Ergebnisse der Blutzuckerselbstkontrolle?
- Erfolgt eine eigenständige Therapieanpassung (z.B. Diät, Medikation) durch die Patienten?

1) ASIA (5)

In der ASIA Studie wurden die Studienteilnehmer am Tag des Studieneinschlusses von dem Arzt über den Diabetes aufgeklärt und informiert, wie wichtig eine gute Blutzuckereinstellung und (mit einem Hinweis auf das Idealgewicht) eine Gewichtsabnahme und Bewegung sind. Es erfolgte eine Einweisung in das Gerät und in die Blutzuckermessung durch den Arzt.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Patienten darin geschult wurden, die Ergebnisse der Blutzuckerselbstkontrolle zu interpretieren und zur Therapieanpassung/-optimierung zu nutzen. Es gibt keine Information, ob die Patienten ihre BZ-Werte oder Therapiemaßnahmen (Medikation, Ernährung, Bewegung) in einem Diabetestagebuch dokumentieren sollten.

Bewertung der Schulungsintervention: Es gibt keine Informationen zu Inhalten oder Form sowohl der Diabetes- als auch der Blutzuckerselbstkontrollschulung. Die wenigen in der Studie

vorhandenen Hinweise legen den Schluss nahe, dass hier keine Selbstmanagement-Schulung erfolgte, sondern lediglich eine Einweisung in die Blutzuckermessung bzw. in die Handhabung des Blutzuckermessgerätes und ein Aufklärungsgespräch des Arztes über die Notwendigkeit, den Diabetes gut einzustellen.

2) DINAMIC (6)

Alle Patienten erhielten in dieser Studie Hinweise zur Ernährung und zum Lebensstil, welche bei jeder klinischen Visite erneut angesprochen wurden. Zudem erhielten die Patienten beider Gruppen Informationen zu Hypoglykämien (Symptome, Vermeidung, Umgang) und wurden aufgefordert ein Hypoglykämietagebuch zu führen, in welches sie alle Informationen zu aufgetretenen Unterzuckerungen (Symptome, Zeitpunkt der letzten Mahlzeit und der letzten Medikamenteneinnahme, sowie Behandlungsmaßnahmen) eintragen sollten. Bei jeder Visite (Woche 0, 3, 6, 9, 18 und 27) wurde zudem der Nüchternblutzucker bestimmt und die Medikation (Gliclazid) wenn nötig durch den Arzt angepasst.

Patienten der SMBG-Gruppe erhielten eine Einweisung in die Blutzuckerselbstmessung. Diese beschränkte sich aber auf Informationen zum Gebrauch und zur Überprüfung des Blutzuckermessgerätes, zu den Messzeitpunkten und zur Dokumentation der Messwerte im Diabetestagebuch. Bei einem Verdacht auf eine Unterzuckerung sollten die Patienten eine Blutzuckerselbstkontrolle durchführen und entsprechend der Schulungsinhalte bzw. der Hinweise im Diabetestagebuch reagieren.

Bewertung der Schulungsintervention: DINAMIC war eine internationale Multicenter-Studie (Iran, Malaysia, Polen, Slowakei, Tschechien, Türkei, Ungarn) zur Effektivität von Gliclazide plus BZSK und zum Auftreten von Hypoglykämien. Es gibt keine Informationen zu den Inhalten oder der Form sowohl der Diabetes- als auch der Blutzuckerselbstkontrollschulung. Es ist zu vermuten, dass diese in den verschiedenen Ländern sehr unterschiedlich verlief und eine Schulung, in der der Patient aktiv miteingebunden war, nicht erfolgte. Alle Patienten erhielten Hinweise zur Ernährung und zum Lebensstil sowie Informationen zu Hypoglykämien. Außer im Bezug auf Unterzuckerungen erhielten die Patienten keine Informationen, um ihr Verhalten entsprechend der gemessenen Blutzuckerwerte anzupassen: „... and no specific information was provided to the SMBG group for adjusting behaviour in relation to SMBG results.“ Somit kann man hier mit Sicherheit nicht von einer Selbstmanagement-Schulung sprechen.

3) DiGEM (7-9)

In dieser Studie erhielten alle Patienten Informationen über den Nutzen persönlicher Ziele, um das eigene Gesundheitsverhalten, insbesondere im Bezug auf Ernährung und Bewegung, zu beobachten. Zudem sollten sie ein Tagebuch führen, in welches sie ihre persönlichen Ziele für ein gesundheitsbewusstes Verhalten und Strategien, um diese Ziele zu erreichen, eintragen sollten. Bei den Visiten alle 3 Monate wurden die persönlichen Ziele besprochen und bei Bedarf die Medikation durch den Arzt angepasst.

In der SMBG-Interventionsgruppe „Nur-Messung“ sollten die Patienten zusätzlich Blutzuckerselbstkontrollen durchführen. Sie erhielten keine Informationen, wie sie die Werte interpretieren oder für eine Anpassung ihres Verhaltens nutzen sollten. Sie sollten ihre Werte in ihrem Diabetestagebuch protokollieren und bei beständigen Werten über 270 mg/dl oder unter 70 mg/dl sollten die Patienten ihren Arzt kontaktieren, welcher dann eventuell die Medikation anpasste.

Auch in der SMBG-Interventionsgruppe „Intensivierte Blutzuckerselbstmessung“ wurden die Patienten aufgefordert, eine Blutzuckerselbstmessung durchzuführen und erhielten zusätzliche Informationen zur Interpretation der Messwerte. Sie wurden aufgefordert mit der Blutzuckerselbstmessung zu experimentieren und auch zusätzliche Messungen durchzuführen, um Zusammenhänge zwischen ihrem Verhalten (Medikation, Ernährung, Bewegung) und ihren Blutglukosewerten zu erkennen und Ursachen für auffällige Werte zu entdecken.

Bewertung der Schulungsintervention: Die Blutzuckerselbstkontrollschulung im intensiven SMBG-Arm der DiGEM Studie sollte eigentlich eine intensiverte Schulung zum Selbstmanagement sein, welche den Patienten in die Lage versetzt, die Messergebnisse selbst zu interpretieren und geeignete Maßnahmen der Diabetesselbstbehandlung einzuleiten. Leider fehlen nähere Informationen zur Durchführung und zu Inhalten der Diabetes- wie auch der Blutzuckerselbstkontrollschulung.

Die Ergebnisse zur Messfrequenz in der Studie deuten jedoch darauf hin, dass es erhebliche Mängel in der Durchführung der Schulung gegeben haben muss. Innerhalb des 1-Jahresverlaufes der Studie gaben immerhin rund ein Drittel der Teilnehmer der SMBG-Interventionsgruppe „Nur-Messung“ (51 von 150 Patienten) und fast die Hälfte der Teilnehmer der SMBG-Interventionsgruppe „Intensivierte Blutzuckerselbstmessung“ (72 von 151 Patienten) die Blutzuckermessung auf (hoher Anteil von Patienten, die nicht „per protocoll“ ausgewertet werden können). Mindestens zwei Blutzuckerselbstmessungen pro Woche (bei einer Vorgabe von mindestens sechs Blutzuckerselbstmessungen /Woche) führten nur 66,0% der Patienten in der SMBG-Intervention „Nur-Messung“ und nur rund die Hälfte (52,3%) in der SMBG-Intervention

„Intensivierte Messung“ durch. Zudem maßen die Patienten der SMBG-Interventionsgruppe „Nur-Messung“ und die Teilnehmer der SMBG-Interventionsgruppe „Intensivierte Blutzuckerselbstmessung“ nach einem Jahr identisch häufig (ca. 5x pro Woche).

Diese Daten weisen darauf hin, dass die Schulung erhebliche Mängel aufwies, und sprechen für eine mangelnde interne Validität der Studie. Aussagen von Studienteilnehmern aus in der DiGEM Studie durchgeführten halb-strukturierten qualitativen Interviews, in denen sie zu ihren Erfahrungen mit der Diabetesbehandlung und der Blutzuckerselbstkontrolle befragt wurden, weisen darauf hin, dass die Blutzuckerselbstkontrolle nur dann einen Effekt zeigen kann, wenn Patienten auch ein Verständnis für den Zusammenhang zwischen ihren gemessenen Blutzuckerwerten und ihrem Verhalten haben, anstatt den Blutzuckerspiegel nur zu beobachten. Teilnehmer aus beiden Blutzuckerselbstkontrollarmen gaben an, frustriert darüber zu sein, dass sie kein Verständnis über die adäquate Reaktion bezüglich der gemessenen Blutzuckerwerte hätten.

4) ESMON (10)

Frisch diagnostizierte Typ 2 Diabetespatienten beider Gruppen durchliefen in den beteiligten stationären Krankenhäusern ein Schulungsprogramm, in das jeweils Schulungsschwestern, Diabetes-/Ernährungsberater, Fußpfleger und medizinisches Personal eingebunden waren.

Die Patienten erhielten eine Einweisung in den Gebrauch des Blutzuckermessgerätes („patients were instructed in its use“). Diese Einweisung beinhaltete auch Anweisungen, wie die Patienten auf hohe Blutzuckerwerte reagieren sollten. Die erteilten Ratschläge bezogen sich dabei auf die Notwendigkeit einer Überprüfung des Essverhaltens oder den Vorschlag sich bei erhöhten Blutzuckerwerten zu bewegen. Maßnahmen zur Behandlung asymptomatischer bzw. symptomatischer und durch Blutzuckerselbstkontrollen bestätigte Hypoglykämien sind nicht weiter beschrieben. Es gibt keine Informationen dazu, ob die Patienten ein Diabetestagebuch führen sollten.

Die Blutzuckerwerte wurden bei den vierteljährlichen Visiten besprochen und die Patienten erhielten Ratschläge zur Interpretation der gemessenen Werte und zur jeweils angemessenen Reaktion. Die Anpassung von Diät und Medikation durch den Arzt erfolgte anhand eines Therapiealgorithmus im Zusammenhang mit dem des HbA1c Wert.

Bewertung der Schulungsintervention: Es gibt keine Informationen zu den Inhalten, der Zeitdauer, oder zur Durchführung der Blutzuckerselbstkontrollschulung. Aus den wenigen in der Studie vorhandenen Hinweisen ist nicht erkennbar, ob hier eine Selbstmanagementschulung erfolgte, oder nicht doch lediglich eine Einweisung in die Blutzuckermessung bzw. in die Handhabung des

Blutzuckermessgerätes. Nur knapp 2 Drittel (65,6%) der Patienten führten im Studienverlauf mehr als 80% der vorgegebenen 8 Blutzuckerselbstkontrollen pro Woche durch.

5) SMBG (4)

In diese Studie, die als einzige der bewerteten Studien in Deutschland durchgeführt wurde, waren nur Patienten eingeschlossen worden, welche innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Studie an einer strukturierten Diabeteschulung teilgenommen hatten. Alle Teilnehmer der SMBG-Interventionsgruppe erhielten eine intensive Einweisung in die Blutzuckermessung bzw. in die Handhabung des Blutzuckermessgerätes und darin, wie sie ihre gemessenen Blutzuckerwerte in einem speziellen Diabetestagebuch zusammen mit ihrer Ernährung und ihrem Wohlbefinden dokumentieren konnten. Zusätzlich nahmen sie an einem strukturierten Schulungsprogramm teil. In den Gruppensitzungen (4 Termine in Woche 0, 4, 12, 20) wurde gemeinsam mit den Teilnehmern erarbeitet, wie sie ihre Blutzuckerwerte zur optimierten Therapiesteuerung nutzen und welche Schlussfolgerungen sie aus den gemessenen Blutzuckerwerten ziehen können. Zudem wurden die Erfahrungen der Teilnehmer mit dem Tagebuch und der Blutzuckerselbstkontrolle besprochen (positive, negative Erfahrungen; mögliche Probleme im Zusammenhang mit der Blutzuckermessung, Lösungsstrategien).

Bewertung der Schulungsintervention: Die SMBG Studie ist die einzige Studie, in der tatsächlich sichergestellt war, dass alle Studienteilnehmer vor Beginn der Studie strukturiert geschult waren. Im Verlauf der Studie wurden alle Patienten systematisch auf der Basis eines Selbstmanagementansatzes geschult, welche Konsequenzen sie aus ihren gemessenen Werten ziehen können. Ein Curriculum liegt vor. Der Umgang der Patienten mit der Blutzuckermessung wurde angemessen reflektiert.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich die vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen Studien deutlich in den verwendeten Schulungsinterventionen bezüglich der Blutzuckermessung unterschieden. In den meisten Studien – mit Ausnahme der SMBG Studie – erfolgte keine ausreichende Selbstmanagementschulung, die gewährleistet, dass der potentielle Nutzen der Blutzuckerselbstkontrollmethode auch tatsächlich gemessen werden kann.

Für die DINAMIC Studie kann ein Selbstmanagement-Ansatz klar verneint werden („... and no specific information was provided to the SMBG group for adjusting behaviour in relation to SMBG results“). Für die ASIA, ESMON und DiGEM Studie gibt es nur unzureichende Informationen, zu den Inhalten und zur Durchführung der Schulung. Die wenigen in den Publikationen mitgeteilten Informationen legen den Schluss nahe, dass eine adäquate Schulung nicht erfolgte und es

substantielle Mängel hinsichtlich der internen Validität der Studiendaten gibt (zusammenfassend siehe Tabelle 1).

Anders als dies in dem IQWiG-Bericht geschildert wird, waren die meisten Studien eben nicht daraufhin angelegt, die Patienten in die Lage zu versetzen, die Messergebnisse selbst zu interpretieren und geeignete Maßnahmen einzuleiten (Selbstmanagement). Damit wird aber der potentielle Nutzen der Blutzuckerselbstkontrolle systematisch unterschätzt.

Tabelle 1: Bewertung der Schulungsinterventionen der in den IQWiG-Bericht eingeschlossenen Studien (ASIA; DiGEM; DINAMIC; ESMON; SMBG)

	strukturierte BZSK Schulung / Curriculum	Einweisung / Training der Schulenden	Diabetes-Schulung	BZSK-Schulung	Dokumentation der BZ-Werte in Diabetestagebuch	Anleitung zum Selbstmanagement	Therapieanpassung seitens der Patienten
ASIA	k.A.	k.A.	Nein	Einweisung	k.A.	Nein	Nein
DiGEM	k.A.	k.A.	Nein	(ja)	(fraglich) ¹	(fraglich) ¹	Nein
DINAMIC	k.A.	k.A.	Nein	Einweisung	10-Tagebuch	Nein, nur erhalten bei UZ	Nein
ESMON	k.A.	k.A.	Ja	erhalten bei hohen Werten	k.A.	erhalten bei hohen Werten ¹	Nein
SMBG	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Anpassung des Selbstbehandlungs-verhaltens	gemeinsam mit dem Arzt in den Gruppensitzungen
keine Informationen verfügbar; SM: Selbstmanagementansatz; UZ: Unterzuckerung kann sich aus den publizierten Informationen nicht bewerten							

Bei adäquater Schulung ist der Effekt bezogen auf den HbA1c deutlich höher

Einzig in der SMBG Studie von Schwedes et al. (4) wurde eine Selbstmanagement-Schulung durchgeführt, in der die Patienten systematisch angeleitet wurden, richtig zu messen, ihre Werte zu dokumentieren und ihre Therapie (einschließlich Bewegung, Ernährung und Medikation) bezogenen auf die gemessenen Werte anzupassen. In dieser Studie fand sich auch das beste Ergebnisse hinsichtlich einer Verbesserung des HbA1c (HbA1c Reduktion innerhalb der SMBG-Gruppe -1,0%; Differenz zur Kontrollintervention -0,46%).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt ein erst kürzlich veröffentlichtes systematisches Review zur Blutzuckerselbstkontrolle bei Typ 2 Diabetikern (3), in dem bei der Analyse von 10 ausgewählten RCT-Studien – ähnlich wie im IQWiG-Bericht – eine durchschnittliche HbA1c-Reduktion von -0,21% (95% CI: -0,31 bis -0,10) festgestellt wurde. Allerdings wird in dem systematischen Review im Gegensatz zum IQWiG-Bericht auch festgestellt, dass in vielen der eingeschlossenen Studien, keine adäquate Schulung erfolgte. In einer Analyse, in welche nur Studien einschlossen wurden, bei denen auch tatsächlich eine Blutzuckerselbstkontrollschulung basierend auf einem Selbstmanagementansatz durchgeführt wurde („enhanced education“), ergab sich ein deutlich stärkerer Effekt des HbA1c Wertes von -0,52% (95% CI: -0.98 bis -0.06; p=0,03) (Abbildung 1).

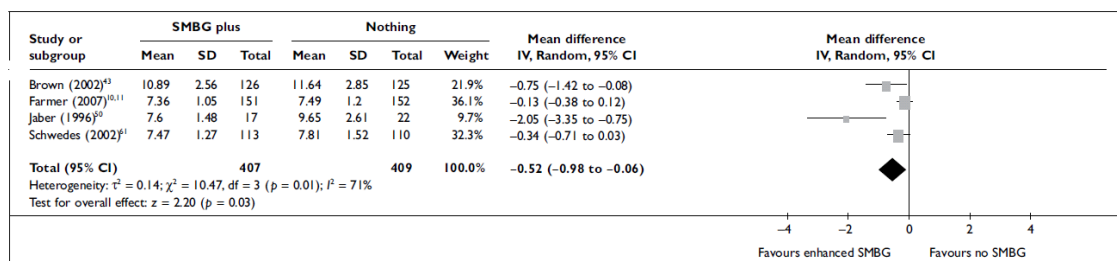


FIGURE 4 Enhanced SMBG versus no SMBG – HbA_{1c}

Abbildung 1: Ergebnisse von Studien zur Blutzuckermessung, in der eine „enhanced education“ durchgeführt wurde.

Den Schlussfolgerung der Autoren ist uneingeschränkt zuzustimmen, wenn sie feststellen, dass eine Blutzuckerselbstkontrolle bei Typ 2 Diabetikern zwar in Studien mit einer geringen oder nicht adäquaten Schulung nur eine geringe Effektivität auf die Stoffwechseleinstellung (HbA1c) zu haben scheint, aber deutlich Vorteile bringt, wenn sie richtig angewendet wird.

“In the trial by Schwedes et al., SMBG use in patients with T2DM (on diet and/or oral treatment) was combined with a short counselling algorithm focusing on promotion of self-perception (diary entries of eating, well-being and SMBG readings), self-reflection (what worked/did not work in experience with SMBG, what facilitated SMBG), and enhancement of self-regulation (ideas of how to use diary entries and SMBG to improve glycaemic control, assessment of probability of achieving goals). Compared with the non-SMBG control group, patients in the intervention group had a 0.46% greater reduction in HbA1c level, and depression was significantly reduced (no significant difference in treatment satisfaction, general wellbeing, anxiety, energy or positive well-being). This is in contrast with the results of the DiGEM and ESMON trials, which used more traditional educational strategies. It has been argued that the additional counselling strategy used in the SMBG group (but not in the control group) in the trial by Schwedes et al. meant that the effect of SMBG per se could not be distinguished from the

effect of the counselling – but then as a diagnostic test rather than an intervention, SMBG cannot be expected to have a benefit without giving patients and HCPs optimal help in using the results.” (S.40)

Es liegt auf der Hand, dass nur ein geringer Effekt auf die Blutzuckereinstellung zu erwarten ist, wenn aus den Blutzuckerselbstkontrollen keine Konsequenzen für die Behandlung gezogen werden. Der Effekt bezüglich der Stoffwechseleinstellung schient jedoch deutlich stärker zu sein, wenn eine Blutzuckerselbstkontrolle mit angemessenen Handlungsanweisungen für die Patienten einhergeht, wie sie die Ergebnisse der BZSK nutzen können, um ihre Verhaltensweisen und ihren Lebensstil anzupassen.

Man kann daher davon ausgehen, dass Studien, in denen gar keine oder nur eine sehr eingeschränkte bzw. sehr traditionelle Schulung erfolgte, keine Aussagekraft in Bezug auf die Schulungssituation in Deutschland haben und die klinische Realität nicht abbilden.

Strukturierte Schulungsprogramme in Deutschland beinhalten obligat die Schulung der Blutzuckerselbstkontrolle

In Deutschland existieren eine Reihe vom Bundesversicherungsamt (BVA) zertifizierte evidenzbasierte Schulungs- und Behandlungsprogramme für nicht-insulinpflichtige Typ 2 Diabetiker. Alle anerkannten Programme verfügen über entsprechende Curricula, aus denen ersichtlich wird, dass alle Programme eine strukturierte Schulung der Blutzuckerselbstkontrolle (Methode, Durchführung, Dokumentation, Bewertung der Ergebnisse, Konsequenzen) beinhalten (Tabelle 2).

- Das „*Schulungs- und Behandlungsprogramm für Typ-2-Diabetiker, die nicht Insulin spritzen*“ (11), war das erste anerkannte Schulungsprogramm für Typ 2 Diabetespatienten in Deutschland. Es beinhaltet die obligate Selbstkontrollmessung, wobei in dem Programm auch der Urinzuckerselbstkontrolle ein hoher Stellenwert eingeräumt wurde. Die Patienten erhalten eine umfassende Schulung der Selbstkontrolle, um ihnen den Zusammenhang zwischen ihren gemessenen Urinzucker- oder Blutzuckerwerten (Tagebuch) und ihrem Verhalten (z.B. Medikation, Ernährung) zu verdeutlichen.
- Ebenso erfolgt im „*MEDIAS 2 Programm für Menschen mit nicht-insulinpflichtigem Typ 2 Diabetes*“ (12) eine systematische Anleitung, Auswertung und Reflektion der gemessenen Blutzuckerwerte in Hinblick auf das Diabetesbehandlungsverhalten. Spezielle Arbeitsblätter und ein Blutzuckertagebuch, in dem auch die Konsequenzen bezüglich der gemessenen Blutzuckerwerte dokumentiert werden können, stehen hierfür zur Verfügung.

- Auch im Schulungs- und Behandlungsprogramm „Diabetes II im Gespräch“ (13) ist die „ereignisgesteuerte“ Blutzuckerselbstkontrolle Bestandteil des Programms. Hier erfolgt im Gruppengespräch mit dem Arzt und der Schulungskraft eine differenzierte Bewertung der gemessenen Blutzuckerwerte bezüglich möglicher therapeutischer Konsequenzen seitens des Patienten.
- Auch das Schulungsprogramm LINDA (14) basiert auf dem Selbstmanagement-Ansatz und beinhaltet eine systematische Schulung zur Anwendung der Blutzuckerselbstkontrolle in der Diabetesselbstbehandlung durch die Patienten.
- Das „DiSko Programm: wie Diabetiker zum Sport kommen“ (15) ist ein erst kürzlich neu zertifiziertes Schulungsmodul, welches eine Bewegungseinheit mit einer systematischen Blutzuckerselbstkontrolle und Pulskontrolle vor und nach der Aktivität beinhaltet. Im Anschluss an die Bewegungseinheit erfolgt ein Erfahrungsaustausch in der Gruppe und es wird gemeinsam erarbeitet, welche Konsequenzen die Teilnehmer für ihren persönlichen Alltag ziehen können.

Tabelle 2: Übersicht über die in Deutschland angebotenen Schulungs- und Behandlungsprogramme für nicht-insulinpflichtige Typ 2 Diabetiker

Schulungsprogramm	BZSK im Schulung integriert	Umsetzung des Selbstmanagement	Praktische Übungen im Schulung integriert	Curriculum liegt vor	Wissenschaftliche Evaluation und Publikation	Anerkennung durch das BVA und Umsetzung im Rahmen des DMP Typ 2
Schulungsprogramm für Typ 2 Diabetiker, die nicht Insulin spritzen.	ja	(ja) 1	(ja) 1	ja	ja	ja
MEDIAS 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Diabetes II im Gespräch	ja	ja	ja	ja	ja	ja
LINDA	ja	ja	ja	ja	ja	ja
DiSko: wie Diabetiker zum Sport kommen	ja	ja	ja	ja	ja	ja
für Patienten, die eine Blutzuckerselbstkontrollmessung durchführen						

Durch das „DMP Typ 2 Diabetes“ ist mittlerweile der größte Anteil von Typ 2 Diabetespatienten geschult. Eine Analyse der bevölkerungsbasierten KORA-Studie zeigt, dass im Zeitraum zwischen 1997/98 und 2004/05 eine deutliche bessere Schulungsrate und eine Verbesserung der Umsetzung der Therapieanforderungen sowie des Selbstbehandlungsverhaltens erfolgte

(Teilnahme an Diabetesschulung OR 2,20 (95% CI: 1,44 - 3,38), „sich gut über Diabetes und die Therapie informiert fühlen“ OR 1,87 (95% CI: 1,12 - 3,14), Therapieadhärenz OR 4,42 (95% CI: 2,62 - 7,45) (16).

Es kann davon ausgegangen werden, dass der Großteil der Typ 2 Diabetiker in Deutschland anhand eines der in Deutschland anerkannten Schulungs- und Behandlungsprogramme, die alle eine ausführliche Selbstmanagementschulung zur Blutzuckerselbstkontrolle beinhalten, geschult wurde. Die im IQWiG-Bericht berichtete HbA1c-Reduktion von -0,23% unterschätzt daher den Effekt der Blutzuckerselbstkontrolle in Deutschland deutlich. Die auf der Basis einer Selbstmanagementschulung durchgeführten Studien, die eine Reduktion von ca. -0,5% zum Ergebnis haben, sind eher dazu geeignet, die Realität in Deutschland abzubilden.

3. Hypoglykämien

Im IQWiG-Bericht wird zu Recht betont, dass sowohl schwere als auch leichte Unterzuckerungen für die Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle relevant sind. Dieser Wertung ist aufgrund neuer Daten zur Gefährdung von Typ 2 Diabetikern durch Hypoglykämien uneingeschränkt zuzustimmen.

Allerdings basiert der IQWiG-Bericht zur Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle im Hinblick auf Hypoglykämien nur auf fünf ausgewählten randomisierten, prospektiven Studien. Ein sich potenziell aus einer Abschaffung der Blutzuckerselbstkontrolle ergebendes Gefährdungs- und Schädigungspotenzial durch Hypoglykämien wird jedoch leider nicht in die Bewertung einbezogen. Dieses Risiko lässt sich nur durch die Einbeziehung epidemiologischer Studien bzw. großer randomisierter Therapievergleichsstudien, die aufgrund der Studiengröße, Dauer und Patientenzahl in der Lage sind, eine mögliche Gefährdung durch Hypoglykämien für diese Patientengruppe abzuschätzen, einschätzen.

Zudem wird die im IQWiG-Bericht vorgenommene Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle im Hinblick auf Hypoglykämien der klinischen Problematik dieser Akutkomplikation bei Typ 2 Diabetikern auch aus folgenden Gründen nicht gerecht:

- Nichteinbeziehung asymptomatischer und symptomatischer Hypoglykämien.
- Zu geringe statistische Power der ausgewählten Studien und zu kurze Beobachtungszeiträume, um die Auswirkungen der Blutzuckerselbstkontrolle auf die Inzidenz schwerer Hypoglykämien beurteilen zu können.

- Unterschätzung des Hypoglykämierisikos aufgrund der Stichprobenzusammensetzung der im IQWiG-Bericht aufgeführten Studien, welche eher eine Gruppe von Typ 2 Diabetikern mit relativ geringem Hypoglykämierisiko repräsentieren.
- Fehlende Berücksichtigung potenzieller negativer Konsequenzen von Hypoglykämien wie beispielsweise Mortalität und Demenzentwicklung, für die Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle.

Auch asymptomatische Hypoglykämien sind für nichtinsulinpflichtige Typ 2 Diabetiker relevant

Asymptomatische Hypoglykämien, welche sich nicht durch Symptome bemerkbar machen und nur durch das Unterschreiten eines bestimmten Blutzuckergrenzwertes (biochemische Hypoglykämien) bestimmbar sind, wurden im IQWiG-Bericht aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt. Als Argument wurde angeführt, dass die Erfassung solcher Hypoglykämien bei Patienten ohne Blutzuckerselbstkontrolle nicht möglich sei:

„Operationalisierungen der Zielgröße Hypoglykämien, die keine Symptomatik voraussetzen, sondern nur eine BGSM beinhalten, sind ... für die vorliegende Bewertung ohne Aussagekraft“ (S.35).

Demgegenüber legen Ergebnisse der kontinuierlichen Glukosemessung bei Typ 2 Diabetikern jedoch nahe, dass asymptomatische hypoglykämische Ereignisse bei Typ 2 Diabetikern nicht selten vorkommen und daher auch von klinischer Relevanz sind.

- Von der United Kingdom Hypoglycaemia Study Group wurde das Auftreten asymptomatischer Hypoglykämien bei mit Sulfonylharnstoffen behandelten Typ 2 Diabetespatienten mit Hilfe einer kontinuierlichen Glukosemessung untersucht. Hier zeigte sich, dass bei etwa einem Fünftel (22%) der Patienten eine mindestens 20 Minuten dauernde hypoglykämische Phase mit interstitiellen Glukosewerten von 40 mg/dl (2,2 mmol) mindestens ein Mal pro Woche auftrat (17).
- Normative Daten zur Dauer hypoglykämischer Phasen aus den USA zeigen, dass Typ 2 Diabetiker im Durchschnitt täglich etwa eine Stunde Blutzuckerwerte unter 70 mg/dl (3,9 mmol/L) aufweisen (18).

Diese Daten der kontinuierlichen Glukosemessung deuten darauf hin, dass biochemische Hypoglykämien bei Typ 2 Diabetikern relativ häufig auftreten.

Symptomatische Hypoglykämien treten bei nichtinsulinpflichtigen Typ 2 Diabetikern gehäuft auf

In dem Bericht des IQWiG wurden symptomatische Hypoglykämien ohne Bestätigung durch eine Fremdmessung von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Wertet man allerdings bei den im IQWiG-Bericht ausgewählten Studien den Anteil der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien (Grad II bzw. Hypoglykämien, die vom Patienten selbst behandelt werden konnten) aus, so zeigt sich, dass in der Patientengruppe mit Blutzuckerselbstkontrolle 18% aller Patienten mindestens eine leichte symptomatische Hypoglykämie berichteten (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Anzahl der Patienten mit mindestens einer leichten Hypoglykämie / auswertbare Gesamtgruppe

Studie	Kontrolle	Blutzuckerselbstkontrolle
ASIA	25/344 (7,3%)	53/345 (15,4%)
DIGEM *	14/134 (10,4%)	76/262 (29,0%)
DINAMIC	21/248 (8,5%)	27/271 (9,9%)
ESMON	13/86 (15,1%)	18/94 (19,1%)
SMBG	keine Angaben	keine Angaben
Gesamt	73/812 (9,0%)	174/972 (17,9%)
zwei Interventions-Gruppen mit einer weniger intensiven und einer intensiven Blutzuckerselbstkontrolle wurden kombiniert		

Interessanterweise ist der Anteil von Patienten, die von Hypoglykämien berichten, in der Interventionsgruppe mit Blutzuckerselbstkontrolle etwa doppelt so hoch, wie in der Kontrollgruppe ohne Blutzuckerselbstkontrolle (9%). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass ein höherer Anteil von Typ 2 Diabetespatienten mit Hilfe der Blutzuckerselbstkontrolle das Auftreten leichter symptomatischer Hypoglykämien bemerkt bzw. Befindlichkeitsstörungen mit Hilfe der Blutzuckerselbstkontrolle eindeutig als hypoglykämiebedingt verifizieren kann.

Eine Analyse von Studien mit einer größeren Patientenzahl und einer längeren Studiendauer geben ein differenzierteres Bild bezüglich der Häufigkeit symptomatischer Hypoglykämien.

In der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), einer Studie, welche mehr als 44.000 Patientenjahre überblickt, wurde eine recht hohe Inzidenz symptomatischer Hypoglykämien in den verschiedenen Therapiearmen berichtet. In der Tabelle 4 ist der Anteil von Patienten pro Jahr

mit irgendeiner hypoglykämischen Episode nach der Therapieform in der Haupt- (19) und in der Metforminstudie (20) aufgeführt.

Tabelle 4: Anteil Patienten der UKPDS Studie, welche pro Jahr von mindestens einem hypoglykämischen Ereignis betroffen waren (Intention-to-Treat Auswertung) (19;20)

Behandlung	Hauptstudie N=3687	Metforminstudie N=1704
Konventionelle Therapie (Diät)	10%	7,9%
Metformin	-	8,3%
Sulfonylharnstoff (Chlorpropramide)	16%	15,2%
Sulfonylharnstoff (Glibenclamide)	21%	20,5%
Insulin-Monotherapie	28%	25,5%

Es zeigt sich, dass in dieser Studie zwischen 8,3% und 21% der Patienten mit einer oralen Diabetesmedikation mindestens einmal pro Jahr eine symptomatische Hypoglykämie berichten. Diese Ergebnisse entsprechen den Daten zu Hypoglykämien aus den im IQWiG-Bericht aufgeführten Studien (siehe Tabelle 3).

Auch in der Studie der United Kingdom Hypoglycaemia Study Group trat bei Typ 2 Diabetikern, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden, ähnlich wie in der UKPDS bei 39% aller Patienten mindestens eine symptomatische Hypoglykämie auf. Die Inzidenz milder symptomatischer Hypoglykämien betrug 192 Episoden pro 100 Patientenjahre (17).

Pathophysiologische Studien haben sowohl bei Typ 1 als auch bei Typ 2 Diabetikern gezeigt, dass leichte Hypoglykämien einen Adaptationsmechanismus in Gang setzen, welcher zu einer Erniedrigung der Blutzuckerschwelle führt, ab der niedrige Blutzuckerwerte vom Betroffenen erkannt werden und ab der eine protektive Blutglukosegegenregulation ausgelöst wird. Hierdurch wird die Entstehung einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung („hypoglycemia unawareness“) begünstigt, welche das Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien erhöht (21-23). Bei experimentell induzierten Hypoglykämien kam es sowohl bei Typ 1 als auch bei Typ 2 Diabetikern zu EKG-Veränderungen, welche auf der Grundlage vorbestehender Erkrankungen (z. B. kardiale autonome Neuropathie) das Potenzial haben, schwere Komplikationen auszulösen (24;25).

Symptomatische und asymptomatische Hypoglykämien werden im IQWiG-Bericht unterbewertet

Das Vorgehen des IQWiG, asymptomatische, ausschließlich biochemisch definierte Hypoglykämien und symptomatische Hypoglykämien ohne Bestätigung durch eine Fremdmessung von der Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle auszuschließen, ist problematisch. Denn diese Hypoglykämien treten in der klinischen Praxis relativ häufig auf und sind im Hinblick auf ihre pathophysiologische Bedeutung für das Risiko schwerer Hypoglykämien oder kardialer Ereignisse und der mit ihnen potenziell verbundenen Fremd- oder Eigengefährdung (z.B. im Arbeitsleben oder im Straßenverkehr) für die Nutzenbewertung relevant.

Ohne die Möglichkeit einer Blutzuckerselbstkontrolle haben Typ 2 Diabetiker mit einer oralen Diabetesmedikation keine Möglichkeit asymptomatische Hypoglykämien zu entdecken oder symptomatische Hypoglykämien eindeutig zu verifizieren. Indem das IQWiG aus methodischen Gründen diese vom klinischen Verlauf her leichten Hypoglykämien von der Auswertung ausschließt, wird ein für die Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle wesentlicher Aspekt nicht berücksichtigt. Die Tatsache, dass die Erfassung von asymptomatischen und symptomatischen Hypoglykämien methodisch schwierig ist, bedeutet jedoch nicht, dass kein Zusatznutzen der Blutzuckerselbstkontrolle im Hinblick auf die Erkennung symptomatischer wie auch asymptomatischer Hypoglykämien existiert.

Problematische Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle im Hinblick auf schwere Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien (Kriterium: Unfähigkeit zur Selbstbehandlung und/oder medizinische Fremdhilfe) treten bei Typ 2 Diabetikern seltener auf, als leichte symptomatische Hypoglykämien. Lediglich bei drei der für die Nutzenbewertung vom IQWiG ausgewählten Studien (ASIA, DiGEM, DINAMIC) ist auch die Inzidenz schwerer Hypoglykämien erfasst worden.

Insgesamt trat nur in der DiGEM Studie ein Fall einer sehr schweren Hypoglykämie (Kriterium: Notwendigkeit der Fremdhilfe) auf. Der IQWiG-Bericht schließt aus der Tatsache der sehr niedrigen Inzidenz schwerer Hypoglykämien (0,11 schwere Hypoglykämien mit Fremdhilfe pro 100 Patientenjahre), dass hieraus kein Nutzen der Blutzuckerselbstkontrolle im Hinblick auf die Inzidenz schwerer Hypoglykämien abgeleitet werden kann.

Diese Schlussfolgerung ist jedoch zweifelhaft und problematisch, da der potentielle Nutzen der Blutzuckerselbstmessung im Hinblick auf die Inzidenz schwerer Hypoglykämien aufgrund der in den IQWiG-Bericht aufgeführten Studien nicht zuverlässig beurteilbar ist. Alle Studien, die für die

Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle herangezogen wurden, waren von ihrer statistischen Power auf die Absicherung eines Effektes der Blutzuckerselbstmessung auf die glykämische Kontrolle ausgerichtet und nicht darauf, deren Effekt auf die Inzidenz schwerer Hypoglykämien als Hauptoutcomevariable zu untersuchen. Die drei Studien, in denen die Inzidenz schwerer Hypoglykämien erhoben wurde, überblicken insgesamt nur 849 Patientenjahre. Dieser Beobachtungszeitraum ist viel zu kurz, um eine zuverlässige Nutzenbeurteilung der Blutzuckerselbstkontrolle im Hinblick auf schwere Hypoglykämien vornehmen zu können. Für die Beurteilung der Blutzuckerselbstkontrolle im Hinblick auf schwere Hypoglykämien sind größere Stichproben mit längeren Beobachtungszeiträumen notwendig, als in den im IQWiG-Bericht ausgewerteten Studien.

- Die schon erwähnte UKPDS mit einem Beobachtungszeitraum von mehr als 40.000 Patientenjahren zeigt eine deutlich höhere Gefährdung der Patienten durch schwere Hypoglykämien (siehe Tabelle 5) (19;20). Zwischen 0,6% und 1,4% aller Patienten mit einer oralen Diabetesmedikation waren pro Jahr von mindestens einer schweren Hypoglykämie betroffen, deren Behandlung Fremdhilfe erforderte. Rechnet man diese Zahlen auf Deutschland hoch, so würde bei geschätzten insgesamt 3,5 Millionen Typ 2 Diabetikern mit einer oralen Diabetesmedikation zwischen 21.000 und 49.000 Menschen pro Jahr eine schwere Hypoglykämie erleiden. Berücksichtigt man nur die 1,5 Millionen Typ 2 Diabetikern mit einer insulinotropen oralen Diabetesmedikation, so betrifft dies immer noch zwischen 9.000 und 21.000 Menschen pro Jahr.

Tabelle 5: Anteil Patienten der UKPDS Studie, welche pro Jahr von mindestens einer schweren Hypoglykämie, deren Behandlung Fremdhilfe erforderte, betroffen waren (Intention-to-Treat Auswertung) (19;20).

Behandlung	Hauptstudie N=3687	Metforminstudie N=1704
Konventionelle Therapie (Diät)	0,7%	0,7%
Metformin	---	0,6%
Sulfonylharnstoff (Chlorpropramide)	1,0%	1,2%
Sulfonylharnstoff (Glibenclamide)	1,4%	1,0%
Insulin-Monotherapie	1,8%	2,0%

Studien aus dem deutschsprachigen Raum, welche die Häufigkeit von hospitalisierungsbedürftigen Hypoglykämien in einer Region analysierten, überblicken ebenfalls

deutlich mehr Patientenjahre als die für den IQWiG-Bericht verwendeten Studien. Die Tabelle 6 gibt einen Überblick über die ermittelten Prävalenzen hospitalisierungsbedürftiger Hypoglykämien. Im deutschsprachigen Raum ergibt sich eine Spanne von 0,22 bis 0,68 Ereignissen pro 100 Patientenjahre.

Tabelle 6: Hypoglykämiehäufigkeit bei mit oralen Antidiabetika (Glibanclamid) behandelten Typ 2 Diabetikern

Studie	Patientenjahre	Sehr schwere Hypoglykämie (medizinische Fremdhilfe)
Berger 1999	108 000	0,22
Holstein 2003 (26)	36 000	0,40
Bachmann 1995 (27)	24 000	0,68

Hypoglykämiegefährdung in den randomisierten Studien ADVANCE, ACCORD und VADT auch für nichtinsulinpflichtige Typ 2 Diabetiker

Die Hypoglykämiegefährdung von Typ 2 Diabetikern rückte in letzter Zeit vor allem aufgrund der Ergebnisse der drei großen, prospektiv angelegten, randomisierten Therapiestudien ADVANCE (2), ACCORD (28) und VADT (29), welche insgesamt einen Beobachtungszeitraum von mehr als 100.000 Patientenjahren beinhalten, in den Blickpunkt. Es zeigte sich bei Typ 2 Diabetikern eine überraschend hohe Inzidenz schwerer Hypoglykämien (definiert als Ereignisse, welche medizinische Fremdhilfe erforderten). In alle drei Studien wurde ein großer Anteil von Typ 2 Diabetikern mit oralen Antidiabetika eingeschlossen. Leider liegen noch keine Subanalysen zur Hypoglykämieninzidenz von Patienten vor, welche während der Studie ausschließlich mit oralen Antidiabetika behandelt wurden.

- In der VADT Studie traten in der intensiv behandelten Patientengruppe 12 schwere Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre auf (definiert als Ereignisse mit starker Bewusstseinsstrübung oder Bewusstlosigkeit), in der Kontrollbedingung mit einer Standardtherapie 4 schwere Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (29).
- In der ADVANCE Studie wurden 0,7 bzw. 0,4 schwere Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (Kriterium Fremdhilfe) beobachtet (2).
- In der ACCORD Studie betrug die Inzidenz schwerer Hypoglykämien (Ereignisse, die eine medizinische Behandlung erforderten) 3,14 bzw. 1,03 pro 100 Patientenjahre in den

Patientengruppen mit intensiver bzw. weniger intensivierten Diabetesbehandlung (28). In der zur Baseline mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten traten im Studienverlauf in der intensivierten Therapie 2,09 schwere Hypoglykämien (mit medizinischer Fremdhilfe) auf, in der Standardtherapie 0,39 Ereignisse pro 100 Patientenjahre (30).

Zusammenfassend zeigen Therapiestudien mit einer ausreichend großen Patientenzahl und Studiendauer, die zur Abschätzung des Risikos schwerer Hypoglykämien notwendig sind, übereinstimmend eine doch recht hohe Prävalenz schwerer Hypoglykämien auch bei Typ 2 Diabetikern. Angesichts dieser wissenschaftlichen Evidenz zur Prävalenz schwerer Hypoglykämien erscheint die Schlussfolgerung im IQWiG-Bericht, dass *„sich kein Vorteil für eine der Behandlungsoptionen bez. des Risikos für schwere Hypoglykämien“* (S.38) zeigte, problematisch. Ein solcher Nachweis ist aufgrund des jeweiligen Studiendesigns und der Stichprobenzusammensetzung der für die Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle herangezogenen Studien nicht möglich. Aber auch wenn der Nachweis eines Zusatznutzens der Blutzuckerselbstkontrolle mit Hilfe der für den IQWiG-Bericht ausgewerteten Studien nicht möglich ist, so muss doch der Tatsache Rechnung getragen werden, dass aus einem Wegfall der Blutzuckerselbstkontrolle für diese Patientengruppe ein potentieller Schaden entstehen könnte. Denn haben Patienten ohne Blutzuckerselbstkontrolle keine Möglichkeit das Auftreten leichter symptomatischer Hypoglykämien - welche immer schweren Hypoglykämie vorausgehen - zu verifizieren und so rechtzeitig zu behandeln, so ist nicht auszuschließen, dass es zu einer substantieller Zunahme schwerer Hypoglykämien kommt.

Auch bei Typ 2 Diabetikern gibt es Risikogruppen für schwere Hypoglykämien

Ähnlich wie bei Typ 1 Diabetikern zeigt sich, dass auch bei Typ 2 Diabetikern das Hypoglykämierisiko nicht gleichverteilt ist, sondern bei bestimmten Subgruppen von Patienten deutlich erhöht ist. Eine post hoc Analyse von Daten der ACCORD Studie zeigt die folgenden relevanten Risikofaktoren für das Auftreten schwerer Hypoglykämien bei Typ 2 Diabetikern (30):

- Weibliches Geschlecht (OR 1,21; 95% CI: 1,02 – 1,43)
- Neuropathie (OR 1,19; 95% CI: 1,02 – 1,38)
- Lange Diabetesdauer (mehr als 15 Jahre) (OR 1,7; 95% CI: 1,09 – 1,73)
- Höheres Lebensalter (pro Lebensjahr) (OR 1,03; 95% CI: 1,02 – 1,05)
- Geringeres Körpergewicht (BMI < 25 kg/m²) (OR 1,52; 95% CI: 1,17 – 2,0)
- Erhöhtes Kreatinin (>1,2 mg/dl) (OR 1,21; 95% CI: 1,02 – 1,43)

Typ 2 Diabetes Patienten mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko sind somit eher älter, weisen eine längere Diabetesdauer auf, haben mehr Komplikationen (Neuropathie und Nephropathie) und sind eher normalgewichtig.

Hingegen sind die in dem IQWiG-Bericht eingeschlossenen Studienpatienten in den drei Studien mit Angaben zur Inzidenz schwerer Hypoglykämien mit einem Durchschnittsalter von im Mittel 60,7 Jahren, einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 4,6 Jahren sowie einem mittleren BMI von 30,5 kg/m² eher jung, relativ kurz an Diabetes erkrankt und deutlich übergewichtig.

Es ist somit eher unwahrscheinlich, dass in diesen Studien eine größere Zahl von Hochrisikopatienten für schwere Hypoglykämien eingeschlossen war. Es ist deshalb als eher problematisch zu bewerten, wenn aus der fehlenden Evidenz eines Zusatznutzens der Blutzuckerselbstkontrolle für die Gruppe der untersuchten Typ 2 Diabetiker geschlossen würde, dass für die Subgruppe der Typ 2 Diabetespatienten mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko durch den Wegfall der Blutzuckerselbstkontrolle eine Schädigung ausgeschlossen werden kann. Ein solcher Nachweis ist aufgrund der Stichprobenzusammensetzung der für die Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle herangezogenen Studie nicht möglich.

Hypoglykämierisiko bei älteren, multimorbiden Typ 2 Diabetespatienten

Ein erhöhtes Hypoglykämierisiko besteht bei oralen Antidiabetika, welche die Insulinfreisetzung (Sulfonylharnstoffe, Glinide) oder die Insulinsensitivität (Glitazone) erhöhen und zudem bei einer versehentlichen oder absichtlichen Überdosierung der oralen Medikation, insbesondere auch von Sulfonylharnstoffen (31;32). Betroffen sind meistens ältere Menschen und Patienten mit einer eingeschränkter Nierenfunktion, einer Lebererkrankung oder einer systemischen Erkrankung (33-35). Des Weiteren sind schwere, länger anhaltende Hypoglykämien als Nebenwirkung einer Behandlung mit verschiedenen Antibiotika beschrieben (36-38) oder als Nebenwirkung verschiedener anderer Medikamente außer OADs (39;40). Gerade bei älteren Patienten, welche häufig weitere systemische Erkrankungen aufweisen, können schwere Hypoglykämien länger andauern und zu schweren Komplikationen führen.

In verschiedenen bevölkerungsbasierten Studien wurde die Inzidenz und Prävalenz von schweren Hypoglykämien (Notwendigkeit medizinischer Fremdhilfe bzw. Notaufnahme) anhand von Krankenhaus-, Krankenkassen- und Registerdaten ausgewertet.

- In der Rotterdam Elderly Study zeigte sich eine Diabetesbehandlungsprävalenz von 9,8%. 83% der Diabetespatienten (älter als 55 Jahre) wurden nur mit OAD behandelt, 4% mit OAD und

Insulin und 13% nur mit Insulin. Es ergab sich eine Inzidenz für schwere Hypoglykämien (schwere Hypoglykämie mit stationärer Behandlung oder biochemische Hypoglykämie mit einem durch eine Fremdmessung des behandelnden Arztes bestätigten Blutzuckerwert < 3,5 mmol/l bzw. 63 mg/dl) von 17,7 pro 1000 Patientenjahren (OAD 9,9; OAD und Insulin 39,1; nur Insulin 39,0) (41).

- In einer Auswertung deutscher Krankenhausdaten (Notaufnahme/Notfallstation des Klinikums Lippe-Detmold) betrug die Inzidenz schwerer Hypoglykämien für alle Typ 2 Diabetespatienten 0,4 Episoden pro 100 Patienten-Jahre (42). In dieser prospektiven populationsbezogenen Studie fanden sich über 4 Jahre bei 6631 Patienten in den Notaufnahmen der Region Detmold 264 spontane biochemisch verifizierte Hypoglykämien (Blutglukose: 33 ± 17 mg/dl). Betroffen waren 56% Typ 2 Diabetiker, von denen die Hälfte mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepid) therapiert wurde. Wichtige Faktoren für eine Unterzuckerung waren hohes Alter, Multimorbidität, Niereninsuffizienz und Polypharmazie.
- Im Rambam Medical Center, Haifa, Israel, wurden von 1986 bis 1992 102 Diabetespatienten wegen einer schweren Hypoglykämie behandelt. Davon waren 92 (90,2%) Typ 2 Diabetiker und mehr als die Hälfte behandelte ihren Diabetes mit Sulfonylharnstoffen (Glyburide). Bei 40 Patienten dauerte die Hypoglykämie zwischen 12 und 72 Stunden an und 5 Patienten verstarben (33).
- Im S.Biagio Hospital in Marsala, Italien, wurden von 2001 bis 2008 5377 Diabetespatienten behandelt, von denen 591 (11%) älter als 80 Jahre alt waren (Alter 84,7 J., HbA1c 5,9%, Diabetesdauer 15,7 J.). 87 der 99 Patienten mit einer schweren Hypoglykämie behandelten ihren Diabetes mit OAD davon 76 mit Sulfonylharnstoffen. Bei den über 80-Jährigen war die schwere Hypoglykämie mit 16,7% der Fälle der zweithäufigste Einweisungsgrund nach der Dekompensation des Diabetes (39%) und vor chronischen Diabeteskomplikationen (16,6%), interkurrenten Erkrankungen (14,2%) und kardiovaskulären Ereignissen (13,5%) (34).

Diese Daten zeigen eindrücklich, dass bei den Patienten, die jetzt von der Blutzuckerselbstkontrolle ausgeschlossen werden sollen, das Gefahrenpotential für schwere, für den Patienten lebensbedrohliche und für unser Gesundheitssystem teuren Hypoglykämien groß ist.

Erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund von Hypoglykämien

Unabhängig von einer direkten hypoglykämie-induzierten Mortalität zeigt eine Subanalyse der ACCORD Studie zudem, dass das Auftreten von schweren Hypoglykämien generell mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (43). In der ACCORD Studie kam es in beiden Therapiearmen zu insgesamt 461 Todesfällen. Bei Patienten ohne schwere Hypoglykämie (Fremdhilfe durch Dritte

oder medizinische Fremdhilfe) betrug die Mortalitätsrate 4,1%, während diese bei Patienten mit schweren Hypoglykämien mit 6,9% um 2,8 Prozentpunkte höher lag. Berücksichtigt man nur sehr schwere Hypoglykämien (Kriterium: medizinische Fremdhilfe) so erhöhte sich das Mortalitätsrisiko von 4,21% auf 7,25%. Die Erhöhung des Mortalitätsrisiko war sowohl für intensiviert behandelte Patienten (HbA1c Zielwert < 6,0%), als auch für Patienten mit einer Standardbehandlung (HbA1c Zielwert 7,0% - 7,9%) feststellbar.

Wertet man das Mortalitätsrisiko im Zusammenhang mit Hypoglykämien nochmals getrennt für die beiden Therapiearme (Intensivierte Therapie vs. Standardtherapie) aus, so zeigt sich, dass die jährliche Mortalitätsrate in der intensivierten Therapieform von 1,2% auf 2,8% anstieg, wenn schwere Hypoglykämien auftraten. In der Standardtherapie war der entsprechende Anstieg von 1,0% bei Patienten ohne Hypoglykämien auf 3,7% bei Patienten mit schweren Hypoglykämien sogar noch deutlicher ausgeprägt. Adjustiert man das Mortalitätsrisiko, welches auf das Auftreten schwerer Hypoglykämien zurückführbar ist, für andere Risikofaktoren wie Alter, Rauchen, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, EKG-Veränderungen, Albumin und Kreatinin-Ratio etc., so erhöht sich das Mortalitätsrisiko in der intensivierten Therapie um 41% (OR 1,41; 95% CI: 1,03 – 1,93) und in der Standardtherapie um mehr als das Zweifache (OR 2,30; 95% CI: 1,46 – 3,65). Bezieht man nur die sehr schweren Hypoglykämien mit medizinischer Fremdhilfe ein, so steigt das adjustierte Mortalitätsrisiko für die intensivierte Therapie um 28% (OR 1,28; 95% CI: 0,88 – 1,85), für die Standardtherapie auf fast das Dreifache (OR 2,87; 95% CI: 1,73 – 4,76) (43).

Für die klinische Praxis interessant ist der Befund, dass eine hypoglykämieassoziierte Mortalität nicht nur bei Diabetespatienten unter einer intensivierten Diabetestherapie (mit einem Ziel HbA1c < 6%) auftritt, sondern auch bei Teilnehmer der Standardbehandlung (Ziel HbA1c 7,0% - 7,9%). In der VADT Studie wurde ebenfalls der Effekt einer intensivierten Diabetestherapie bei Typ 2 Diabetikern auf das Auftreten makrovaskulärer Endpunkte oder Tod untersucht. Auch hier zeigte sich, dass schwere Hypoglykämien das Mortalitätsrisiko um das 4-fache erhöhen (44). Die Mechanismen, welche für die erhöhte Mortalität bei Typ 2 Diabetikern mit schweren Hypoglykämien verantwortlich sind, sind noch nicht vollständig geklärt. Als ursächliche Faktoren werden durch Hypoglykämien ausgelöst catecholamininduzierte kardiovaskuläre Effekte, Arrhythmien und andere EKG-Veränderungen diskutiert.

Hypoglykämie und Demenz

Eine kürzlich veröffentlichte US-amerikanische Studie untersuchte den Zusammenhang schwerer Hypoglykämien und Demenzerkrankungen (45). In dieser longitudinalen Kohortenstudie wurden Daten von mehr als 16.000 Diabetespatienten ausgewertet. Über einen Zeitraum von 22 Jahren

erlitten 8,8% aller Typ 2 Diabetespatienten mindestens eine schwere Hypoglykämie (Kriterium: Notarzteinsatz oder Klinikeinweisung). Bei 11% aller Typ 2 Diabetiker trat eine Demenzerkrankung auf. Die Auswertung zur Entwicklung von Demenzerkrankungen umfasste mehr als 63.000 Patientenjahre.

Typ 2 Diabetespatienten mit schweren hypoglykämischen Ereignissen in der Vergangenheit hatten ein 2,39-fach höheres Risiko eine Demenz zu entwickeln (adjustiert für Alter, BMI, Geschlecht, Bildung, Ethnik, und Diabetesdauer). In einem weiteren Model, welches zusätzlich Komorbiditäten, die Art der Diabetesbehandlung und den durchschnittlichen 7-Jahres HbA1c berücksichtigten, ergab sich immer noch ein um 44% erhöhtes Risiko für alle Typ 2 Diabetespatienten mit schweren Hypoglykämien. Zudem zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Hypoglykämiehäufigkeit und dem Demenzrisiko. Bei Patienten mit nur einer schweren Hypoglykämie war das Risiko um 26% erhöht (OR 1,26; 95% CI: 1,10 – 1,49), bei zwei schweren Hypoglykämien um 80% (OR 1,80; 95% CI: 1,37 – 2,36). Traten drei und mehr schwere Unterzuckerungen auf, so verdoppelte sich das Risiko nahezu (OR 1,94; 95% CI: 1,42 – 2,64).

Diese Daten zum Zusammenhang zwischen schweren Hypoglykämien und Mortalität bzw. Demenz legen eine Neubewertung der Gefährdung von Typ 2 Diabetikern infolge schwerer Hypoglykämien nahe, welche auch in der Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle im Hinblick auf die Prävention schwerer Hypoglykämien Berücksichtigung finden sollte.

Zusammenfassende Bewertung der Blutzuckerselbstkontrolle im Hinblick auf Hypoglykämien

Die im IQWiG-Bericht vorgenommene Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle im Hinblick auf Hypoglykämien wird der klinischen Problematik von Hypoglykämien bei Typ 2 Diabetikern nicht gerecht. Ursächlich für die unzureichende Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle im Hinblick von Hypoglykämien sind folgende Gründe:

- Asymptomatische und symptomatische Hypoglykämien kommen in der klinischen Praxis relativ häufig vor und sind im Hinblick auf ihre pathophysiologische Bedeutung für das Risiko schwerer Hypoglykämien oder kardialer Ereignisse sowie der mit ihnen potenziell verbundenen Fremd- oder Eigengefährdung (z. B. im Berufsleben oder im Straßenverkehr) für die Nutzenbewertung relevant. Ohne die Möglichkeit einer Blutzuckerselbstkontrolle haben Typ 2 Diabetiker mit einer oralen Diabetesmedikation keine Möglichkeit asymptotische Hypoglykämien zu entdecken oder symptomatische Hypoglykämien eindeutig zu verifizieren. Indem das IQWiG aus

methodischen Gründen diese vom klinischen Verlauf her leichten Hypoglykämien von der Auswertung ausschließt, wird ein für die Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle wesentlicher Aspekt nicht berücksichtigt.

- Eine Beurteilung des Zusatznutzens der Blutzuckerselbstkontrolle im Hinblick auf die Prävention schwerer Hypoglykämien ist aufgrund der für den IQWiG-Bericht ausgewerteten Studien nicht möglich, da diese eine zu geringe statistische Power und zu kurze Beobachtungszeiträume haben. Angesichts der bedeutsamen Prävalenz schwerer Hypoglykämien auch bei nichtinsulinpflichtigen Typ 2 Diabetikern ist es jedoch sehr problematisch, aus der Tatsache, dass der Nachweis eines Zusatznutzens der Blutzuckerselbstkontrolle mit Hilfe der für den IQWiG-Bericht ausgewerteten Studien strukturell nicht möglich ist, den Umkehrschluss zu ziehen, dass aus einem Wegfall der Blutzuckerselbstkontrolle für diese Patientengruppe kein Schaden entstehen würde.
- Die Stichprobenszusammensetzung der im IQWiG-Bericht aufgeführten Studien repräsentiert eher eine Gruppe von Typ 2 Diabetikern mit relativ geringem Hypoglykämierisiko. Daher können aufgrund dieser Daten keine Rückschlüsse auf die Relevanz der Blutzuckerselbstkontrolle für Typ 2 Diabetiker mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko, die nicht mit Insulin behandelt werden, gezogen werden.
- Keinesfalls darf aus der Nichtbelegbarkeit eines positiven Zusatznutzens der Blutzuckerselbstkontrolle darauf geschlossen werden, dass durch einen Wegfall der Blutzuckerselbstkontrolle eine mögliche Schädigung von Typ 2 Diabetespatienten aufgrund von Hypoglykämien (infolge einer Selbst- oder Fremdgefährdung im Straßenverkehr oder eines erhöhten Mortalitäts- und Demenzrisikos bei bestimmten Patientensubgruppen) ausgeschlossen werden kann.
- Eine abschließende negative Nutzenbewertung der Blutzuckerselbstkontrolle im Hinblick auf Hypoglykämien kann daher auf der Grundlage der im IQWiG-Bericht verwendeten Studien nicht vorgenommen werden.

4. Interkurrente Erkrankungen

Interkurrente Erkrankungen können auch bei nicht mit Insulin behandelten Typ 2 Diabetikern gravierende hypo- oder hyperglykämische Stoffwechsellstörungen auslösen. Bei einem möglichen Verordnungsaustritt der Blutzuckerselbstkontrolle bei Typ 2-Diabetikern, die nicht mit Insulin behandelt werden, würde man dieser Patientengruppe in Erkrankungssituationen die

Möglichkeit zur Kontrolle des Blutzuckers und zur Vermeidung von Stoffwechselentgleisungen nehmen.

Hyperglykämische Stoffwechselentgleisungen

Auslöser für hyperglykämische Entgleisungen können beispielsweise fieberhafte Infekte, eine Therapie mit Kortikosteroiden, Schilddrüsenerkrankungen oder Operationen sein. Viele Erkrankungen, insbesondere solche, die mit Fieber einhergehen (z.B. grippale Infekte) oder die für den Organismus eine Stress-Situation darstellen (z.B. Entzündungen, Verletzungen), können zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels führen. Ursächlich hierfür sind erhöhte Spiegel von Stresshormonen, welche die Glukoneogenese und Insulinresistenz fördern. Ebenso können allergische Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen, zu deren Behandlung entzündungshemmende Medikamente (z.B. Kortisonpräparate) eingesetzt werden, den Blutzucker akut entgleisen lassen.

Hypoglykämische Stoffwechselentgleisungen

Erkrankungen, welche mit Erbrechen und Durchfällen einhergehen (z.B. Magen-Darm-Infekte), können das Risiko für Unterzuckerungen erhöhen. Dies gilt insbesondere, wenn die Patienten mit insulinotropen Substanzen behandelt werden. Infolge von Erbrechen, Durchfall oder Störung der Magen-Darm-Motorik kann die aufgenommene Nahrung nicht mehr oder nicht mehr schnell genug resorbiert werden, so dass es zu einer Hypoglykämie kommen kann.

Ketoazidotische Entgleisungen

Interkurrente Erkrankungen können im Extremfall zu einer diabetischen Ketoazidose oder bei nicht insulinbehandelten Typ 2 Diabetikern zu einer hyperosmolaren nicht-ketotischen Entgleisung führen. Obwohl solche Komplikationen bei Typ 2 Diabetikern eher selten auftreten, sind diese Akutkomplikationen potentiell lebensbedrohlich. Besonders im höheren Lebensalter oder bei bestehender Multimorbidität geht ein diabetisches Koma mit einem hohen Mortalitätsrisiko einher (46). In der Praxis kann es dem Betroffenen oder seinen Angehörigen schwer fallen, die Symptome, welche durch eine interkurrente Erkrankung (z.B. hohes Fieber) verursacht werden, von den Anzeichen einer Stoffwechselentgleisung zu unterscheiden. Im Akutfall kann daher nur eine Blutzuckertestung Aufschluss darüber geben, inwieweit die reale Gefahr einer hypo- oder hyperglykämische Stoffwechselentgleisung besteht. Gerade im Zusammenhang mit interkurrenten Erkrankungen, welche mit einem erhöhten Risiko einer

hyperglykämischen Entgleisung einhergehen, besteht die Gefahr, dass durch den Wegfall der Möglichkeit zur Blutzuckerselbstkontrolle eine akute Notfallsituation entsteht. Damit könnte möglicherweise die Inzidenz des diabetischen Komas, welche nicht zuletzt mit der Einführung der Blutzuckerselbstkontrolle deutlich rückläufig war (47), wieder deutlich ansteigen.

Internationale Leitlinien fordern Blutzuckerselbstkontrolle bei interkurrenten Erkrankungen

Beim Auftreten von interkurrenten Erkrankungen wird in aktuellen Diabetesleitlinien (ADA, IDF, NICE) eine häufigere Blutzuckermessung empfohlen, um Stoffwechselentgleisungen rechtzeitig zu erkennen und somit gefährliche Akutkomplikationen zu vermeiden. Ohne eine Blutzuckermessung haben Typ 2 Diabetiker ohne Insulin oder deren Angehörige keine Möglichkeit, eine hypo- oder hyperglykämische Stoffwechselentgleisung selbst zu erkennen und rechtzeitig ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

5. Bedeutung der Blutzuckerselbstkontrolle für die Teilnahme am Straßenverkehr

Für die Beurteilung des Patientennutzens ist die Berücksichtigung der Lebensqualität zentral. Ebenso ist gem. § 2a SGB V chronisch Kranken eine soziale Teilhabe individualisiert zu ermöglichen. Die Teilnahme am Straßenverkehr und das Führen von Kraftfahrzeugen zu privaten oder beruflichen Zwecken ist vielfach eine wesentliche Voraussetzung für diese soziale Teilhabe. Hierfür ist eine ausreichende Fahrtauglichkeit notwendig.

Blutzuckerselbstkontrolle zur Überprüfung der Fahrtauglichkeit

Den rechtlichen Rahmen für die Fahrtauglichkeit bilden das Straßenverkehrsgesetz (StVG) und die Fahrerlaubnis-Verordnung (FeV), welche die wesentliche Grundlage für das deutsche Fahrerlaubnisrecht darstellen. Nach § 2 Absatz 4 StVG ist zum Führen von Kraftfahrzeugen geeignet, wer die dafür notwendigen körperlichen und geistigen Anforderungen erfüllt. § 2 Absatz 1 FeV konkretisiert:

„Wer sich infolge körperlicher oder geistiger Beeinträchtigungen nicht sicher im Verkehr bewegen kann, darf am Verkehr nur teilnehmen, wenn Vorsorge getroffen ist, dass er andere nicht gefährdet. Die Pflicht zur Vorsorge ... obliegt dem Verkehrsteilnehmer selbst.“

Für Diabetespatienten bedeutet dies, dass sie sicherstellen müssen, dass keine Einschränkung der Fahrtauglichkeit aufgrund einer nicht ausgeglichenen Stoffwechsellage oder aufgrund einer Hypoglykämie- bzw. einer Hypoglykämiegefahr besteht. Vor jedem Fahrtantritt ist daher sicherzustellen, dass eine Fahrtauglichkeit besteht.

Unter den folgenden Umständen sollte eine Überprüfung der Fahrtauglichkeit öfter durch eine Blutzuckermessung erfolgen:

- bei einer Therapieneueinstellung bzw. -umstellung
- während der Neueinstellung nach einer Stoffwechselentgleisung;
- bei ausgeprägten Stoffwechselschwankungen
- bei einer bestehenden Hypoglykämiegefährdung.

Besondere Bedingungen für Diabetiker, die als LKW-Fahrer oder Busfahrer tätig sind

Für Diabetiker, die als LKW-Fahrer oder Busfahrer arbeiten (Führerscheinklassen C und D, Fahrerlaubnis zur Fahrgastbeförderung (FzF)) besteht auch bei ausgeglichener Stoffwechsellage unter Diät oder oralen Antidiabetika die Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen nur bei einer guten Stoffwechselführung ohne Unterzuckerung über drei Monate, was für diesen Zeitraum regelmäßige Blutzuckermessungen erfordert. In dem Anhang zur FeV werden folgende Anforderungen formuliert:

- In den letzten 12 Monaten darf keine schwere Unterzuckerung aufgetreten sein
- es besteht keine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung
- der Fahrzeugführer muss eine angemessene Überwachung der Krankheit durch regelmäßige Blutzuckertests nachweisen, die mindestens zweimal täglich sowie zu den für das Führen eines Fahrzeuges relevanten Zeiten vorgenommen werden
- der Fahrer muss zeigen, dass er die mit Hypoglykämien verbundenen Risiken versteht
- es dürfen keine anderen Komplikationen der Zuckerkrankheit vorliegen, die das Führen von Fahrzeugen ausschließen.

Finanzielle Belastung durch Wegfall der Erstattungsfähigkeit der Blutzuckerselbstkontrolle

Ein Verordnungsausschluss der Blutzuckerselbstkontrolle würde für Patientengruppen, welche ein Kraftfahrzeug aus privaten oder beruflichen Gründen führen und auf welche die oben

genannten Kriterien zutreffen, eine deutliche finanzielle Mehrbelastung nach sich ziehen. Falls diese Personen sich die private Bezahlung der Teststreifen nicht leisten können, so müssten sie entweder auf das Führen eines Kraftfahrzeuges verzichten oder die haftungsrechtlichen Risiken, falls es im Zusammenhang mit einer diabetischen Stoffwechsellage zu einem Unfall kommen sollte, tragen.

Eine generelle Nichterstattung der Blutzuckerselbstkontrolle könnte somit letztendlich zu einer verminderten sozialen Teilhabe durch den Verzicht auf das Führen eines Kraftfahrzeuges führen oder das Risiko einer Eigen- oder Fremdgefährdung dieser Patienten steigern, wenn die Patienten ihre Fahrtauglichkeit aufgrund fehlender finanzieller Möglichkeiten nicht mehr mit einem Blutzuckertest überprüfen können.

6. Patientenrelevante Aspekte

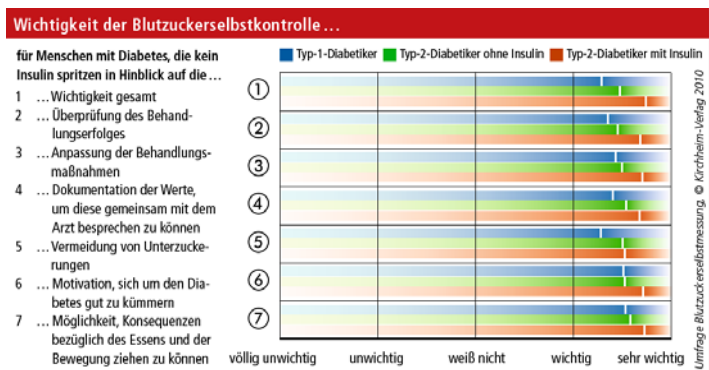
Bei der Therapie des Typ 2 Diabetes kommt dem Patienten die entscheidende Rolle zu, da dieser die wesentlichen Therapiemaßnahmen in seinem persönlichen Alltag dauerhaft und selbstverantwortlich umsetzen muss. Der Erfolg der Therapie und damit die Prognose des Patienten hängen wesentlich davon ab, inwieweit 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 (Selbstmanagement oder Empowerment). Die einseitige Bewertung der Sinnhaftigkeit der Blutzuckerselbstkontrolle in Hinblick auf die in dem Bericht erwähnten Zielgrößen 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. Die Blutzuckerselbstkontrolle stellt auch für nichtinsulinpflichtige Typ 2 Diabetiker im Rahmen der Therapie eine wichtige Voraussetzung dar, die primär nicht spürbaren erhöhten Blutzuckerwerte über eine Messung rückgemeldet zu bekommen und somit eine Behandlungsmotivation zu entwickeln.

In den vom IQWiG ausgewählten Studien ergaben sich kaum verwertbare Aussagen der Auswirkung der Blutzuckerselbstkontrolle auf die Therapiemotivation, Lebensqualität oder Therapiezufriedenheit von Patienten. Die Folgerung, die Blutzuckerselbstkontrolle stelle für nicht

insulinpflichtige Typ 2 Diabetiker keinen Nutzen dar, ist falsch und als ein deutlicher Rückschritt in Hinblick auf eine moderne, zeitgemäße Diabetestherapie sowie einen selbstbestimmten Umgang des Patienten mit seiner Erkrankung zu werten. Die von der Gesundheitspolitik zu Recht geforderte aktive Einbindung des Menschen mit Diabetes in seine Therapie („der mündige Patient“) würde durch einen Verordnungsausschluss der Blutzuckerselbstmessung konterkariert.

Für Patienten stellt die Blutzuckerselbstkontrolle einen sehr wichtigen Bestandteil der eigenverantwortlichen Diabetesbehandlung dar

An einer aktuellen Umfrage zur Bedeutung der Blutzuckerselbstkontrolle, an der sich Anfang des Jahres insgesamt 1176 Leser des Diabetes Journals beteiligten, die zusammen über 22.500 Jahre Erfahrung des Lebens mit Diabetes aufwiesen, waren die Befragten überwiegend der Auffassung, dass die Blutzuckerselbstkontrolle ein ganz wichtiger Bestandteil der Diabetesbehandlung ist:



- zur Motivation,
- als Hilfe zur Lebensstiländerung,
- für das Gespräch mit dem Arzt, zur Therapieanpassung und -kontrolle
- zur eigenen Sicherheit.

Die Umfrage zeigte, dass aktuell fast alle insulinpflichtigen Diabetiker und immerhin 93% aller Typ 2 Diabetiker ohne Insulin mehr oder weniger häufig ihren Blutzucker testen.

Wichtigkeit der Blutzuckerselbstkontrolle ...					
für Menschen mit Diabetes, die kein Insulin spritzen?					
	sehr wichtig	wichtig	weiß nicht	unwichtig	völlig unwichtig
Typ-1-Diabetes	34 %	44 %	7 %	1 %	0 %
Typ-2-Diabetes mit Insulin	50 %	34 %	3 %	2 %	0,4 %
Typ-2-Diabetes ohne Insulin	72 %	21,6 %	0,6 %	0,6 %	0 %

Umfrage Blutzuckerselbstmessung, © Kirchheim-Verlag 2010

Zudem halten 78% aller Typ 1 Diabetiker, 84% aller insulinpflichtigen und 94% aller nichtinsulinpflichtigen Typ 2 Diabetiker die Blutzuckermessung für wichtig oder sehr wichtig. Eine eindeutige Einschätzung, die belegt, dass auch für nichtinsulinpflichtige Diabetiker die

Blutzuckermessung von den Betroffenen als ein bedeutsamer Bestandteil der Therapie angesehen wird.

7. Nationale und internationale Leitlinien zur Blutzuckerselbstkontrolle bei Typ 2 Diabetes

In allen nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung des Typ 2 Diabetes finden sich Empfehlungen zur Blutzuckerselbstkontrolle.

Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (2009) (48;49)

„Die kurzfristige Therapie-Überwachung (der antihyperglykämischen Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus erfolgt) durch Messung der Blutglukose, die in Abhängigkeit von den Therapiezielen, der aktuellen Stoffwechsellage, der aktuellen Therapie und weiteren individuellen, sozialen und organisatorischen Faktoren in Absprache mit dem behandelnden Arzt durchgeführt werden sollte. Prinzipiell sollten regelmäßig Blutglukosemessungen durch Selbstkontrolle vorgenommen werden, wenn sich aus den Ergebnissen kurz-, mittel- und langfristig therapeutische Konsequenzen ergeben. Die Häufigkeit der Blutzucker-Selbstkontrolle richtet sich nach dem individuellen Behandlungsplan, der u. a. das Therapieziel, die Qualität und Stabilität der Stoffwechseleinstellung und die Therapiestrategie berücksichtigt.“ (S.33)

International Diabetes Federation: Global Guideline for Type 2 diabetes (2005) (50)

„Self-monitoring should only be considered when the person with diabetes is prepared to learn the skill, record the findings, understand the data, and act appropriately on the data.“

„Self-monitoring of blood glucose is accepted as an integral part of self-management of people on insulin therapy. ... Priority lists may be needed to decide which individuals should be offered SMBG on an ongoing basis. These might include people recently diagnosed with diabetes, with more erratic lifestyles, people having problems of hypoglycaemia, and those particularly keen to tighten their blood glucose control.“ (p.33)

Recommendations:

- 1. Self-monitoring of blood glucose (SMBG) should be available for all newly diagnosed people with Type 2 diabetes, as an integral part of self-management education.*

2. SMBG (using meter and strips) on an ongoing basis should be available to those on insulin treatment.
3. SMBG should be considered on an ongoing basis for people using oral agents, but not insulin, where it is used:
 - to provide information on hypoglycaemia
 - to assess glucose excursions due to medications and lifestyle changes
 - to monitor changes during intercurrent illness.
4. SMBG should be considered on an intermittent basis for people not using insulin or oral agents, where it is used:
 - to assess glucose excursions due to lifestyle changes
 - to monitor changes during intercurrent illness.
5. Structured assessment of self-monitoring skills, the quality and use made of the results obtained, and of the equipment used, should be made annually."

IDF Clinical Guidelines Task Force in collaboration with the SMBG International Working Group: Self-Monitoring of Blood Glucose in Non-Insulin-Treated Type 2 Diabetes (2009) (51)

1. SMBG should be used only when individuals with diabetes (and/or their care-givers) and/or their healthcare providers have the knowledge, skills and willingness to incorporate SMBG monitoring and therapy adjustment into their diabetes care plan in order to attain agreed treatment goals.
2. SMBG should be considered at the time of diagnosis to enhance the understanding of diabetes as part of individuals' education and to facilitate timely treatment initiation and titration optimization.
3. SMBG should also be considered as part of ongoing diabetes self-management education to assist people with diabetes to better understand their disease and provide a means to actively and effectively participate in its control and treatment, modifying behavioural and pharmacological interventions as needed, in consultation with their healthcare provider.
4. SMBG protocols (intensity and frequency) should be individualized to address each individual's specific educational/behavioural/clinical requirements (to identify/ prevent/manage acute hyper- and hypoglycaemia) and provider requirements for data on glycaemic patterns and to monitor impact of therapeutic decision making.

5. *The purpose(s) of performing SMBG and using SMBG data should be agreed between the person with diabetes and the healthcare provider. These agreed-upon purposes/goals and actual review of SMBG data should be documented.*
6. *SMBG use requires an easy procedure for patients to regularly monitor the performance and accuracy of their glucose meter.*

Recommendations

- *For patients using less frequent insulin injections, noninsulin therapies, or medical nutrition therapy (MNT) and physical activity alone, SMBG may be useful as a guide to the success of therapy.*
- *To achieve postprandial glucose targets, postprandial SMBG may be appropriate.*
- *When prescribing SMBG, ensure that patients receive initial instruction in, and routine follow-up evaluation of, SMBG technique and their ability to use data to adjust therapy.*

Canadian Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada (2008) (52)

„Awareness of all measures of glycemia, including selfmonitoring of blood glucose (SMBG) results and A1C, provide the best information to assess glycemic control. Most people with diabetes can benefit from SMBG. Potential benefits, which may include improvement in A1C, avoidance and identification of hypoglycemia and increased lifestyle flexibility, are enhanced when individuals receive self-management education that enables them to adjust their dietary choices, physical activity and medication(s) in response to SMBG values. Effective education and implementation of strategies that employ patient empowerment and behaviour change theory may be most effective in supporting the incorporation of SMBG into the diabetes management routine.“ (p.32)

Recommendations:

- *For individuals treated with oral antihyperglycemic agents or lifestyle alone, the frequency of SMBG should be individualized depending on glycemic control and type of therapy and should include both pre- and postprandial measurements.*
- *In many situations, for all individuals with diabetes, more frequent testing should be undertaken to provide information needed to make behavioural or treatment adjustments required to achieve desired glycemic targets and avoid risk of hypoglycemia.*

National Collaborating Centre for Chronic Conditions: Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update) (2008).

„Self-monitoring is the only direct method by which a person with diabetes can be aware of their level of control of blood glucose. It has utility when used with therapies of erratic effect, those requiring considerable dose adjustment (notably insulin), and in those whose therapies put them at risk of hypoglycaemia. More controversial, except for people using insulin, is the use of self-monitoring to provide feedback on the impact of lifestyle measures on blood glucose control, and as part of the overall educational package designed to enhance self-care.” (p.47)

Recommendations:

1. *Offer self-monitoring of plasma glucose to a person newly diagnosed with Type 2 diabetes only as an integral part of his or her self-management education. Discuss its purpose and agree how it should be interpreted and acted upon.*
2. *Self-monitoring of plasma glucose should be available:*
 - *to those on insulin treatment*
 - *to those on oral glucose lowering medications to provide information on hypoglycaemia*
 - *to assess changes in glucose control resulting from medications and lifestyle changes*
 - *to monitor changes during intercurrent illness*
 - *to ensure safety during activities, including driving.*
3. *Assess at least annually and in a structured way:*
 - *self-monitoring skills*
 - *the quality and appropriate frequency of testing*
 - *the use made of the results obtained*
 - *the impact on quality of life*
 - *the continued benefit*
 - *the equipment used.*
4. *If self-monitoring is appropriate but blood glucose monitoring is unacceptable to the individual, discuss the use of urine glucose monitoring.”*

Empfehlung zum Verordnungsausschluss durch den G-BA steht konträr zu allen medizinischen Leitlinien zur Blutzuckerselbstkontrolle bei Typ 2 Diabetes

Übereinstimmend wird in allen nationalen wie internationalen Leitlinien zur Diabetesbehandlung die Blutzuckerselbstkontrolle als ein integraler Bestandteil der Therapie des Typ 2 Diabetes betrachtet. Ein möglicher Verordnungsausschluss der Blutzuckerselbstkontrolle für Typ 2 Diabetiker, die nicht Insulin spritzen, würde im Gegensatz zu den meisten medizinischen Leitlinien und den Empfehlungen führender Experten und Organisationen zu dieser Thematik stehen. Eine mögliche Erhöhung von gesundheitlichen Risiken für einen Teil der zahlenmäßig großen Gruppe von Typ 2 Diabetikern in Deutschland würde mit einer solchen Entscheidung billigend in Kauf genommen, falls Personen nicht in der Lage sein sollten, die notwendigen Blutzuckerteststreifen aus eigenen Mitteln zu finanzieren.

8. Fazit und Empfehlung

Die Verfasser dieser Stellungnahme sehen aufgrund der dargestellten Argumente einen dringenden Handlungsbedarf, die Beschlussvorlage des G-BA zu ändern und die Verordnungsfähigkeit der Blutzuckerselbstmessung auch für nicht mit Insulin behandelte Typ 2 Diabetiker zu erhalten.

Daraus ergeben sich Rechte und Pflichten für Patient und Arzt. Die daraus resultierenden juristischen und sozialmedizinischen Folgen sind kürzlich von Martin et al. dargelegt worden (53).

Voraussetzung für die Verordnung sollte eine Schulung des Patienten zum richtigen Umgang mit der Selbstkontrolle sein. Der Patient muss in der Lage sein, eine Blutzuckermessung sachgerecht durchzuführen, die Ergebnisse zu dokumentieren und die Fähigkeit besitzen, angemessen entsprechend den Ergebnissen der Messung, zu reagieren und das eigene Behandlungsverhalten anpassen. Die Ergebnisse der Blutzuckerselbstkontrolle (z. B. gemessene Blutzuckerwerte, Dokumentation besonderer Lebensumstände mit einem vermuteten Zusammenhang in Bezug auf erhöhte/erniedrigte Blutzuckerwerte, Therapiekonsequenzen, Schwierigkeiten) sollten regelmäßig mit dem Arzt besprochen werden. Eine regelmäßige Überprüfung der Selbstkontrollfähigkeiten des Patienten sollte erfolgen.

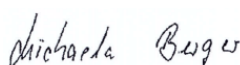
Für die Gruppe der Typ 2 Diabetiker, die nicht Insulin spritzen, sollte mindestens eine Menge von 50 Blutzuckerteststreifen pro Quartal ordnungsfähig bleiben.

Für folgende Gruppen von nichtinsulinpflichtigen Typ 2 Diabetikern bzw. in folgenden Situationen sollte die Verordnung von Blutzuckerteststreifen obligat sein:

- Bei Diagnose des Typ 2 Diabetes und als Bestandteil der strukturierten Diabetesschulung.
- Typ 2 Diabetiker, die Tabletten einnehmen, die eine Hypoglykämiegefahr beinhalten (z.B. Sulfonylharnstofftabletten, Glinide)
- Bei einer Therapieeskalation bzw. –deeskalation (z. B. zusätzliche Medikation, Überprüfen der Notwendigkeit einer Insulintherapie).
- Bei interkurrenten Erkrankungen, die ein Blutzuckermonitoring durch den Patienten erforderlich machen.
- Bei Situationen, die eine besondere Gefährdung bezüglich Unterzuckerungen bedeuten (z.B. besondere berufliche Situationen, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko assoziiert sind).



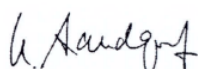
PD Dr. phil. Bernhard Kulzer
Diabetes Zentrum Mergentheim
Forschungsinstitut Diabetes-Akademie
Bad Mergentheim (FIDAM)
Theodor-Klotzbücher-Str. 12
97980 Bad Mergentheim
Tel. 07931 594-151
Fax 07931 594-89151
kulzer@diabetes-zentrum.de



Michaela Berger
Stellvertretende Vorsitzende diabetesDE
VDBD Vorstand
Hohengraper Weg 20
13053 Berlin
Tel. 030 98639607
Fax 030 33026020
Mobil 0172 3901525
berger@vdbd.de



Prof. Dr. med. Thomas Danne
Vorstandsvorsitzender diabetesDE
Präsident DDG
Kinderkrankenhaus auf der Bult
Diabetes-Zentrum
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover
Tel. 0511 81153330
Fax 0511 81153334
danne@hka.de



Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf
Vorstandsvorsitzender der Deutschen
Diabetes-Stiftung
Staffelseestr. 6
81477 München
Tel. 089 579579-16
Fax 089 579579-19
ruediger.landgraf@diabetesstiftung.de



Prof. Dr. med. Thomas Haak
Vorstand Finanzen, Recht und
Mitgliederangelegenheiten diabetesDE
Chefarzt der Diabetes Klinik Bad
Mergentheim
Theodor-Klotzbücher-Str. 12
97980 Bad Mergentheim
Tel. 07931 594-101
Fax 07931 594-89111
haak@diabetes-zentrum.de



Prof. Dr. phil. Norbert Hermanns
Diabetes Zentrum Mergentheim
Forschungsinstitut Diabetes-Akademie
Bad Mergentheim (FIDAM)
Theodor-Klotzbücher-Str. 12
97980 Bad Mergentheim
Tel. 07931 594-553;
Fax 07931 594-89553,
hermanns@diabetes-zentrum.de

Literaturverzeichnis

- (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) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The new England Journal of Medicine* 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
- (3) Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010 Mar;14(12):1-140.
- (4) Schwedes U, Siebolds M, Mertes G. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002 Nov;25(11):1928-32.
- (5) Guerci B, Drouin P, Grange V, Bougneres P, Fontaine P, Kerlan V, et al. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. *Diabetes Metab* 2003 Dec;29(6):587-94.
- (6) Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, Sieradzki J, Azizi F, Embong M, et al. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). *Diabetes Obes Metab* 2008 Dec;10(12):1239-47.
- (7) Farmer A, Wade A, French DP, Goyder E, Kinmonth AL, Neil A. The DiGEM trial protocol - a randomised controlled trial to determine the effect on glycaemic control of different strategies of blood glucose self-monitoring in people with type 2 diabetes [ISRCTN47464659]. *BMC Fam Pract* 2005 Jun 16;6:25.
- (8) Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007 Jul 21;335(7611):132.
- (9) Farmer AJ, Wade AN, French DP, Simon J, Yudkin P, Gray A, et al. Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2009 Feb;13(15):iii-xi, 1.
- (10) O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008 May 24;336(7654):1174-7.
- (11) Berger M, Gruesser M, Jörgens V, Kronsbein P, Mühlhauser I. Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ-2-Diabetiker, die nicht Insulin spritzen. Köln: Deutscher Ärzteverlag; 1987.

- (12) Kulzer B, Hermanns N, Maier B, Bergis KH, Haak T, Reinecker H. MEDIAS 2 - Mehr Diabetes Selbstmanagement für Typ 2. Ein Schulungs- und Behandlungsprogramm für Menschen mit nicht-insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes. Mainz: Kirchheim-Verlag; 2001.
- (13) Brinkmeier U, Frank M, Tewes U. Diabetes II im Gespräch - Therapieprogramm für Typ-II-Diabetiker, die nicht Insulin spritzen. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 1998.
- (14) Feulner-Krakow G, Krakow D. LINDA - Diabetes-Selbstmanagementschulung. Das Selbstmanagement-Programm für Menschen mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. 1997.
- (15) Siegrist M, Zimmer P, Klare WR, et al. DiSko: wie Diabetiker zum Sport kommen. 2009.
- (16) Schunk M, Schweikert B, Gapp O, Reitmeir P, Meisinger C, Mielck A, et al. Time trends in type 2 diabetes patients' disease management and outcomes: evidence from two KORA surveys in Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009 Feb;117(2):88-94.
- (17) UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007 Jun;50(6):1140-7.
- (18) Bode BW, Schwartz S, Stubbs HA, Block JE. Glycemic characteristics in continuously monitored patients with type 1 and type 2 diabetes: normative values. *Diabetes Care* 2005 Oct;28(10):2361-6.
- (19) UK Prospective Diabetes Study Group. 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.
- (20) UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
- (21) Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008 Mar;25(3):245-54.
- (22) Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 2005 Dec;54(12):3592-601.
- (23) Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002 Mar;51(3):724-33.
- (24) Marques JL, George E, Peacey SR, Harris ND, Macdonald IA, Cochrane T, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med* 1997 Aug;14(8):648-54.
- (25) Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Macdonald IA, Heller SR. Changes in cardiac repolarization during clinical episodes of nocturnal hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004 Feb;47(2):312-5.

- (26) Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia - a prospective population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003 Sep;111(6):364-9.
- (27) Bachmann W, Löbe A, Lacher F. Medikamentös bedingte Hypoglykämien bei Typ-II-Diabetes. *Diabetes und Stoffwechsel* 1995;7:83-9.
- (28) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
- (29) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 Jan 8;360(2):129-39.
- (30) Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b5444.
- (31) Klonoff DC, Barrett BJ, Nolte MS, Cohen RM, Wyderski R. Hypoglycemia following inadvertent and factitious sulfonylurea overdoses. *Diabetes Care* 1995 Apr;18(4):563-7.
- (32) Trenque T, Frances C, Millart H, Hoizey G, Germain ML. Prevalence of factitious hypoglycaemia associated with sulphonylurea drugs in France in the year 2000. *Br J Clin Pharmacol* 2002 Nov;54(5):548.
- (33) Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* 1999 Feb 8;159(3):281-4.
- (34) Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Severe Hypoglycaemia Leading to Hospital Admission in Type 2 Diabetic Patients Aged 80 Years or Older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010 Jan 12.
- (35) Kagansky N, Levy S, Rimon E, Cojocar L, Fridman A, Ozer Z, et al. Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients. *Arch Intern Med* 2003 Aug 11;163(15):1825-9.
- (36) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Hypoglykämien unter Gatifloxacin (Bonoq®, Bonoq® Uro). *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101(6):A366.
- (37) Bussing R, Gende A. Severe hypoglycemia from clarithromycin-sulfonylurea drug interaction. *Diabetes Care* 2002 Sep;25(9):1659-61.
- (38) Vallurupalli S, Huesmann G, Gregory J, Jakoby MG. Levofloxacin-associated hypoglycaemia complicated by pontine myelinolysis and quadriplegia. *Diabet Med* 2008 Jul;25(7):856-9.
- (39) Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Mar;94(3):741-5.

- (40) Tackett KL, Lancaster CS. Diabetes-Related Medication-Induced Hypoglycemia. *Journal of Pharmacy Practice* 2009;22(6):553-9.
- (41) Denneboom W. Drug-induced hypoglycemia in elderly users of antidiabetic agents: incidence and risk factors. In: Denneboom W, editor. *Improving medication safety in the Elderly*. Nijmegen, The Netherlands: Radboud Universiteit Nijmegen; 2008. p. 91-106.
- (42) Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia - a prospective population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003 Sep;111(6):364-9.
- (43) Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909.
- (44) Schernthaner G. Diabetes and Cardiovascular Disease: Is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS, PROactive, and NICE-SUGAR. *Wien Med Wochenschr* 2010 Jan;160(1-2):8-19.
- (45) 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.
- (46) Hensen J. [Diabetic coma. Management of diabetic ketoacidosis and nonketotic hyperosmolar coma]. *Internist (Berl)* 2003 Oct;44(10):1260-74.
- (47) Wang J, Williams DE, Narayan KM, Geiss LS. Declining death rates from hyperglycemic crisis among adults with diabetes, U.S., 1985-2002. *Diabetes Care* 2006 Sep;29(9):2018-22.
- (48) Matthaai S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Haring HU, Joost HG, et al. Medical antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009 Oct;117(9):522-57.
- (49) Matthaai S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2009;4(01):32-64.
- (50) IDF Clinical Guidelines Task Force. *Global guidelines for type 2 diabetes*. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.
- (51) IDF Clinical Guidelines Task Force. *Self-Monitoring of Blood Glucose in Non-Insulin-Treated Type 2 Diabetes*. Brussels: International Diabetes Federation; 2009.
- (52) Canadian Diabetes Association. *Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada*. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl.1):S1-S201.
- (53) Martin S, Buchholz G, Fach E, Jecht M, Kolb H, Landgraf R, et al. Rolle der Selbstmessung der Blutglukose (SMBG) bei Diabetes mellitus -- Empfehlungen für eine individualisierte Messfrequenz [The role of self-monitoring of blood glucose (SMBG) in

diabetes mellitus -- Recommendations on individualised measurement frequency]. *Der Diabetologe* 2009;5(6):460-70.