

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

Epidemiologische Studien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigen eine klare positive Assoziation zwischen Blutzuckerwerten und erhöhter mikrovaskulärer und makrovaskulärer Morbidität und Mortalität, wobei das Risiko kontinuierlich mit zunehmenden Blutzuckerwerten ansteigt. Zur Vermeidung von diabetesbezogenen Spätschäden empfehlen Leitlinien für die Blutzuckersenkung Therapieziele im „normnahen“ Bereich. Auch wenn höhere Blutzuckerwerte in nicht-interventionellen epidemiologischen Untersuchungen mit einem höheren Risiko für Spätschäden assoziiert sind, bedeutet dies nicht zwangsläufig, dass die Senkung erhöhter Blutzuckerwerte in jedem Fall auch zu einer Senkung des Risikos für Diabetes-Folgekomplikationen führt. Ob durch das Anstreben niedriger Blutzuckerwerte mittels blutzuckersenkender Therapie tatsächlich das Risiko für schwerwiegende kardio-, zerebro- und sonstige vaskuläre Ereignisse, aber auch andere Folgekomplikationen des Diabetes, reduziert werden kann, kann nur durch randomisiert kontrollierte Interventionsstudien nachgewiesen werden.

### **Ziel der Untersuchung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Maßnahmen mit der Intention zu einer langfristigen, „normnahen“ Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer Maßnahme mit einer weniger intensiven (oder keinen) Intention zur Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

### **Methoden**

Die Bewertung wurde auf Grundlage relevanter randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) vorgenommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach aktuellen relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluations) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die systematischen Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 23.07.2009. Autoren von relevanten Publikationen wurden in begründeten Einzelfällen kontaktiert.

Eingeschlossen wurden Studien mit erwachsenen Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 mit einer Dauer von mindestens 6 Monaten. In der Interventionsgruppe musste die Intention einer langfristigen, „normnahen“ Blutzuckereinstellung bestehen (langfristige HbA1c-Senkung auf Werte mindestens unter 7,5%, oder langfristige Senkung des Nüchternblutzuckers auf Werte mindestens unter 126 mg/dl bzw. 7 mmol/l). Der Vergleich war keine oder eine weniger intensive Intention zur langfristigen, „normnahen“ Blutzuckereinstellung. Primärer Endpunkt der Untersuchung war die Gesamtmortalität. Sekundäre Endpunkte

stellten Folgekomplikationen des Diabetes mellitus wie Herzinfarkte, Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Amputation, Erblindung, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie therapieassoziierte Faktoren im Sinne schwerer Hypoglykämien und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, dar. Die Veränderung des Augenhintergrundes oder des Visus, die Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins wurden als Surrogate zudem betrachtet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden vergleichend beschrieben und ggf. mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Der Einfluss potenzieller Effektmodifikatoren wie z. B. durch das Alter und Geschlecht der Teilnehmer oder durch unterschiedliche Zielwertvorgaben in den Studien wurde u.a. mit Methoden der Meta-Regression untersucht.

### **Ergebnisse**

Es wurden 7 inhaltlich relevante RCTs mit insgesamt fast 28000 Teilnehmern identifiziert. Die Studien ACCORD, ADVANCE und VADT wurden nach dem Jahr 2000 durchgeführt, die übrigen Studien (KUMAMOTO, UGDP, UKPDS, van der Does) zwischen den 1960er und 1990er Jahren. Die Patienten waren im Mittel zwischen 47 und 66 Jahre alt, hatten seit etwa 4 bis 12 Jahren einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 bzw. in 2 Studien (UKPDS, UGDP) eine Neumanifestation. Die mittleren HbA1c-Werte zu Beginn lagen zwischen 7,1% und 9,4%. In den 3 neueren Studien (ACCORD, ADVANCE, VADT) hatten bereits 32% bis 41% der Teilnehmer ein kardiovaskuläres Ereignis vor Studienbeginn, in den anderen Studien lag dieser Anteil z.T. deutlich darunter. Das Geschlechterverhältnis war sehr unterschiedlich (Frauenanteil zwischen 3 und 77%). Angaben zum Gewicht fehlten in der UGDP-Studie, in den anderen Studien waren die Patienten bei einem mittleren BMI von 28 bis 32 übergewichtig mit Ausnahme der Teilnehmer der japanischen KUMAMOTO-Studie: Sie waren mit einem mittleren BMI von 20 bis 22 normgewichtig. Eine verblindete Endpunkterhebung erfolgte nur in Einzelfällen.

Während sich die „normnahe“ Blutzuckersenkung in den Studien ACCORD, ADVANCE und VADT ausschließlich an HbA1c-Vorgaben orientierte, waren für die Teilnehmer der KUMAMOTO-Studie in der Interventionsgruppe sowohl HbA1c-Zielwerte als auch Zielwerte für den Nüchtern-Blutzucker und postprandiale Blutzuckerzielwerte definiert. Die Zielwerte in der UGDP-Studie berücksichtigten Blutzuckerwerte nüchtern sowie 1,5 Stunden nach dem Frühstück und 1 Stunde nach einer im Rahmen regelmäßiger Kontrollen durchgeführten oralen Glukosebelastung (50 g). Die Zielwerte in der UKPDS und der Studie von van der Does betrafen lediglich die zu erreichenden Nüchtern-Blutzucker-Werte.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für die beiden neueren Studien ADVANCE und VADT größtenteils als niedrig bewertet. Die Ergebnisse der Studien ACCORD,

KUMAMOTO, UGDP, UKPDS und van der Does wurden insgesamt als potenziell hochverzerrt erachtet.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial entsprach dem Verzerrungspotenzial auf Studienebene bei allen Endpunkten mit Ausnahme der folgenden:

Die Ergebnisse aller Endpunkte der ACCORD-Studie wurden als potenziell hochverzerrt erachtet wegen des vorzeitigen Studienabbruchs aufgrund der erhöhten Mortalität und des unklaren Einflusses konkurrierender Risiken und weil für alle anderen Endpunkte letztlich nicht hinreichend sicher war, dass die diesbezüglichen Ergebnisse tatsächlich unabhängig von der Mortalität sind.

Die Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien wurden als potenziell hochverzerrt erachtet im Falle der ADVANCE-Studie aufgrund der studieninternen Definition dieses Endpunktes bei fehlender Verblindung der Endpunkterhebung. Hinsichtlich der Vorstufen der Erblindung waren auf Endpunktebene mit Ausnahme der Fotokoagulation/Vitrektomie-Ergebnisse der VADT-Studie sämtliche vorhandenen Ergebnisse potenziell hochverzerrt.

Bis auf die Van-der-Does-Studie berichteten alle Studien über die Gesamtmortalität, und in keiner wurde eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität durch die „normnahe“ Blutzuckersenkung beobachtet. Hingegen war in einer Studie (ACCORD) das Risiko zu versterben für Patienten mit normnahem Therapieziel statistisch signifikant höher als für Patienten mit einem liberaleren Zielwert. Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Eine metaanalytische Zusammenfassung aller Studien zeigte für diesen Endpunkt keinen signifikanten Effekt.

Mit Ausnahme der Studien KUMAMOTO und van der Does waren für alle eingeschlossenen Untersuchungen vollständige Informationen zur Häufigkeit des Auftretens sowohl eines tödlichen als auch eines nicht-tödlichen Myokardinfarktes verfügbar. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum tödlichen Myokardinfarkt zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (gemeinsamer Effekt für Hazard Ratio bzw. Risk Ratio 1,01 [95%-KI: 0,83; 1,23];  $p=0,944$ ).

Demgegenüber ergab die metaanalytische Zusammenfassung der Studien ACCORD, ADVANCE, UGDP, UKPDS und VADT eine statistisch signifikante Reduktion nicht-tödlicher Myokardinfarkte (gemeinsamer Effekt 0,84 [95%-KI: 0,75; 0,94];  $p=0,002$ ). Allerdings erscheint dieses Ergebnis insgesamt unsicher. In diese Analyse gehen die Ergebnisse der ACCORD-Studie mit einem Gewicht von 34% ein. In der ACCORD-Studie wurde zwar das Risiko für das Auftreten eines nicht-tödlichen Herzinfarktes durch eine „normnahe“ Blutzuckersenkung signifikant gesenkt, andererseits aber die Gesamtsterblichkeit signifikant erhöht. Dieser gegenläufige Effekt könnte ein Anzeichen für konkurrierende Ereignisse und damit für ein bedeutsames Verzerrungspotenzial sein. Eine Meta-Analyse ohne die ACCORD-Studie ergibt eine nur nicht signifikante Verminderung des Risikos für

nicht-tödliche Herzinfarkte (gemeinsamer Effekt 0,88 [95%-KI: 0,76; 1,01];  $p=0,072$ ). Aufgrund dieser Unsicherheiten lassen die Ergebnisse keinen Nutzenbeleg hinsichtlich der Vermeidung nicht-tödlicher Myokardinfarkte zu, allerdings wird ein entsprechender Hinweis festgestellt. Im Hinblick auf tödliche Herzinfarkte besteht weder ein Hinweis auf noch ein Beleg eines Nutzens.

Angaben zur Häufigkeit des Auftretens eines Schlaganfalls waren für die Studien ACCORD, ADVANCE, UKPDS und VADT vollständig vorhanden. Eine Meta-Analyse zeigte weder für tödliche (gemeinsamer Effekt 0,88 [95%-KI: 0,64; 1,21];  $p=0,447$ ) noch für nicht-tödliche (gemeinsamer Effekt 1,01 [95%-KI: 0,87; 1,16];  $p=0,903$ ) Schlaganfälle einen Vorteil durch die Intervention.

Zum Endpunkt terminale Niereninsuffizienz lieferten nur die UKPDS und die ACCORD-Studie konkrete Informationen. Es wurde in beiden Studien kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied gefunden. In der ADVANCE-Studie wurde ein kombinierter Endpunkt berichtet, der die terminale Niereninsuffizienz und den Tod durch Nierenerkrankung umfasste. Auch hier bestand kein signifikanter Vorteil für die Intervention. Eine metaanalytische Zusammenfassung zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (gemeinsamer Effekt 0,86 [95%-KI: 0,69; 1,08];  $p=0,207$ ).

Angaben zu Amputationsraten gab es von den Studien VADT, UKPDS und UGDP. Zwischen Minor- und Majoramputationen wurde in diesen Studien nicht unterschieden. In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (gemeinsamer Effekt 0,67 [95%-KI: 0,42; 1,05];  $p=0,083$ ).

Über den Endpunkt Erblindung berichtet lediglich die UKPDS. Hier bestand kein signifikanter Gruppenunterschied (HR: 0,84 [95%-KI: 0,51; 1,40];  $p=0,39$ ).

Berichtsrelevante Ergebnisse zur Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen in keiner Publikation vor.

Trotz jeweils unterschiedlicher und mehrheitlich verzerrungsanfälliger Endpunktdefinition und bei unterschiedlicher absoluter Ereignishäufigkeit wurde in den Studien ACCORD, ADVANCE, UKPDS und VADT übereinstimmend gefunden, dass eine „normnahe“ Blutzuckersenkung das Risiko für schwere Hypoglykämien deutlich steigert, wie auch die Beispiele aus aktuellen Studien weiter unten illustrieren. In den anderen Studien waren keine Informationen vorhanden bzw. traten keine Ereignisse auf. Insgesamt besteht diesbezüglich ein klarer Hinweis auf einen Schaden, wegen des hohen Verzerrungspotenzials wird jedoch kein Beleg abgeleitet.

Informationen zum Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen lagen nur für die Studien ACCORD und VADT vor. In beiden Studien war die Intervention signifikant häufiger mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen verbunden. Da sich die Ergebnisse zu diesem Endpunkt mit den Ergebnissen zum Endpunkt schwerwiegende

Hypoglykämie im Falle der VADT-Studie überlappen und ansonsten nur auf den Ergebnissen der abgebrochenen ACCORD-Studie basieren, ergibt sich nur ein Hinweis auf einen potenziellen Schaden durch eine „normnahe“ BZ-Senkung.

Die vorliegenden Daten, die einen Vorteil einer „normnahen“ Blutzuckersenkung bezüglich der Vorstufen der Erblindung andeuten, beziehen sich nur auf Veränderungen des Augenhintergrundes und nicht auf die Sehfähigkeit. Ein vorteilhafter Effekt wurde hinsichtlich einer Veränderung des Augenhintergrundes auf einer Retinopathie-Skala berichtet in der vergleichsweisen kleinen KUMAMOTO-Studie. Auch wurde anhand von Ergebnissen einer Substudie der ACCORD-Studie ein vorteilhafter Effekt berichtet, der jedoch nicht vollständig auf einer Verbesserung auf einer Retinopathie-Skala beruht. Die Ergebnisse der ADVANCE-Studie deuten demgegenüber nicht auf einen Vorteil hin. Im Falle der Fotokoagulationen fand die UKPDS einen signifikanten Vorteil, dies zeigte sich nicht in der VADT und auch nicht in der ACCORD (hier Analyse eines kombinierten Endpunktes). Für eine Bewertung des Effekts einer „normnahen“ BZ-Senkung auf das Risiko für das Neuauftreten sowie die Progression einer diabetischen Retinopathie liegen folglich unzureichende Informationen vor. Zur Sehfähigkeit gibt es keine Einzelergebnisse, die einen Vorteil berichten. Studien, die einen Nachteil berichten, liegen nicht vor. Nahezu alle Ergebnisse zu diesem Surrogatparameter sind potenziell hochverzerrt. Ein vorteilhafter oder nachteiliger Effekt durch eine „normnahe“ BZ-Senkung auf Vorstufen der Erblindung ist folglich weder nachgewiesen noch findet sich ein Anzeichen hierfür. Gleiches gilt für die Sehfähigkeit.

Relevante Angaben zu Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz im Sinne einer Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins lagen aus der ACCORD, ADVANCE und VADT vor. Die Ergebnisse zeigen keinen vorteilhaften Effekt durch eine „normnahe“ Blutzuckersenkung hinsichtlich der GFR oder des Serumkreatinins. Die ACCORD-Studie findet für eine Kombination aus GFR-Verschlechterung und Serumkreatinin-Verdoppelung einen nachteiligen Effekt. Ein vorteilhafter oder nachteiliger Effekt durch eine „normnahe“ BZ-Senkung auf Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist folglich weder nachgewiesen noch findet sich ein Anzeichen hierfür.

Eine Effektmodifikation durch die Faktoren Alter, Geschlecht, unterschiedliche Zielwertvorgaben oder unterschiedliche blutzuckersenkende Medikation wurde nicht nachgewiesen. Der Einfluss des Verzerrungspotenzials konnte nicht verlässlich untersucht werden. Auch lieferte eine Zusammenschau der tatsächlich beobachteten HbA1c-Werten im Studienverlauf und der Studienergebnisse keine weitergehenden Erkenntnisse.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass für keinen der hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen einer „normnahen“ Blutzuckersenkung belegt ist.

Bei der Bewertung des Nutzens bzw. Schadens besteht im Falle der Endpunkte nicht-tödlicher Herzinfarkt bzw. schwere Hypoglykämien sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eine relevante Restunsicherheit. Daher wird in diesen Fällen der jeweils beobachtete Effekt

als Hinweis und nicht als Beleg angesehen, d. h. es besteht auf der einen Seite ein Hinweis auf einen Schaden durch vermehrte schwere Hypoglykämien sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während bezüglich der Vermeidung nicht-tödlicher Herzinfarkte ein Hinweis auf einen Nutzen durch eine solche Intervention besteht.

Zur Gegenüberstellung und Veranschaulichung dieser gegenläufigen Effekte bietet sich die Number Needed to Treat (NNT bzw. NNTB für Nutzen und NNTH für Schaden) auf Basis der neueren und sehr umfangreichen Studien ACCORD und ADVANCE an.

NNTs wurden hierin für die berichtsrelevanten Endpunkte nicht bzw. nicht vollständig angegeben. Für eine eigene Berechnung der NNTs lagen die notwendigen Informationen zumeist nicht vor. Daher wurden NNTs nur näherungsweise berechnet, wobei jedoch Informationen über das vorzeitige Ausscheiden von Patienten aus den Studien unberücksichtigt blieben und so die Ergebnisse möglicherweise verzerrt sind. Auch wenn hierfür keine konkreten Anzeichen vorlagen, sollten die Berechnungen nur der groben Orientierung und Veranschaulichung dienen und nicht als eigentliche Ergebnisse des Reports missverstanden werden. Die geschätzten Angaben sind außerdem zum großen Teil mit hoher Unsicherheit behaftet, was durch die breiten Konfidenzintervalle für die meisten NNTs deutlich wird.

Auf Basis der ACCORD-Studie, der einzigen Studie, in welcher Patienten in der Gruppe mit „normnaher“ Blutzuckersenkung signifikant seltener einen nicht-tödlichen Herzinfarkt hatten als in der Kontrollgruppe, ergibt sich eine NNTB für einen Zeitraum von 3,5 Jahren von 104 (95%-KI: [57,7; 523]). Die NNTH für das Auftreten einer schweren Unterzuckerung mit der Notwendigkeit einer Fremdhilfe durch medizinisches Personal betrug demgegenüber für denselben Zeitraum etwa 14 (NNTH 14,3; 95%-KI: 12,5; 16,6). Ausgehend von den Punktschätzern würde dies bedeuten, dass bei 104 intensiver behandelten Patienten 1 nicht-tödlicher Herzinfarkt verhindert würde, allerdings 7 bis 8 zusätzliche schwere Hypoglykämien auftreten würden. Dies verdeutlicht, dass – unter dem Vorbehalt der methodischen Limitationen der Berechnungen – zur Vermeidung eines nicht-tödlichen Herzinfarktes bei einem einzelnen Patienten deutlich mehr Patienten eine zusätzliche schwere Hypoglykämie erleiden würden. Ungeachtet dessen wäre in dieser Studie das insgesamt erhöhte Risiko zu versterben zu berücksichtigen (NNTH von 95,3 für die Gesamtmortalität; 95%-KI: [53,9; 404]). Würden im obigen Fall 104 Patienten intensiver behandelt, wäre auch 1 zusätzlicher Todesfall zu erwarten.

In der ADVANCE Studie stand einer nur geringen nicht signifikanten Verringerung der nicht-tödlichen Herzinfarkte um relativ 2%, entsprechend einer NNTB von 1823 über 5 Jahre (95%-KI: NNTB 150 bis  $\infty$  bis NNTH 179), eine signifikante Zunahme schwerer Hypoglykämien mit einer NNTH über 5 Jahre von 80,7 gegenüber (95%-KI: [56,3; 141]). Demnach wären 1823 Patienten zu behandeln, um einen nicht-tödlichen Herzinfarkt zu vermeiden, dem jedoch etwa 23 schwere Hypoglykämien gegenüberstünden. Wegen der

hohen Unsicherheit des Schätzers kann aber auch ein Schaden bezüglich beider Endpunkte nicht ausgeschlossen werden.

Es kann also festgehalten werden, dass dem Hinweis auf eine Senkung des Risikos für nicht-tödliche Herzinfarkte somit eine deutliche Erhöhung des Risikos für schwere Hypoglykämien gegenübersteht. Auch besteht ein Hinweis auf einen Schaden durch vermehrte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig von Hypoglykämien.

Seit den Veröffentlichungen der letzten Meilensteinstudien ACCORD, ADVANCE und VADT haben sich mehrere Autorengruppen in systematischen Übersichten und Meta-Analysen ebenfalls der hier untersuchten Fragestellung angenommen. Eine Zusammenschau der Ergebnisse dieser hochrangig publizierten und weitbeachteten Übersichten mit den Ergebnissen des vorliegenden Rapid Reports ergibt, dass auch bei teilweise unterschiedlichen Ansätzen alle Arbeiten zu weitgehend kongruenten Ergebnissen kommen, die auch denen des vorliegenden Rapid Reports entsprechen.

### **Fazit**

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist für keinen der hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen“ Blutzuckersenkung belegt, d. h. weder für die Gesamtmortalität noch für Folgekomplikationen des Diabetes mellitus (tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen oder Erblindung) und auch nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein belegter Nutzen bzw. Schaden hinsichtlich therapieassoziierter Faktoren (schwere Hypoglykämien oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) liegt ebenfalls nicht vor. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf Surrogate wie Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen.

Allerdings bestehen Hinweise auf einen Schaden durch vermehrte schwere Hypoglykämien und vermehrte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig von Hypoglykämien. Dem steht ein Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Vermeidung nicht-tödlicher Herzinfarkte gegenüber.

**Schlagerwörter:** Normnahe Blutzuckersenkung; Blutglucose; Diabetes Mellitus, Nicht-insulinpflichtiger; systematische Übersicht, Nutzenbewertung