

IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 87

**Nutzenbewertung einer
langfristigen normnahen
Blutzuckersenkung bei
Patienten mit Diabetes mellitus
Typ 2**

Rapid Report

Auftrag A05-07
Version 1.0
Stand: 06.06.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-07

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Rapid Report wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt und einem externen Review unterzogen. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang E dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige, die an der Berichterstellung unmittelbar beteiligt waren:

- Dr. Karl Horvath, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Dr. Klaus Jeitler, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- MMag. Eva Matyas, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Dr. Ursula Püringer, MSc, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Mag. Thomas Semlitsch, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Prof. Dr. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich

Externer Reviewer:

- Prof. Dr. Bernd Richter, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine Universität

Das IQWiG dankt dem externen Reviewer für seine Kommentare zum Rapid Report. Der externe Reviewer war jedoch nicht in die Erstellung des Rapid Reports eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen im Rapid Report nicht notwendigerweise die Meinung dieser Person wieder.

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 ∞ 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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Impressum.....	i
Kurzfassung	iii
Tabellenverzeichnis	xiii
Abbildungsverzeichnis	xv
Abkürzungsverzeichnis.....	xvi
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung.....	5
3 Projektbearbeitung.....	6
4 Methoden	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	7
4.1.3 Endpunkte.....	8
4.1.4 Studientypen	9
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	10
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien	10
4.2 Informationsbeschaffung.....	11
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	11
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	11
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	11
4.2.3.1 Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche	11
4.2.3.2 Selektion relevanter Studien aus Sekundärpublikationen.....	12
4.3 Informationsbewertung	12
4.3.1 Datenextraktion	12
4.3.1.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	12
4.4 Informationssynthese und –analyse	13
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	13
4.4.2 Meta-Analysen	14
4.4.3 Sensitivitätsanalysen	14
4.4.4 Subgruppenanalysen.....	14
5 Ergebnisse.....	16
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	16

5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	16
5.1.2	Resultierender Studienpool	18
5.1.2.1	Besonderheiten im Umgang mit der Studie UGDP	20
5.1.2.2	Besonderheiten im Umgang mit der Studie UKPDS.....	20
5.1.2.3	Besonderheiten im Umgang mit der Studie DIGAMI 2.....	22
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien.....	23
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	23
5.2.1.1	Studiendesign.....	23
5.2.1.2	Population / Setting.....	24
5.2.1.3	Basischarakteristika der untersuchten Populationen	24
5.2.1.4	Ein- / Ausschlusskriterien.....	25
5.2.1.5	Interventionen	25
5.2.1.6	Endpunkte	28
5.2.1.7	Besonderheiten	28
5.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials	43
5.2.2.1	Randomisierung und Zuteilung	43
5.2.2.2	Verblindung	43
5.2.2.3	Transparenz des Patientenflusses	43
5.2.2.4	ITT-Prinzip	44
5.2.2.5	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	44
5.2.2.6	Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	44
5.3	Ergebnisse zu Endpunkten.....	58
5.3.1	Gesamtmortalität	58
5.3.2	Folgekomplikationen des Diabetes mellitus.....	59
5.3.2.1	Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich).....	59
5.3.2.2	Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich).....	62
5.3.2.3	Terminale Niereninsuffizienz	65
5.3.2.4	Amputation (Minor- und Majoramputationen).....	66
5.3.2.5	Erblindung	67
5.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	68
5.3.4	Therapieassoziierte Faktoren.....	68
5.3.4.1	Schwere Hypoglykämien.....	68
5.3.4.2	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	72
5.3.5	Surrogatendpunkte.....	74
5.3.5.1	Vorstufen der Erblindung (Veränderung des Augenhintergrundes oder des Visus).....	74
5.3.5.2	Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins.....	80

5.4	Effektmodifikatoren, Sensitivitätsanalysen	82
5.4.1	Berichtete Subgruppenanalysen innerhalb der Studien.....	82
5.4.1.1	Alter	82
5.4.1.2	Geschlecht.....	83
5.4.2	Meta-Regressionsanalysen zur Untersuchung von Effektmodifikatoren	84
5.4.2.1	Altersstruktur	84
5.4.2.2	Geschlecht.....	85
5.4.2.3	Zielwertvorgaben für die „normnahe“ Blutzuckersenkung	85
5.4.2.4	Unterschiedliche blutzuckersenkende Medikation	85
5.4.3	Entwicklung der HbA1c-Werte im Studienverlauf	86
5.4.4	Sensitivitätsanalyse zum Verzerrungspotenzial	89
5.4.5	Zusammenfassung der Beleglage	90
6	Diskussion.....	91
7	Fazit.....	98
8	Liste der eingeschlossenen Studien	99
8.1	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Studien	99
8.2	In der Nutzenbewertung unberücksichtigte Studien.....	103
9	Literatur	104
	Anhang A – Suchstrategien	109
	Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Angabe der Gründe.....	113
	Anhang C – Liste der im Volltext gesichteten systematischen Übersichten	115
	Anhang D–Darstellung zusätzlicher Auswertungen	116
	Anhang E – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer	129

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: HbA1c-Zielwertvorgaben der Fachgesellschaften	2
Tabelle 2: Kriterien für den Studieneinschluss	10
Tabelle 3: Kriterien für den Studienausschluss.....	10
Tabelle 4: Resultierender Studienpool	19
Tabelle 5: Blutzuckerzielwerte in den IG und KG.....	26
Tabelle 6: Reihung der Studien nach der Höhe der jeweils vorgegebenen Zielparameter zur „normnahen“ BZ-Senkung	27
Tabelle 7: Bewertete Studien – Übersicht.....	29
Tabelle 8: Basischarakteristika der Studienpopulation	32
Tabelle 9: Ein- / Ausschlusskriterien	34
Tabelle 10: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie (zusammenfassende Übersicht).....	37
Tabelle 11: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	46
Tabelle 12: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität	47
Tabelle 13: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Myokardinfarkte (tödlich und nicht-tödlich).....	48
Tabelle 14: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Schlaganfälle (tödlich und nicht-tödlich).....	49
Tabelle 15: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Terminale Niereninsuffizienz	50
Tabelle 16: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Amputation (Minor- und Majoramputationen)	51
Tabelle 17: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Erblindung.....	52
Tabelle 18: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwere Hypoglykämie	53
Tabelle 19: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	54
Tabelle 20: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Vorstufen der Erblindung (Veränderung des Augenhintergrundes oder des Visus).....	55
Tabelle 21: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Vorstufen der Erblindung (Fotokoagulation und Vitrektomie).....	56

Tabelle 22: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins.....	57
Tabelle 23: Ergebnisse: Gesamtmortalität	59
Tabelle 24: Ergebnisse: Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 – nicht-tödlicher und tödlicher Myokardinfarkt	62
Tabelle 25: Ergebnisse: Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 – nicht-tödlicher und tödlicher Schlaganfall	64
Tabelle 26: Ergebnisse: Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 – terminale Niereninsuffizienz	66
Tabelle 27: Ergebnisse: Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 – Amputationen	67
Tabelle 28: Ergebnisse: Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 - Erblindung	67
Tabelle 29: Definition schwerer Hypoglykämien und Anfälligkeit für Verzerrungen	70
Tabelle 30: Ergebnisse: schwere Hypoglykämien	72
Tabelle 31: Ergebnisse: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	73
Tabelle 32: Ergebnisse: Vorstufen der Erblindung (Veränderung des Augenhintergrundes) .	77
Tabelle 33: Ergebnisse: Vorstufen der Erblindung (Veränderung des Visus).....	79
Tabelle 34: Ergebnisse: Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins	81
Tabelle 35: Subgruppenbildung nach Alter	83
Tabelle 36: Subgruppenbildung nach Geschlecht.....	84
Tabelle 37: HbA1c-Werte im Studienverlauf	87
Tabelle 38: Ergebnisse zu den untersuchten Endpunkten.....	90
Tabelle 39: Gegenüberstellung der in verschiedenen Übersichten und Meta-Analysen eingeschlossenen Studien.....	94
Tabelle 40: Ergebnisse verschiedener Meta-Analysen zur „normnahen“ Blutzuckereinstellung.....	95
Tabelle 41: Ausführliche Darstellung der Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie	116
Tabelle 42: Gewichtsveränderung und Veränderung des BMI.....	128
Tabelle 43: Mittlere systolische und diastolische Blutdruckdifferenzen zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe am Ende des Follow-up (Angaben nach Turnbull 2009 [27]).....	128

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung	17
Abbildung 2: Ergebnisse: Meta-Analyse Gesamtmortalität (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio).....	58
Abbildung 3: Ergebnisse: Meta-Analyse tödlicher Myokardinfarkt (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)	60
Abbildung 4: Ergebnisse: Meta-Analyse nicht-tödlicher Myokardinfarkt (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio).....	61
Abbildung 5: Ergebnisse: Meta-Analyse tödlicher Schlaganfall (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio).....	63
Abbildung 6: Ergebnisse: Meta-Analyse nicht-tödlicher Schlaganfall (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)	63
Abbildung 7: Ergebnisse: Meta-Analyse terminale Niereninsuffizienz (Effektmaß Hazard Ratio).....	65
Abbildung 8: Ergebnisse: Meta-Analyse Amputationen (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio).....	66
Abbildung 9: Ergebnisse: Meta-Analyse nicht-tödlicher Myokardinfarkt (basierend nur auf Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, Effektmaß Hazard Ratio)	127
Abbildung 10: Ergebnisse: Meta-Analyse nicht-tödlicher Myokardinfarkt ohne die ACCORD-Studie (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)	127

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DIGAMI	Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction
EASD	European Association for the Study of Diabetes
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GCT	Glucose Challenge Test
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Unterfraktion c des glykierten Hämoglobins A1
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
IDF	International Diabetes Federation
IE	Internationale Einheiten
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IG	Interventionsgruppe
i. d. R.	in der Regel
ITT	Intention-to-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KG	Kontrollgruppe
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNTB	Number Needed to Treat to Benefit
NNTH	Number Needed to Treat to Harm
Nü-BZ	Nüchtern-Blutzucker

Abkürzung	Bedeutung
OAD	Orale Antidiabetika
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious Adverse Event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
SH	Sulfonylharnstoff
UGDP	University Group Diabetes Program
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

1 Hintergrund

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch Hyperglykämie infolge von Störungen der Insulinsekretion, der Insulinwirkung oder ihrer Kombination charakterisiert ist. Diabetes mellitus Typ 1 ist durch eine progrediente Zerstörung der Insulin produzierenden Betazellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas gekennzeichnet. Aus dem nachfolgenden absoluten Insulinmangel ergibt sich ein zwingender Bedarf für eine Insulinsubstitution. Beim Diabetes mellitus Typ 2 liegen hingegen Störungen der Insulinsekretion oder auch der Insulinwirkung in individuell unterschiedlicher Ausprägung vor. Die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird zumeist begonnen mit einer nichtmedikamentösen Therapie, die oft eine Ernährungsumstellung sowie die Empfehlung zu einer Gewichtsreduktion und zu vermehrter körperlicher Bewegung umfasst. Bei hierdurch nicht ausreichender Blutzuckersenkung kann zusätzlich eine Pharmakotherapie eingeleitet werden. Für die pharmakologische Behandlung der chronischen Hyperglykämie stehen sowohl orale Antidiabetika (OADs) als auch Insulin bzw. Insulinaloga sowie Exenatide zur Verfügung.

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 [1-3]. Aus vergleichenden epidemiologischen Untersuchungen ist auch bekannt, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein deutlich höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle im Vergleich zu Nichtdiabetikern haben [4-6]. In den epidemiologischen Auswertungen der UKPDS wurde [3] berichtet, dass bei absolut 1% niedrigeren mittleren HbA1c-Werten das Risiko für diabetesbezogene Endpunkte um relativ 21%, für Myokardinfarkte um relativ 14% und für mikrovaskuläre Komplikationen um relativ 37% reduziert war. Solche Assoziationen aus epidemiologischen Auswertungen dienen häufig als wissenschaftliche Basis für die in den verschiedenen Leitlinien empfohlenen HbA1c-Zielwerte. Diese leiten sich häufig auch aus der Überlegung ab, dass aufgrund der erwähnten bekannten Assoziation zwischen Blutzuckerwerten und Morbidität und Mortalität eine interventionelle Senkung des Blutzuckers das Risiko für diabetesbedingte Spätkomplikationen reduzieren könne.

In deutschsprachigen Leitlinien wird im Allgemeinen als Therapieziel ein HbA1c-Wert < 6,5% angestrebt [7-9]. Die American Diabetes Association (ADA) empfiehlt als Therapieziel einen HbA1c-Wert < 7% [10], bei bestimmten Patienten aber auch die weitere Senkung auf noch niedrigere HbA1c-Werte, wenn keine signifikanten Hypoglykämien oder anderen therapiebedingten Ereignisse auftreten. Das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) empfiehlt einen HbA1c-Zielwert zwischen 6,5% und 7,5% [11]. Unter bestimmten Gegebenheiten wie bestehenden Komorbiditäten, eingeschränkter Lebenserwartung und erhöhtem Lebensalter wird eine individuelle Therapiezielanpassung von den nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen.

Weiter berichtet die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) in einer Aktualisierung 2008 [9], dass unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studien ACCORD und ADVANCE [12,13] eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf 6,5% gegenüber einem Zielwert von 7,0% vorteilhaft sein kann; dies solle jedoch nur dann angestrebt werden, wenn Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden, wenn der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht, wenig untersuchte Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika (d. h. in der Regel mehr als zwei) und insbesondere die Beibehaltung solcher Mehrfachkombinationen bei zusätzlicher Gabe von Insulin vermieden werden können.

Tabelle 1: HbA1c-Zielwertvorgaben der Fachgesellschaften

Fachgesellschaft	Generelle HbA1c-Zielwerte ^a
American Diabetes Association (2009) [10]	< 7,0%
Deutsche Diabetes Gesellschaft (2008) [9]	< 6,5%
National Institute for Health and Clinical Excellence (2008) [11]	6,5% bis 7,5%
Österreichische Diabetes Gesellschaft (2007) [7]	< 6,5%
International Diabetes Federation (2005) [14]	< 6,5%
European Diabetes Policy Group (1999) [15]	≤ 6,5%
a: Zielwerte für besondere Patientengruppen sind in den jeweiligen Publikationen der Fachgesellschaften enthalten.	

Der HbA1c-Wert bildet in diesen Empfehlungen stets die Grundlage für die langfristige Überwachung der Therapie bzw. Beurteilung des Therapieerfolges in Bezug auf die Verhinderung von Folgeerkrankungen. Es ist jedoch zu bedenken, dass aufgrund einer fehlenden Standardisierung der Messmethoden auch eine große Streuung der tatsächlich gemessenen HbA1c-Werte zu finden ist. Derzeit bemüht sich eine internationale Arbeitsgruppe der ADA, EASD (European Association for the Study of Diabetes) und IDF (International Diabetes Federation), die Möglichkeiten einer von der IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) entwickelten Standard-Referenzmethode zu überprüfen und ihre weltweite Implementierung zu fördern [16,17].

Im Gegensatz zur klaren Definition empfohlener Therapieziele, z. B. in der Form, dass ein bestimmter HbA1c-Wert zu erreichen versucht wird, wird bei der Empfehlung einer sogenannten „normnahen Blutzuckereinstellung“ keine klare Festlegung auf einen einzelnen Messwert vorgenommen.

Unter der Hypothese, dass bei dem Erreichen einer „normnahen“ Blutzuckerhöhe alle Folgekomplikationen verhindert werden könnten, könnte man als Therapieziel also eines der folgenden verstehen:

- die Annäherung an den HbA1c-Normalwert, d. h. den HbA1c-Wert eines Menschen ohne Diabetes mellitus

- das Erreichen eines bestimmten, z. B. von den jeweiligen Fachgesellschaften empfohlenen, HbA1c-Zielwertes (wie in Tabelle 1 dargestellt)
- das Erreichen eines möglichst niedrigen HbA1c-Wertes ohne ein Auftreten relevanter Nebenwirkungen zu verfolgen – unabhängig von spezifischen Zielwertvorgaben.

Auch wenn höhere Blutzuckerwerte in nicht-interventionellen epidemiologischen Untersuchungen mit einem höheren Risiko für Folgekomplikationen assoziiert sind, bedeutet dies nicht zwangsläufig, dass die Senkung erhöhter Blutzuckerwerte in jedem Fall auch zu einer Senkung des Risikos für Diabetes-Folgekomplikationen führt. Eine Kausalbeziehung lässt sich auf Grundlage dieser Studiendaten nicht belegen. 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 kontrollierte randomisierte Interventionsstudien nachgewiesen werden. Denn es muss generell konstatiert werden, dass zahlreiche Interventionen, die aufgrund von in epidemiologischen Studien gefundenen Assoziationen empfohlen wurden, in nachfolgend durchgeführten randomisierten Studien keinen Nutzen erbrachten oder sogar einen Schaden verursachten [18].

Ob durch eine Intervention mit dem Ziel einer „normnahen“ Blutzuckersenkung patientenrelevante Endpunkte tatsächlich reduziert werden können, wird gegenwärtig diskutiert: So kommen einige Autoren zur Einschätzung [19,20], dass der Nutzen einer „normnahen“ Blutzuckereinstellung unter Berücksichtigung aktueller kontrollierter Interventionsstudien [12,13,21,22] zumindest fraglich ist. Eine dieser Studien, die ACCORD-Studie, musste aufgrund einer erhöhten Sterblichkeit in der Interventionsgruppe vorzeitig abgebrochen werden [12]. Andererseits konnten durch eine intensiviertere blutzuckersenkende Therapie in weiteren Studien zumindest mikrovaskuläre Komplikationen [22,23] wie z. B. die diabetische Retinopathie und Nephropathie, aber, substanzspezifisch, auch in einer anderen Studie [24] makrovaskuläre Ereignisse wie z. B. der Myokardinfarkt reduziert werden. Demgegenüber finden sich ebenso Hinweise darauf, dass durch eine intensiviertere Blutzuckersenkung eine tendenzielle Risikosteigerung [25] oder sogar eine statistisch signifikante Risikosteigerung in Bezug auf makrovaskuläre Komplikationen bei stärkerer Blutzuckersenkung [24,26] möglich ist.

Eine derart heterogene Datenlage, bezogen auf patientenrelevante Endpunkte, lässt vermuten, dass sich der Nutzen hinsichtlich dieser Endpunkte nicht allein aus dem Ausmaß der Blutzuckersenkung ableiten lässt. Weitere relevante Einflussfaktoren sind daher zu diskutieren, z. B. substanzspezifische Effektmodifikationen. Auf letztere liefert beispielsweise eine Studie Hinweise: In ihr unterschieden sich die Ereignisraten zu Mortalität und Schlaganfall trotz vergleichbarer Blutzuckerwerte am Studienende in den Vergleichsgruppen, wobei unterschiedliche blutzuckersenkende Medikationen verwendet wurden [24].

Dieser Rapid Report sollte daher die bestehende Datenlage identifizieren und analysieren mit dem Ziel einer Nutzenbewertung von Maßnahmen zur langfristigen, „normnahen“ Blut-

zuckereinstellung im Vergleich zu einer weniger intensiven Maßnahme zur Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Dabei sollten vor allem die oben dargestellten Überlegungen zur Definition der „Normnähe“ neben weiteren Einflussfaktoren berücksichtigt werden.

Für eine Nutzenbewertung ist auch die Darstellung der unerwünschten Effekte einer solchen Intervention erforderlich. Beispielsweise ist das Anstreben einer „normnahen“ Blutzuckereinstellung häufig mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien verbunden [12,13,21,22]. Auch kann es durch einen Mehrfachbedarf an Antidiabetika zu einer Steigerung unerwünschter Arzneimittelwirkungen kommen. Zudem bestehen Hinweise auf weitere unerwünschte Effekte wie z. B. eine Zunahme des Körpergewichtes im Rahmen solcher Interventionen [12,21,22].

2 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 keiner) Intention zur Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

3 Projektbearbeitung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Nutzenbewertung einer langfristigen, „normnahen“ Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt. Die Auftragskonkretisierung mit dem G-BA erfolgte vorab am 02.02.2005.

Basierend auf einer Projektskizze wurde mithilfe externer Expertise eine wissenschaftliche Bewertung vorgenommen. Sie erfolgte in Form eines Rapid Reports in einer vorläufigen Version. Die vorläufige Form des Rapid Reports hat eine externe Begutachtung durchlaufen. Anschließend erfolgte die Übermittlung der endgültigen Fassung an den G-BA und 4 Wochen später die Veröffentlichung auf der Website des IQWiG.

4 Methoden

Relevante Studien, die konkret dieser Fragestellung nachgehen, wurden erst kürzlich publiziert [12,13,21,27]. Die Einschlusskriterien der vorliegenden systematischen Übersichten unterschieden sich zum Teil von denen der Nutzenbewertung und schlossen für diesen Rapid Report relevante Studien nicht ein. Eine Nutzenbewertung auf der Grundlage von systematischen Übersichten kam somit nicht in Betracht. Die Nutzenbewertung erfolgte daher auf der Basis von Primärliteratur.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe, z. B. nach der Definition der World Health Organization (WHO) [28].

Untersuchungen mit schwangeren Patientinnen wurden nicht berücksichtigt.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Eingeschlossen wurden Studien, in denen in der Interventionsgruppe die Intention einer langfristigen, „normnahen“ Blutzuckereinstellung bestand und in denen ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe gemäß u. g. Definition erfolgte.

Unter einer „normnahen“ Blutzuckereinstellung wurden wie einleitend dargestellt unterschiedliche Therapiestrategien verstanden. Im Rahmen dieses Berichtes relevante Interventionen waren konkret folgende:

- a) Interventionen, die zum Ziel hatten, langfristig den HbA1c auf Werte mindestens unter 7,5% zu senken
- b) Interventionen, die zum Ziel hatten, langfristig den Nüchtern-Blutzucker auf Werte mindestens unter 126 mg/dl bzw. 7 mmol/l zu senken

Diese Grenzwerte liegen an der oberen Grenze der empfohlenen allgemeinen Richtwerte zahlreicher nationaler und internationaler Fachgesellschaften wie sie in Tabelle 1 dargestellt wurden. Im Rahmen von ergänzenden Analysen sollte wenn möglich der Stellenwert einzelner Zielwertvorgaben näher untersucht werden (siehe auch 4.4.4)

Im Rahmen dieses Berichtes relevante Kontrollinterventionen waren konkret folgende:

- c) Keine Intention zur langfristigen, „normnahen“ Blutzuckereinstellung.
- d) Intention zur langfristigen, „normnahen“ Blutzuckereinstellung mit geringerer Intensität als diejenige in der Interventionsgruppe.

Als Kontrollinterventionen mit geringerer Intensität wurden Interventionen verstanden, deren blutzuckersenkende Intention um ein klinisch relevantes Ausmaß geringer war als im Falle

der Prüflntervention. Als klinisch relevanter Unterschied eines HbA1c-Zielwertes wurde in Anlehnung an die Nichtunterlegenheitsgrenze der FDA (Food and Drug Administration) zumindest ein um 0,4 Prozentpunkte höherer HbA1c-Zielwert [29] angesehen.

Zur Blutzuckersenkung sollte in beiden Behandlungsgruppen eine vergleichbare Auswahl an möglichen blutzuckersenkenden Therapien zur Verfügung gestanden haben. Unter einer vergleichbaren Auswahl wurde insbesondere verstanden, dass grundsätzlich in beiden Therapiearmen der Einsatz gleicher Substanzklassen erlaubt war.

Ferner musste jede zusätzliche, weitere Intervention bzw. jede zusätzliche Intention einer solchen Intervention (z. B. eine blutdrucksenkende oder lipidsenkende Therapie) ebenfalls auch Bestandteil der jeweiligen Vergleichsbehandlung sein.

Die im Rahmen dieses Rapid Reports untersuchten Interventionen wurden im Sinne des Rapid Reports grundsätzlich nicht als substanzspezifische Interventionen verstanden sondern als Therapiekonzepte.

4.1.3 Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte und ausgewählte Surrogate verwendet:

Primärer Endpunkt

- Gesamtmortalität

Sekundäre Endpunkte

Folgekomplikationen des Diabetes mellitus:

- Myokardinfarkte (tödlich und nicht-tödlich)
- Schlaganfälle (tödlich und nicht-tödlich)
- Terminale Niereninsuffizienz
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)
- Erblindung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Therapieassoziierte Faktoren

- Schwere Hypoglykämie
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Surrogatendpunkte

- Vorstufen der Erblindung: Veränderung des Augenhintergrundes oder des Visus
- Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins

Hinsichtlich der Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz sei angemerkt, dass die GFR als Vorstufe der terminalen Niereninsuffizienz berücksichtigt wurde, wenn sie über einen ausreichend langen Zeitraum [30] dokumentiert war. Aufgrund der hohen Variabilität der Ergebnisse von GFR-Messungen und aufgrund der Tatsache, dass innerhalb der ersten Monate nach Beginn einer Intervention die Änderung nicht repräsentativ für den Langzeiteffekt ist, musste die Änderung der GFR über die Zeit detailliert mit mehrfacher Messung dargestellt sein [31]. Zur Bestimmung der GFR war sowohl eine Berechnung mittels der Cockcroft- oder der Modification of Diet in Renal Disease-Formel als auch eine Messung (24-hKreatininclearance oder mittels exogener Substanzen) zulässig.

Proteinurie bzw. Albuminurie wurden nicht als valide Surrogatparameter für die Progression der Niereninsuffizienz bzw. die terminale Niereninsuffizienz angesehen [31].

Es erfolgte bei Studien, die Ergebnisse zu den oben genannten Endpunkten berichteten, auch eine Extraktion von Angaben zum HbA1c-Wert. Dies ermöglichte potenziell weitere Analysen, z. B. zum Einfluss des HbA1c-Wertes im Sinne eines potenziellen Effektmodifikators.

Die Priorisierung der Endpunkte erfolgte aus inhaltlichen und methodischen Gründen und beeinflusste z. B. das Vorgehen im Hinblick auf die Durchführung von Sensitivitätsanalysen und sollte darüber hinaus auch das Problem des multiplen Testens adressieren.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte war eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Rapid Report wurden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Die vorliegende Untersuchung sollte, dem Versorgungsalltag folgend explizit, den Nutzen einer Intervention mit dem Ziel einer „normnahen“ Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über einen langfristigen Zeitraum darlegen. Zur Nutzenbewertung wurden zudem patientenrelevante Endpunkte herangezogen, für deren Beurteilung insbesondere Studien mit ausreichender Patientenzahl und Studiendauer relevant waren.

Daher wurden in die vorliegende Untersuchung nur Studien mit einer Interventionsdauer von mindestens 6 Monaten einbezogen.

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 2: Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 wie unter Punkt 4.1.1 definiert
E2	Prüfintervention: Maßnahmen zur langfristigen, „normnahen“ Blutzuckereinstellung wie unter Punkt 4.1.2 definiert
E3	Vergleichsbehandlung: keine oder geringer intendierte blutzuckersenkende Intervention wie unter Punkt 4.1.2 definiert
E4	patientenrelevante Endpunkte wie unter Punkt 4.1.3 definiert
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Interventionsdauer mindestens 6 Monate wie unter Punkt 4.1.5 beschrieben
E7	Sprache: Englisch, Deutsch, Spanisch, Französisch, Italienisch

Tabelle 3: Kriterien für den Studienausschluss

Ausschlusskriterien	
A1	Zusätzliche Intention eines Unterschieds der nicht blutzuckersenkenden Begleitmedikation (z. B. zusätzliche lipidsenkende oder blutdrucksenkende Therapie) zwischen den unterschiedlichen Behandlungsgruppen wie unter Punkt 4.1.2 beschrieben
A2	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [32] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE (PubMed für elektronische Vorabpublikationen), EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Sichtung aktueller relevanter systematischer Übersichten (d. h. nach dem 01.01.2008 publiziert): Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken 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 Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die letzte Suche fand am 23.07.2009 statt.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Eine Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien sowie Autorenanfragen waren nur in begründeten Einzelfällen, z. B. falls zentrale Fragen des Designs und der Ergebnisse unklar blieben, deren Beantwortung ggf. unmittelbare und relevante Auswirkungen auf das Fazit haben könnte, vorgesehen. Dies war in diesem Projekt der Fall für Teilergebnisse der ADVANCE-Studie. Die Bewertung der übrigen Studien konnte auf Grundlage der publiziert vorliegenden Daten erfolgen.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

4.2.3.1 Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Gutachtern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Gutachter als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur 1 Gutachter als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Gutachtern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von 2 Gutachtern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Gutachtern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Gutachter, aber nach anschließender Diskussion von beiden Gutachtern als relevant erachtet wurden

4.2.3.2 Selektion relevanter Studien aus Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematischer Übersichten) wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der eventuell in den Übersichten identifizierten Publikationen wurden von 2 Gutachtern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

4.3.1 Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Ein Gutachter führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Gutachter überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Gutachtern aufgelöst.

4.3.1.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterhebung
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist hier zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt in „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und –analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Rapid Report vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen wurden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies traf insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse flossen i. d. R. nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70% der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierte, d. h. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30% war. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [33]. Die Festlegung der Grenze auf 30% kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden.

Ausnahmen von dieser Regel konnten z. B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [34]. Das beschriebene Vorgehen wurde auch angewendet, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug.

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [35]. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, wurden diese nach Möglichkeit anhand der vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [36]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nicht mit dem gemeinsamen Effektschätzer dargestellt. Außerdem wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

4.4.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren wenn möglich Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ hätte hierfür verwendet werden sollen. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen hätte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen können.

4.4.4 Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten direkte Patienten-

charakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter
- Geschlecht
- Zielwertvorgaben
- Unterschiedliche blutzuckersenkende Medikation

Hätten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, so hätten diese ebenfalls begründet einbezogen werden können.

Bei der Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise konnte der Beleg eines Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

Da nur für wenige Studien Angaben zu (zum Teil unterschiedlich definierten) Subgruppen verfügbar waren, wurde in Meta-Regressionsmodellen der Einfluss des Effektmodifikators auf die jeweilige Effektstärke untersucht. Ein solcher Einfluss wird auch als Interaktion von Effektmodifikator und Effektstärke bezeichnet. Als Signifikanzniveau für den Test auf Interaktion wurde jeweils $\alpha = 0,2$ gewählt. Bei einem signifikanten Testergebnis hätten getrennte Meta-Analysen für die jeweiligen Ausprägungen (bei kategoriellen Größen) bzw. geeignet zu wählende Wertebereiche (bei stetigen Größen) des Effektmodifikators erfolgen können.

5 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten Studien dargestellt. Daran schließen sich die aggregierte Darstellung der relevanten Studien sowie eine metaanalytische Auswertung an. Es folgen Angaben zu Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen.

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse der systematischen Literatursuche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und in relevanter Sekundärliteratur sowie die Ergebnisse der Literatursichtung gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien.

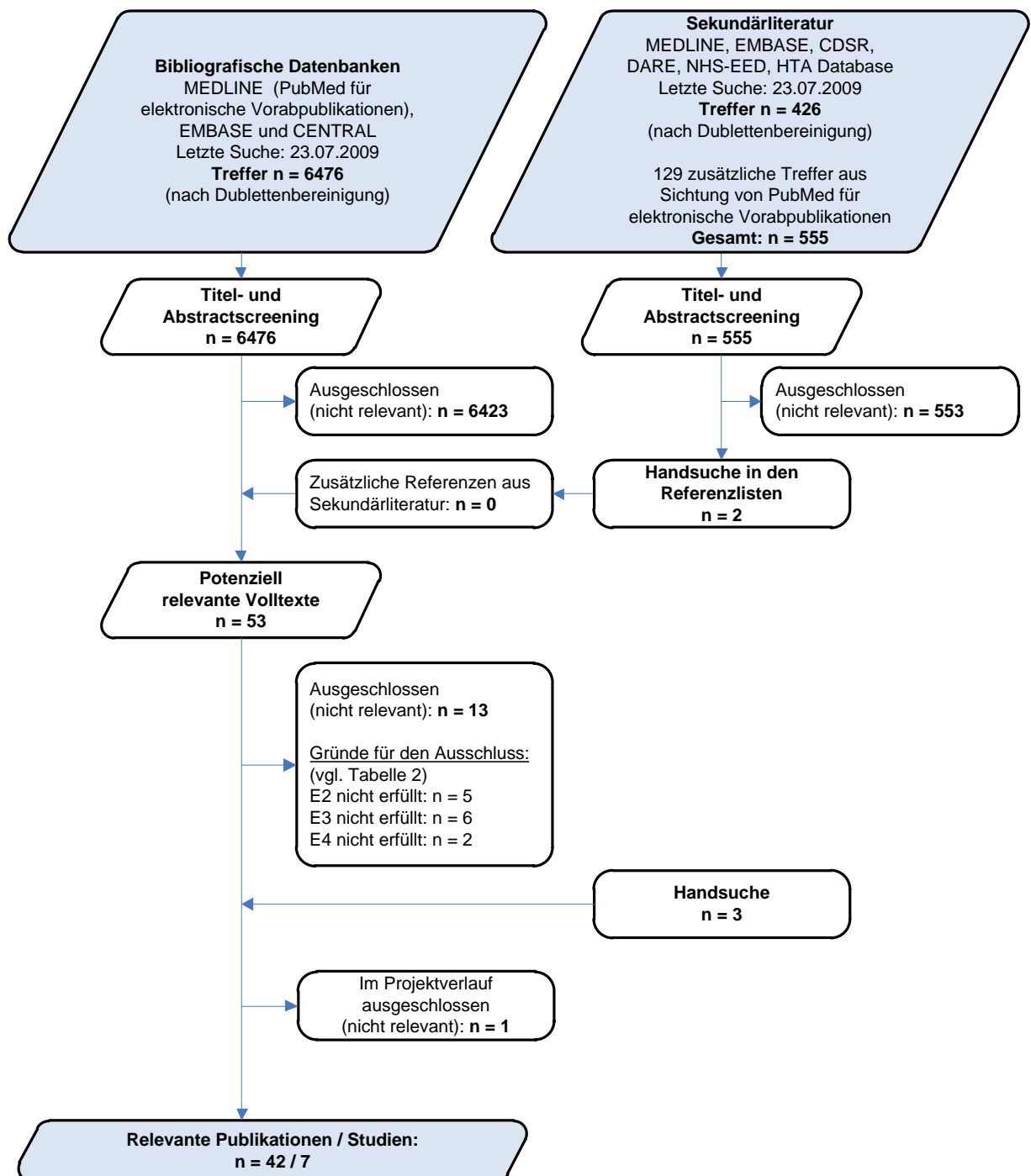


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung

Nach Entfernen der Duplikate auf Datenbankebene umfasste der Datensatz 6476 Treffer. Von diesen wurden in der Folge 6423 Referenzen nach Sichtung der Titel und Kurz-

zusammenfassungen (Abstracts) durch 2 Gutachter als für die Bewertung nicht relevant aussortiert, sodass am Ende dieses Schrittes 53 potenziell relevante Publikationen übrig blieben.

Die Entscheidung über den Ein- oder Ausschluss der 53 Publikationen erfolgte auf Volltextebene und wurde wiederum von 2 Gutachtern voneinander unabhängig und bei uneinheitlicher Bewertung nach Diskussion im Konsens getroffen. Von diesen wurden 13 Publikationen als nicht relevant identifiziert. Die Zitate der im Volltext gesichteten und dann als nicht relevant ausgeschlossenen Publikationen finden sich unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Die Recherche nach publizierten potenziell relevanten systematischen Übersichten und HTA-Berichten 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) ergab nach Entfernen der Duplikate 426 Treffer. Weitere 129 potenziell relevante Treffer wurden im Rahmen der Sichtung der Titel und Kurzzusammenfassungen (Abstracts) der elektronischen Vorabpublikationen in PubMed identifiziert.

Eine Liste der 2 identifizierten systematischen Übersichten findet sich in Anhang C. Diese enthielten keine Verweise auf weitere relevante Primärstudien. Es wurden 2 Publikationen zur systematisch identifizierten ACCORD-Studie ergänzend berücksichtigt, die kurz nach der elektronischen Recherche publiziert worden waren und berichtsrelevante Angaben enthielten, ebenso die Designpublikation der UGDP-Studie aus dem Jahr 1970, die über die Referenzverzeichnisse der übrigen UGDP-Studien identifiziert wurde.

Die ADVANCE-Studiengruppe teilte auf Anfrage die konkrete Anzahl der tödlichen Schlaganfälle und tödlichen Herzinfarkte in den hier relevanten Vergleichsgruppen mit.

5.1.2 Resultierender Studienpool

Am Ende der Literaturrecherche verblieben 8 Studien (43 Publikationen). 1 Studie (1 Publikation) wurde, wie in Abschnitt 5.1.2.3 dargestellt, im Verlauf des Projektes als doch nicht relevant erachtet (DIGAMI 2). Somit gingen letztlich 7 RCTs (42 Publikationen) in die Nutzenbewertung ein.

Eine Übersicht über die so identifizierten Studien und die zugehörigen Publikationen gibt Tabelle 4. Die eingeschlossenen Studien, einschließlich der Informationen liefernden Publikationen, sind ausführlicher in Kapitel 8 dargestellt. Die im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien sind in Anhang B aufgelistet.

Tabelle 4: Resultierender Studienpool

Studie (n=7)	Publikation ^a
ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)	ACCORD 2008 ACCORD 2007 Bonds 2007 Chew 2007 Gerstein 2007 Williamson 2007 ACCORD 2010 ^b Ismail-Beigi 2010 ^b
ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)	ADVANCE 2008 Stolk 2007 Chalmers 2006 Perkovic 2006 ADVANCE 2005 Chalmers 2003 ADVANCE (J Hypertens) 2001 ADVANCE (Diabetologia) 2001
KUMAMOTO (Bezeichnung nach dem Studienort, der Universität von Kumamoto, Japan)	Ohkubo 1995 Shichiri 2000
UGDP (University Group Diabetes Program)	Feinglos 1999 UGDP VIII 1982 UGDP VII - Knatterud 1978 UGDP III – Goldner 1971 UGDP II – Meinert 1970 UGDP I – Klimt 1970 ^c
UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)	UKPDS 73 2006 UKPDS 57 2002 UKPDS 49 1999 UKPDS 37 1999 UKPDS 34 1998 UKPDS 33 1998 UKPDS 28 1998 UKPDS 26 1998 UKPDS 17 1996 UKPDS 16 1995 UKPDS 13 1995 UKPDS Design 1991

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Resultierender Studienpool (Fortsetzung)

VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)	Abraira 2009 Duckworth 2009 Abraira 2003 Duckworth 2001
Van der Does et al.	Becker 2003 Van der Does 1998
a: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen. b: Diese Publikation wurde nach Abschluss der elektronischen Recherche veröffentlicht. c: Dies ist die Designpublikation, sie wurde durch eine gezielte Handsuche identifiziert.	

Nachfolgend ist der Umgang mit den Daten aus den Studien UGDP und UKPDS im vorliegenden Rapid Report erläutert. Ferner ist dargestellt, aus welchen Gründen eine zunächst als relevant erachtete Studie (DIGAMI 2) im Verlauf unberücksichtigt blieb.

5.1.2.1 Besonderheiten im Umgang mit der Studie UGDP

In der UGDP wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 randomisiert einer der folgenden fünf Gruppen zugewiesen: (1) Insulintherapie mit Dosisanpassung (Insulin variabel), (2) Insulintherapie ohne Dosisanpassung (Insulin Standard), (3) Therapie mit Tolbutamin oder mit (4) Phenformin sowie (5) Placebobehandlung.

Nur für die Gruppe mit variabler Insulintherapie (1) war ein Blutzuckerziel vorgegeben: Nü-BZ < 110 mg/dl und BZ 1 h post 50 g GCT < 210 mg/dl und BZ 1,5 h nach dem Frühstück < 210 mg/dl. Die variable Insulintherapie entspricht somit der Intervention im Sinne des vorliegenden Berichts als Intention zur Erreichung einer „normnahen“ BZ-Senkung.

Als Kontrollgruppen scheiden die Interventionen mit Tolbutamid (3), Phenformin (4) und Placebo (5) aus, da eine prinzipielle Verwendung gleicher Substanzen in der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe nicht erfolgte (siehe Abschnitt 4.1.2).

Als einziger für diesen Rapid Report relevanter Vergleich bleibt somit nur der Vergleich der variablen Insulintherapie (1) mit der Standard-Insulintherapie (2). In diesem Rapid Report wird für die UGDP somit im Folgenden nur dieser Vergleich berichtet und entsprechend beziehen sich alle weiteren Angaben hierauf.

5.1.2.2 Besonderheiten im Umgang mit der Studie UKPDS

In der UKPDS wurden übergewichtige und normalgewichtige Teilnehmer stratifiziert entweder einer intensivierten blutzuckersenkenden Therapie (pharmakologische BZ-Senkung, Ziel: Nü-BZ < 6 mmol/l und Fehlen hyperglykämischer Symptome) oder einer konventionellen und nicht-intensivierten, blutzuckersenkenden Therapie (Diät, Ziel: Nü-BZ

≤ 15 mmol/l und Fehlen hyperglykämischer Symptome) randomisiert zugeordnet (weitere in dieser multifaktoriellen Studie durchgeführte randomisierte Vergleiche, z. B. zu unterschiedlichen Blutdruckzielwerten, sind in diesem Rapid Report nicht relevant und werden entsprechend nicht adressiert).

Die intensivierte Therapie bestand für normalgewichtige Teilnehmer aus einer Therapie mit Insulin oder mit einem Sulfonylharnstoff und für übergewichtige Studienteilnehmer neben einer Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen auch aus einer Therapie mit Metformin.

In der Publikation UKPDS 33 wurden Ergebnisse zu 3867 normal- und übergewichtigen Patienten aus 3 Randomisationsgruppen berichtet, nämlich denjenigen mit einer konventionellen Therapie, mit einer Therapie mit Insulin und mit einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen. Analysen zu den metforminbehandelten (und gleichzeitig übergewichtigen) Teilnehmern sind darin nicht berichtet.

Von den dort betrachteten Teilnehmern wurden 30% einer konventionellen Therapie, 30% einer Therapie mit Insulin und 40% einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen zugeordnet. Diese prozentualen Anteile unterschieden sich nicht zwischen den übergewichtigen und normalgewichtigen Teilnehmern.

In der Publikation UKPDS 34 wurden Ergebnisse für eine Subgruppe übergewichtiger Patienten eines Teils der Studienzentren berichtet (n=1704). Hierin enthalten waren auch jene Teilnehmer, die mit Metformin behandelt wurden (n=342; nicht in UKPDS 33 enthalten). Von den hier berichteten übergewichtigen Teilnehmern wurden aufgrund der zusätzlichen Option einer Metformintherapie 24% einer konventionellen Therapie, 24% einer Therapie mit Insulin und 32% einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen zugeordnet. 20% wurden einer Therapie mit Metformin zugeordnet.

Von einer Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Publikationen UKPDS 33 und UKPDS 34, wie sie von anderen Autoren im Rahmen von Meta-Analysen durchgeführt wurde (z. B. [37]), wurde abgesehen. Dies basiert auf der Überlegung, dass hierdurch dann das Prinzip der Randomisierung gebrochen würde und übergewichtige Teilnehmer zum Teil doppelt in die Analyse eingehen würden. Der Anteil der übergewichtigen Teilnehmer der UKPDS, die einer nicht-intensivierten Therapie zugeordnet wurden, lag insgesamt bei 24% (s. o.) und war damit niedriger als derjenige der Normalgewichtigen (30%, s. o.). Dies war designbedingt, denn übergewichtige Patienten wurden – im Gegensatz zu den normalgewichtigen Teilnehmern – auch einer Therapie mit Metformin zugeordnet, und eine solche Therapie war stets intensiviert. Bei einer Zusammenrechnung der (korrekterweise) separat publizierten Ergebnisse der Gruppen der Normal- und Übergewichtigen (UKPDS 33) und der Übergewichtigen (UKPDS 34) käme es also zu einer systematischen Verzerrung dahingehend, dass mehr übergewichtige Teilnehmer in der so geschaffenen intensiviert behandelten Interventionsgruppe als in der entsprechenden Kontrollgruppe wären. Von einer zufälligen Verteilung von Störfaktoren könnte dann in einem solchen Fall nicht mehr

ausgegangen werden. Separate Ergebnisse für die normalgewichtigen Teilnehmer alleine liegen nicht vor.

Daher wurden in diesem Rapid Report die Ergebnisse der UKPDS 33 herangezogen, die sich auf 92% der UKPDS-Studienpopulation beziehen und nachfolgend im Rapid Report als UKPDS bezeichnet werden.

5.1.2.3 Besonderheiten im Umgang mit der Studie DIGAMI 2

In diese Studie wurden Patienten mit akutem Myokardinfarkt und entweder manifestem Diabetes mellitus Typ 2 oder mit einem gestörten Glukosemetabolismus eingeschlossen.

Die primäre Fragestellung richtete sich mit Blick auf die Mortalität auf den Effekt einer sofortigen Verabreichung einer Insulin-Glukose-Infusion im perakuten Stadium des Myokardinfarktes mit dem Ziel einer schnellstmöglichen Blutzuckersenkung, an die sich nachfolgend entweder (Gruppe 1) eine langfristige subkutane Insulintherapie mit der Vorgabe eines „normnahen“ Nüchtern-Blutzuckerzielwertes anschloss oder (Gruppe 2) eine blutzuckersenkende Therapie nach dem Ermessen des behandelnden Arztes nach ortsüblichem Vorgehen, bei dem eine Insulintherapie möglich, aber nicht zwingend vorgeschrieben war und keine konkreten Zielwerte genannt wurden. Eine dritte Gruppe ist im hier behandelten Kontext nicht relevant.

Weitere nachrangige Fragestellungen zielten auf den Stellenwert der Glukose-Insulin-Infusion und die Untersuchung der Morbidität, z. B. nichtfataler Reinfarkt, Herzinsuffizienz oder Schlaganfall.

Die Studie war multinational und multizentrisch und hatte eine mediane Dauer von 2,1 Jahren. Insgesamt wurden 1253 Patienten eingeschlossen. Die Studie wurde jedoch beendet, bevor eine ausreichende Zahl von Patienten, entsprechend der Fallzahlplanung, rekrutiert werden konnte. Die Autoren begründen dies mit Schwierigkeiten bei der Rekrutierung von Studienteilnehmern und berichten, dass die Untersuchung somit nur 50% der ursprünglich intendierten statistischen Güte („Power“) aufwies.

Für die berichtsrelevanten Endpunkte (Gesamtmortalität, tödliche sowie tödliche und nicht-tödliche Myokardinfarkte [Indexinfarkte und Reinfarkte] und tödliche sowie tödliche und nicht-tödliche Schlaganfälle) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden. Für sonstige für diesen Rapid Report relevanten Endpunkte fanden sich keine Angaben.

Insgesamt erschien die Studie jedoch nicht geeignet, die Frage nach den Effekten einer Langzeitrutinetherapie im Sinne einer „normnahen“ Blutzuckersenkung zu untersuchen.

Zunächst ist festzuhalten, dass hier eine spezielle Patientenpopulation in einer besonderen Situation untersucht wurde und dass ferner unklar bleibt, wie viele der eingeschlossenen

Patienten tatsächlich einen Diabetes mellitus Typ 2 hatten, da auch Patienten mit einer Blutglukosekonzentration von > 198 mg/dl bei Aufnahme wegen akutem Myokardinfarkt eingeschlossen wurden und bei Randomisierung nahezu 30% der Patienten keine glukosesenkende Medikation erhielten und bei Krankenhausentlassung in der zweiten Gruppe 2 17%.

Die untersuchten Patienten hatten allerdings in beiden Gruppen im Studienverlauf keine unterschiedlichen Blutzuckerwerte – sowohl der HbA1c-Wert als auch die Nüchtern-Blutglukose blieben im Studienverlauf nahezu identisch und waren zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant unterschiedlich. Zwar wurde für Gruppe 2 kein konkreter Zielwert genannt, jedoch ist es zweifelhaft, ob hier tatsächlich keine oder eine geringere Intention zur langfristigen, „normnahen“ Blutzuckereinstellung bestand. Hierzu passend interpretieren die Autoren selbst ihre Ergebnisse auch dahingehend, dass für eine gleiche glykämische Kontrolle eine Insulinbehandlung anderen therapeutischen Optionen nicht überlegen ist im Hinblick auf die Mortalität.

Daher trug die DIGAMI 2 nicht zur Nutzenbewertung einer langfristigen, „normnahen“ Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in diesem Rapid Report bei.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

Angaben zum Design der eingeschlossenen Studien (Tabelle 7), zu den Basischarakteristika der Studienpopulationen (Tabelle 8), zu den Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 9) sowie zu den Interventionen (Tabelle 10, ausführlich in Tabelle 41 in Anhang D) der jeweiligen Studien sind jeweils tabellarisch zusammengefasst.

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Studien ACCORD, ADVANCE und VADT wurden nach dem Jahr 2000 durchgeführt. Demgegenüber reichte der Durchführungszeitraum der übrigen Studien von den 60er-Jahren bis in die 90er-Jahre des vorigen Jahrhunderts.

5.2.1.1 Studiendesign

Bei allen eingeschlossenen Studien handelte es sich um randomisiert-kontrollierte Interventionsstudien mit parallelem Gruppenvergleich. Erwartungsgemäß war in den Studien weder das Personal noch die Teilnehmer gegenüber den Interventionen verblindet. In keiner der eingeschlossenen Studien erfolgte generell eine verblindete Endpunkterhebung. Lediglich für wenige einzelne Endpunkte war dies der Fall (Tabelle 12 bis Tabelle 22). Bezüglich der HbA1c-Werte sei auf die Übersicht in Tabelle 37 verwiesen, in der neben den ursprünglichen Werten auch diejenigen im Studienverlauf angegeben sind.

Die Studien ACCORD und UKPDS waren multifaktoriell und ADVANCE hatte ein 2x2-faktorielles Studiendesign. Die sich hieraus ergebenden weiteren Vergleiche sind hier nicht relevant (z. B. intensiviert vs. weniger intensiviert Blutdruckbehandlung). Es handelt sich

diesbezüglich hier im methodischen Sinne um separate Studien, auf die nicht näher eingegangen wird.

5.2.1.2 Population / Setting

3 der eingeschlossenen Studien (ACCORD, VADT, UGDP) wurden in Nordamerika, 1 im Vereinigten Königreich (UKPDS), 1 in Japan (KUMAMOTO) und 1 in den Niederlanden (van der Does) durchgeführt. An der ADVANCE-Studie waren zahlreiche Zentren in Australien, Asien, Nordamerika und Europa beteiligt. Mit Ausnahme der KUMAMOTO-Studie, die an einem einzigen Zentrum durchgeführt wurde, handelte es sich bei allen Untersuchungen um multizentrische Studien, wobei die Anzahl der Zentren zwischen 12 und 215 lag. Die Studie von van der Does wurde in Hausarztpraxen durchgeführt, sämtliche andere Studien in Krankenhausambulanzen. Die Teilnehmerzahl lag zwischen 110 und 11140. Die Studiendauer betrug zwischen 1,0 und 12,5 Jahre.

5.2.1.3 Basischarakteristika der untersuchten Populationen

Es wurden insgesamt fast 28000 Teilnehmer in die Studien eingeschlossen. Sie waren zu Studienbeginn im Mittel zwischen 47 und 66 Jahre alt. Die Geschlechterverteilung in den jeweiligen Studienarmen variierte von 3% Frauenanteil bis zu 77%. In 2 Untersuchungen (UKPDS, UGDP) wurden explizit neudiagnostizierte bzw. vor Kurzem diagnostizierte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen. In den übrigen 5 Studien betrug die mittlere bzw. mediane Diabetesdauer 4 bis 12 Jahre.

Der HbA1c-Wert der an der UKPDS teilnehmenden Personen war mit 7,1% bzw. 7,3% deutlich niedriger als in den 5 Studien mit einer längeren vorbestehenden Krankheitsdauer (HbA1c 7,5% bis 9,4%). Die UGDP-Studie wurde noch vor Einführung der HbA1c-Messung durchgeführt, und so existieren für sie keine Angaben zum HbA1c-Wert.

In 3 Studien (ACCORD, ADVANCE, VADT) hatten bereits 32% bis 41% der eingeschlossenen Teilnehmer ein kardiovaskuläres Ereignis vor Studienbeginn, während dies bei 21% aller Teilnehmer in der Van-der-Does-Studie und nur bei 7% bzw. 12% der an der UGDP teilnehmenden Personen und bei keinem Teilnehmer der KUMAMOTO-Studie der Fall war. Für die UKPDS gab es diesbezüglich keine Angaben, jedoch stellten hier wesentliche vorausgegangene kardiovaskuläre Ereignisse ein Ausschlusskriterium dar.

Für alle Studien mit Ausnahme der Studie van der Does lagen Angaben zum Blutdruck zu Studienbeginn vor. Vergleichsweise niedrig war der mittlere Blutdruck in der KUMAMOTO-Studie mit systolischen Werten zwischen 119 und 123 mmHg und diastolischen Werten zwischen 68 und 70 mmHg. In den übrigen Studien lag der mittlere Blutdruck im Bereich von 131 bis 145 mmHg systolisch und 75 bis 85 mmHg diastolisch.

Angaben zum BMI lagen für alle Studien mit Ausnahme der UGDP vor. Dieser war bei den Teilnehmern der KUMAMOTO-Studie für Typ-2-Diabetiker vergleichsweise niedrig mit

einem mittleren BMI von 20 bis 22. In den übrigen Studien lag der mittlere BMI zwischen 28 und 32.

Die mittlere Serumkreatininkonzentration zu Studienbeginn wurde für die Studienteilnehmer aller eingeschlossenen Untersuchungen, mit Ausnahme der Van-der-Does-Studie, berichtet und lag jeweils im Normbereich.

5.2.1.4 Ein- / Ausschlusskriterien

Das wesentliche Einschlusskriterium war in allen Studien die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2. Die genauen Diagnosekriterien unterschieden sich zwar zwischen den Studien, machten aber in allen Untersuchungen einen Einschluss von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unmöglich. In die UKPDS und die UGDP-Studie wurden nur neudiagnostizierte bzw. vor Kurzem diagnostizierte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen. An den weiteren Studien nahmen auch Patienten mit längerer Diabetesdauer teil (s. o.). In der ACCORD-Studie war eine zumindest über 3 Monate bestehende stabile Therapie Voraussetzung für die Studienteilnahme, in der KUMAMOTO-Studie eine bestehende Insulintherapie und in der VADT-Studie ein inadäquates Ansprechen auf eine Therapie mit maximalen Dosen zumindest eines oralen glukosesenkenden Medikamentes und / oder eine Behandlung mit Insulin. Für einen Einschluss in die ADVANCE-Studie durfte der Diabetes mellitus nicht vor dem 30. Lebensjahr diagnostiziert worden sein. In der Van-der-Does-Studie lagen keine einschränkende Merkmale für die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 vor. Die Teilnehmer dieser Studie mussten Kaukasier im Alter von 40 bis 75 Jahren sein.

Bei den Studien VADT, KUMAMOTO und UKPDS waren Patienten mit wesentlichen diabetischen Spätfolgen bzw. Komorbiditäten von der Teilnahme ausgeschlossen. Demgegenüber verlangte das Protokoll der ACCORD-Studie, dass Teilnehmer altersabhängig ein wesentlich erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen mussten (Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder mit schwerer Herzinsuffizienz konnten an dieser Studie allerdings nicht teilnehmen). Auch in der ADVANCE-Studie mussten die Patienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko oder eine mehr als 10-jährige Diabetesdauer aufweisen oder mindestens 65 Jahre alt sein.

5.2.1.5 Interventionen

In allen Studien bestand für die Interventionsgruppen die Absicht, einen „normnahen“ Blutzucker zu erreichen. Tabelle 5 gibt einen orientierenden Überblick über die Blutzuckerzielwerte, die Interventionen sind in Tabelle 10 (ausführlich in Tabelle 41 in Anhang D) dargestellt.

Tabelle 5: Blutzuckerzielwerte in den IG und KG

Studie	Zielwertvorgaben in der IG	Zielwertvorgaben in der KG
ACCORD	HbA1c < 6%	HbA1c 7–7,9%
ADVANCE	HbA1c < 6,5%	lokale Leitlinien
KUMAMOTO	HbA1c < 7% Nü-BZ < 140 mg/dl BZ 2 h postprandial < 200 mg/dl	diabetesbezogene Symptommfreiheit Nü-BZ < 140 mg/dl
UGDP ^a	Nü-BZ < 110 mg/dl BZ 1,5 h postprandial (Frühstück) 50 g oGTT 1 h-Wert < 210 mg/dl	kein Zielwert
UKPDS	Nü-BZ < 108 mg/dl	diabetesbezogene Symptommfreiheit Nü-BZ < 270 mg/dl
VADT	HbA1c < 6%	HbA1c < 9%
van der Does	Nü-BZ < 117 mg/dl	Nü-BZ < 153 mg/dl
IG: Interventionsgruppe. k. A. keine Angabe. KG: Kontrollgruppe. Nü-BZ: Nüchtern-Blutzucker. SH: Sulfonylharnstoff. a: In einer Publikation wurden hiervon leicht abweichende Werte angegeben. Die Angaben im Rapid Report basieren auf den Angaben in den übrigen Publikationen zur UGDP, insbesondere in der Hauptpublikation und in der Designpublikation.		

Aufgrund der Angaben zur intendierten Behandlungsintensität konnte bei allen Studien ein klinisch relevanter Intensitätsunterschied angenommen werden, auch in den Fällen wo keine expliziten HbA1c-Zielwerte angegeben waren.

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 Nü-BZ und postprandiale Zielwerte definiert. Die Vorgaben zur „normnahen“ Blutzuckereinstellung in der UGDP umfassten Zielwerte für den Nü-BZ, die Blutglukosekonzentration 1,5 Stunden nach dem Frühstück und 1 Stunde nach einem 50-g-oGTT, der im Rahmen regelmäßiger Kontrollen durchgeführt wurde. In der UKPDS und der Studie van der Does waren lediglich die zu erreichenden Nü-BZ-Konzentrationen vorgegeben. Zusätzlich variierten die vorgegebenen Werte für die gleichen Parameter zwischen den Studien.

In Tabelle 6 wird eine Reihung der Studien nach der Höhe der jeweils vorgegebenen Zielparame-ter präsentiert.

Tabelle 6: Reihung der Studien nach der Höhe der jeweils vorgegebenen Zielparameter zur „normnahen“ BZ-Senkung

Parameter	Reihung
HbA1c	ACCORD, VADT (< 6%) « ADVANCE (< 6,5%) « KUMAMOTO (< 7%)
Nü-BZ	UKPDS,UGDP (< 108 bzw. 110 mg/dl) « v. d. D. (< 117 mg/dl) « KUMAMOTO (< 140 mg/dl)
Postpr. BZ	KUMAMOTO (< 200 mg/dl), UGDP (< 210 mg/dl)
Nü-BZ: Nüchtern-Blutzucker. Postpr. BZ. postprandialer Blutzucker. v. d. D: van der Does	

Für alle Studien galt, dass prinzipiell in beiden Gruppen dieselben Substanzgruppen zur Blutzuckersenkung zur Verfügung standen. Nähere Details, auch zur blutzuckersenkenden Therapie, sind in Tabelle 10 bzw. in Tabelle 41 dargestellt.

In der ACCORD-Studie erfolgte die Therapie in der Interventionsgruppe von Beginn an mit nichtmedikamentösen Therapieformen und zusätzlich 2 OADs (eins davon war das zwischenzeitlich wegen Sicherheitsbedenken vom Markt genommene Rosiglitazon). Ziel war das möglichst rasche Erreichen des Therapieziels Blutzuckersenkung. Bei Nichterreichen des Ziels erfolgte eine Therapieeskalation durch Dosissteigerung bzw. die Zugabe weiterer OADs oder von Insulin.

In der ADVANCE-Studie erfolgte die Therapie in der Interventionsgruppe mit dem Sulfonylharnstoff Gliclazid. Zur Erreichung des Therapieziels erfolgte eine Dosissteigerung und bei Bedarf eine Kombination mit weiteren OADs oder Insulin. Die Reihenfolge der Therapieeskalation wurde zwar im Studienprotokoll vorgeschlagen, allerdings waren die behandelnden Ärzte in der Wahl dieser weiteren Therapie frei.

Patienten der Interventionsgruppe der VADT-Studie wurden von Beginn an mit einer Kombination aus 2 OADs (Rosiglitazon in Kombination mit Metformin bei Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m² bzw. in Kombination mit Glimperid bei Patienten mit einem BMI < 27 kg/m²) behandelt. Beim Verfehlen des Therapieziels erfolgte im nächsten Schritt eine zusätzliche Insulintherapie und in der Folge bestand die Möglichkeit, weitere OADs in die Therapie einzuführen.

Patienten der Interventionsgruppe der KUMAMOTO-Studie injizierten mindestens dreimal täglich Insulin (kurzwirksames Insulin zu den Mahlzeiten und intermediäres Insulin abends). Die Dosis wurde bei Bedarf gesteigert.

In der UKPDS erfolgte die intensiviertere Therapie entweder mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Chlorpropamid, Glipizid) bei Bedarf in Kombination mit Metformin, oder mit Insulin. Die Studienteilnehmer wurden den entsprechenden Substanzen randomisiert zugeordnet. Die Therapieeskalation erfolgte durch eine Dosiserhöhung oder die Kombination mit den jeweils anderen Wirksubstanzen.

In der UGDP wurde versucht, durch eine Insulintherapie mit entsprechender Dosisanpassung eine „normnahe“ Blutzuckerkontrolle zu erreichen.

In den Kontrollgruppen wurde jeweils im Vergleich keine „normnahe“ Blutglukosekonzentration angestrebt. Patienten der Kontrollgruppe in der ADVANCE-Studie wurden entsprechend den in den jeweiligen Zentren geltenden Leitlinien behandelt, durften aber kein Gliclazid (jedoch andere Sulfonylharnstoffe) erhalten.

5.2.1.6 Endpunkte

Die Gesamtmortalität wurde mit Ausnahme der Studie van der Does für alle Studien berichtet. Angaben zu wesentlichen makrovaskulären Spätfolgen waren außer für die Studie van der Does vorhanden. Angaben zur terminalen Niereninsuffizienz fanden sich nur in den Publikationen zu den Studien ACCORD, ADVANCE und UKPDS, zu Amputationen nur in den Publikationen zu den Studien VADT, UKPDS und UGDP. Ergebnisse zur Erblindung wurden nur für die UKPDS berichtet. Angaben zu Vorstufen der Erblindung fanden sich, in unterschiedlicher Form, für alle Untersuchungen mit Ausnahme der Van-der-Does-Studie. Ergebnisse zu Surrogatparametern als Vorstufe einer terminalen Niereninsuffizienz wurden nur für die Studien ACCORD, ADVANCE, UKPDS und VADT berichtet. Angaben zu schweren hypoglykämischen Ereignissen fanden sich in allen Studien außer der UGDP. Verschiedene Aspekte der Lebensqualität wurden in der UKPDS-Studie und der Van-der-Does-Studie untersucht und auch berichtet.

Alle Ergebnisse zu den Endpunkten in diesem Rapid Report beziehen sich auf die maximale Follow-up-Dauer für die das Ergebnis für den jeweiligen Endpunkt berichtet wurde. In manchen Studien handelte es sich dabei um Zwischenergebnisse, wobei dies gesondert gekennzeichnet wird.

5.2.1.7 Besonderheiten

Die ACCORD-Studie wurde vor dem geplanten Studienende auf Veranlassung des Sicherheitskomitees wegen erhöhter Sterblichkeit in der Interventionsgruppe abgebrochen.

Tabelle 7: Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung, Ethnie (IG / KG)	Relevante Zielkriterien ^a
ACCORD	RCT parallel offen multifaktoriell multizentrisch (77 Zentren)	Run-in: mind. 2 Wochen Interventionsdauer: 3,5 Jahre (Mittel) 3,4 Jahre (Median)	IG: 5128 KG: 5123	USA, Kanada Ethnie: 64% / 65% Weiße 7% / 7% Lateinamerik. 20% / 19% Schwarze	primär: Kombinierter Endpunkt aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod weitere: Gesamtmortalität Myokardinfarkt Schlaganfall Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Terminale Niereninsuffizienz Nephropathie Schwere Hypoglykämien Lebensqualität ^b Retinopathie Visusverschlechterung
ADVANCE	RCT parallel offen 2x2-faktoriell multizentrisch (215 Zentren)	Run-in: mind. 6 Wochen Interventionsdauer: 5,0 Jahre (Median)	IG: 5571 KG: 5569	Asien, Australien, Europa, Nordamerika Ethnie: k. A.	primär: Kombinierter Endpunkt aus makrovaskulären und mikrovaskulären Endpunkten Makrovaskuläre Endpunkte (kombinierter Endpunkt aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod) Mikrovaskuläre Endpunkte (kombinierter Endpunkt aus Neuauftreten oder Progression einer Nephropathie oder Neuauftreten oder Progression einer Retinopathie) weitere: Gesamtmortalität Nephropathie Retinopathie Visusverschlechterung Schwere Hypoglykämie Terminale Niereninsuffizienz Lebensqualität ^b Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung, Ethnie (IG / KG)	Relevante Zielkriterien ^a
KUMAMOTO	RCT parallel offen monozentrisch	Interventionsdauer: 8 Jahre	IG: 55 KG: 55	Japan Ethnie: 100% Japaner	primär: - weitere: Retinopathie Gesamtmortalität Schwere Hypoglykämien Myokardinfarkt ^b Schlaganfall ^b
UGDP	RCT parallel offen multizentrisch (12 Zentren)	Run-in: 4 Wochen Diät Interventionsdauer: 12,5 Jahre (Mittel) ^c	IG: 204 KG: 210	USA Ethnie: 59% / 49% Weiße ^d 41% / 51% andere ^d	primär: - weitere: Gesamtmortalität Myokardinfarkt Amputation Retinopathie Visusverschlechterung
UKPDS	RCT parallel offen multifaktoriell multizentrisch (23 Zentren)	Run-in: 3 Monate Diät Interventionsdauer: 11 Jahre (Median)	IG: 2729 KG: 1138	Vereinigtes Königreich Ethnie: 81% / 81% Kaukasier 10% / 11% indisch-asiat. 8% / 7% afro-karibisch 1% / 1% andere	primär: Kombinierter Endpunkt: jedes diabetesbezogene Ereignis, diabetesbezogener Tod, Gesamtmortalität weitere: Myokardinfarkt Schlaganfall Amputation Gesamtmortalität Schwere Hypoglykämien Retinopathie Visusverschlechterung Erblindung Terminale Niereninsuffizienz Nephropathie Lebensqualität

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung, Ethnie (IG / KG)	Relevante Zielkriterien ^a
VADT	RCT parallel offen multizentrisch (20 Zentren)	Interventionsdauer: 5,6 Jahre (Median)	IG: 892 KG: 899	USA Ethnie: 60% / 64% Weiße 17% / 15% Lateinamerik. 17% / 16% Schwarze 5% / 5% andere ^d	primär: Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod, Herzinsuffizienz, chirurgischen kardiovaskulären Maßnahmen, inoperabler KHK, Amputation bei ischämischer Gangrän weitere: Gesamtmortalität Schwere Hypoglykämien Retinopathie Nephropathie Amputation Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Lebensqualität ^b
van der Does	RCT parallel offen multizentrisch (23 Zentren)	Interventionsdauer: 1 Jahr	IG: 101 KG: 98	Niederlande Ethnie: 100% Weiße	primär: Lebensqualität weitere: Schwere Hypoglykämien

IG: Interventionsgruppe. KHK: koronare Herzkrankheit. KG: Kontrollgruppe. Z: Zentren.

a: Unter Berücksichtigung der im Abschnitt zur Methodik genannten patientenrelevanten Therapieziele. Bzgl. der jeweiligen Operationalisierung der Endpunkte in den Studien siehe entsprechende Ergebnistabellen.

b: Laut Angaben der Publikation wurde dieser berichtsrelevante Endpunkt untersucht, jedoch keine Ergebnisse dazu berichtet.

c: Diese Angabe bezieht sich auf alle eingeschlossenen Patienten. Keine Angabe über die mittlere Interventionsdauer der für den vorliegenden Rapid Report relevanten Behandlungsgruppen.

d: Eigene Berechnung.

Tabelle 8: Basischarakteristika der Studienpopulation

Studie	N ^a	Alter (Jahre) ^b	Geschlecht weiblich (%)	Diabetesdauer (Jahre) ^b	Serumkreatinin (mg/dl) ^b	Blutdruck syst./diast. (mmHg) ^b	BMI (kg/m ²) ^b	vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis (%)
ACCORD								
IG:	5128	62 (7)	39	10 (Median)	0,9 (0,2)	136 (17) / 75 (11)	32 (6)	36%
KG:	5123	62 (7)	38	10 (Median)	0,9 (0,2)	137 (17) / 75 (11)	32 (6)	35%
ADVANCE								
IG:	5571	66 (6)	43	8 (6)	86 (24) ^c	145 (22) / 81 (11)	28 (5)	32%
KG:	5569	66 (6)	42	8 (6)	87 (27) ^c	145 (21) / 81 (11)	28 (5)	32%
KUMAMOTO								
IG-PP:	28	47 (9)	46 ^d	7 (6)	k. A.	119 (9) / 68 (6)	22 (2)	0%
KG-PP:	27	49 (14)	52 ^d	7 (5)	k. A.	121 (14) / 70 (7)	21 (2)	0%
IG-SP:	27	49 (12)	52 ^d	11 (5)	k. A.	122 (12) / 70 (8)	20 (2)	0%
KG-SP:	28	53 (14)	54 ^d	10 (5)	k. A.	123 (9) / 70 (7)	20 (3)	0%
UGDP								
IG:	204	53	77	k. A.	0,9 ^e	143 ^f / 83 ^g	k. A.	7% ^h
KG:	210	52	73	k. A.	0,9 ^e	145 ^f / 85 ^g	k. A.	12% ^h
UKPDS								
IG:	2729	53 (9)	39 ^{d, h, i}	k. A.	82 (67–100) ^j	135 (20) / 83 (10)	28 (5)	k. A.
KG:	1138	53 (9)	38 ^d	k. A.	81 (66–99) ^j	135 (19) / 82 (10)	28 (6)	k. A.
VADT								
IG:	892	61 (9)	3 ^d	12 (8)	1,0 (0,2)	131 (17) / 76 (10)	31 (3)	40% ^d
KG:	899	60 (9)	3 ^d	12 (7)	1,0 (0,2)	132 (17) / 76 (10)	31 (4)	41% ^d
van der Does								
GG ^k :	199	64 (8) ^k	55 ^{l, d}	4 (IQR: 2–8) ^k	k. A.	k. A.	28 (4) ^l	21% ^l
IG:	101							
KG:	98							

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Basischarakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

GG: Gesamtgruppe. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. IG-PP / KG-PP: Interventionsgruppe bzw. Kontrollgruppe der Primärpräventionskohorte (keine Retinopathie und Albuminexkretion im Urin < 30 mg/24 h zu Studienbeginn). IG-SP / KG-SP: Interventionsgruppe bzw. Kontrollgruppe der Sekundärpräventionskohorte (einfache Retinopathie und Albuminexkretion im Urin < 300 mg/24 h zu Studienbeginn. IQR: Interquartilsabstand. k. A.: keine Angaben. BMI: Body-Mass-Index.

- a: Anzahl der randomisierten Patienten.
- b: Mittelwerte, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders angegeben.
- c: Serumkreatinin in $\mu\text{mol/L}$.
- d: Eigene Berechnung.
- e: Angaben nur für einen Teil der Studienteilnehmer (IG: n=200; KG: n=206).
- f: Angaben nur für einen Teil der Studienteilnehmer (IG: n=201; KG: n=209).
- g: Angaben nur für einen Teil der Studienteilnehmer (IG: n=199; KG: n=207).
- h: EKG-Abnormalität oder Zustand nach Angina pectoris.
- i: Angaben in der Publikation offenbar unrichtig.
- j: Plasmakreatinin in mmol/L . Angabe der Spannweite in Klammern.
- k: Angaben liegen nicht getrennt für die Interventions- und Kontrollgruppe vor, lediglich für die Gesamtzahl der Patienten.
- l: Angaben nur für einen Teil der Studienteilnehmer (GG: n=174).

Tabelle 9: Ein- / Ausschlusskriterien

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
ACCORD	ADA-1997-Kriterien	Diabetes mellitus Typ 2 Diabetesdauer ≥ 3 Monate HbA1c $\geq 7,5\%$ stabile Therapie ≥ 3 Monate Alter 40–79 Jahre und kardiovaskuläre Erkrankung (z. B. Zustand nach Herzinfarkt, Schlaganfall, Angina pectoris mit EKG Veränderungen) oder Alter 55–79 Jahre und weitere Evidenz für z. B. Atherosklerose (wie KHK $> 50\%$ Stenose), Albuminurie, linksventrikuläre Hypertrophie oder zumindest 2 weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Hypertonie, Rauchen, Übergewicht	Häufige oder kürzlich stattgehabte schwere Hypoglykämien BMI > 45 Serumkreatinin $> 1,5$ mg/dl Transaminasen > 2 -Fache der oberen Normalbereichsgrenze oder aktuelle Lebererkrankung Aktuelle symptomatische Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz NYHA III – IV in der Anamnese oder Ejektionsfraktion $< 25\%$
ADVANCE	k. A.	Diabetes mellitus Typ 2 Diagnose frühestens im 30. Lebensjahr Alter ≥ 55 Jahre mindestens ein wesentliches makro- oder mikrovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte oder zumindest ein zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktor oder ≥ 10 Jahre Diabetesdauer oder Alter ≥ 65 Jahre	„Klare“ Indikation oder Kontraindikation für bestimmte OADs Indikation für Langzeit-Insulintherapie
KUMAMOTO	nach WHO-Kriterien (1985): keine vorangegangenen Ketoazidosen, Inselzellantikörper negativ, C-Peptid-Ausscheidung im Urin $> 20\mu\text{g}/24$ h	Insulintherapie: 1 bis 2 mal tgl. intermediäres Insulin keine Retinopathie oder nur einfache Retinopathie Albuminexkretion < 300 mg/24 h Serumkreatinin $< 1,5$ mg/dl keine Behandlungswürdige somatische oder autonome diabetische Neuropathie Alter < 70 Jahre	Hypertonie, Hypercholesterinämie, schwerwiegende diabetische Komplikationen oder andere „ernsthafte medizinische Zustände“ („severe medical condition“)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ein- / Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
UGDP	„Maturity onset“, keine Notwendigkeit einer Insulintherapie zur Vermeidung einer Ketoazidose oder hyperglykämischer Symptome	Diabetes mellitus Typ 2 Diabetesdauer ≤ 1 Jahr Keine Ketoazidose oder hyperglykämischen Symptome während einer 4 wöchigen Run-in-Phase mit alleiniger Diättherapie Geschätzte Lebenserwartung ≥ 5 Jahre Positiver oGTT (3 h; Belastung mit 30 g Glukose/m ² KÖF. Positiv, wenn die Summe aus Nü-BZ, 1-h-, 2-h- und 3-h-Wert ≥ 500 mg/dl war)	Ketoazidose in der Vorgeschichte
UKPDS	k. A.	Diabetes mellitus Typ 2 Neudiagnose Alter 25 bis 65 Jahren 2-mal Nüchtern-Plasmaglukose gemessen im Abstand von 1–3 Wochen > 6 mmol/l (108 mg/dl) Randomisiert der Gruppe mit intensivierter bzw. konventioneller Therapie zugewiesen wurden jene Patienten, die nach einer dreimonatigen Run-in Phase mit Diätbehandlung Nü-BZ-Werte zwischen 6,1 und 15 mmol/l ohne hyperglykämische Symptome aufwiesen.	Ketonurie > 3 mmol/l Serumkreatinin > 175 μ mol/l Myokardinfarkt im vergangenen Jahr Angina pectoris oder Herzinsuffizienz > 1 schwerwiegendes Ereignis einer Gefäßerkrankung in der Vorgeschichte Retinopathie, die Laserbehandlung notwendig macht Maligne Hypertonie Unzureichend behandelte endokrine Erkrankung oder schwere andere Erkrankung, welche die Lebenserwartung einschränkte oder aufwändige Therapien erforderte Patienten, bei denen aus beruflichen Gründen eine Insulinbehandlung nicht möglich war
VADT	k. A.	Diabetes mellitus Typ 2 HbA1c $\geq 7,5\%$ Inadäquates Ansprechen auf OAD Therapie in maximaler Dosierung oder eine Behandlung mit Insulin Alter ≥ 41 Jahre	Kardiovaskuläres Ereignis in den vorangegangenen 6 Monaten Fortgeschrittene Herzinsuffizienz Schwere Angina pectoris Geschätzte Lebenserwartung < 7 Jahre BMI > 40 m ² /kg S-Kreatinin $> 1,6$ mg/dl

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ein- / Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
van der Does	nach WHO-Kriterien ^a	Diabetes mellitus Typ 2 Kaukasische Ethnie Alter 40 bis 75 Jahre	Keine Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 nach WHO-Kriterien ^a ohne BZ-senkende Medikation Karzinome Andere Komorbiditäten, welche die Studienvsiten verhinderten oder das Wohlbefinden ernsthaft beeinträchtigten Sprachprobleme Psychologische Probleme (lt. Einschätzung der Ärztin / des Arztes)
<p>KÖF: Körperoberfläche. OAD: orale blutzuckersenkende Medikamente. a: Nicht näher spezifiziert.</p>			

Tabelle 10: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie (zusammenfassende Übersicht)

Studie	Therapien in beiden Gruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
ACCORD	Ernährungsberatung Anregung zur körperlichen Aktivität	<u>Therapieziele:</u> < 6% HbA1c <u>Therapieschema:</u> Mindesttherapie zu Beginn: Diät/Lebensstilmodifikation und 2 OADs Erweiterung der Therapie durch Dosiserhöhung oder Gabe einer zusätzlichen Substanz bei Überschreiten der genannten Zielwerte, jeweils bei den Visiten	<u>Therapieziele:</u> 7,0% bis 7,9% HbA1c und Nü-BZ < 90 mg/dl <u>Therapieschema:</u> Mindesttherapie zu Beginn: Diät/Lebensstilmodifikation Erweiterung der Therapie durch Dosiserhöhung oder Gabe einer zusätzlichen Substanz bei Überschreiten der genannten Zielwerte, jeweils bei den Visiten	Angestrebte BG- Konzentration in der IG niedriger Initiale Therapie in der KG nur nichtmedikamentös, in der IG zusätzlich pharmakologisch
ADVANCE	k. A.	<u>Therapieziele:</u> HbA1c: < 6,5% <u>Therapieschema:</u> Gliclazid (30–120 mg MR=modified release) als Basis OAD, andere SH mussten abgesetzt werden Therapieeskalation: 1. Dosissteigerung von Gliclazid 2. Zugabe von Metformin 3. Zugabe von Thiazolidindione 4. Zugabe von Acarbose 5. Zugabe von Insulin (Basisinsulin, bei Bedarf zusätzlich prandiales Insulin)	<u>Therapieziele:</u> Standardtherapie (BZ-Senkung entsprechend den lokalen Leitlinien) <u>Therapieschema:</u> Bei Patienten mit einer Vortherapie mit Gliclazid wurde dieses zu Studienbeginn durch einen anderen SH ersetzt Therapieeskalation: keine weiteren Angaben	Intensivere BZ-senkende Therapie in der IG

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie (zusammenfassende Übersicht)
(Fortsetzung)

Studie	Therapien in beiden Gruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
KUMAMOTO	BG möglichst nah an Nü-BZ < 140 mg/dl Dosisanpassung nach BG- Selbstmessung	<u>Therapieziele:</u> Nü-BG < 140 mg/dl und postprandial 2 h BG < 200 mg/dl; HbA1c < 7% <u>Therapieschema:</u> mindestens 3 mal tgl. Insulin (kurzwirksames Insulin zu jeder Mahlzeit und intermediäres Insulin abends)	<u>Therapieziele:</u> keine Symptome einer Hyperglykämie oder Hypoglykämie und Nü-BG < 140 mg/dl <u>Therapieschema:</u> 1 bis 2-mal tgl. intermediäres Insulin	Angestrebte BG- Konzentration in der IG niedriger Basalinsulin u. prandiales Insulin in der IG, nur Basalinsulin in der KG
UGDP	Diät	<u>Therapieziele:</u> Nü-BZ < 110 mg/dl und BZ 1,5 h nach dem Frühstück < 210 mg/dl und BZ 1 h nach Belastung mit 50 g Glukose oral < 210 mg/dl <u>Therapieschema:</u> Insulin (HI oder Zink-Insuline: Lente, Semilente) mit Dosisanpassung zur Erreichung der Therapieziele	<u>Therapieziele:</u> keine vorgegeben <u>Therapieschema:</u> Insulin (HI oder Zink-Insulin: Lente, Semilente) in fixer Dosierung je nach KÖF 10 bis 16 IE täglich. Änderung der Dosis nur bei Gewichtsänderung	Intensivere BZ-senkende Therapie in der IG
UKPDS	Diät	<u>Therapieziele:</u> Nü-BZ < 6,0 mmol/l (108 mg/dl)	<u>Therapieziele:</u> Nü-BZ < 15,0 mmol/l (270 mg/dl) ohne Symptome einer Hyperglykämie	Angestrebte BG- Konzentration in der IG niedriger

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie (zusammenfassende Übersicht)
(Fortsetzung)

Studie	Therapien in beiden Gruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
UKPDS (Forts.)		<p><u>Therapieschema:</u> Patienten wurden bei Anzeichen einer Hypoglykämie in einer weiteren Randomisierung einer Therapie mit entweder SH oder Insulin zugeteilt</p> <p>SH-Therapie: Stufe 1: Monotherapie mit entweder Chlorpropamid 100–500 mg/Tag oder Glibenglamid 2,5–20 mg/Tag oder Glipizid 2,5–40 mg/Tag Dosissteigerungen bis zur Maximaldosis wenn das Therapieziel der IG nicht erreicht wurde Stufe 2: Kombination mit Metformin. Wurde das Ziel der IG nicht erreicht, erfolgten Dosissteigerungen. Wurde unter der maximalen SH- und Metformin-Dosis das Therapieziel der IG überschritten, wurde die Monotherapie ohne weitere Eskalation dennoch beibehalten, solange das Therapieziel der KG nicht überschritten wurde Stufe 3: Absetzen von SH und Metformin. Beginn einer Insulintherapie</p>	<p><u>Therapieschema:</u> Basistherapie alle Patienten: Diät Bei Nichterreichen des BZ-Zielwerts durch Diät alleine erfolgte eine sekundäre Randomisierung entsprechend jener in der IG zu entweder SH oder Insulin Die Eskalationsschemata entsprachen jenen der IG, wobei für die KG aber immer nur das Therapieziel Nü-BZ < 270 mg/dl und keine hyperglykämischen Symptome gilt</p>	<p>In der IG von Beginn an pharmakologische blutzuckersenkende Therapie</p> <p>In der KG Beginn mit Diät und glukosesenkenden Substanzen nur bei Nichterreichen des Therapieziels</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie (zusammenfassende Übersicht)
(Fortsetzung)

Studie	Therapien in beiden Gruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
UKPDS (Forts.)		<p>Insulintherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - initial: Ultralente Insulin oder Isophan Insulin 1-mal tgl. - bei Überschreiten von mehr als 14^a IE/Tag und BZ-Selbstmessung > 7 mmol/l (126 mg/dl) nach den Mahlzeiten bzw. vor dem Schlafengehen zusätzliche Gabe von kurzwirksamem Insulin, z. B. Normalinsulin (Basal / Bolus) 		
VADT	k. A.	<p><u>Therapieziele:</u> < 6% HbA1c</p> <p><u>Therapieschema:</u> Patienten mit BMI \geq 27 ohne Insulintherapie: Stufe 1: Metformin (2000 mg) plus Rosiglitazon (8 mg) in maximaler Dosis Stufe 2: Beginn einer Insulintherapie . Stufe 3: Zusätzlich Insulin morgens und optional Alpha-Glukosidasehemmer. Stufe 4: Multiple tägliche Insulingaben und von zumindest einem oralen Insulinsensitizer (Metformin oder Rosiglitazon) Stufe 5: Jede notwendige Kombination</p>	<p><u>Therapieziele:</u> < 9% HbA1c^b</p> <p><u>Therapieschema:</u> Patienten mit BMI \geq 27 ohne Insulintherapie: Stufe 1: Metformin (1000 mg) plus Rosiglitazon (4 mg) in halbmaximaler Dosis Stufe 2: Beginn Insulintherapie. Stufe 3a: Dosissteigerung Metformin auf 2000 mg Stufe 3b: Dosissteigerung Rosiglitazon auf 8 mg Stufe 4: Dosisanpassung von Insulin. optionale Alpha-Glukosidasehemmer. Stufe 5: Jede notwendige Kombination</p>	<p>Angestrebte BG-Konzentration in der IG niedriger</p> <p>Beginn der Therapie mit unterschiedlicher OAD-Dosierung, Insulintherapie und Dosisanpassungen von Insulin unterschiedlich</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie (zusammenfassende Übersicht)
(Fortsetzung)

Studie	Therapien in beiden Gruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
VADT (Forts.)		<p>Patienten mit BMI < 27 ohne Insulintherapie: Stufe 1: Glimperid (8 mg) plus Rosiglitazon (8 mg) in maximaler Dosis Stufe 2 bis Stufe 5 wie bei Patienten mit BMI \geq 27 ohne Insulintherapie</p> <p>Patienten mit vorbestehender Insulintherapie: Stufe 1: Umstellung der Insulintherapie (einmalig Langzeit- oder Intermediärinsulin abends). Weitere Therapieeskalation entsprach Stufen 3 bis 5 der Patienten mit BMI \geq 27 ohne Insulintherapie</p>	<p>Patienten mit BMI < 27 ohne Insulintherapie: Stufe 1: Glimperid (2 mg) plus Rosiglitazon (4 mg) Stufe 2 bis Stufe 5 wie bei Patienten mit BMI \geq 27 ohne Insulintherapie (Ausnahme: Stufe 3a: Dosissteigerung von Glimperid auf 8 mg)</p> <p>Patienten mit vorbestehender Insulintherapie: Stufe 1: Umstellung der Insulintherapie (einmalig Langzeit- oder Intermediärinsulin abends). Stufe 2 entsprach Eskalationsstufen 3a und 3b der Patienten mit BMI \geq 27 bzw. < 27 Stufen 3 und 4 entsprachen Stufen 4 und 5 der Patienten mit BMI \geq 27 bzw. < 27</p>	
van der Does	<p>BMI > 27: Zunächst Metformin. Wenn Zielwert nicht erreicht, dann Therapie mit SH</p> <p>BMI < 27: Therapie mit SH</p>	<p><u>Therapieziele:</u> Nü-BZ: < 6,5 mmol/l (117 mg/dl)</p>	<p><u>Therapieziele:</u> Nü-BZ: < 8,5 mmol/l (153 mg/dl)</p>	Angestrebte BG-Konzentration in der IG niedriger

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie (zusammenfassende Übersicht)
(Fortsetzung)

Studie	Therapien in beiden Gruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
van der Does (Forts.)	Alle Pat.: Wenn Zielwert nicht erreicht intermediäres Insulin vor dem Schlafengehen (Metformin ggf. abgesetzt) Wenn Zielwert dann nicht erreicht, SH abgesetzt und konventionelle Insulintherapie mit 2-mal tgl. Mischinsulin			
<p>BG: Blutglukose. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. OAD: orale blutzuckersenkende Medikamente. HI: Humaninsulin. SH: Sulfonylharnstoff.</p> <p>a: Lt. UKPDS Design 1991: > 12 IE/Tag.</p> <p>b: Angaben lt. Duckworth 2009. In einer weiteren Publikation (Abraira 2003) wird 8–9% HbA1c als Zielwert angegeben.</p>				

5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurden die eingeschlossenen Studien anhand standardisierter Dokumentations- und Extraktionsbögen bewertet. Eine Übersicht über die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene gibt Tabelle 11 und eine Übersicht über die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene geben Tabelle 12 bis Tabelle 22.

5.2.2.1 Randomisierung und Zuteilung

In sämtlichen Studien wurden die Teilnehmer den jeweiligen Interventionen randomisiert zugeordnet. Der Randomisierungsprozess wurde für 5 Studien (ACCORD, ADVANCE, UGDP, UKPDS, VADT) als adäquat beurteilt. Für die KUMAMOTO-Studie und Van-der-Does-Studie lagen nicht genügend Informationen vor, um eine sichere Bewertung zu ermöglichen. Für diese Studien (KUMAMOTO, van der Does) und für die UGDP-Studie fehlte auch eine ausreichende Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuordnung, welche in den Studien ACCORD, ADVANCE, UKPDS und VADT jeweils adäquat erfolgte.

5.2.2.2 Verblindung

Für alle eingeschlossenen Studien galt, dass die Studienteilnehmer und das Studienpersonal nicht gegenüber den Interventionen verblindet waren. Es besteht aus diesem Grund ein mögliches Verzerrungspotenzial, jedoch erscheint eine Verblindung gegenüber den Studienteilnehmern und dem Studienpersonal im vorliegenden Fall praktisch kaum durchführbar. Umso stärker fällt allerdings ins Gewicht, dass in keiner der eingeschlossenen Studien eine verblindete Endpunkterhebung prinzipiell erfolgte. Lediglich für wenige einzelne Endpunkte war dies der Fall (Tabelle 12 bis Tabelle 22). Der Einfluss einer fehlenden Verblindung der Erhebung auf das Verzerrungspotenzial der einzelnen Endpunkte ist unterschiedlich. Bei einem Endpunkt wie der Gesamtmortalität wird dadurch hier kein hohes Verzerrungspotenzial angenommen, wohingegen bei anderen Endpunkten wie der Bewertung des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Myokardinfarkten oder Schlaganfällen ein hohes Verzerrungspotenzial resultieren kann.

5.2.2.3 Transparenz des Patientenflusses

Der Patientenfluss konnte mit Ausnahme der UGDP für alle Studien ausreichend gut nachvollzogen werden. In der UGDP-Studie blieb die Zahl der gescreenten Studienteilnehmer unklar. Ebenso konnte nicht sicher geklärt werden, ob die Anzahl der Studienteilnehmer, für die Baselinecharakteristika berichtet wurden, der Anzahl der randomisierten Studienteilnehmer entsprach. Es finden sich auch keine Angaben, aus welchen Gründen in den Analysen zu verschiedenen Endpunkten eine unterschiedliche Zahl von Studienteilnehmern berücksichtigt wurde.

5.2.2.4 ITT-Prinzip

In allen Studien, für die Angaben vorhanden waren, erfolgte die Umsetzung des ITT-Prinzips vollständig für die berichtsrelevanten Endpunkte mit 2 Ausnahmen. Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien in der Van-der-Does-Studie bleibt die Anwendung des ITT-Prinzips unklar, da keine Angaben vorliegen, wie viele Studienteilnehmer tatsächlich in die Ergebnisanalysen eingeschlossen wurden. Zudem blieb in der UGDP für den Endpunkt Vorstufen der Erblindung (Fotokoagulation und Vitrektomie) ein relevanter Anteil der Studienteilnehmer unberücksichtigt.

5.2.2.5 Ergebnisunabhängige Berichterstattung

In keiner Studie ergaben sich Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung mit Ausnahme der UGDP. Hier konnte dieser Aspekt nicht abschließend beurteilt werden und blieb unklar.

5.2.2.6 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Zusammenfassend wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studien ACCORD, ADVANCE und VADT als niedrig und für die Studien KUMAMOTO, UGDP, UKPDS und van der Does als hoch bewertet. Für die KUMAMOTO-Studie und die Van-der-Does-Studie wird ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene angenommen, da der Randomisierungsvorgang sowie die Zuteilung der Teilnehmer zu den Interventionsgruppen unklar blieben. Bei der UKPDS wurde vor allem aufgrund der wiederholt angepassten Fallzahlplanung und Änderung der Endpunkte das Potenzial für Verzerrung als hoch erachtet. So wurde während der Studie die Fallzahlplanung wiederholt geändert mit wechselnden Endpunkten, welche in ihrer Kombination zugenommen und in ihrer klinischen Relevanz abgenommen haben. Somit ist zwar die Berichterstattung im engeren Sinne nicht als ergebnisgesteuert zu betrachten, es kann aber nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung zur Erweiterung völlig unabhängig von den beobachteten Ergebnissen war, denn zumindest Teilergebnisse lagen zum Zeitpunkt der Studierweiterung bereits vor. Für die UGDP-Studie blieb die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar. Zusätzlich konnte eine eventuelle ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht sicher ausgeschlossen werden.

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

Wegen des vorzeitigen Studienabbruchs der ACCORD-Studie aufgrund der erhöhten Mortalität wurden die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, tödlicher Myokardinfarkt sowie tödlicher Schlaganfall als potenziell hochverzerrt eingestuft, da zum Schutz der Studienteilnehmer die Beobachtung abgebrochen wurde und so ein möglicherweise sogar noch größerer Risikounterschied nicht aufgedeckt werden konnte. Folglich lässt sich eine Unterschätzung des Risikos nicht ausschließen. Im Hinblick auf die zugehörigen nicht-tödlichen Endpunkte im Falle des Herzinfarktes und Schlaganfalls kann insbesondere in

dieser Studie ein Einfluss konkurrierender Risiken nicht geklärt werden, weshalb hier auch ein erhöhtes Verzerrungspotenzial besteht. Insgesamt lässt sich allerdings (zudem) für keinen der hier untersuchten Endpunkte ausschließen, dass die diesbezüglichen Ergebnisse tatsächlich unabhängig von der Mortalität sind und, somit wurden die Ergebnisse aller Endpunkte dieser Studie als potenziell hochverzerrt erachtet.

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 (vgl. Abschnitt 5.3.4.1 und Tabelle 29).

Beim Endpunkt Vorstufen der Erblindung waren auf Endpunktebene mit Ausnahme der Fotokoagulation/Vitrektomie-Ergebnisse der VADT-Studie sämtliche vorhandenen Ergebnisse potenziell hochverzerrt.

Tabelle 11: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Vorgehen bei Randomisierung / Zuteilungsverdeckung	Patientenfluss transparent	Verblindung		Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandler		
ACCORD	adäquat / adäquat	ja	nein	nein	ja	Niedrig
ADVANCE	adäquat / adäquat	ja	nein	nein	nein ^a	Niedrig
KUMAMOTO	unklar / unklar	ja	nein	nein	ja	Hoch ^b
UGDP	adäquat / unklar	nein	nein	nein	nein ^c	Hoch ^d
UKPDS	adäquat / adäquat	ja	nein	nein	nein ^e	Hoch ^f
VADT	adäquat / adäquat	ja	nein	nein	ja	Niedrig
van der Does	unklar / unklar	ja	nein	nein	nein ^g	Hoch ^h

Zu sonstigen Aspekten, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, zählen insbesondere Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

- a: In Unkenntnis der Ergebnisse wurde aufgrund einer unerwartet niedrigen Ereignisrate die Beobachtungszeit verlängert und der primäre Endpunkt angepasst.
- b: Keine Angaben zur Randomisierung, zur Zuteilungsverdeckung.
- c: Möglicherweise ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Keine Beschreibung der Begleitbehandlung.
- d: Unklare Verdeckung der Gruppenzuordnung bei offenem Studiendesign. Möglicherweise ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
- e: Während der Studie wurde die Fallzahlplanung wiederholt geändert mit wechselnden Endpunkten, welche in ihrer Kombination zugenommen haben und in klinischer Relevanz abgenommen haben. Es kann nicht sicher angenommen werden, dass die Entscheidung zur Erweiterung völlig unabhängig von den beobachteten Ergebnissen war, denn zumindest Teilergebnisse lagen zum Zeitpunkt der Studierweiterung bereits vor.
- f: Wiederholte Veränderung der Endpunkte und Anpassung der Fallzahlplanung im Studienverlauf.
- g: Keine Ausgangsdaten für Behandlungs- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn berichtet. Erfolg der Randomisierung damit nicht überprüfbar.
- h: Keine Analysen für den Vergleich zwischen IG und KG entsprechend der Randomisierung berichtet; unklares Vorgehen bei Randomisierung / Zuteilungsverdeckung.

Tabelle 12: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung ^a	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Keine bedeutsame Dateninkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
ACCORD	nein	ja / ja	ja	ja	nein ^b	Hoch ^b
ADVANCE	nein	ja / ja ^c	ja	ja	ja	Niedrig
KUMAMOTO	nein	ja / ja	ja	ja	ja	Hoch ^d
UGDP	nein	ja / nein	ja	ja	ja	Hoch ^d
UKPDS	nein	ja / ja	ja	ja	ja	Hoch ^d
VADT	nein	ja / ja	ja	ja	ja	Niedrig
van der Does	-	-	-	-	-	-

Zu sonstigen Aspekten, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, zählen insbesondere Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

a: Die fehlende Verblindung für diesen Endpunkt wird hier als unerheblich betrachtet.

b: Durch den vorzeitigen Studienabbruch wegen hoher Mortalität kann die Schätzung des Effekts für Gesamtmortalität nicht als unverzerrt angesehen werden.

c: Für weniger als 0,2% der Patienten unklar.

d: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.

Tabelle 13: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Myokardinfarkte (tödlich und nicht-tödlich)

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrucher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Keine bedeutsame Dateninkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
ACCORD	nein ^a	ja / ja	ja	ja	nein ^b	Hoch ^b
ADVANCE	nein ^a	ja / nein	ja	ja	ja	Niedrig
KUMAMOTO	-	-	-	-	-	-
UGDP	nein ^a	ja / nein	ja	ja	ja	Hoch ^c
UKPDS	nein	ja / ja	ja	ja	ja	Hoch ^c
VADT	nein ^a	ja / ja	ja	ja	ja	Niedrig
van der Does	-	-	-	-	-	-

Zu sonstigen Aspekten, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, zählen insbesondere Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

a: Die Überprüfung, ob ein erhobener Endpunkt der Definition in der Studie entsprach, erfolgte durch gegenüber der Intervention verblindetes Studienpersonal. Die Endpunkterhebung selbst aber erfolgte nicht verblindet.

b: Durch den vorzeitigen Studienabbruch wegen hoher Mortalität kann die Schätzung des Effekts für tödliche Myokardinfarkte nicht als unverzerrt angesehen werden. Aufgrund möglicher konkurrierender Risiken wird das Verzerrungspotenzial auch für den Endpunkt nicht-tödliche Herzinfarkte als potenziell hoch erachtet.

c: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.

Tabelle 14: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Schlaganfälle (tödlich und nicht-tödlich)

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Keine bedeutsame Dateninkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
ACCORD	nein ^a	ja / ja	ja	ja	nein ^b	Hoch ^b
ADVANCE	nein ^a	ja / nein	ja	ja	ja	Niedrig
KUMAMOTO	-	-	-	-	-	-
UGDP	-	-	-	-	-	-
UKPDS	nein	ja / ja	ja	ja	ja	Hoch ^c
VADT	nein ^a	ja / ja	ja	ja	ja	Niedrig
van der Does	-	-	-	-	-	-

Zu sonstigen Aspekten, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, zählen insbesondere Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

a: Die Überprüfung, ob ein erhobener Endpunkt der Definition in der Studie entsprach, erfolgte durch gegenüber der Intervention verblindetes Studienpersonal. Die Endpunkterhebung selbst aber erfolgte nicht verblindet.

b: Durch den vorzeitigen Studienabbruch wegen hoher Mortalität kann die Schätzung des Effekts für tödliche Schlaganfälle nicht als unverzerrt angesehen werden. Aufgrund möglicher konkurrierender Risiken wird das Verzerrungspotenzial auch für den Endpunkt nicht-tödliche Schlaganfälle als potenziell hoch erachtet.

c: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.

Tabelle 15: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Terminale Niereninsuffizienz

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Keine bedeutsame Dateninkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
ACCORD	nein ^a	ja / ja	ja	ja	nein ^b	Hoch ^b
ADVANCE ^c	nein	ja / nein	ja	ja	ja	Niedrig
KUMAMOTO	-	-	-	-	-	-
UGDP	-	-	-	-	-	-
UKPDS	nein	ja / ja	ja	ja	ja	Hoch ^d
VADT	-	-	-	-	-	-
van der Does	-	-	-	-	-	-

Zu sonstigen Aspekten, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, zählen insbesondere Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

a: Die Überprüfung ob ein erhobener Endpunkt der Definition in der Studie entsprach, erfolgte durch gegenüber der Intervention verblindetes Studienpersonal. Die Endpunkterhebung selbst aber erfolgte nicht verblindet.

b: Durch den vorzeitigen Studienabbruch wegen hoher Mortalität kann die Schätzung des Effekts für diesen Endpunkt nicht als unverzerrt angesehen werden. Aufgrund möglicher konkurrierender Risiken wird das Verzerrungspotenzial auch hier als potenziell hoch erachtet.

c: Berichtet wird nur das Ergebnis zu einem kombinierten Endpunkt aus terminaler Niereninsuffizienz und Tod infolge einer Niereninsuffizienz.

d: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.

Tabelle 16: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Amputation (Minor- und Majoramputationen)

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung ^a	Studienabbrucher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Keine bedeutsame Dateninkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
ACCORD	-	-	-	-	-	-
ADVANCE	-	-	-	-	-	-
KUMAMOTO	-	-	-	-	-	-
UGDP	nein	ja / nein	ja	ja	ja	Hoch ^b
UKPDS	nein	ja / ja	ja	ja	ja	Hoch ^b
VADT	nein	ja / ja	ja	ja	ja	Niedrig
van der Does	-	-	-	-	-	-

Zu sonstigen Aspekten, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, zählen insbesondere Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

a: Die fehlende Verblindung für diesen Endpunkt wird hier als unerheblich betrachtet. Allerdings erfolgte die Indikation zur Amputation hier stets nicht verblindet.

b: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.

Tabelle 17: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Erblindung

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Keine bedeutsame Dateninkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
ACCORD	-	-	-	-	-	-
ADVANCE	-	-	-	-	-	-
KUMAMOTO	-	-	-	-	-	-
UGDP	-	-	-	-	-	-
UKPDS	nein	ja / ja	ja	ja	ja	Hoch ^a
VADT	-	-	-	-	-	-
van der Does	-	-	-	-	-	-

Zu sonstigen Aspekten, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, zählen insbesondere Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

a: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.

Tabelle 18: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwere Hypoglykämie

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Keine bedeutsame Dateninkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
ACCORD	nein	ja / ja	ja	ja	nein ^a	Hoch ^a
ADVANCE	nein	ja / nein	ja	ja	nein ^b	Hoch ^b
KUMAMOTO	nein	ja / ja	ja	ja	ja	Hoch ^c
UGDP	-	-	-	-	-	-
UKPDS	nein	ja / ja	ja	ja	ja	Hoch ^c
VADT	nein	ja / ja	ja	ja	ja	Niedrig
van der Does	nein	ja / ja	unklar ^d	ja	ja	Hoch ^c

Zu sonstigen Aspekten, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, zählen insbesondere Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

a: Durch den vorzeitigen Studienabbruch wegen hoher Mortalität kann die Schätzung des Effekts für diesen Endpunkt nicht als unverzerrt angesehen werden. Aufgrund möglicher konkurrierender Risiken wird das Verzerrungspotenzial auch hier als potenziell hoch erachtet.

b: Die in dieser Studie aufgetretenen Fälle von schweren Hypoglykämien wurden nur unter Verwendung einer verzerrungsanfälligen Definition berichtet (vgl. 5.3.4.1 und Tabelle 29).

c: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.

d: Es bleibt unklar, ob sich die Angaben auf alle randomisierten oder nur auf die analysierten Patienten beziehen.

Tabelle 19: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Keine bedeutsame Dateninkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
ACCORD	nein	ja / ja	ja	ja	nein ^a	Hoch ^a
ADVANCE	-	-	-	-	-	-
KUMAMOTO	-	-	-	-	-	-
UGDP	-	-	-	-	-	-
UKPDS	-	-	-	-	-	-
VADT	nein	ja / ja	ja	ja	ja	Niedrig
van der Does	-	-	-	-	-	-

Zu sonstigen Aspekten, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, zählen insbesondere Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

a: Durch den vorzeitigen Studienabbruch wegen hoher Mortalität kann die Schätzung des Effekts für diesen Endpunkt nicht als unverzerrt angesehen werden. Aufgrund möglicher konkurrierender Risiken wird das Verzerrungspotenzial auch hier als potenziell hoch erachtet.

Tabelle 20: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Vorstufen der Erblindung (Veränderung des Augenhintergrundes oder des Visus)

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung (Augenhintergrund / Visus)	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Keine bedeutsame Dateninkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
ACCORD	unklar /unklar ^a	ja / ja	ja	ja	nein ^b	Hoch ^{b,c}
ADVANCE	nein / nein ^d	ja / nein	ja	ja	ja	Hoch ^d
KUMAMOTO	ja ^e / -	ja / ja	ja	ja	ja	Hoch ^f
UGDP	-	-	-	-	-	-
UKPDS	-	-	-	-	-	-
VADT	-	-	-	-	-	-
van der Does	-	-	-	-	-	-

Zu sonstigen Aspekten, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, zählen insbesondere Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

a: Bei 207 von 253 Patienten erfolgte die Feststellung einer Veränderung des Augenhintergrundes mittels Fundusfotografie. Zur Veränderung des Visus liegen keine ausreichenden Angaben vor. Die Überprüfung, ob die Endpunkte entsprechend den Definitionen in der Studie richtig zugeordnet waren, erfolgte verblindet.

b: Durch den vorzeitigen Studienabbruch wegen hoher Mortalität kann die Schätzung des Effekts für diesen Endpunkt nicht als unverzerrt angesehen werden. Aufgrund möglicher konkurrierender Risiken wird das Verzerrungspotenzial auch hier als potenziell hoch erachtet.

c: Der Einfluss der offenen Erhebung der Visusveränderung und der Einfluss einer fraglich verblindeten Indikationsstellung bei Augenhintergrundveränderungen bleiben unklar.

d: Die Überprüfung, ob die Endpunkte entsprechend den Definitionen in der Studie richtig zugeordnet waren, erfolgte verblindet, nicht aber die Erhebung selbst.

e: Die Fundusfotografien wurden verblindet beurteilt. Zur Veränderung des Visus liegen keine ausreichenden Angaben vor.

f: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.

Tabelle 21: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Vorstufen der Erblindung (Fotokoagulation und Vitrektomie)

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung (Fotokoagulation / Vitrektomie)	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Keine bedeutsame Dateninkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
ACCORD	unklar /unklar ^a	ja / ja	ja	ja	nein ^b	Hoch ^{a,b}
ADVANCE	nein / - ^c	ja / nein	ja	ja	ja	Hoch ^c
KUMAMOTO	unklar ^d / -	ja / ja	ja	ja	ja	Hoch ^e
UGDP	unklar ^d / -	ja /nein	nein ^f	ja	ja	Hoch ^e
UKPDS	unklar ^d / -	ja / ja	ja	ja	ja	Hoch ^e
VADT	unklar ^g / unklar ^g	ja / ja	ja	ja	ja	Niedrig
van der Does	-	-	-	-	-	-

Zu sonstigen Aspekten, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, zählen insbesondere Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

a: Die Begutachtung und Befundung der Fundusfotografien erfolgte verblindet (Fundusfotografien wurden nur bei Patienten angefertigt, die an der ACCORD-Eye-Substudie teilnahmen.). Es bleibt aber unklar, wer die Indikation für eine Fotokoagulation oder Vitrektomie stellte und ob dies verblindet erfolgte.

b: Durch den vorzeitigen Studienabbruch wegen hoher Mortalität kann die Schätzung des Effekts für diesen Endpunkt nicht als unverzerrt angesehen werden.

c: Die Überprüfung, ob die Endpunkte entsprechend den Definitionen in der Studie richtig zugeordnet waren, erfolgte verblindet, nicht aber die Erhebung selbst.

d: Die Fundusfotografien wurden verblindet beurteilt. Zur Vitrektomie liegen keine ausreichenden Angaben vor.

e: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.

f: Ein relevanter Anteil von z. T. mehr als 10% der Studienteilnehmer blieb in den jeweiligen Interventionsarmen unberücksichtigt.

g: Die Begutachtung und Befundung der Fundusfotografien erfolgte sehr wahrscheinlich verblindet (zentrale Beurteilung der Fundusfotografien an der Universität von Wisconsin). Es bleibt aber unklar, wer die Indikation für eine Fotokoagulation oder Vitrektomie stellte, und ob dies verblindet erfolgte.

Tabelle 22: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrucher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Keine bedeutsame Dateninkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
ACCORD	unklar ^{a, b}	ja / ja	ja	ja	nein ^c	Hoch ^c
ADVANCE	nein ^b	ja / nein	ja	ja	ja	Niedrig
KUMAMOTO	-	-	-	-	-	-
UGDP	-	-	-	-	-	-
UKPDS	-	-	-	-	-	-
VADT	nein ^b	ja / ja	ja	ja	ja	Niedrig
van der Does	-	-	-	-	-	-

Zu sonstigen Aspekten, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, zählen insbesondere Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

a: Keine ausreichenden Angaben.

b: Die evtl. fehlende Verblindung der Endpunkterhebung erscheint bei einem laborchemischen Messwert das Verzerrungspotenzial weniger stark zu erhöhen.

c: Durch den vorzeitigen Studienabbruch wegen hoher Mortalität kann die Schätzung des Effekts für diesen Endpunkt nicht als unverzerrt angesehen werden. Aufgrund möglicher konkurrierender Risiken wird das Verzerrungspotenzial auch hier als potenziell hoch erachtet.

5.3 Ergebnisse zu Endpunkten

5.3.1 Gesamtmortalität

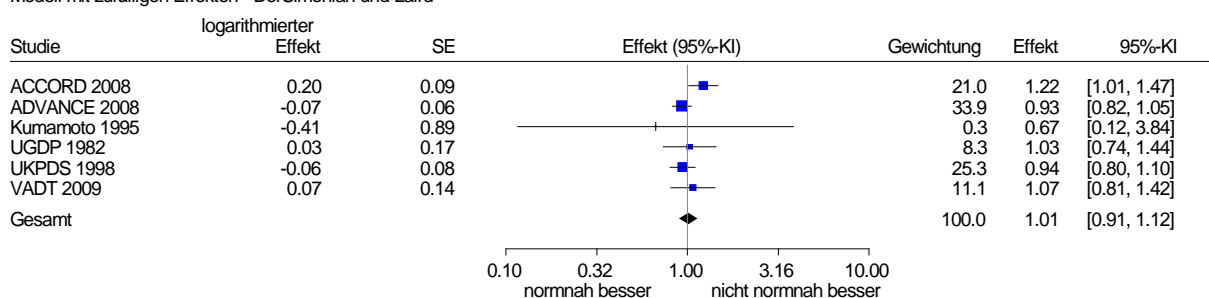
Angaben zur Gesamtmortalität waren in allen Studien außer in der Van-der-Does-Studie vorhanden. In keiner dieser Untersuchungen wurde durch eine „normnahe“ BZ-Senkung eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität erreicht. Hingegen war in einer Studie (ACCORD) aber das Risiko zu versterben für Patienten mit normnahem Therapieziel statistisch signifikant höher als für Patienten mit einem liberaleren Zielwert.

In allen Studien waren die absoluten Unterschiede der Anteile der in den jeweiligen Interventions- und Kontrollgruppen verstorbenen Teilnehmer nur gering, sie reichten von 0,7% bis 1,9%. In der ACCORD-Studie war das Mortalitätsrisiko unter einer „normnahen“ Blutzuckersenkung statistisch signifikant um absolut 1% höher als unter der Vergleichsbehandlung. Dies entsprach einem statistisch signifikanten Hazard Ratio für die Gesamtmortalität von 1,22 (95%-KI [1,01; 1,46]), weshalb die Studie letztlich vorzeitig abgebrochen wurde. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität in den einzelnen Studien sind in Tabelle 23 dargestellt.

Abbildung 2 zeigt die Ergebnisse einer Meta-Analyse zu diesem Endpunkt. In den meisten Studien wurden Hazard Ratios als Effektmaße berichtet, so dass diese in der Analyse verwendet wurden. Für die Studien KUMAMOTO und UGDP, die keine Hazard Ratios berichteten, wurde stattdessen das relative Risiko (Risk Ratio) berechnet. Der gemeinsame Schätzer für den Effekt beträgt 1,01 und ist statistisch nicht signifikant ($p=0,844$).

Damit besteht für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Beleg für oder Hinweis auf einen Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen“ BZ-Senkung.

Normnahe Blutzuckersenkung vs. nicht normnahe Blutzuckersenkung
Gesamtmortalität
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=6.87$, $df=5$, $p=0.231$, $I^2=27.2\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.20$, $p=0.844$, $Tau=0.066$

Abbildung 2: Ergebnisse: Meta-Analyse Gesamtmortalität (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)

Tabelle 23: Ergebnisse: Gesamtmortalität

Studie	IG Patienten mit Ereignis / Patienten	KG Patienten mit Ereignis / Patienten	IG vs. KG ^a HR [95%-KI]; p-Wert
ACCORD	257 / 5128 (5,0%)	203 / 5123 (4,0%)	1,22 [1,01; 1,46]; p=0,04
ADVANCE	498 / 5571 (8,9%)	533 / 5569 (9,6%)	0,93 [0,83; 1,06]; p=0,28
KUMAMOTO	2 / 55 (3,6% ^b)	3 / 55 (5,5% ^b)	k. A.
UGDP	52 / 204 (25,5%)	52 / 210 (24,8%)	k. A.
UKPDS	489 / 2729 (17,9%)	213 / 1138 (18,7%)	0,94 [0,80; 1,10]; p=0,44 ^c
VADT	102 / 892 (11,4%)	95 / 899 (10,6%)	1,07 [0,81; 1,42]; p=0,62
van der Does	-	-	-

HR: Hazard Ratio. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angabe. KG: Kontrollgruppe. KI: Konfidenzintervall.
a: Angaben lt. Studienpublikationen.
b: Eigene Berechnung.
c: Diese Angabe wurde in der Publikation als „relative risk“ bezeichnet. Aus der Darstellung der verwendeten Methodik lässt sich jedoch schließen, dass hiermit ein Hazard Ratio gemeint ist.

5.3.2 Folgekomplikationen des Diabetes mellitus

5.3.2.1 Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)

Mit Ausnahme der Studien KUMAMOTO und van der Does waren für alle eingeschlossenen Untersuchungen vollständige Informationen zur Häufigkeit des Auftretens eines Myokardinfarktes verfügbar (Tabelle 24).

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse jener 4 Studien (ACCORD, UGDP, UKPDS, VADT), für die Angaben zum tödlichen Myokardinfarkt vorhanden waren (Tabelle 24), und der Studie (ADVANCE) für die die Resultate durch eine Anfrage an die Autoren in Erfahrung gebracht wurden, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 3)

Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien ACCORD, ADVANCE, UGDP, UKPDS und VADT zeigte eine statistisch signifikante Reduktion nicht-tödlicher Myokardinfarkte durch eine „normnahe“ Blutzuckersenkung (Abbildung 4).

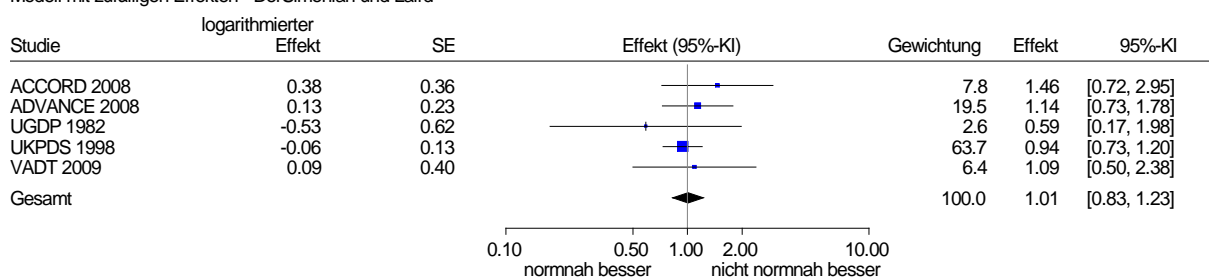
Wie beim Endpunkt Gesamtmortalität wurde in den Meta-Analysen für die beiden Endpunkte zum Myokardinfarkt das Risk Ratio als Effektmaß verwendet, sofern in den Studien keine Hazard Ratios berichtet waren.

Das Ergebnis hinsichtlich nicht-tödlicher Herzinfarkte erscheint insgesamt unsicher. Der gefundene signifikante Vorteil einer „normnahen“ Blutglukosesenkung beruht zu 34% auf dem Ergebnis der ACCORD-Studie. 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 (s. o.). Dieser

gegenläufige Effekt könnte ein Anzeichen für konkurrierende Ereignisse und damit für bedeutsames Verzerrungspotenzial sein. Einer absoluten Risikoabnahme von ca. 1% bei nicht-tödlichen Herzinfarkten stehen hier ein um ca. 0,1% erhöhtes Risiko bei tödlichen Herzinfarkten und ein um ca. 1% erhöhtes Gesamtmortalitätsrisiko gegenüber. Ähnlich ist die Situation im Falle der VADT-Studie (wenngleich die relativen Effekte auf die Gesamtmortalität nicht signifikant unterschiedlich sind). Hier standen einer absoluten Risikoabnahme von ca. 1,6% bei nicht-tödlichen Herzinfarkten ein um ca. 0,2% erhöhtes absolutes Risiko bei tödlichen Herzinfarkten und ein um ca. 0,8% erhöhtes absolutes Gesamtmortalitätsrisiko gegenüber. In ADVANCE hingegen betrug die absolute Risikoabnahme bei nicht-tödlichen Herzinfarkten nur ca. 0,1%, während bei tödlichen Herzinfarkten eine absolute Risikozunahme von 0,1% bestand. Allerdings war hier in der Interventionsgruppe auch das Gesamtmortalitätsrisiko um absolut 0,7% vermindert. Kombinierte Endpunkte, die eine nähere Untersuchung eines derartigen möglichen konkurrierenden Effektes erlauben würden, lagen nicht vor. Insgesamt ist der Stellenwert eventuell konkurrierender Ereignisse hier letztlich unklar. Dies wird insbesondere im Falle der ACCORD-Studie deutlich, was zu einer weiteren Erhöhung des Verzerrungspotenzials beiträgt. Eine Sensitivitätsanalyse, in der die Ergebnisse der ACCORD-Studie nicht berücksichtigt werden, zeigt keinen signifikanten Effekt bzgl. der nicht-tödlichen Herzinfarkte, ebenso wenig eine Meta-Analyse, in der nur Studien berücksichtigt werden, bei denen nicht von einem möglicherweise erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen wird (vgl. Anhang D, Abbildung 9 und Abbildung 10). Die Meta-Analyse ohne die ACCORD-Studie ergibt eine (numerische) Verminderung des Risikos für nicht-tödliche Herzinfarkte (vgl. Anhang D, Abbildung 10).

Diese unklare Situation lässt keinen Nutzenbeleg zu, allerdings wird ein entsprechender Hinweis festgestellt. Bezüglich des Endpunktes tödlicher Myokardinfarkt besteht weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden einer „normnahen“ BZ-Senkung.

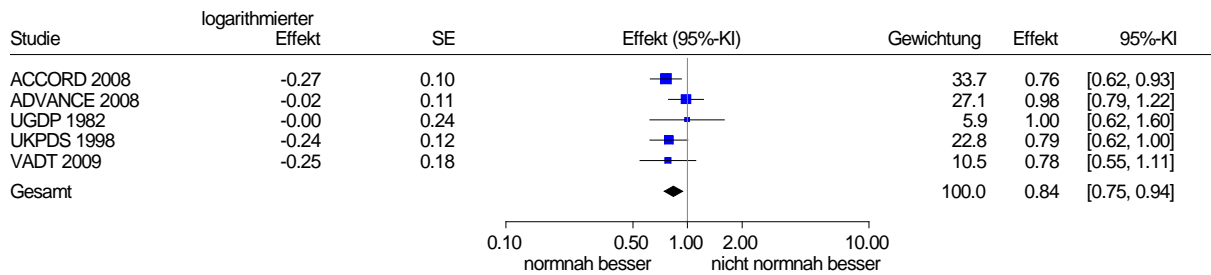
Normnahe Blutzuckersenkung vs. nicht normnahe Blutzuckersenkung
Tödlicher Myokardinfarkt
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=2.45$, $df=4$, $p=0.653$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.07, $p=0.944$, Tau=0

Abbildung 3: Ergebnisse: Meta-Analyse tödlicher Myokardinfarkt (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)

Normnahe Blutzuckersenkung vs. nicht normnahe Blutzuckersenkung
 Nicht tödlicher Myokardinfarkt
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=3.80$, $df=4$, $p=0.433$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-3.05$, $p=0.002$, $\tau=0$

Abbildung 4: Ergebnisse: Meta-Analyse nicht-tödlicher Myokardinfarkt (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)

Tabelle 24: Ergebnisse: Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 – nicht-tödlicher und tödlicher Myokardinfarkt

Studie	Gruppe(n)	Myokardinfarkt Patienten mit Ereignissen/Patienten ^a HR [95%-KI]; p-Wert	
		nicht-tödlich	tödlich
ACCORD	IG: KG: IG vs. KG:	186 / 5128 (3,6%) 235 / 5123 (4,6%) 0,76 [0,62; 0,92]; p=0,004	19 / 5128 (0,4%) 13 / 5123 (0,3%) k. A.; -
ADVANCE	IG: KG: IG vs. KG:	153 / 5571 (2,7%) 156 / 5569 (2,8%) RRR: 2% [-23; 22]; n. s.	41 / 5571 (0,7%) ^b 36 / 5569 (0,6%) ^b k. A. ^b ; -
KUMAMOTO	IG: KG: IG vs. KG:	k. A. k. A. k. A.; -	k. A. ^c 0 / 55 (0%) k. A.; -
UGDP	IG: KG: IG vs. KG:	29 / 204 (14,2%) ^d 30 / 210 (14,3%) ^d k. A.; -	4 / 204 (2,0%) 7 / 210 (3,3%) k. A.; -
UKPDS	IG: KG: IG vs. KG:	197 / 2729 (7,2%) 101 / 1138 (8,9%) 0,79 [99%-KI 0,58; 1,09]; p=0,06	207 / 2729 (7,6%) 90 / 1138 (7,9%) 0,94 ^e [99%-KI 0,68; 1,30]; p=0,63
VADT	IG: KG: IG vs. KG:	51 / 892 (5,7%) 66 / 899 (7,3%) k. A.; -	13 / 892 (1,5%) 12 / 899 (1,3%) k. A.; -
van der Does 1998	IG: KG: IG vs. KG:	k. A. k. A. k. A.; -	k. A. k. A. k. A.; -

HR: Hazard Ratio. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angabe. KG: Kontrollgruppe. KI: Konfidenzintervall. RRR: relative Risikoreduktion.

a: Angaben lt. Studienpublikationen, sofern nicht anders angegeben.
b: Information aus einer Anfrage an die Autoren.
c: Laut Angabe der Autoren handelte es sich bei einem plötzlichen Todesfall in der IG wahrscheinlich um einen Myokardinfarkt. Für den zweiten in der IG verstorbenen Patienten bleibt die Todesursache unklar. Auch wenn es unwahrscheinlich ist, dass dieser an einem Myokardinfarkt verstorben ist, kann dies nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.
d: Definiert als Hospitalisierung aufgrund der Diagnose eines Myokardinfarktes oder aufgrund von ernsthaften elektrokardiografischen Abnormalitäten.
e: Diese Angabe wurde in der Publikation als „relative risk“ bezeichnet. Aus der Darstellung der verwendeten Methodik lässt sich jedoch schließen, dass hiermit ein Hazard Ratio gemeint ist.

5.3.2.2 Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)

Angaben zur Häufigkeit des Auftretens eines Schlaganfalls in den Studien ACCORD, ADVANCE, UKPDS und VADT waren vollständig vorhanden, die Informationen zum tödlichen Schlaganfall in der ADVANCE-Studie stammten aus einer Anfrage an die Autoren (Tabelle 25).

Für alle 4 Studien erfolgte eine Meta-Analyse zu den Ergebnissen hinsichtlich tödlicher sowie nicht-tödlicher Schlaganfälle. Diese zeigten für keinen Endpunkt einen Vorteil durch die Intervention (Abbildung 5, Abbildung 6).

Es besteht somit kein Beleg für oder Hinweis auf einen Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen“ BZ-Senkung hinsichtlich tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfälle.

Normnahe Blutzuckersenkung vs. nicht normnahe Blutzuckersenkung
Tödlicher Schlaganfall
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

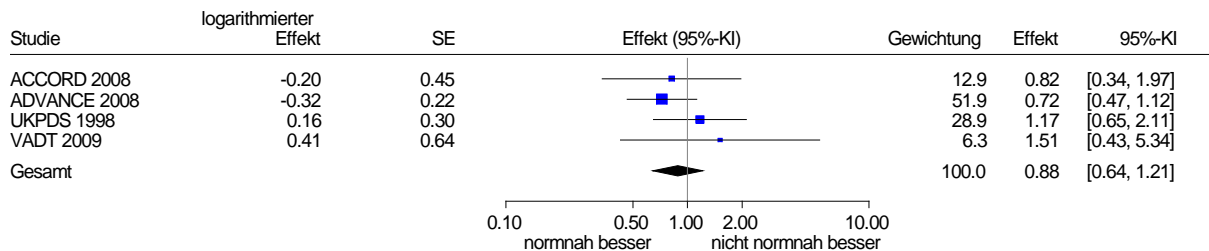


Abbildung 5: Ergebnisse: Meta-Analyse tödlicher Schlaganfall (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)

Normnahe Blutzuckersenkung vs. nicht normnahe Blutzuckersenkung
Nicht tödlicher Schlaganfall
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

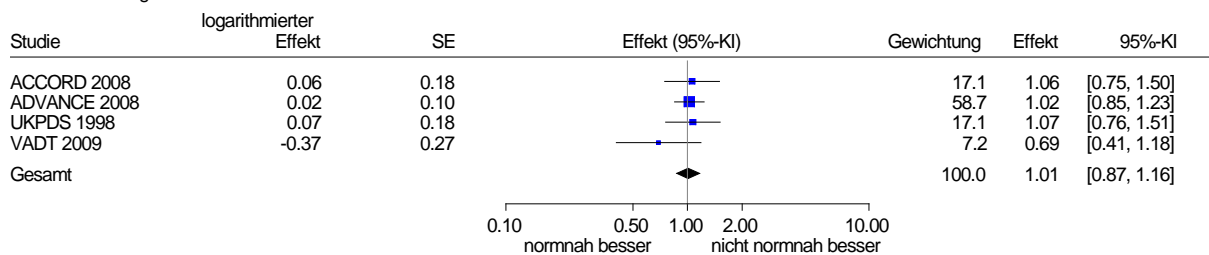


Abbildung 6: Ergebnisse: Meta-Analyse nicht-tödlicher Schlaganfall (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)

Tabelle 25: Ergebnisse: Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 – nicht-tödlicher und tödlicher Schlaganfall

Studie	Gruppe(n)	Schlaganfall Patienten mit Ereignissen/Patienten ^a HR [95%-KI]; p-Wert	
		nicht-tödlich	tödlich
ACCORD	IG: KG: IG vs. KG:	67 / 5128 (1,3%) 61 / 5123 (1,2%) 1,06 [0,75; 1,50]; p = 0,74	9 / 5128 (0,2%) 11 / 5123 (0,2%) k. A.; -
ADVANCE	IG: KG: IG vs. KG:	214 / 5571 (3,8%) 209 / 5569 (3,8%) RRR: -2 [-24; 15]; n. s.	34 / 5571 ^b (0,6% ^d) 47 / 5569 ^b (0,8% ^d) k. A. ^b ; -
KUMAMOTO	IG: KG: IG vs. KG:	k. A. k. A. k. A.; -	k. A. ^c 3 / 55 (5,5% ^d) k. A.; -
UGDP	IG: KG: IG vs. KG:	k. A. k. A. k. A.; -	k. A. k. A. k. A.; -
UKPDS	IG: KG: IG vs. KG:	114 / 2729 (4,2%) 44 / 1138 (3,9%) 1,07 [99%-KI 0,68; 1,69]; p=0,72	43 / 2729 (1,6%) 15 / 1138 (1,3%) 1,17 ^e [99%-KI 0,54; 2,54]; p=0,60
VADT	IG: KG: IG vs. KG:	22 / 892 (2,5%) 32 / 899 (3,6%) k. A.; -	6 / 892 (0,7%) 4 / 899 (0,4%) k. A.; -
van der Does	IG: KG: IG vs. KG:	k. A. k. A. k. A.; -	k. A. k. A. k. A.; -

HR: Hazard Ratio. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angabe. KG: Kontrollgruppe. KI: Konfidenzintervall.

a: Angaben lt. Studienpublikationen, sofern nicht anders angegeben.
b: Information aus einer Anfrage an die Autoren.
c: Für die IG wird das Ergebnis nicht explizit benannt. Von 2 in der IG verstorbenen Patienten bleibt für einen die Todesursache unklar. Auch wenn es unwahrscheinlich ist, dass dieser an einem Schlaganfall verstorben ist, kann dies nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.
d: Eigene Berechnung.
e: Diese Angabe wurde in der Publikation als „relative risk“ bezeichnet. Aus der Darstellung der verwendeten Methodik lässt sich jedoch schließen, dass hiermit ein Hazard Ratio gemeint ist.

5.3.2.3 Terminale Niereninsuffizienz

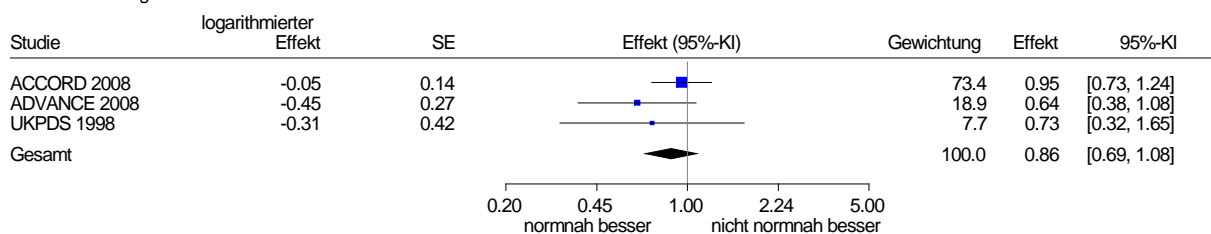
Nur aus der UKPDS und der ACCORD-Studie standen zum Endpunkt terminale Niereninsuffizienz konkrete Informationen zur Verfügung. In der UKPDS-Studie entwickelten in der Interventionsgruppe 0,6% und in der Kontrollgruppe 0,8% der Patienten eine terminale Niereninsuffizienz (definiert als Notwendigkeit einer Dialyse oder Plasma-creatinin-Konzentration von $> 250 \mu\text{mol/l}$). Der als Hazard Ratio gemessene Unterschied war nicht statistisch signifikant (Tabelle 26). In der ACCORD-Studie bestand zum Zeitpunkt des Studienabbruchs in der Interventionsgruppe bei 2,1% und in der Kontrollgruppe bei 2,2% der Patienten eine terminale Niereninsuffizienz (definiert als Notwendigkeit einer Dialyse oder Serumcreatinin-Konzentration von $> 291,72 \mu\text{mol/l}$). Auch dieser als Hazard Ratio gemessene Unterschied war nicht statistisch signifikant (Tabelle 26).

In der ADVANCE-Studie wurde ein kombinierter Endpunkt berichtet, der die terminale Niereninsuffizienz und den Tod durch Nierenerkrankung umfasste. Auch hier wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen berichtet (Tabelle 26).

Eine metaanalytische Zusammenfassung zeigte keinen Vorteil durch die Intervention (Abbildung 7).

Es besteht somit kein Beleg für oder Hinweis auf einen Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen“ BZ-Senkung hinsichtlich einer terminalen Niereninsuffizienz.

Normnahe Blutzuckersenkung vs. nicht normnahe Blutzuckersenkung
 Terminale Niereninsuffizienz
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.92$, $df=2$, $p=0.382$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.26, $p=0.207$, Tau=0

Abbildung 7: Ergebnisse: Meta-Analyse terminale Niereninsuffizienz (Effektmaß Hazard Ratio)

Tabelle 26: Ergebnisse: Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 – terminale Niereninsuffizienz

Studie	Gruppe(n)	Terminale Niereninsuffizienz Patienten mit Ereignis / Patienten ^a HR [95%-KI]; p-Wert
ACCORD	IG: KG: IG vs. KG	106 / 5107 (2,1%) 112 / 5108 (2,2%) 0,95 [0,73; 1,24]; p=0,713
ADVANCE	IG: KG: IG vs. KG:	0,4% ^b 0,6% 0,64 ^b [0,38; 1,08]; p=0,09
UKPDS	IG: KG: IG vs. KG:	16 / 2729 (0,6%) 9 / 1138 (0,8%) 0,73 ^c [99%-KI 0,25; 2,14]; p=0,45

HR: Hazard Ratio. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. KI: Konfidenzintervall.

a: Angaben lt. Studienpublikation, sofern nicht anders angegeben.
b: Kombiniertes Endpunkt aus terminaler Niereninsuffizienz und Tod durch Nierenerkrankung.
c: Diese Angabe wurde in der Publikation als „relative risk“ bezeichnet. Aus der Darstellung der verwendeten Methodik lässt sich jedoch schließen, dass hiermit ein Hazard Ratio gemeint ist.

5.3.2.4 Amputation (Minor- und Majoramputationen)

Zu den Studien VADT, UKPDS und UGDP gab es Angaben zu Amputationsraten. In keiner der Studien wurde zwischen Minor- und Majoramputationen unterschieden. Während in der VADT und der UKPDS die Amputationsrate in der Interventionsgruppe nicht signifikant niedriger war, war dies in der UGDP umgekehrt (Tabelle 27). In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Abbildung 8). Daher besteht kein Beleg für oder Hinweis auf einen Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen“ BZ-Senkung hinsichtlich des Risikos für Amputationen.

Normnahe Blutzuckersenkung vs. nicht normnahe Blutzuckersenkung
Amputationen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

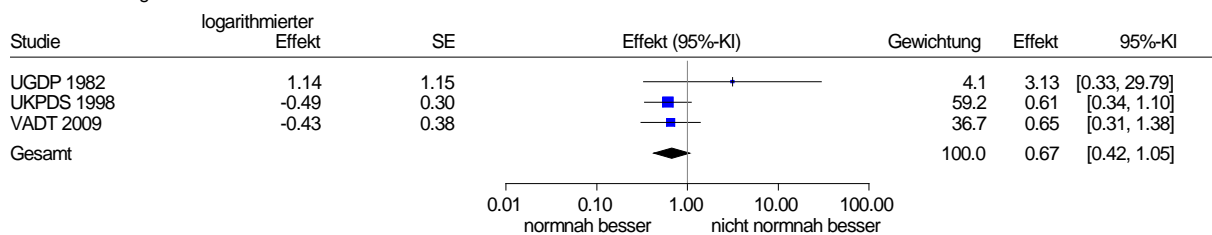


Abbildung 8: Ergebnisse: Meta-Analyse Amputationen (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)

Tabelle 27: Ergebnisse: Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 – Amputationen

Studie	Gruppe(n)	Amputationen Ereignisse/Patienten ^a HR [95%-KI]; p-Wert
UGDP	IG: KG: IG vs. KG:	3 / 190 (1,6%) 1 / 198 (0,5%) k. A.; -
UKPDS	IG: KG: IG vs. KG:	27 / 2729 (1,0%) 18 / 1138 (1,6%) 0,61 ^b [99%-KI 0,28; 1,33]; p=0,06
VADT	IG: KG: IG vs. KG:	11 / 892 (1,2%) 17 / 899 (1,9%) 0,65 [0,31; 1,39]; p=0,26

HR: Hazard Ratio. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. KI: Konfidenzintervall.

a: Angaben lt. Studienpublikationen, sofern nicht anders angegeben.
b: Diese Angabe wurde in der Publikation als „relative risk“ bezeichnet. Aus der Darstellung der verwendeten Methodik lässt sich jedoch schließen, dass hiermit ein Hazard Ratio gemeint ist.

5.3.2.5 Erblindung

Zum Endpunkt Erblindung wurden lediglich in der UKPDS Ergebnisse berichtet. In der Gruppe der Patienten, in der eine „normnahe“ BZ-Einstellung intendiert war, kam es nichtsignifikant seltener zur Erblindung eines Auges (Tabelle 28). Für eine Bewertung des Effekts einer „normnahen“ BZ-Senkung hinsichtlich dieses Endpunktes liegen zu wenige Informationen vor, zumal die einzige Studie, die zu diesem Endpunkt Ergebnisse berichtet, ein hohes Verzerrungspotenzial hat.

Tabelle 28: Ergebnisse: Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 - Erblindung

Studie	Gruppe(n)	Erblindung Ereignisse/Patienten HR [99%-KI]; p-Wert
UKPDS	IG: KG: IG vs. KG:	78 / 2729 (2,9%) ^a 38 / 1138 (3,3%) ^a 0,84 ^{a,b} [0,51; 1,40]; p=0,39

HR: Hazard Ratio. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. KI: Konfidenzintervall

a: Angaben beziehen sich auf die Erblindung an einem Auge.
Erblindung beider Augen 12 Jahre: IG: 6 / 734 (0,8%) vs. KG: 5 / 263 (1,9%); p=0,15 .

b: Diese Angabe wurde in der Publikation als „relative risk“ bezeichnet. Aus der Darstellung der verwendeten Methodik lässt sich jedoch schließen, dass hiermit ein Hazard Ratio gemeint ist.

5.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse zur Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Maßnahmen mit der Intention zu einer langfristigen, „normnahen“ Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer Maßnahme mit einer weniger intensiven Intention zur Blutzuckereinstellung wurden nur zur UKPDS berichtet. Neben Querschnittserhebungen werden auch Ergebnisse von Longitudinalerhebungen einer vergleichsweise kleinen Subpopulation (weniger als 10% der Teilnehmer der UKPDS, n=374) berichtet. Diese Population unterschied sich signifikant von der Gesamtpopulation hinsichtlich des BMI und des Blutdruckes. Die Lebensqualitätsdaten dieser Teilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden verglichen mit Daten im Verlauf bis zu 6 Jahre nach Randomisierung, wobei dann nur noch von 49% dieser Teilpopulation (n=184) entsprechende Daten vorhanden waren. Es wird zwar berichtet, dass eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip durchgeführt wurde, hinreichende Ausführungen zu dieser Analyse fehlten jedoch. Die Autoren beschrieben für diese Teilnehmer, dass zum vorgegebenen Signifikanzniveau von 0,01 für keinen der zahlreichen untersuchten Lebensqualitätsparameter ein signifikanter Unterschied gefunden wurde. Auf der Grundlage dieser Daten lässt sich keine Aussage zum Effekt der hier untersuchten Maßnahmen auf die Lebensqualität ableiten.

In einer anderen Studie (van der Does) wurde als weitere Ausprägung der Lebensqualität Wohlbefinden als einziger potenziell für den Rapid Report relevanter Endpunkt berichtet. Für diesen Endpunkt liegen allerdings keine Analysen zum Vergleich der Effekte einer „normnahen“ Blutzuckersenkung mit denen einer weniger intensiven Blutzuckersenkung vor. Diese Daten werden entsprechend der Methodik des Berichtes für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Es liegen keine ausreichend sicheren Informationen zur Bewertung des Effekts einer „normnahen“ Blutzuckersenkung auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität vor.

5.3.4 Therapieassoziierte Faktoren

5.3.4.1 Schwere Hypoglykämien

In keiner der eingeschlossenen Studien waren die Behandelnden oder die Patienten gegenüber der blutzuckersenkenden Behandlung verblindet. In offenen Studien ist eine geringe Anfälligkeit für subjektive Einflussnahme auf einen Endpunkt eine notwendige Bedingung für ein niedriges Verzerrungspotenzial des Behandlungseffektes.

Das Verzerrungspotenzial der ermittelten Ergebnisse hängt in hohem Maße davon ab, ob und in welchem Umfang die Definition für ein schweres hypoglykämisches Ereignis Spielraum für gewollte oder ungewollte Einflussnahme lässt.

Bei der Definition schwerer Hypoglykämien ist das Kriterium „Fremdhilfe erforderlich“ als anamnestic Angabe allein für eine subjektive Einflussnahme anfällig, da hierunter z. B.

auch die (orale) Verabreichung von Traubenzucker durch eine andere Person bei unspezifischer Symptomatik verstanden werden könnte. Diejenigen Hypoglykämien, die z. B. eine intravenöse Glukosegabe zur Folge haben, unterliegen hingegen einer vergleichsweise höheren Messsicherheit. Weniger Spielraum für eine subjektive Interpretation lässt auch eine Definition für schwere Hypoglykämien, die gleichzeitig mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllt. Entsprechend der allgemein gebräuchlichen Definition der International Conference of Harmonization in der GCP-Guideline [38] wird unter einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis verstanden: jedes unerwünschte medizinische Ereignis unabhängig von der Dosis, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, eine stationäre Behandlung des Prüfungsteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht, zu bleibenden oder signifikanten Schäden / Behinderungen führt oder eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt.

In Tabelle 29 ist die in den jeweiligen Studien angewandte Definition eines schweren hypoglykämischen Ereignisses dargestellt und hinsichtlich ihrer Anfälligkeit für systematische Verzerrung bewertet.

Tabelle 29: Definition schwerer Hypoglykämien und Anfälligkeit für Verzerrungen

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
ACCORD	Fremdhilfe (medizinisches Personal) mit <u>entweder</u> dokumentierter kapillärer Blutglukose < 50 mg/dl <u>oder</u> sofortiger Erholung nach oraler Kohlenhydrataufnahme, Gabe von Glukose i.v. oder von Glukagon Schwere Hypoglykämien wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert	Wenig wahrscheinlich bei Erfüllung der Definition als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
ADVANCE	Vorübergehend eingeschränkte Funktion des ZNS mit Notwendigkeit von Fremdhilfe	Wahrscheinlich
KUMAMOTO	Symptome und Fremdhilfe erforderlich, Blutglukose < 50 mg/dl, sofortige Erholung nach Gabe von Glukose i. v.	Wenig wahrscheinlich, weil entweder eine bestätigende Blutglukosemessung oder eine Glukose i. v. Gabe notwendig war
UGDP	Keine Angaben	-
UKPDS	Fremdhilfe oder Notwendigkeit einer medizinischen Intervention	Wenig wahrscheinlich bei Notwendigkeit einer medizinischen Intervention Wahrscheinlich bei alleinigem Kriterium der Fremdhilfe Da unklar bleibt, wie häufig eine medizinische Intervention nötig war, wird das Verzerrungspotenzial insgesamt als hoch eingeschätzt
VADT	Keine Definition für Hypoglykämie, nur Auflistung der Ereignisse: Episoden mit Bewusstseinstörung, Episoden mit Bewusstlosigkeit, als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gezählte schwere Hypoglykämien	Wenig wahrscheinlich bei Episoden mit Bewusstlosigkeit oder bei Erfüllung der Definition als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Wahrscheinlich wenn keine Bewusstlosigkeit vorlag und das Kriterium eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nicht erfüllt war
van der Does	Symptome und Fremdhilfe erforderlich	Wahrscheinlich

In der ACCORD-Studie traten schwere Hypoglykämien statistisch signifikant häufiger in der Interventionsgruppe auf. Aus den Angaben der Studie lässt sich das relative Risiko durch eigene Berechnungen bestimmen. Es beträgt für den allgemeinen Fall, dass Fremdhilfe notwendig ist, 3,18 (95%-KI: [2,78; 3,63]) und für den Fall, dass Fremdhilfe durch medizinisches Personal erforderlich ist, 3,00 (95%-KI: [2,55; 3,54]). Letztere Angaben wurden als SAE gezählt (Tabelle 30).

In der VADT-Studie waren ebenfalls wesentlich mehr Patienten mit intensivierter BZ-Senkung von schweren hypoglykämischen Ereignissen betroffen als Patienten der Kontrollgruppe. Die Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre in der Interventionsgruppe war 3 bzgl. hypoglykämischer Ereignisse mit Bewusstlosigkeit und 9 bezüglich hypoglykämischer Ereignisse mit Bewusstseinstäubung. In der Kontrollgruppe betrug die Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre demgegenüber nur 1 bzw. 3. Die Unterschiede waren jeweils statistisch signifikant ($p < 0,001$). In Bezug auf diejenigen schweren Hypoglykämien, die als SAEs gezählt wurden, war der Unterschied ebenfalls statistisch signifikant zuungunsten der Interventionsgruppe (8,5% vs. 3,1%, Tabelle 30).

Auch in der ADVANCE-Studie traten schwere Hypoglykämien mit der Notwendigkeit von Fremdhilfe bei Patienten in der Interventionsgruppe statistisch signifikant häufiger auf. Allerdings gab es diesbezüglich aufgrund der Definition in dieser Studie nur potenziell verzerrte Informationen. Das relative Risiko beträgt demnach 1,85 (95%-KI [1,42; 2,42], eigene Berechnungen; bzgl. Hazard Ratio siehe Tabelle 30).

In den Studien KUMAMOTO und van der Does traten keine schweren Hypoglykämien auf, und zur UGDP fanden sich keine Angaben zu schweren Hypoglykämien.

Für die UKPDS fehlen detaillierte Angaben zur Häufigkeit schwerer hypoglykämischer Ereignisse. Es wird jedoch berichtet, dass der Anteil der Patienten, die mindestens ein schweres hypoglykämisches Ereignis erlitten, in der intensiviert therapierten Gruppe statistisch signifikant höher war als in der konventionell therapierten Gruppe.

Es wurde versucht, die Ergebnisse metaanalytisch zusammenzufassen, allerdings ergaben die Meta-Analysen mit verschiedenen Ansätzen stets eine sehr hohe Heterogenität ($I^2 > 68\%$), und so wurde auf eine Zusammenfassung verzichtet. Eine mögliche Erklärung für diese statistische Heterogenität ist die Unterschiedlichkeit der Definitionen der Hypoglykämien in den Studien.

Wegen des hohen Verzerrungspotenzials der vorhandenen Informationen zu diesem Endpunkt in allen Studien bis auf die VADT (Tabelle 18, Tabelle 29) wird trotz der gleichgerichteten Ergebnisse kein Beleg, sondern lediglich ein Hinweis auf einen Schaden durch eine „normnahe“ BZ-Senkung hinsichtlich der Häufigkeit von schweren hypoglykämischen Ereignissen festgestellt.

Tabelle 30: Ergebnisse: schwere Hypoglykämien

Studie	Definition	Schwere Hypoglykämien	
		Patienten mit mindestens einem Ereignis/Patienten insgesamt (%) IG vs. KG; p-Wert	Ereignisse/100 Patientenjahre IG vs. KG p-Wert
ACCORD	als SAE gezählte schwere Hypoglykämie mit Fremdhilfe durch medizinisches Personal	538 / 5128 (10,5%) vs. 179 / 5123 (3,5%); p < 0,001	k. A.
	Fremdhilfe erforderlich ^a	830 / 5128 (16,2%) vs. 261 / 5123 (5,1%); p < 0,001	k. A.
ADVANCE	Fremdhilfe erforderlich	150 / 5571 (2,7%) vs. 81 / 5569 (1,5%); p < 0,001 HR: 1,86 (95%-KI: [1,42; 2,40])	0,7 vs. 0,4; k. A.
KUMAMOTO	mit Koma oder Krämpfen	0 vs. 0	k. A.
	schwere Hypoglykämien	0 vs. 0	k. A.
UGDP		k. A.	k. A.
UKPDS	Fremdhilfe oder medizinische Intervention	k. A. ^b	k. A.
VADT	mit Bewusstseinstörung	k. A.	9 vs. 3; p < 0,001
	mit Bewusstlosigkeit	k. A.	3 vs. 1; p < 0,001
	als SAE gezählte schwere Hypoglykämien	76 / 892 (8,5%) vs. 28 / 899 (3,1%); p < 0,001	k. A.
van der Does	Fremdhilfe erforderlich	0 vs. 0	k. A.
<p>IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. k. A.: keine Angaben. PJ: Patientenjahr. SAE: serious adverse events.</p> <p>a: Während laut Definition für eine schwere Hypoglykämie Fremdhilfe durch medizinisches Personal notwendig war, wurden auch Ergebnisse berichtet, bei denen auch Fremdhilfe erforderlich war, diese jedoch nicht notwendigerweise durch medizinisches Personal geleistet wurde.</p> <p>b: Angaben zu konkreten Ereignisraten der IG und KG finden sich nicht. Allgemein wird angegeben, dass der Anteil der Patienten, die mindestens ein schweres hypoglykämisches Ereignis erlitten, in der intensiviert therapierten Gruppe statistisch signifikant höher war als in der konventionell therapierten Gruppe.</p>			

5.3.4.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Informationen zum Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen lagen nur für die Studien ACCORD und VADT vor.

In der ACCORD-Studie hatten signifikant mehr Patienten in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Tabelle 31). In dieser Analyse wurden Hypoglykämien nicht berücksichtigt. Auch in der VADT traten in der Interventionsgruppe häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Hier wurden allerdings schwere Hypoglykämien mit einbezogen (Tabelle 31). Neben der Ereignisrate insgesamt trat dieses spezifische schwerwiegende Ereignis signifikant häufiger in der Interventionsgruppe auf (8,5% vs. 3,1%; $p < 0,001$; vgl. Tabelle 30) und ebenso im Falle von berichteter Atemnot (11,0% vs. 7,2%; $p = 0,006$). Für weitere unerwünschte Ereignisse waren die Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen nicht signifikant.

Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurden nur in der VADT berichtet. Während 7 von 892 (0,8%) der intensiviert therapierten Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abbrachen, war dies bei 3 von 899 (0,3%) der weniger intensiv behandelten Patienten der Fall. Zur statistischen Signifikanz fanden sich keine Angaben.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse überlappen sich mit den Ergebnissen zum Endpunkt schwere Hypoglykämie im Falle der VADT-Studie und basieren ansonsten nur auf den Ergebnissen der abgebrochenen ACCORD-Studie.

Insgesamt ergibt sich damit ein Hinweis auf einen potenziellen Schaden durch eine „normnahe“ BZ-Senkung hinsichtlich der Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unabhängig von Hypoglykämien.

Tabelle 31: Ergebnisse: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Schwerwiegende UE Patienten mit Ereignis/Patienten IG vs. KG p-Wert
ACCORD	113 / 5128 (2,2%) vs. 82 / 5123 (1,6%) $p = 0,03^a$
VADT	215 / 892 (24,1%) vs. 158 / 899 (17,6%) ^b $p = 0,001$
IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. n. s.: nicht signifikant. UE: unerwünschte Ereignisse. a: Ergebnisse ohne Berücksichtigung schwerer Hypoglykämien. b: Ergebnisse mit Einschluss schwerer Hypoglykämien; eigene Berechnung.	

5.3.5 Surrogatendpunkte

5.3.5.1 Vorstufen der Erblindung (Veränderung des Augenhintergrundes oder des Visus)

Ergebnisse zu den Vorstufen der Erblindung lagen in allen Studien außer der Van-der-Does-Studie vor.

5.3.5.1.1 Neuentwicklung oder Progression einer Retinopathie

Es sind Daten von weniger als 70% der randomisierten Patienten vorhanden zu milden und schwerwiegenden Netzhautveränderungen in der UGDP, zur Neuentwicklung oder Progression der Retinopathie in der UKPDS und VADT sowie zum Auftreten einer proliferativen Retinopathie in der VADT. Diese sind mit einer hohen Unsicherheit behaftet und wurden entsprechend der Methodik des Berichtes nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Jedoch wurde auch für die übrigen Studien das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial stets als hoch eingeschätzt.

In der KUMAMOTO-Studie wurde der Anteil der Patienten berichtet, bei denen sich im Studienverlauf retinopathische Veränderungen neu entwickelten oder eine vorbestehende Retinopathie verschlechterte. In dieser Studie wurde bezüglich mikrovaskulärer diabetischer Komplikationen eine Primärpräventionskohorte definiert als Patientenpopulation ohne diabetische Retinopathie und Albuminexkretion im Urin $< 30 \text{ mg}/24 \text{ h}$ zu Studienbeginn ($n=55$). Patienten, bei denen zu Studienbeginn bereits eine einfache Retinopathie und zusätzlich eine Albuminexkretion im Urin $< 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$ bestand, bildeten die sog. Sekundärpräventionskohorte ($n=55$).

Die Beurteilung retinopathischer Veränderungen erfolgte verblindet anhand einer modifizierten Early Treatment Diabetic Retinopathy Study grading scale (ETDRS-Skala). Sie beruhte auf einer Untersuchung des Augenhintergrundes mittels Fundusfotografie oder auf anderweitigen ophthalmologischen Untersuchungen. Diese Skala weist 19 Schweregrade auf. Grad 1 entspricht dem Fehlen von retinopathischen Veränderungen, Grad 2 bis 5 einfachen (nicht proliferativen) retinopathischen Veränderungen, Grad 6 bis 9 präproliferativen Veränderungen und Grad 10 bis 19 einer proliferativen Retinopathie. Eine Progression einer Retinopathie war als eine Veränderung um mindestens 2 Stufen auf der modifizierten ETDRS-Skala definiert, eine Neuentwicklung einer Retinopathie als eine Verschlechterung um mindestens 2 Stufen, ausgehend von Stufe 1.

In der Primärpräventionskohorte wurde bezüglich der Neuentwicklung einer einfachen Retinopathie über einen Zeitraum von 8 Jahren ein statistisch signifikanter Vorteil unter „normnaher“ BZ-Einstellung beobachtet (Tabelle 32). Kein Patient aus der Primärpräventionskohorte entwickelte eine präproliferative oder proliferative Retinopathie. In der Sekundärpräventionskohorte wurde in Bezug auf die Progression einer Retinopathie ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil beobachtet (Tabelle 32). Die Inzidenzrate einer

präproliferativen oder proliferativen Retinopathie betrug 1,5 / 100 Patientenjahre in der Interventionsgruppe gegenüber 3 / 100 Patientenjahre in der Vergleichsgruppe. Angaben zur statistischen Signifikanz lagen diesbezüglich nicht vor. Auch für die Fotokoagulation lag die Inzidenzrate bei 1,5 / 100 Patientenjahre in der Interventionsgruppe gegenüber 3 / 100 Patientenjahre in der Vergleichsgruppe.

In der ADVANCE-Studie wurden Angaben nur zu einem kombinierten Endpunkt Neuauftreten oder Progression einer Retinopathie gemacht. Dieser umfasste dabei das Auftreten einer proliferativen Retinopathie, eines Makulaödems, einer diabetesassoziierten Erblindung oder die Notwendigkeit einer Fotokoagulation. Der Endpunkt trat bei 332 von 5571 (6,0%) der Patienten in der Interventionsgruppe und bei 349 von 5569 (6,3%) der Patienten in der Kontrollgruppe auf (Tabelle 32). Der Unterschied zwischen den Gruppen war bei einer relativen Risikoreduktion von 5% nicht statistisch signifikant (95%-KI: -10; 18). Angaben zu den einzelnen Komponenten fanden sich nicht.

Auch zur ACCORD-Studie liegen Untersuchungsergebnisse zu den Veränderungen des Augenhintergrundes vor, jedoch nur für einen Teil der Teilnehmer aus einer Substudie. Diese begann später als die Gesamtstudie und umfasste nur einen Teil der ACCORD-Studienzentren. Insgesamt wurden 3537 Patienten in diese Substudie eingeschlossen. Nach 4 Jahren Beobachtungszeit lagen zum Endpunkt Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie Daten von 2856 (81% der Teilnehmer der Substudie) Patienten vor. Der Endpunkt war definiert als: Verschlechterung um mindestens 3 Stufen auf der ETDRS-Skala (s. o.) und / oder Entwicklung einer proliferativen Retinopathie mit der Notwendigkeit einer Fotokoagulation und / oder Vitrektomie. Dieser kombinierte Endpunkt wurde statistisch signifikant seltener in der Interventionsgruppe erreicht (Tabelle 32). Bei 207 der insgesamt 253 Patienten, die ein solches Ereignis erlitten, wurde die Verschlechterung der Veränderungen des Augenhintergrundes verblindet anhand von Fundusfotografien festgestellt. Für diese Ergebnisse besteht ein geringes Verzerrungspotenzial bezüglich der Endpunkterhebung. Es bleibt allerdings für die Ergebnisse zu den restlichen 46 Patienten unklar, ob auch die Feststellung der Notwendigkeit einer Fotokoagulation oder Vitrektomie verblindet erfolgte und so kann (v. a. für jene Patienten mit stattgehabter Fotokoagulation), ein hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden.

5.3.5.1.2 Fotokoagulation oder Vitrektomie

Für die Notwendigkeit einer Fotokoagulation oder Vitrektomie gab es in der ACCORD-Studie Angaben zur gesamten Studienpopulation. Es bestand hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 32). Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde für diese Studie, wie auch für alle anderen mit Ausnahme der VADT-Studie, als hoch eingeschätzt.

In der KUMAMOTO-Studie betrug die Inzidenzrate für die Fotokoagulation in der Sekundärpräventionskohorte (s. o.) 1,5 / 100 Patientenjahre in der Interventionsgruppe

gegenüber 3 / 100 Patientenjahre in der Vergleichsgruppe. Angaben zur statistischen Signifikanz lagen diesbezüglich nicht vor.

In der UKPDS lagen im Falle der Fotokoagulation Angaben für mehr als 70% der Studienteilnehmer vor. Lediglich in dieser Untersuchung bestand hier ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (7,6% in der IG vs. 10,3% in der KG; $p=0,003$) (Tabelle 32).

In der UGDP fand eine Fotokoagulation in beiden Gruppen ähnlich häufig statt (Tabelle 32).

Auch in der VADT-Studie gab es ähnliche Häufigkeiten und es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied. Für diese Studie wurde auch die Anzahl der Patienten, bei denen eine Vitrektomie notwendig war, gesondert berichtet. Auch diesbezüglich bestand kein signifikanter Unterschied (Tabelle 32).

Tabelle 32: Ergebnisse: Vorstufen der Erblindung (Veränderung des Augenhintergrundes)

Studie	Gruppe(n)	Retinopathie				
		neu entwickelt	Progression	PDR	Fotokoagulation	Vitrektomie
ACCORD	IG: KG: IG vs. KG:	k. A. k. A. k. A.	104 / 1429 (7,3%) ^a 149 / 1427 (10,4%) ^a OR = 0,67 (95%-KI [0,51; 0,87]) p=0,003 ^a	k.A k. A. k. A.	440 / 4915 (9,0%) ^b 456 / 4933 (9,2%) ^b HR = 0,97 (95%-KI [0,85; 1,10]) p=0,62 ^b	
ADVANCE	IG: KG: IG vs. KG:	332 / 5571 (6,0%) ^c 349 / 5569 (6,3%) ^c n. s.				k. A.
KUMAMOTO	IG-PP: KG-PP: IG-PP vs. KG-PP: IG-SP: KG-SP: IG-SP vs. KG-SP:	4 / 26 (15,4%) ^d 11 / 23 (47,8%) ^d p=0,022 - -	- - 6 / 25 (24%) ^d 14 / 25 (56%) ^d p=0,023	0 / 28 (0%) ^e 0 / 27 (0%) ^e k. A. 1,5 / 100 Patientenjahre ^e 3 / 100 Patientenjahre ^e k. A.	- - 1,5 / 100 Patientenjahre 3 / 100 Patientenjahre k. A.	k. A.
UKPDS	IG: KG: IG vs. KG:	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.	207 / 2729 (7,6%) 117 / 1138 (10,3%) HR ^f = 0,71 (99%-KI [0,53; 0,96]) p=0,003	k. A. k. A. k. A.
UGDP	IG: KG: IG vs. KG:	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.	2 / 182 (1,1%) 2 / 195 (1,0%) k. A.	k. A. k. A. k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse: Vorstufen der Erblindung (Veränderung des Augenhintergrundes) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe(n)	Retinopathie				
		Patienten mit Ereignis/Patienten p-Wert				
		neu entwickelt	Progression	PDR	Fotokoagulation	Vitrektomie
VADT	IG: KG: IG vs. KG:	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.	119 / 769 (15,5%) ^g 121 / 772 (15,7%) ^g p=0,91	36 / 769 (4,7%) ^g 34 / 772 (4,4%) ^g p=0,79
<p>IG-PP / KG-PP: Interventionsgruppe bzw. Kontrollgruppe der Primärpräventionskohorte (keine Retinopathie und Albuminexkretion im Urin < 30 mg/24 h zu Studienbeginn). IG-SP / KG-SP: Interventionsgruppe bzw. Kontrollgruppe der Sekundärpräventionskohorte (einfache Retinopathie und Albuminexkretion im Urin < 300 mg/24 h zu Studienbeginn). PDR: proliferative diabetische Retinopathie. n. s. nicht signifikant.</p> <p>a: Angaben nur zum kombinierten Endpunkt Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie, definiert als Verschlechterung um mindestens 3 Stufen auf der ETDRS-Skala und / oder Notwendigkeit einer Fotokoagulation oder Vitrektomie.</p> <p>b: Teilnehmer der Gesamtstudie. Angaben nur zum kombinierten Endpunkt Fotokoagulation oder Vitrektomie.</p> <p>c: Teilnehmer einer Substudie. Angaben zum kombinierten Endpunkt Neuauftreten oder Progression einer Retinopathie, der das Auftreten einer proliferativen Retinopathie, eines Makulaödems, einer diabetesassoziierte Erblindung und die Notwendigkeit einer Fotokoagulation umfasste.</p> <p>d: Für die Definition wurde eine modifizierte Early Treatment Diabetic Retinopathy Study grading scale (EDTRS) herangezogen. Angaben aus Abbildung.</p> <p>e: Die Ergebnisse beziehen sich auf Angaben zur Entwicklung einer präproliferativen oder proliferativen Retinopathie.</p> <p>f: Diese Angabe wurde in der Publikation als „relative risk“ bezeichnet. Aus der Darstellung der verwendeten Methodik lässt sich jedoch schließen, dass hiermit ein Hazard Ratio gemeint ist.</p> <p>g: Angaben beziehen sich auf jeglichen („any“) Eingriff. Es gibt auch Angaben zu den erstmaligen Eingriffen („new“). Auch hier bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede.</p>						

5.3.5.1.3 Visus

Ergebnisse zu Veränderungen des Visus wurden in den Studien ACCORD, ADVANCE, UGDP und UKPDS berichtet (Tabelle 33). Für die ACCORD- und UGDP-Studie wurden die Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegender Verlust der Sehkraft, definiert als Sehstärke kleiner bzw. kleiner oder gleich 20 / 200 nach Snellen, berichtet. In beiden Studien war das Risiko für eine derartige Visusverschlechterung zwischen den Untersuchungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Für die UKPDS wurde nur berichtet, dass kein signifikanter Unterschied im Anteil der Patienten mit einer Visusverschlechterung (definiert als Verschlechterung um 3 Zeilen auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Tafel zur Prüfung der Sehfähigkeit) zwischen den Interventionsgruppen gefunden wurde. In der ADVANCE-Studie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe gefunden. Es findet sich allerdings keine Definition für die Visusverschlechterung.

Tabelle 33: Ergebnisse: Vorstufen der Erblindung (Veränderung des Visus)

Studie	Gruppe(n)	Verschlechterung des Visus Patienten mit Ereignis/Patienten ^a p-Wert
ACCORD	IG: KG: IG vs. KG:	258 / 4651 (5,5%) 273 / 4689 (5,8%) HR 0,95 [95%-KI: 0,80; 1,13]; p=0,566
ADVANCE ^b	IG: KG: IG vs. KG:	3033 / 5571 (54,4%) 3015 / 5569 (54,1%) RRR 0 [95%-KI: -5; 5]; p=k. A.
UGDP	IG: KG: IG vs. KG:	21 / 174 (12,1%) 22 / 180 (12,2%) k. A.
UKPDS	IG: KG: IG vs. KG:	k. A. k. A. k. A. ^c
RRR: relative Risikoreduktion.		
a: Angaben nur für jene Patienten die auch zur Baseline evaluiert wurden.		
b: Keine Definition der Visusverschlechterung.		
c: Allgemein wird angegeben, dass hinsichtlich der Verschlechterung des Visus, der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant war.		

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt lassen sich wie folgt zusammenfassen:

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 vergleichsweise kleinen KUMAMOTO-Studie. Auch wurde anhand von Ergebnissen einer Substudie der ACCORD-Studie (mit 35% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) ein vorteilhafter Effekt berichtet. Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der 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 sowie hinsichtlich der Fotokoagulation sowie Vitrektomie liegen folglich unzureichende (weil heterogene) Informationen vor. Zur Sehfähigkeit gibt es keine Einzelergebnisse, die einen Vorteil berichten. Studien, die einen Nachteil berichten, liegen nicht vor. Bis auf die Ergebnisse der VADT (die eine nahezu identische Häufigkeit von Fotokoagulationen und Vitrektomien in den Vergleichsgruppen zeigen) sind die übrigen Ergebnisse zu diesem Surrogatparameter potenziell hochverzerrt. Metaanalytische Zusammenfassungen wurden nicht durchgeführt.

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.

5.3.5.2 Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins

Berichtsrelevante Angaben zu Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz enthielten nur die neueren Studien ACCORD, ADVANCE und VADT.

Es gibt auch Angaben für die UKPDS, wo allerdings weniger als 70% der in die Auswertung einzuschließenden Patienten berücksichtigt wurden, weshalb die Daten nicht weiter berücksichtigt werden.

Zum Effekt auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) lagen separate Angaben nur aus der VADT-Studie vor. Berichtet wurde der Anteil der Patienten mit einer GFR < 15 ml/min zum Studienende. Dieser war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 34).

Zur Verdoppelung des Serumkreatinins wurden separate berichtsrelevante Angaben nur in der VADT-Studie und der ADVANCE-Studie gemacht. In beiden Studien waren die Effekte zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Zu einem kombinierten Endpunkt aus einer Reduktion der GFR um mindestens 20 ml/min und der Verdoppelung des Serumkreatinins berichtet die ACCORD-Studie Ergebnisse. Dieser Endpunkt trat in der Gruppe der Patienten mit „normnaher“ Blutzuckersenkung statistisch signifikant häufiger auf (Tabelle 34).

Darüber hinaus wurden in der ADVANCE-Studie weitere Ergebnisse zu einem kombinierten Endpunkt Neuentwicklung oder Progression einer Nephropathie berichtet (definiert als das Auftreten einer Makroalbuminurie, Verdoppelung des Serumkreatinins auf zumindest 2,26 mg/dl, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und Tod aufgrund einer Nierenerkrankung). Dieser kombinierte Endpunkt setzte sich z. T. aus Komponenten zusammen, die nicht patientenrelevant und damit auch für diesen Rapid Report nicht relevant waren, z. B. Makroalbuminurie. Hierbei ist bemerkenswert, dass laut Angaben der Autoren dieser Faktor jene Komponente darstellte, für die der größte Effekt der Intervention gefunden wurde. In der Gruppe der intensiviert therapierten Patienten waren weniger Patienten betroffen als in der Kontrollgruppe (4,1% vs. 5,2%), der Unterschied war statistisch signifikant (Tabelle 34).

Tabelle 34: Ergebnisse: Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins

Studie	Gruppe(n)	GFR < 15 ml/min	Verdoppelung des Serumkreatinins
		Patienten mit Ereignis/Patienten HR [95%-KI] / p-Wert	Patienten mit Ereignis/Patienten HR [95%-KI]; p-Wert
ACCORD	IG: KG: IG vs. KG:	2701 / 5035 (53,6%) ^a 2627 / 5034 (52,2%) ^a 1,07 [1,01; 1,13]; p=0,016	
ADVANCE	IG: KG: IG vs. KG:	k. A. k. A. k. A.	1,2% ^b 1,1% ^b 1,15 [0,82; 1,63]; p=0,42
VADT	IG: KG: IG vs. KG:	7 / 882 (0,8%) 11 / 884 (1,2%) k. A. / p=0,35	78 / 882 (8,8%) 78 / 884 (8,8%) k. A.; p=0,99
HR: Hazard Ratio. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. KI: Konfidenzintervall. GFR: glomeruläre Filtrationsrate.			
a: Kombiniertes Endpunkt aus Verdoppelung des Serumkreatinins und Abfall der GFR um mindestens 20 ml/min.			
b: Angaben zusätzlich zum kombinierten Endpunkt Neuentwicklung oder Progression einer Nephropathie, der das Auftreten einer Makroalbuminurie, eine Verdoppelung des Serumkreatinins auf zumindest 2,26 mg/dl, die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und Tod aufgrund einer Nierenerkrankung umfasste: IG: 230 / 5571 (4,1%), KG: 292 / 5569 (5,2%); HR 0,79 (95%-KI: [0,66; 0,93], p=0,006).			

Die Ergebnisse zeigen keinen vorteilhaften Effekt durch eine „normnahe“ Blutzuckersenkung hinsichtlich der GFR oder des Serumkreatinins. Eine Studie (ACCORD) 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.

5.4 Effektmodifikatoren, Sensitivitätsanalysen

Die Untersuchung folgender potenzieller Effektmodifikatoren war prädefiniert:

- Alter
- Geschlecht
- Zielwertvorgaben
- Unterschiedliche blutzuckersenkende Medikation

Auch sollte bei der Interpretation der Daten die Entwicklung der HbA1c-Werte im Studienverlauf betrachtet werden.

Die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen zum Einfluss des Verzerrungspotenzials werden in Abschnitt 5.4.4 berichtet.

5.4.1 Berichtete Subgruppenanalysen innerhalb der Studien

Subgruppenanalysen zu Altersgruppen und zum Geschlecht innerhalb der einzelnen Studienpopulationen wurden berichtet und sind nachfolgend dargestellt. Da relevante Untergruppenauswertungen nur in wenigen Studien berichtet wurden, erschien eine metaanalytische Zusammenfassung dieser Ergebnisse nicht sinnvoll.

Wie die folgenden Ausführungen zeigen, wurden in den Subgruppenanalysen der Studien keine Effektmodifikationen nachgewiesen.

5.4.1.1 Alter

In der ACCORD-Studie wurden 2 Gruppen gebildet: Patienten, die 65 Jahre oder älter waren und Patienten, die jünger als 65 Jahre waren. Berichtsrelevante Ergebnisse fanden sich nur für den Endpunkt Gesamtmortalität. Sie war in beiden Gruppen in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe, der Effekt war jedoch bei den unter 65-jährigen Patienten größer. Der p-Wert eines Interaktionstests betrug $p=0,19$.

In der UGDP-Studie erfolgte eine separate Darstellung von Patienten, die 55 Jahre oder älter waren, und Patienten, die jünger als 55 Jahre alt waren. Berichtsrelevante Ergebnisse für diese Subgruppen wurden nur bzgl. der Gesamtmortalität gemacht. Eigene Berechnungen zeigen hier, dass das relative Risiko bei den jüngeren Patienten nicht signifikant höher als bei den älteren war (Tabelle 35).

Da die Subgruppenanalysen deutlich verschiedene Altersgrenzen verwendeten und das Verzerrungspotenzial der UGDP als hoch eingestuft wurde, werden aus den vorliegenden Beobachtungen keine Belege für oder Hinweise auf Alterseffekte abgeleitet.

Für die ACCORD-Substudie wurden auch Ergebnisse von Subgruppenanalysen zum Alter (< 65 Jahre bzw. \geq 65 Jahre) für den kombinierten Endpunkt Verschlechterung einer Retinopathie berichtet. Hier waren genaue Angaben nur in Form eines p-Wertes eines Interaktionstests angegeben ($p=0,12$ im Sinne eines eher vorteilhaften Effektes bei den jüngeren Patienten). Es bleibt jedoch unklar, von welchen weiteren Faktoren dieser Effekt überlagert wird, da in dieser Analyse ähnliche eher vorteilhafte Effekte auch z. B. für eine kürzere Diabetesdauer berichtet wurden.

Tabelle 35: Subgruppenbildung nach Alter

Studie / Subgruppe	Ergebnisse	
ACCORD \geq 65 Jahre (3472 Patienten) < 65 Jahre (6779 Patienten)	Gesamt mortalität (IG vs. KG): HR 1,1 [0,8; 1,4] ^a HR 1,4 [1,1; 1,8] ^a p für Interaktion = 0,19	Verschlechterung einer Retinopathie: p für Interaktion = 0,12
UGDP \geq 55 Jahre < 55 Jahre	Gesamt mortalität (IG vs. KG): 30 / 94 (31,9%) vs. 37 / 98 (37,8%), RR = 0,81 ^b 22 / 110 (20,0%) vs. 15 / 112 (13,4%), RR = 1,47 ^b p für Interaktion = 0,117 ^b	
HR: Hazard Ratio [95%-KI]. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. RR: relatives Risiko. a: Angaben aus Abbildung entnommen. b: Eigene Berechnung.		

5.4.1.2 Geschlecht

In den Studien ACCORD und UGDP lagen geschlechtsspezifische Analysen vor, berichtsrelevante Ergebnisse für diese Subgruppen wurden nur bzgl. der Gesamt mortalität berichtet. In der ACCORD-Studie wurde weder für Frauen noch für Männer separat betrachtet ein statistisch signifikanter Mortalitätsunterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe gefunden, wenngleich die Mortalität jeweils in der Interventionsgruppe tendenziell höher war. Es wurde keine signifikante Heterogenität zwischen den Subgruppen berichtet (p für Interaktion = 0,92). Für die UGDP-Studie konnten auf Basis der Ereignishäufigkeiten relative Risiken berechnet werden, die für beide Gruppen ähnlich waren. Damit konnte auch für diese Studie keine Interaktion gezeigt werden ($p=0,954$) (Tabelle 36).

Für die ACCORD-Substudie wurden auch Ergebnisse von Subgruppenanalysen zum Geschlecht für den kombinierten Endpunkt Verschlechterung einer Retinopathie berichtet. Auch hier wurde keine signifikante Heterogenität zwischen den Subgruppenergebnissen gefunden (p für Interaktion = 0,91).

Tabelle 36: Subgruppenbildung nach Geschlecht

Studie / Subgruppe (Patienten)	Ergebnisse	
ACCORD Männer Frauen	Gesamtmortalität (IG vs. KG): HR 1,2 [1,0; 1,5] ^a HR 1,2 [0,9; 1,7] ^a p für Interaktion = 0,92	Verschlechterung einer Retinopathie: p für Interaktion = 0,91
UGDP Männer Frauen	Gesamtmortalität (IG vs. KG): 15 / 46 (32,6%) vs. 18 / 57 (31,6%), RR = 1,03 ^b 37 / 158 (23,4%) vs. 34 / 153 (22,2%), RR = 1,05 ^b p für Interaktion = 0,954 ^b	
HR: Hazard Ratio [95%-KI]. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. RR: relatives Risiko. a: Angaben aus Abbildung entnommen. b: Eigene Berechnung.		

5.4.2 Meta-Regressionsanalysen zur Untersuchung von Effektmodifikatoren

Die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse von Meta-Regressionsanalysen sind zurückhaltend zu bewerten. Einerseits ist die Güte (Power) für das Auffinden möglicher Effektmodifikatoren auch wegen der wenigen vorliegenden Studien gering. Andererseits können die Ergebnisse durch ökologischen Bias verzerrt sein, was jedoch wegen der nur in aggregierter Form vorliegenden Studiendaten nicht weiter untersucht werden konnte. Die Sicherheit der Ergebnisse ist daher eingeschränkt und eine abschließende Bewertung der Effektmodifikatoren damit nicht möglich.

5.4.2.1 Altersstruktur

Das mittlere Alter der in die jeweiligen Studien eingeschlossenen Patienten lag zwischen 47 und 64 Jahren (siehe Abschnitt 5.2.1.3).

Für den Endpunkt Gesamtmortalität konnten 6 Studien in der Analyse berücksichtigt werden. Ein statistisch signifikanter Effekt durch das Alter konnte (zum Niveau $\alpha=0,2$) nicht nachgewiesen werden ($p=0,888$).

Für die Analysen zu den nicht-tödlichen bzw. tödlichen Myokardinfarkten lagen Informationen aus 5 bzw. 4 Studien vor. Auch in diesen Analysen zeigte sich kein Anzeichen für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter ($p=0,571$ bzw. $p=0,382$).

Auch aus den Analysen zu den Endpunkten nicht-tödlicher Schlaganfall und tödlicher Schlaganfall, für die aus 4 bzw. 3 Studien Daten vorlagen, ergaben sich keine Anzeichen für einen effektmodifizierenden Einfluss dieses Merkmals ($p=0,925$ bzw. $p=0,727$).

5.4.2.2 Geschlecht

In den Studien ACCORD, ADVANCE, KUMAMOTO, UKPDS und van der Does lag der jeweilige Anteil weiblicher Studienteilnehmer zwischen 38% und 55%. In der UGDP war der Frauenanteil mit 77% in der Interventionsgruppe und 73% in der Kontrollgruppe deutlich höher. Demgegenüber nahmen an der VADT-Studie fast nur Männer teil, der Frauenanteil betrug 3% (siehe Abschnitt 5.2.1.3).

Für den Endpunkt Gesamtmortalität konnten 6 Studien in die Analyse eingeschlossen werden und es wurde für das Merkmal Geschlecht kein Anzeichen für einen effektmodifizierenden Einfluss gefunden ($p=0,685$). Für die Analysen zu den nicht-tödlichen bzw. tödlichen Herzinfarkten lagen Informationen aus 5 bzw. 4 Studien vor. Auch in diesen Analysen zeigte sich kein Anzeichen für eine Effektmodifikation ($p=0,453$ bzw. $p=0,570$). Auch aus den Analysen zu den Endpunkten nicht-tödlicher Schlaganfall und tödlicher Schlaganfall, für die aus 4 bzw. 3 Studien Daten vorlagen, ergaben sich keine Anzeichen für einen effektmodifizierenden Einfluss ($p=0,313$ bzw. $p=0,720$).

5.4.2.3 Zielwertvorgaben für die „normnahe“ Blutzuckersenkung

Die Zielwertvorgaben für die „normnahe“ Blutzuckersenkung waren bei den vorliegenden Studien sehr unterschiedlich. Diese betrifft die Wahl der Parameter, d. h. HbA1c-Zielwert oder BZ-Zielwert (nüchtern oder postprandial), aber auch die entsprechenden Vorgaben der weniger intensivierten Blutzuckersenkung in den Kontrollgruppen (siehe auch Tabelle 5). Andererseits waren in den Studien, in denen HbA1c-Zielwerte für die „normnahe“ Blutzuckersenkung vorgegeben waren, diese sehr ähnlich. Demgegenüber wiesen wiederum die Ergebnisse jener Studien, in denen (auch) BZ-Zielwerte verwendet wurden, (größtenteils) ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Eine Meta-Regressionsanalyse erschien daher nicht zielführend.

5.4.2.4 Unterschiedliche blutzuckersenkende Medikation

Für eine Untersuchung möglicher effektmodifizierender Einflüsse durch die eingesetzte blutzuckersenkende Medikation wurde eine Einteilung der Studien hinsichtlich der Verordnung von Insulin, Sulfonylharnstoffen, Metformin und neueren OADs vorgenommen. Demnach standen den Studien ACCORD, ADVANCE und VADT die Studien KUMAMOTO, UGDP, UKPDS sowie van der Does gegenüber. Bei Ersteren war eine Behandlung mit Insulin, Sulfonylharnstoffen, Metformin und auch mit neueren oralen Antidiabetika (wie Glitazone, Glinide und Inkretine) möglich. Bei Letzteren hingegen wurden keine neueren oralen Antidiabetika verwendet (in KUMAMOTO und UGDP nur Insulin).

Die Ergebnisse der Studien, in denen eine Therapie mit neueren OADs möglich war, wiesen gleichzeitig größtenteils ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und die Ergebnisse der übrigen Studien stets endpunktübergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial. Weiteres siehe Abschnitt 5.4.4.

5.4.3 Entwicklung der HbA1c-Werte im Studienverlauf

Der jeweils im Studienverlauf bestimmte HbA1c-Wert als Glykämieindikator war in diesem Rapid Report kein relevanter Endpunkt. Die Angaben wurden jedoch erhoben und sind im Folgenden dargestellt um die Realisierung der intendierten Veränderung (vgl. Tabelle 5 und Tabelle 6) zu dokumentieren. Die UGDP-Studie berichtete noch keine Beobachtungen zum HbA1c-Wert.

Anzeichen für einen möglichen Zusammenhang zwischen den jeweils beobachteten HbA1c-Werten im Studienverlauf und dem Studienergebnis ergaben sich nicht (Tabelle 37).

Tabelle 37: HbA1c-Werte im Studienverlauf

Studie	Gruppe(n)	HbA1c bei Beginn ^a [%]	HbA1c nach 6 Monaten ^a [%]	HbA1c nach 12 Monaten ^a [%]	HbA1c zum Studienende ^a [%]	HbA1c-Änderung Beginn vs. Ende [abs. %]
ACCORD	IG: KG: IG vs. KG:	8,3 (1,1) ; 8,1 ^b (IQR: 7,6–8,9) ^c 8,3 (1,1); 8,1 ^b (IQR: 7,6–8,9) ^c	k. A. k. A. p=k. A.	6,4 ^b (IQR: 6,1–7,0) 7,5 ^b (IQR: 7,0–8,1) p=k. A.	6,4 ^{b,d} (IQR: 6,1–7,0) 7,5 ^{b,d} (IQR: 7,1–8,1) p=k. A.	-1,7 ^{d,e} -0,8 ^{d,e} p=k. A.
ADVANCE	IG: KG: IG vs. KG:	7,5 (1,6); 7,2 ^b (IQR: 6,5–8,2) 7,5 (1,5); 7,2 ^b (IQR: 6,5–8,2)	k. A. k. A. p=k. A.	k. A. k. A. p=k. A.	6,5(0,9) 6,4 ^b (IQR: 6,0–6,8) 7,3(1,3) 7,0 ^b (IQR: 6,5–7,9) p=k. A.	-1,0 ^e -0,2 ^e p=k. A.
KUMAMOTO	IG: KG: IG-PP: KG-PP: IG-SP: KG-SP: IG vs. KG:	k. A. k. A. 9,5 (1,7) 8,8 (1,4) 9,3 (1,5) 9,0 (1,5)	k. A. k. A. k. A. k. A. k. A. k. A. p < 0,05	9,2 (1,6) ^c 9,2 (1,4) ^c k. A. k. A. k. A. k. A. p < 0,05	7,2 (1,0) 9,4 (1,3) k. A. k. A. k. A. k. A. p < 0,001	-2,2 ^e 0,5 ^e k. A. k. A. k. A. k. A. p=k. A.
UKPDS	IG: KG: IG vs. KG:	7,1 (1,5) 7,1 (1,4)	k. A. k. A. p=k. A.	6,2 (k. A.) ^{c,g} 6,9 (k. A.) ^{c,g} p=k. A.	7,0 ^b (6,2-8,2) ^f 7,9 ^b (6,9-8,8) ^f p < 0,001	k. A. k. A. p=k. A.
VADT	IG: KG: IG vs. KG:	9,4 (2,0); 9,2 ^b (IQR: 8,3–10,2) ^c 9,4 (2,0); 9,2 ^b (IQR: 8,3–10,2) ^c	6,9; 7,1 ^b (IQR: 6,7–7,8) ^c 8,4; 8,4 ^b (IQR: 7,6–9,3) ^c p=k. A.	k. A.; 6,8 ^b (IQR: 6,5–7,7) ^c k. A.; 8,3 ^b (IQR: 7,6–9,3) ^c p=k. A.	7,0 ^b (IQR: 6,8–7,8) ^{c,d} 8,7 ^b (IQR: 7,8-9,6) ^{c,d} p=k. A.	-2,2 ^e -0,7 ^e p=k. A.
van der Does	IG: KG: IG vs. KG:	7,2 (1,5) 7,8 (2,0)	k. A. k. A. p=k. A.	k. A. k. A. p=k. A.	7,1 (1,2) 7,4 (1,5) p=k. A.	-0,1 ^e -0,4 ^e p=k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 37: HbA1c-Werte im Studienverlauf (Fortsetzung)

abs.: absolut. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. k. A.: keine Angaben. IQR: Interquartilsabstand. IG-PP / KG-PP: Interventionsgruppe bzw. Kontrollgruppe der Primärpräventionskohorte (keine Retinopathie und Albuminexkretion im Urin < 30 mg/24 h zu Studienbeginn). IG-SP / KG-SP: Interventionsgruppe bzw. Kontrollgruppe der Sekundärpräventionskohorte (einfache Retinopathie und Albuminexkretion im Urin < 300 mg/24 h zu Studienbeginn). n. s.: nicht signifikant laut Studienpublikation, jedoch keine Angabe eines p-Wertes.

- a: Mittelwerte in Prozent, wenn nicht anders bezeichnet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar.
- b: Median.
- c: Angaben aus Abbildung entnommen.
- d: Angaben beziehen sich auf den individuellen Zeitpunkt 6 Jahre nach Studienbeginn eines Patienten. Der Anteil der Patienten, die mindestens 6 Jahre in der
- e: Eigene Berechnung.
- f: Vermutlich Spannweite.
- g: Angaben beziehen sich auf den individuellen Zeitpunkt 1 Jahr nach Studienbeginn eines Patienten.

5.4.4 Sensitivitätsanalyse zum Verzerrungspotenzial

Eine Gegenüberstellung der 3 neueren Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial und Verwendung neuerer Substanzen und der 4 älteren, potenziell verzerrteren Studien ohne Einsatz neuerer Substanzen erscheint inhaltlich nicht sinnvoll. Ein möglicher Unterschied würde sich nicht eindeutig durch einen der überlagerten Faktoren Verzerrungspotenzial, neuere verwendete Substanzen oder mittleres Patientenalter erklären lassen. Entsprechende Analysen erfolgten daher nicht.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität (wie auch tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte und tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle) wurden nur die Ergebnisse der ADVANCE- und VADT-Studie mit geringem Verzerrungspotenzial bewertet. Die entsprechend resultierende Gruppierung von Studien würde damit immer noch größtenteils von den oben genannten Effektmodifikatoren überlagert. Wegen der eingeschränkten Interpretationsmöglichkeiten wurde daher keine Sensitivitätsanalyse für diesen Endpunkt durchgeführt.

5.4.5 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 38 gibt einen Überblick zur Beleglage der untersuchten Endpunkte.

Tabelle 38: Ergebnisse zu den untersuchten Endpunkten

Endpunkt	„Normnahe“ Blutzuckereinstellung vs. weniger intensive (oder keine) „normnahe“ Blutzuckereinstellung
Gesamtmortalität	Kein Beleg für einen Nutzen bzw. Schaden Kein Hinweis auf einen Nutzen bzw. Schaden
Myokardinfarkte, tödlich	Kein Beleg für einen Nutzen bzw. Schaden Kein Hinweis auf einen Nutzen bzw. Schaden
Myokardinfarkte, nicht-tödlich	Kein Beleg für einen Nutzen bzw. Schaden Hinweis auf einen Nutzen
Schlaganfälle, tödlich	Kein Beleg für einen Nutzen bzw. Schaden Kein Hinweis auf einen Nutzen bzw. Schaden
Schlaganfälle, nicht-tödlich	Kein Beleg für einen Nutzen bzw. Schaden Kein Hinweis auf einen Nutzen bzw. Schaden
Terminale Niereninsuffizienz	Kein Beleg für einen Nutzen bzw. Schaden Kein Hinweis auf einen Nutzen bzw. Schaden
Amputation (Minor- und Majoramputationen)	Kein Beleg für einen Nutzen bzw. Schaden Kein Hinweis auf einen Nutzen bzw. Schaden
Erblindung	Daten unzureichend
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Daten unzureichend
Schwere Hypoglykämie	Kein Beleg für einen Nutzen bzw. Schaden Hinweis auf einen Schaden
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Kein Beleg für einen Nutzen bzw. Schaden Hinweis auf einen Schaden
Vorstufen der Erblindung: Veränderung des Augenhintergrundes oder des Visus	Kein Anzeichen für einen Effekt Kein Nachweis eines Effektes
Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: Änderung der glomerulären Filtrationsrate oder des Serumkreatinins.	Kein Anzeichen für einen Effekt Kein Nachweis eines Effektes

6 Diskussion

Es ist bemerkenswert, dass zu einer derart zentralen Fragestellung bei der Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes bis vor Kurzem nur sehr wenige Studien vorlagen. Zudem ist die inhaltliche Heterogenität vor dem Hintergrund der aktuellen Versorgungssituation zu beachten. Die Erkenntnisse über die Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 in diesem Zusammenhang stammen dabei zu einem bedeutsamen Teil aus Studien, die entweder vor langer Zeit durchgeführt wurden (UKPDS, UGDP), Patientenpopulationen einschlossen, die nicht dem typischen deutschen Versorgungsalltag entsprechen (KUMAMOTO), oder in denen zu einem hohen Anteil Medikamente zum Einsatz kamen, die zwischenzeitlich wegen erhöhter Nebenwirkungen vom Markt genommen wurden (ACCORD). Während die 3 neueren Studien ACCORD, ADVANCE und VADT methodisch weniger kritische Aspekte aufweisen und sich durch eine größere Nähe zur heutigen Versorgungssituation auszeichnen (wobei dies bei ACCORD durch den Studienabbruch und bei VADT und v. a. ACCORD durch die Marktrücknahme von Rosiglitazon nun nur noch eingeschränkt gelten kann), so unterscheiden sie sich doch ebenfalls inhaltlich. So schloss die VADT-Studie nahezu ausschließlich Männer ein. Auch lag der mittlere systolische Blutdruck zu Studienbeginn in der VADT mit 131 bzw. 132 mmHg deutlich unter dem der ADVANCE (145 mmHg), andererseits wiederum war der mittlere HbA1c-Wert in der VADT zu Beginn deutlich höher als in der ADVANCE (9,4% vs. 7,5%). Die mittleren Werte der Teilnehmer der ACCORD-Studie lagen jeweils dazwischen. Faktoren wie das Alter, der BMI, der Anteil der Teilnehmer mit vorangegangenen kardiovaskulären Ereignissen oder die Diabetesdauer unterschieden sich nicht sehr deutlich bei diesen Studien.

Insgesamt ist für keinen der hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen einer „normnahen“ Blutzuckersenkung belegt.

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.

Im Folgenden sollen diese gegenläufigen Effekte einander gegenübergestellt werden. Hierzu bietet sich grundsätzlich als Maß die Number Needed to Treat an (als „NNT to harm, NNTH“ im Falle eines Schadens bzw. als „NNT to benefit, NNTB“ im Falle eines Nutzens). Da sich die absoluten Häufigkeiten der jeweiligen Ereignisse in den Einzelstudien z. T. sehr unterscheiden, beschränkt sich eine solche illustrierende Darstellung auf eine Einzelstudiendarstellung am Beispiel der umfangreichen neueren Studien ACCORD und ADVANCE.

NNTs wurden in den Studien für die in diesem Rapid Report untersuchten Endpunkte nicht bzw. nicht vollständig (z. B. ohne Konfidenzintervalle) angegeben. Für eine eigene Berechnung der NNTs lagen die notwendigen Informationen (z. B. Schätzer von Überlebenszeitfunktionen) in den Publikationen zumeist nicht vor. Daher wurden NNTs über die Kontingenztafeln, d. h. mit den Angaben zu Studienende berechnet. Informationen über das vorzeitige Ausscheiden von Patienten aus den Studien gehen dabei jedoch verloren, sodass die resultierenden Ergebnisse möglicherweise verzerrt sind. Allerdings liegen keine Anzeichen für eine bedeutsame Verzerrung vor. So gab es über die Beobachtungszeiträume hinweg keine großen Unterschiede in der Anzahl der unter Risiko stehenden Patienten in den jeweiligen Behandlungsgruppen. Die Unterschiede betragen beispielsweise für den Endpunkt Gesamtmortalität höchstens 6,5% (ACCORD) und 3,5% (ADVANCE). Dennoch sollten die Berechnungen nur der groben Orientierung und Veranschaulichung dienen und nicht als eigentliche Ergebnisse des Berichts missverstanden werden. Die geschätzten Angaben sind außerdem zum großen Teil mit einer hohen 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 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 ∞ 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 1 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.

Bemerkenswerterweise war im Verlauf einiger der eingeschlossenen Studien der mittlere Blutdruck in den Interventionsgruppen niedriger als in den jeweiligen Kontrollgruppen (siehe Anhang D, Tabelle 43), worauf ergänzende Angaben in einer gemeinsamen Publikation der Autoren der ACCORD, ADVANCE, VADT und UKPDS hindeuten (Turnbull 2009 [27]). Damit ist einerseits vorstellbar, dass mit der intensiveren Blutzuckerkontrolle auch eine insgesamt stringentere Kontrolle weiterer Parameter erfolgte, dass also neben einer intensiveren antiglykämischen Behandlung auch eine intensivere antihypertensive Behandlung durchgeführt wurde. Allerdings scheinen andererseits die Anteile der Patienten mit sonstiger kardioprotektiver Medikation (z. B. Thrombozytenaggregationshemmung oder Statintherapie) in diesen Studien am Ende des Follow-up nicht wesentlich verschieden gewesen zu sein, was der Argumentation einer intensiveren Behandlung entgegenlaufen würde (vgl. Turnbull 2009 [27]).

Das Ergebnis der ACCORD-Studie sei kurz hervorgehoben, da dies die einzige Einzelstudie ist, in der ein signifikanter Vorteil einer „normnahen“ Blutzuckersenkung hinsichtlich nicht-tödlicher Herzinfarkte beobachtet wurde. Gleichzeitig wurde demgegenüber hier eine ebenfalls statistisch signifikante Zunahme der Gesamtsterblichkeit gefunden, die diesem vermeintlichen Vorteil entgegensteht. Über die Ursachen der hier beobachteten Übersterblichkeit in der Interventionsgruppe wurde vielfältig und teilweise kontrovers diskutiert [39-41]. Hierzu zählt beispielsweise der Einfluss der in dieser Studie raschen Blutzuckersenkung (innerhalb der ersten 4 Monate von HbA1c 8,1% auf 6,7% in der Interventionsgruppe und auf 7,5% in der Vergleichsgruppe) bei einem sehr niedrigen HbA1c-Zielwert von 6,0%. Entsprechend traten auch schwere Hypoglykämien vergleichsweise häufig auf. Auch der Einfluss der gemeinsamen Verabreichung multipler oraler blutzuckersenkender Medikamente und von Insulin wird diskutiert. Zudem ist beachtenswert, dass in dieser Studie häufiger als in den anderen Untersuchungen auch mit dem zwischenzeitlich vom (deutschen) Markt genommenen Rosiglitazon behandelt wurde (ca. 91% der Teilnehmer in der Interventionsgruppe, 58% in der Kontrollgruppe).

Es bleibt zu erwähnen, dass auch die Entwicklung des Körpergewichts bei „normnaher“ Blutzuckersenkung ungünstiger war als bei weniger intensiver Stoffwechselkontrolle (siehe Anhang D, Tabelle 42).

Insgesamt ist auch die Tatsache, dass nur zu einer eingeschränkten Zahl von patientenrelevanten Endpunkten ausreichend Informationen vorliegen, eine bemerkenswerte Erkenntnis dieses Rapid Reports. So konnte keine Studie identifiziert werden, die zu Aspekten der Lebensqualität verwertbare Ergebnisse berichtet. Auch zur Frage, wie sich eine „normnahe“ BZ-Senkung auf mikrovaskuläre Komplikationen des Diabetes mellitus auswirkt, liegen nur spärliche Informationen vor – hauptsächlich zu Surrogatparametern.

Seit den Veröffentlichungen der letzten Meilensteinstudien ACCORD, ADVANCE und VADT haben mehrere Autorengruppen in Übersichten und Meta-Analysen die Frage untersucht, ob eine intensivierete BZ senkende Therapie gegenüber einer weniger intensiven Therapie das Risiko für diabetesassoziierte Folgeerkrankungen reduzieren kann. Diese wurden teils vor und teils nach dem Suchzeitpunkt dieses Rapid Reports publiziert und basieren mehrheitlich auf einer systematischen Suche. Einige dieser hochrangig publizierten und weitbeachteten Übersichten seien an dieser Stelle kurz beschrieben und dem vorliegenden Rapid Report gegenübergestellt. Eine Übersicht geben Tabelle 39 und Tabelle 40.

Tabelle 39: Gegenüberstellung der in verschiedenen Übersichten und Meta-Analysen eingeschlossenen Studien

	Kelly et al.	Manucci et al.	Montori et al.	Ray et al.	Turnbull et al.	Rapid Report
Eingeschlossene Studien	ACCORD	ACCORD	ACCORD	ACCORD	ACCORD	ACCORD
	ADVANCE	ADVANCE	ADVANCE	ADVANCE	ADVANCE	ADVANCE
		PROactive		PROactive		
						KUMAMOTO
						UGDP
	UKPDS 33 UKPDS 34 ^a	UKPDS gesamt	UKPDS 33 UKPDS 34 ^a UKPDS 34 ^b	UKPDS 33 UKPDS 34 ^a	UKPDS (5 Jahres- Ergebnisse)	UKPDS 33
	VADT	VADT	VADT	VADT	VADT	VADT
						van der Does
<p>a: In die Analysen eingeschlossen wurden jene 342 übergewichtigen Patienten die mit Metformin therapiert wurden (IG) und die 411 (übergewichtigen) Patienten der KG.</p> <p>b: Diese Kohorte besteht aus allen übergewichtigen Patienten, die in die UKPDS eingeschlossen waren (IG: 1293 übergewichtige Patienten mit Sulfonylharnstofftherapie, Insulintherapie oder Metformintherapie Patienten); KG: 411 übergewichtige Patienten).</p>						

Tabelle 40: Ergebnisse verschiedener Meta-Analysen zur „normnahen“ Blutzuckereinstellung

	Kelly et al.	Manucci et al.	Montori et al.	Ray et al.	Turnbull et al.	Rapid Report
	RR	OR	-	OR	HR	HR^a
Gesamtmortalität	0,98 [95%-KI 0,84; 1,15]	1,01 [95%-KI 0,88; 1,16]	Keine Meta-Analysen	1,02 [95%-KI 0,87; 1,19]	1,04 [95%-KI 0,90; 1,20]	1,01 [95%-KI 0,91; 1,12]
Nicht-tödlicher Myokard-infarkt	0,84 [95%-KI 0,75; 0,94]	(gesamt) 0,85 [95%-KI 0,78; 0,93]	Keine Meta-Analysen	0,83 [95%-KI 0,75; 0,93]	(gesamt) 0,85 95%-KI 0,76; 0,94]	0,84 [95%-KI 0,75; 0,94]
Tödlicher Myokard-infarkt	0,94 [95%-KI 0,75; 1,18]		Keine Meta-Analysen	k. A.		1,01 [95%-KI 0,83; 1,23]
Nicht-tödlicher Schlaganfall	0,98 [95%-KI 0,82; 1,17]	(gesamt) 0,94 [95%-KI 0,83; 1,06]	Keine Meta-Analysen	(gesamt) 0,93 [95%-KI 0,81; 1,06]	(gesamt) 0,96 [95%-KI 0,83; 1,10]	1,01 [95%-KI 0,87; 1,16]
Tödlicher Schlaganfall	0,87 [95%-KI 0,63; 1,20]		Keine Meta-Analysen			0,88 [95%-KI 0,64; 1,21]
Schwere Hypoglykämien	2,03 [95%-KI 1,46; 2,81]	3,01 [95%-KI 1,47; 4,60]	Keine Meta-Analysen	2,3% in der IG, 1,2% in der KG ^c	2,48 [95%-KI 1,91; 3,21]	Keine metaanalytische Zusammenfassung (Hinweis auf Schaden)

HR: Hazard Ratio. k. A. keine Angabe. KHK: koronare Herzerkrankung. KI: Konfidenzintervall. OR: Odds Ratio. RR: relatives Risiko.
a: Als Effektmaß wurde in den Meta-Analysen mehrheitlich das HR verwendet. Für Studien, die dieses nicht berichteten, wurde ersatzweise das RR verwendet.
b: Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Einzelstudien keinen sicheren Hinweis darauf liefern, dass eine normnahe BZ-Senkung mehr günstige als nachteilige Effekte hinsichtlich der Senkung des Risikos für diabetesbezogene Spätfolgen hat.
c: Gewichtete Mittelwerte.

Die Meta-Analysen unterscheiden sich in ihrer methodischen Herangehensweise und ihren Einschlusskriterien mehr oder weniger vom vorliegenden Rapid Report. So unterscheidet sich beispielsweise die Übersicht von Kelly et al. [42] in den Einschlusskriterien dahingehend, dass nur Studien relevant waren mit mindestens 500 Teilnehmern und einem kardiovaskulären Ereignis als primären Endpunkt. In dieser Arbeit erfolgte eine metaanalytische Berücksichtigung der Studien UKPDS 33 und UKPDS 34, was allerdings kritisiert wurde, da ein Teil der Studienteilnehmer in der Kontrollgruppe in der durchgeführten Meta-Analyse doppelt berücksichtigt wurde [43]. Auch die Kriterien bei Manucci et al. [37] unterschieden sich; so wurden Studien nur dann eingeschlossen, wenn im Studienverlauf ein HbA1c-Unterschied von mindestens 0,5% zwischen der jeweiligen Interventions- und der Kontrollgruppe erreicht wurde, die geplante Nachbeobachtungsdauer mindestens 3 Jahre betrug und die Studien ein kardiovaskuläres Ereignis als primären Endpunkt (oder Teil eines primären kombinierten Endpunktes) berichteten. In diese Übersicht wurde auch die PROactive-Studie aufgenommen, die jedoch nicht zum Ziel hatte, die Effekte einer intensiveren gegenüber einer weniger intensiven BZ-Senkung zu untersuchen sondern vielmehr die Effekte einer Therapie mit Pioglitazon mit jenen von Placebo zu vergleichen. Die PROactive-Studie war deshalb für den vorliegenden Rapid Report nicht relevant.

Montori et al. [20] berücksichtigten für ihre Übersicht nur kürzlich veröffentlichte Studien, in denen auch neuere blutzuckersenkende Substanzen verwendet werden konnten. Eine systematische Suche wird nicht berichtet. Auch die Ergebnisse der Studien UKPDS 33 und 34 wurden berücksichtigt. In dieser Übersicht wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, jedoch wurden Einzelergebnisse aus den inkludierten Primärstudien zu verschiedenen makro- und mikrovaskulären Endpunkten dargestellt. Aus den entsprechenden Ergebnissen ziehen die Autoren den Schluss, dass es derzeit keinen sicheren Hinweis darauf gibt, dass eine normnahe BZ-Senkung mehr günstige als nachteilige Effekte hinsichtlich der Senkung des Risikos für diabetesbezogene Spätkomplikationen zeigt.

Für die Übersichtsarbeit von Ray et al. [44] waren im Gegensatz zum Rapid Report nur Studien mit Ergebnissen zu einem primären Endpunkt aus kardiovaskulären Ereignissen relevant. Zusätzlich mussten Resultate zu den nicht-tödlichen Myokardinfarkten, zur koronaren Herzerkrankung (definiert als tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt) sowie zum Schlaganfall und zur Gesamtmortalität vorhanden sein. Eingeschlossen wurde schließlich u. a. auch die PROactive-Studie. Auch hier wurde durch die getrennte Berücksichtigung der Studien UKPDS 33 und UKPDS 34 ein Teil der Studienteilnehmer in der Kontrollgruppe doppelt berücksichtigt.

An der Publikation von Turnbull et al. [27] waren die Autorengruppen der großen Interventionsstudien (ACCORD, ADVANCE, UKPDS, VADT) beteiligt. Die Autoren hatten Zugriff auf die Originalstudien und erhoben Daten entsprechend den Fragestellungen der Übersichtsarbeit neu aus den jeweiligen Datenbanken (z. B. wurden für die UKPDS die Ergebnisse nach einer Beobachtungsdauer von 5 Jahren zensiert). In dieser Untersuchung wurden im Gegensatz zum Rapid Report nur solche Studien als relevant angesehen, die pro

Studienarm mehr als 1000 Patientenjahre Follow-up und eine Beobachtungsdauer von mindestens 2 Jahren aufwiesen.

Es wurde insgesamt in keinem Review ein positiver oder ein negativer Effekt einer normnahen BZ-Senkung auf die Gesamtmortalität und den nicht-tödlichen oder tödlichen Schlaganfall gefunden. In jenen Untersuchungen, in welchen der tödliche und nicht-tödliche Myokardinfarkt getrennt dargestellt wurde (Kelly et al., Ray et al., Rapid Report), zeigte sich jeweils eine Risikoreduktion unter normnaher BZ-Senkung für nichttödliche Herzinfarkte, während tödliche Herzinfarkte nicht signifikant reduziert wurden. In 2 Übersichten wurden Ergebnisse zu tödlichen und nicht-tödlichen Myokardinfarkten nicht separat analysiert (Manucci et al., Turnbull et al.), wobei beide Arbeiten eine signifikante Verringerung unter intensivierter BZ-Senkung zeigten.

Hinsichtlich des Auftretens schwerer hypoglykämischer Ereignisse zeigen alle Arbeiten ein deutlich erhöhtes Risiko durch eine normnahe BZ-Senkung.

Die im Januar 2011 publizierten Empfehlungen der American Diabetes Association [45] ziehen keine Studien heran, die nicht in diesen Rapid Report oder in die dargestellten Meta-Analysen bereits einbezogen wurden (d. h. UKPDS, ACCORD, ADVANCE und VADT). Die Autoren empfehlen für die blutzuckersenkende Therapie bei den meisten Patienten mit Diabetes mellitus einen HbA1c-Zielwert von unter 7%. Es wird vorsichtig auf mögliche Ausnahmen hingewiesen. So wird vorsichtig nahegelegt, dass manche Patienten einen geringfügigen Zusatznutzen von einer stringenteren Therapie haben könnten, sofern dies ohne relevante hypoglykämische Reaktionen oder andere unerwünschte Ereignisse möglich ist. Zu solchen Patienten könnten z. B. jene gehören, die eine lange Lebenserwartung, einen kurzbestehenden Diabetes und keine signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen haben. Im Gegenzug wird festgestellt, dass weniger stringente Zielwerte angemessen sein könnten bei Patienten mit stattgehabten schweren Hypoglykämien, eingeschränkter Lebenserwartung, fortgeschrittenen makro- oder mikrovaskulären Folgeerkrankungen, wesentlichen zusätzlichen Erkrankungen sowie denjenigen mit langbestehendem Diabetes, die ein HbA1c-Ziel von unter 7% nur schwer erreichen.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass auch bei teilweise unterschiedlichen Ansätzen alle Übersichten zu weitgehend kongruenten Ergebnissen kommen, die auch denen des vorliegenden Rapid Reports entsprechen.

7 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, Minor- oder Majoramputationen oder Erblindung) und auch nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein belegter Nutzen bzw. Schaden hinsichtlich therapieassoziiierter 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.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

8.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Studien

ACCORD

Bonds DE, Kurashige EM, Bergenstal R, Brillon D, Domanski M, Felicetta JV et al. Severe hypoglycemia monitoring and risk management procedures in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99(12A): 80i-89i.

Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman WC, Friedewald WT et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99(12A): 21i-33i.

Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(3): 233-244.

Chew EY, Ambrosius WT, Howard LT, Greven CM, Johnson S, Danis RP et al. Rationale, design, and methods of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study (ACCORD-EYE). *Am J Cardiol* 2007; 99(12A): 103i-111i.

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; 358(24): 2545-2559.

Gerstein HC, Riddle MC, Kendall DM, Cohen RM, Golland R, Feinglos MN et al. Glycemia treatment strategies in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99(12A): 34i-43i.

Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376(9739): 419-430.

Williamson JD, Miller ME, Bryan RN, Lazar RM, Coker LH, Johnson J et al. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes Study (ACCORD-MIND): rationale, design, and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99(12A): 112i-122i.

ADVANCE

ADVANCE Collaborative Group. Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2001; 19(Suppl 4): S21-S28.

ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease; patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet Med* 2005; 22(7): 882-888.

ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease; preterax and diamicron MR controlled evaluation. *Diabetologia* 2001; 44(9): 1118-1120.

Chalmers J. ADVANCE study: objectives, design and current status [Französisch]. *Drugs* 2003; 63(Spec No 1): 39-44.

Chalmers J, Perkovic V, Joshi R, Patel A. ADVANCE: breaking new ground in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2006; 24(Suppl 5): S22-S28.

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. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560-2572.

Perkovic V, Joshi R, Patel A, Bompont S, Chalmers J. ADVANCE: lessons from the run-in phase of a large study in type 2 diabetes. *Blood Press* 2006; 15(6): 340-346.

Stolk RP, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, Juming L et al. Rationale and design of the AdRem study: evaluating the effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on vascular retinal disorders in patients with type 2 diabetes mellitus. *Contemp Clin Trials* 2007; 28(1): 6-17.

KUMAMOTO

Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2): 103-117.

Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2): B21-B29.

UGDP

Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes; VIII: evaluation of insulin therapy; final report. *Diabetes* 1982; 31(Suppl 5): 1-81.

Feinglos MN, Bethel MA. Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGDP. *Am Heart J* 1999; 138(5 Pt 1): S346-S352.

Goldner MG, Knatterud GL, Prout TE. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes; 3: clinical implications of UGDP results. *JAMA* 1971; 218(9): 1400-1410.

Klimt CR, Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes; I: design, methods and baseline results. *Diabetes* 1970; 19(Suppl): 747-783.

Knatterud GL, Klimt CR, Levin ME, Jacobson ME, Goldner MG. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes; VII: mortality and selected nonfatal events with insulin treatment. *JAMA* 1978; 240(1): 37-42.

Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes; II: mortality results. *Diabetes* 1970; 19(Suppl): 789-830.

UKPDS

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995; 310(6972): 83-88.

Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26: sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. *Diabet Med* 1998; 15(4): 297-303.

Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 124(1 Pt 2): 136-145.

Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999; 281(21): 2005-2012.

U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes; a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44(11): 1249-1258.

U.K. Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(1): 87-92.

U.K. Prospective Diabetes Study Group. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). *Diabetes Care* 1999; 22(7): 1125-1136.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854-865.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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; 352(9131): 837-853.

UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS); VIII: study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991; 34(12): 877-890.

Wright A, Burden ACF, Paisey RB, Cull CA, Holman RR. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002; 25(2): 330-336.

Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS 73. *J Diabetes Complications* 2006; 20(6): 395-401.

VADT

Abraira C, Duckworth W, McCarren M, Emanuele N, Arca D, Reda D et al. Design of the cooperative study on glycaemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complications* 2003; 17(6): 314-322.

Abraira C, Duckworth WC, Moritz T. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(2): 150-156.

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; 360(2): 129-139.

Duckworth WC, McCarren M, Abraira C. Glucose control and cardiovascular complications: the VA Diabetes Trial. *Diabetes Care* 2001; 24(5): 942-945.

Van der Does et al.

Becker A, Van der Does FEE, Van Hinsbergh VWM, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA. Improvement of glycaemic control in type 2 diabetes: favourable changes in blood pressure, total cholesterol and triglycerides, but not in HDL cholesterol, fibrinogen, Von Willebrand factor and (pro)insulin. *Neth J Med* 2003; 61(4): 129-136.

Van der Does FE, De Neeling JN, Snoek FJ, Grootenhuis PA, Kostense PJ, Bouter LM et al. Randomized study of two different target levels of glycaemic control within the acceptable range in type 2 diabetes: effects on well-being at 1 year. *Diabetes Care* 1998; 21(12): 2085-2093.

8.2 In der Nutzenbewertung unberücksichtigte Studien

DIGAMI 2

Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J 2005; 26(7): 650-661.

9 Literatur

1. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141(6): 413-420.
2. Port SC, Boyle NG, Hsueh WA, Quinones MJ, Jennrich RI, Goodarzi MO. The predictive role of blood glucose for mortality in subjects with cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006; 163(4): 342-351.
3. 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; 321(7258): 405-412.
4. Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor: the DECODE Study. *Diabetologia* 2004; 47(12): 2118-2128.
5. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 229-234.
6. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322(7277): 15-18.
7. Österreichische Diabetes Gesellschaft. Diabetes mellitus: Leitlinien für die Praxis; überarbeitete und erweiterte Fassung 2007. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119(15-16 Suppl 2): 5-64.
8. Matthaei S, Häring HU. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2008; 3(Suppl 2): S157-S161.
9. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2009; 4(1): 32-64.
10. American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009; 32(Suppl 1): S6-S12.
11. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians of London; 2008. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66FullGuideline0509.pdf>.

12. 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; 358(24): 2545-2559.
13. 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. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560-2572.
14. International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. Brüssel: IDF; 2005. URL: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>.
15. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16(9): 716-730.
16. Mosca A, Goodall I, Hoshino T, Jeppsson JO, John WG, Little RR et al. Global standardization of glycated hemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(8): 1077-1080.
17. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA1c measurement. *Diabetologia* 2007; 50(10): 2042-2043.
18. Mühlhauser I, Meyer G. Evidence Based Medicine: Widersprüche zwischen Surrogatergebnissen und klinischen Endpunkten. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2006; 56(5): 193-201.
19. Lehman R, Krumholz HM. Tight control of blood glucose in long standing type 2 diabetes. *BMJ* 2009; 338: b800.
20. Montori VM, Fernandez-Balsells M. Glycemic control in type 2 diabetes: time for an evidence-based about-face? *Ann Intern Med* 2009; 150(11): 803-808.
21. 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; 360(2): 129-139.
22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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; 352(9131): 837-853.
23. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2): 103-117.

24. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854-865.
25. Abaira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. *Arch Intern Med* 1997; 157(2): 181-188.
26. A study of the effects of hypoglycemia agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes; VI: supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. *Diabetes* 1976; 25(12): 1129-1153.
27. Turnbull FM, Abaira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(11): 2288-2298.
28. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Genf: WHO; 2006. URL: www.who.int/entity/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf.
29. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus; developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention; draft guidance [online]. 02.2008 [Zugriff: 08.06.2009]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>.
30. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, Lee HC, McIntire D, Pettinger WA. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1995; 48(3): 851-859.
31. Stevens LA, Greene T, Levey AS. Surrogate end points for clinical trials of kidney disease progression. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(4): 874-884.
32. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
33. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
34. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.

35. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
36. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
37. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(9): 604-612.
38. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: guideline for good clinical practice; E6(R1); current step 4 version [online]. 10.06.1996 [Zugriff: 21.02.2011]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf.
39. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials; a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119(2): 351-357.
40. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, Buse JB, Byington RP, Cohen RM et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 983-990.
41. Boyko EJ. ACCORD glycemia results continue to puzzle. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 1149-1150.
42. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151(6): 394-403.
43. Yudkin JS, Richter B. Concerns about meta-analysis of glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2010; 152(1): 63.
44. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373(9677): 1765-1772.
45. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1): S11-S61.

46. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A – Suchstrategien**1. EMBASE****Suchoberfläche: Ovid**

- EMBASE 1980 to 2009 July 17

#	Searches
1	NON Insulin Dependent Diabetes mellitus/
2	Glycemic Control/
3	Diabetes Control/
4	Glucose Blood Level/
5	(reduction or reductions or lowering).ti,ab.
6	and/4-5
7	1 and (2 or 3 or 6)
8	limit 7 to ("treatment (2 or more terms high specificity)" and (english or french or german or spanish or italian))
9	limit 7 to ("reviews (2 or more terms high specificity)" and (english or french or german or spanish or italian) and yr="2008 -Current")

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

Es wurden folgende Filter übernommen: Systematic Review: Wong [46] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity; RCT: Wong [46] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Diabetes Mellitus, Type 2/
2	(diabetes adj3 ("type 2" or type II)).ti,ab.
3	((matur* or late or adult or slow) adj onset* adj3 diabet*).ti,ab.
4	1 or 2 or 3
5	Blood Glucose/
6	hba*.ti,ab.
7	((reduction* or lower*) adj6 (glucose or glyc?em*)).ti,ab.
8	(blood glucose or glucose control or glyc?emic control).ti,ab.
9	5 or 6 or 7 or 8
10	4 and 9
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.
13	randomized.ab.
14	placebo.ab.
15	clinical trials as topic.sh.
16	randomly.ab.
17	trial.ti.
18	or/11-17
19	(animals not (humans and animals)).sh.
20	18 not 19
21	and/10,20
22	limit 21 to (english or german or french or spanish or italian)
23	meta analysis.mp,pt. or review.pt. or search*.tw.
24	and/10,23
25	limit 24 to yr="2008 -Current"
26	limit 25 to (english or german or french or spanish or italian)

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process

Search	Most Recent Queries
#1	Search Diabetes Mellitus, Type 2[mesh]
#2	Search diabetes[tiab] and ("type 2"[tiab] or type II[tiab])
#3	Search (matur*[tiab] or late[tiab] or adult[tiab] or slow[tiab]) and onset*[tiab] and diabet*[tiab]
#4	Search #1 or #2 or #3
#5	Search blood glucose[mesh]
#6	Search hba*[tiab]
#7	Search ((reduction*[tiab] or lower*[tiab]) and (glucose[tiab] or glycem*[tiab] or glycaem*[tiab]))
#8	Search blood glucose[tiab] or glucose control[tiab] or glyceemic control[tiab] or glycaemic control[tiab]
#9	Search #5 or #6 or #7 or #8
#10	Search #4 and #9
#11	Search in process [sb]
#12	Search publisher [sb]
#13	Search #10 and (#11 or #12)

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

ID	Search
#1	MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees
#2	(diabetes NEAR/3 ("type 2" or type II)):ti,ab
#3	((matur* or late or adult or slow) NEAR onset* NEAR/3 diabet*):ti,ab
#4	(#1 OR #2 OR #3)
#5	MeSH descriptor Blood Glucose explode all trees
#6	hba*:ti,ab
#7	((reduction* or lower*) Near/6 (glucose or glyc?em*)):ti,ab
#8	(blood glucose or glucose control or glyc?emic control):ti,ab
#9	(#5 OR #6 OR #7 OR #8)
#10	(#4 AND #9)
#11	(#4), from 2008 to 2009

Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Angabe der Gründe

E2: Prüfindervention entspricht nicht den Einschlusskriterien

1. Chalmers J, Kengne AP, Joshi R, Perkovic V, Patel A. New insights from ADVANCE. J Hypertens 2007; 25(Suppl 1): S23-S30.
2. Emanuele N, Klein R, Moritz T, Davis MD, Glander K, Anderson R et al. Comparison of dilated fundus examinations with seven-field stereo fundus photographs in the Veterans Affairs Diabetes Trial. J Diabetes Complications 2009; 23(5): 323-329.
3. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). Diabetes Care 1999; 22(6): 960-964.
4. Pissarek D, Panzram G, Lundershausen R, Adolph W, Senf L. Ergebnisse einer Intensivierung der Therapie des neuentdeckten Maturity onset-Diabetes. Endokrinologie 1980; 75(1): 105-115.
5. Yannakoulia M, Poulia KA, Mylona E, Kontogianni MD. Effectiveness of an intensive nutritional intervention in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a pilot study. Rev Diabet Stud 2007; 4(4): 226-230.

E3: Vergleichsbehandlung entspricht nicht den Einschlusskriterien

1. The University Group Diabetes Program: a study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes; V: evaluation of pheniformin therapy. Diabetes 1975; 24(Suppl 1): 65-184.
2. 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; 335(7611): 132.
3. Floyd JC Jr, Funnell MM, Kazi I, Templeton C. Feasibility of adjustment of insulin dose by insulin-requiring type II diabetic patients. Diabetes Care 1990; 13(4): 386-392.
4. French DP, Wade AN, Yudkin P, Neil HA, Kinmonth AL, Farmer AJ. Self-monitoring of blood glucose changed non-insulin-treated Type 2 diabetes patients' beliefs about diabetes and self-monitoring in a randomized trial. Diabet Med 2008; 25(10): 1218-1228.
5. Knatterud GL, Meinert CL, Klimt CR, Osborne RK, Martin DB. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes; IV: a preliminary report on phenoformin results. JAMA 1971; 217(6): 777-784.

6. Levin SR, Coburn JW, Abaira C, Henderson WG, Colwell JA, Emanuele NV et al. Effect of intensive glyceemic control on microalbuminuria in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(10): 1478-1485.

E4: Patientenrelevante Endpunkte werden in den Ergebnissen nicht berichtet

1. Dasgupta K, Grover SA, Da Costa D, Lowensteyn I, Yale JF, Rahme E. Impact of modified glucose target and exercise interventions on vascular risk factors. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72(1): 53-60.

2. Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, Ryden L, Bosch J. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 2008; 155(1): 26-32, 32e21-32e.26.

Anhang C – Liste der im Volltext gesichteten systematischen Übersichten

Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(9): 604-612.

Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373(9677): 1765-1772.

Anhang D–Darstellung zusätzlicher Auswertungen

Tabelle 41: Ausführliche Darstellung der Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie

Studie	Therapien in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
ACCORD	Ernährungsberatung Anregung zur körperlichen Aktivität	<u>Therapieziele:</u> < 6% HbA1c <u>Therapieschema:</u> Mindesttherapie zu Beginn: Diät/Lebensstilmodifikation und 2 OADs Erweiterung der Therapie durch Dosiserhöhung oder Gabe einer zusätzlichen Substanz bei Überschreiten der genannten Zielwerte, jeweils bei den Visiten	<u>Therapieziele:</u> 7,0% bis 7,9% HbA1c und Nü-BZ < 90 mg/dl <u>Therapieschema:</u> Mindesttherapie zu Beginn: Diät/Lebensstilmodifikation. Erweiterung der Therapie durch Dosiserhöhung oder Gabe einer zusätzlichen Substanz bei Überschreiten der genannten Zielwerte, jeweils bei den Visiten	Angestrebte BG-Konzentration in der IG niedriger Die initiale Therapie erfolgte in der KG nur mit nicht medikamentösen Therapieformen, in der IG mit nicht medikamentösen Therapieformen und zusätzlich pharmakologisch

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ausführliche Darstellung der Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie
(Fortsetzung)

Studie	Therapien in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
ACCORD (Forts.)		<u>Benötigte Medikation</u> (Anteil der Patienten, die eine entsprechende Verordnung erhielten): Metformin: 95% Sekretolytika: 87% Glitazone: 92% α -Glukosidasehemmer: 23% Insulin: 77% Inkretin: 18% Angaben zur Anpassung der Medikation: 4,4 mal pro Jahr im Mittel erfolgte eine Anpassung der Medikation	<u>Benötigte Medikation</u> (Anteil der Patienten, die eine entsprechende Verordnung erhielten): Metformin: 87% Sekretolytika: 74% Glitazone: 58% α -Glukosidasehemmer: 5% Insulin: 55% Inkretin: 5% Angaben zur Anpassung der Medikation: 2 mal pro Jahr im Mittel erfolgte eine Anpassung der Medikation	<u>Benötigte Medikation:</u> In der IG waren der Anteil der Patienten mit pharmakologischer blutzuckersenkender Therapie sowie der Anteil der Patienten mit Kombinationstherapie höher
ADVANCE	k. A.	<u>Therapieziele:</u> HbA1c: < 6,5% <u>Therapieschema:</u> Gliclazid (30-120 mg MR=modified release) als Basis OAD, andere SH mussten abgesetzt werden	<u>Therapieziele:</u> Standardtherapie (BZ-Senkung entsprechend den lokalen Leitlinien) <u>Therapieschema:</u> Bei Patienten mit einer Vortherapie mit Gliclazid wurde dieses zu Studienbeginn durch einen anderen SH ersetzt. Therapieeskalation: keine weiteren Angaben	Intensivere BZ senkende Therapie in der IG

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ausführliche Darstellung der Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie (Fortsetzung)

Studie	Therapien in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
ADVANCE (Forts.)		<p>Therapieeskalation:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dosissteigerung von Gliclazid 2. Zugabe von Metformin 3. Zugabe von Thiazolidindione 4. Zugabe von Acarbose 5. Zugabe von Insulin (Basisinsulin, bei Bedarf zusätzlich prandiales Insulin) <p>Diese Therapieeskalation wurde im Studienprotokoll vorgeschlagen. Es oblag jedoch den einzelnen behandelnden Ärzten wie z. B. bei den individuellen Patienten eine Therapieeskalation durchgeführt wurde, wobei prinzipiell alle verfügbaren therapeutischen Mittel zugelassen waren</p> <p><u>Benötigte Medikation</u> (Patienten und Anteil der Patienten, die eine entsprechende Verordnung erhielten): SH (Gliclazid): 4209 (91%) SH (andere): 89 (2%) Metformin: 3455 (74%) Glitazone: 788 (17%) Acarbose: 891 (19%) Glinide: 58 (1%) Insulin: 1953 (41%)</p>	<p><u>Benötigte Medikation</u> (Patienten und Anteil der Patienten, die eine entsprechende Verordnung erhielten): SH (Gliclazid): 80 (2%) SH (andere): 2606 (57%) Metformin: 3057 (67%) Glitazone: 495 (11%) Acarbose: 576 (13%) Glinide: 127 (3%) Insulin: 1142 (24%)</p>	<p><u>Benötigte Medikation:</u> Verwendung von Gliclazid als SH in der IG</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ausführliche Darstellung der Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie (Fortsetzung)

Studie	Therapien in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
KUMAMOTO	BG möglichst nah an Nü-BZ < 140 mg/dl Dosisanpassung nach BG-Selbstmessung	<u>Therapieziele:</u> Nü-BG < 140 mg/dl und postprandial 2 h BG < 200 mg/dl HbA1c < 7% <u>Therapieschema:</u> mindestens 3 mal tgl. Insulin (kurzwirksames Insulin zu jeder Mahlzeit und intermediäres Insulin abends) <u>Benötigte Medikation:</u> Mittlere Insulindosis zu Studienende: 0,38 (SD = 0,39) IE/kg/24 h	<u>Therapieziele:</u> keine Symptome einer Hyperglykämie oder Hypoglykämie und Nü-BG < 140 mg/dl <u>Therapieschema:</u> 1- bis 2-mal tgl. intermediäres Insulin <u>Benötigte Medikation:</u> Mittlere Insulindosis zu Studienende: 0,43 (SD = 0,33) IE/kg/24 h	Angestrebte BG-Konzentration in der IG niedriger Basalinsulin + prandiales Insulin in der IG, nur Basalinsulin in der KG <u>Benötigte Medikation:</u> höhere Dosierung in der Kontrollgruppe
UGDP	Diät	<u>Therapieziele:</u> Nü-BZ < 110 mg/dl und BZ 1,5 h nach dem Frühstück < 210 mg/dl und BZ 1 h nach Belastung mit 50 g Glukose oral < 210 mg/dl	<u>Therapieziele:</u> keine vorgegeben	Intensivere BZ senkende Therapie in der IG

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ausführliche Darstellung der Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie
(Fortsetzung)

Studie	Therapien in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
UGDP (Forts.)		<u>Therapieschema:</u> Insulin (HI oder Zink-Insuline: Lente, Semilente) mit Dosisanpassung zur Erreichung der Therapieziele <u>Benötigte Medikation:</u> 47 IE/Tag ^a	<u>Therapieschema:</u> Insulin (HI oder Zink-Insulin: Lente, Semilente) in fixer Dosierung je nach KÖF 10-16IE täglich. Änderung der Dosis nur bei Gewichtsänderung <u>Benötigte Medikation:</u> 13 IE/Tag ^a	<u>Benötigte Medikation:</u> höhere Dosierung in der IG
UKPDS	Diät	<u>Therapieziele:</u> Nü-BZ < 6,0 mmol/l (108 mg/dl). <u>Therapieschema:</u> Patienten der IG wurden bei Anzeichen einer Hypoglykämie in einer weiteren Randomisierung einer Therapie mit entweder SH oder Insulin zugeteilt	<u>Therapieziele:</u> Nü-BZ < 15,0 mmol/l (270 mg/dl) ohne Symptome einer Hyperglykämie <u>Therapieschema:</u> Basistherapie alle Patienten: Diät. Bei Nichterreichen des BZ-Zielwerts durch Diät alleine erfolgt eine sekundäre Randomisierung entsprechend jener in der IG zu entweder SH oder Insulin	Angestrebte BG-Konzentration in der IG niedriger In der IG erfolgte von Beginn an eine pharmakologische blutzuckersenkende Therapie, während die Blutzuckersenkung in der KG mittels Diät begonnen wurde und glukosesenkende Substanzen nur bei Nichterreichen des Therapieziels zum Einsatz kamen

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ausführliche Darstellung der Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie
(Fortsetzung)

Studie	Therapien in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
UKPDS (Forts.)		<p>SH-Therapie: Stufe 1: Monotherapie mit entweder Chlorpropamid 100–500 mg/Tag, oder Glibenglamid 2,5–20 mg/Tag, oder Glipizid 2,5–40 mg/Tag. Wurde das Therapieziel der IG (Nü-BZ < 108 mg/dl) nicht erreicht, erfolgten Dosissteigerungen in ca. 2 wöchigen Intervallen bis zur Maximaldosis. Wurde unter der maximalen SH-Dosis das Therapieziel der IG (Nü-BZ < 108 mg/dl) überschritten, wurde die Monotherapie ohne weitere Eskalation dennoch beibehalten, solange das Therapieziel der KG (Nü-BZ < 270 mg/dl ohne hyperglykämische Symptome) nicht überschritten wurde. Ab 1990 erfolgte die Eskalation zur Kombinationstherapie bereits bei Überschreiten des IG Therapieziels bei einem Teil der Patienten (randomisierte Zuteilung). Stufe 2: Kombination mit Metformin. Wurde das Ziel der IG (Nü-BZ < 108 mg/dl) nicht erreicht, erfolgten Dosissteigerungen. Wurde unter der maximalen SH- und Metformindosis das Therapieziel der IG (Nü-BZ < 108 mg/dl) überschritten, wurde die Monotherapie ohne weitere Eskalation</p>	Die Eskalationsschemata entsprachen jenen der IG, wobei für die KG aber immer nur das Therapieziel Nü-BZ < 270 mg/dl und keine hyperglykämischen Symptome gilt.	

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ausführliche Darstellung der Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie (Fortsetzung)

Studie	Therapien in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
UKPDS (Forts.)		<p>dennoch beibehalten, solange das Therapieziel der KG (Nü-BZ < 270 mg/dl ohne hyperglykämische Symptome) nicht überschritten wurde.</p> <p>Stufe 3: Absetzen von SH und Metformin. Beginn einer Insulintherapie.</p> <p>Insulintherapie: - initial: Ultralente Insulin oder Isophan Insulin 1 mal tgl. - bei Überschreiten von mehr als 14^b IE/Tag und BZ-Selbstmessung > 7 mmol/l (126 mg/dl) nach den Mahlzeiten bzw. vor dem Schlafengehen zusätzliche Gabe von kurzwirksamem Insulin, z. B. Normalinsulin (Basal / Bolus)</p> <p><u>Benötigte Medikation</u> (Personenjahre mit entsprechender Therapie und Anteil der Personenjahre mit entsprechender Therapie an den Gesamtpersonenjahren): Chlorpropamid alleine oder in Kombination: 6372 (24%) Glibenclamid alleine oder in Kombination: 6789 (25%) Glipizid alleine oder in Kombination: 1359 (5%) Insulin alleine oder in Kombination: 10413 (38%)</p>	<p><u>Benötigte Medikation</u> (Personenjahre mit entsprechender Therapie und Anteil der Personenjahre mit entsprechender Therapie an den Gesamtpersonenjahren): Chlorpropamid alleine oder in Kombination: 743 (7%) Glibenclamid alleine oder in Kombination: 1715 (15%) Glipizid alleine oder in Kombination: 281 (3%) Insulin alleine oder in Kombination: 1809 (16%)</p>	<p><u>Benötigte Medikation:</u> In der IG wurden mehr Patienten über einen längeren Zeitraum mit glukosesenkenden Substanzen behandelt und es erfolgte häufiger eine Kombinationstherapie.</p>

Tabelle 41: Ausführliche Darstellung der Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie (Fortsetzung)

Studie	Therapien in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
VADT	k. A.	<p><u>Therapieziele:</u> < 6% HbA1c</p> <p><u>Therapieschema:</u> Patienten mit BMI ≥ 27 ohne Insulintherapie: Stufe 1: Metformin (2000 mg) plus Rosiglitazon (8 mg) in maximaler Dosis Stufe 2: Beginn einer Insulintherapie (1 mal Langzeit- oder Intermediärinsulin abends). Dosisanpassungen mit dem Ziel Nü-BZ 80–115 mg/dl erfolgten. Stufe 3: Zusätzliche Insulingabe morgens und optional Gabe eines Alpha-Glukosidasehemmers. Stufe 4: Multiple tägliche Insulingaben und Gabe von zumindest einem oralen Insulinsensitizer (Metformin oder Rosiglitazon). Stufe 5: Jede Kombination, die als notwendig erachtet wurde.</p> <p>Patienten mit BMI < 27 ohne Insulintherapie: Stufe 1: Glimperid (8 mg) plus Rosiglitazon (8 mg) in maximaler Dosis Stufe 2 bis Stufe 5 wie bei Patienten mit BMI ≥ 27 ohne Insulintherapie</p>	<p><u>Therapieziele:</u> < 9% HbA1c^c</p> <p><u>Therapieschema:</u> Patienten mit BMI ≥ 27 ohne Insulintherapie: Stufe 1: Metformin (1000 mg) plus Rosiglitazon (4 mg) in halbmaximaler Dosis Stufe 2: Beginn einer Insulintherapie (1 mal Langzeit- oder Intermediärinsulin abends in der Dosierung von 1 IE/4 kg). Stufe 3a: Dosissteigerung von Metformin auf 2000 mg Stufe 3b: Dosissteigerung von Rosiglitazon auf 8 mg Stufe 4: Dosisanpassung von Insulin. Optionale Gabe eines Alpha-Glukosidasehemmers. Stufe 5: Jede Kombination, die als notwendig erachtet wurde.</p> <p>Patienten mit BMI < 27 ohne Insulintherapie: Stufe 1: Glimperid (2 mg) plus Rosiglitazon (4 mg) Stufe 2 bis Stufe 5 wie bei Patienten mit BMI ≥ 27 ohne</p>	<p>Angestrebte BG-Konzentration in der IG niedriger</p> <p>Beginn der Therapie mit unterschiedlicher OAD-Dosierung, Insulintherapie und Dosisanpassungen von Insulin unterschiedlich</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ausführliche Darstellung der Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie
(Fortsetzung)

Studie	Therapien in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
VADT (Forts.)		<p>Patienten mit vorbestehender Insulintherapie: Stufe 1: Umstellung der Insulintherapie im Sinne einer einmaligen Gabe von Langzeit- oder Intermediärinsulin abends. Dosisanpassungen mit dem Ziel Nü-BZ 80–115 mg/dl erfolgten. Die weitere Therapieeskalation entsprach den Stufen 3 bis 5 der Patienten mit BMI ≥ 27 ohne Insulintherapie.</p> <p><u>Benötigte Medikation:</u> k. A.</p>	<p>Insulintherapie (Ausnahme: Stufe 3a:Dosissteigerung von Glimperid auf 8 mg)</p> <p>Patienten mit vorbestehender Insulintherapie: Stufe 1: Umstellung der Insulintherapie im Sinne einer einmaligen Gabe von Langzeit- oder Intermediärinsulin abends. Stufe 2 entsprach den Eskalationsstufen 3a und 3b der Patienten mit BMI ≥ 27 bzw. < 27.</p> <p>Stufen 3 und 4 entsprachen den Stufen 4 und 5 der Patienten mit BMI ≥ 27 bzw. < 27.</p> <p><u>Benötigte Medikation:</u> k. A.</p>	

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ausführliche Darstellung der Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie (Fortsetzung)

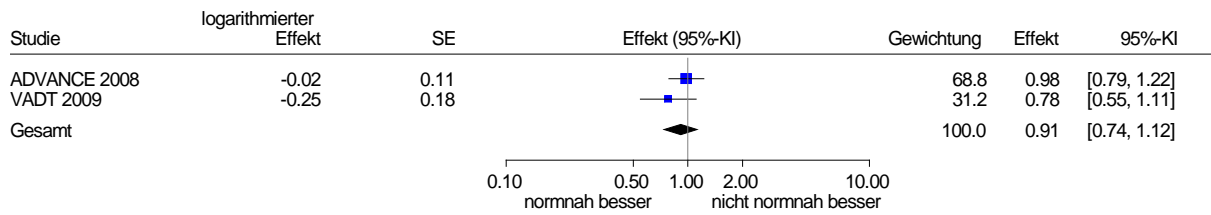
Studie	Therapien in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
van der Does	<p>Bei Patienten mit einem BMI > 27 kg/m²: initiale Therapie mit Metformin.</p> <p>Wenn BG-Zielwert nicht erreicht wurde, dann Therapie mit SH (Glibenclamid, Gliclazid, Glipizid)</p> <p>Bei Patienten mit einem BMI < 27: Therapie mit SH.</p> <p>Für alle Patienten: Wenn BG-Zielwert nicht erreicht wurde, dann intermediäres Insulin vor dem Schlafengehen (Metformin, wenn vorhanden, wurde abgesetzt.). Wenn BG-Zielwert erneut nicht erreicht wurde, wurde der SH abgesetzt und eine</p>	<p><u>Therapieziele:</u> Nü-BZ: < 6,5 mmol/l (117 mg/dl)</p> <p><u>Therapieschema:</u> siehe Spalte „Therapien in beiden Behandlungsgruppen“</p> <p><u>Benötigte Medikation:</u> k. A. 53% der Patienten benötigten mind. 1 Therapieanpassung</p>	<p><u>Therapieziele:</u> Nü-BZ: < 8,5 mmol/l (153 mg/dl)</p> <p><u>Therapieschema:</u> siehe Spalte „Therapien in beiden Behandlungsgruppen“</p> <p><u>Benötigte Medikation:</u> k. A. 40% der Patienten benötigten mind. 1 Therapieanpassung</p>	<p>Angestrebte BG-Konzentration in der IG niedriger</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ausführliche Darstellung der Zielwerte, Therapieschemata und Angaben zur benötigten blutzuckersenkenden Therapie (Fortsetzung)

Studie	Therapien in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Kontrollgruppe Therapieziel / Therapieschemata / Benötigte blutzuckersenkende Therapie	Wesentliche Unterschiede in der blutzuckersenkenden Therapie zwischen den Gruppen
van der Does (Forts.)	konventionelle Insulintherapie mit 2-mal tgl. Mischinsulin begonnen. 3-mal pro Monat erfolgte die Kontrolle des Nü-BZ und des HbA1c-Wertes. Alle Patienten wurden aufgefordert, 2 Wochen nach dieser Kontrolle ihre behandelnden Ärzte für eine Therapieanpassung zu kontaktieren			
<p>BG: Blutglukose. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. OAD: orale blutzuckersenkende Medikamente. HI: Human Insulin. SH: Sulfonylharnstoff. a: Angaben beziehen sich nicht auf die jeweilige Gesamtgruppe (IG: n=95; KG: n=75). b: Lt. UKPDS Design 1991: > 12 IE/Tag. c: Angaben lt. Duckworth 2009. In einer weiteren Publikation (Abaira 2003) wird 8–9% HbA1c als Zielwert angegeben.</p>				

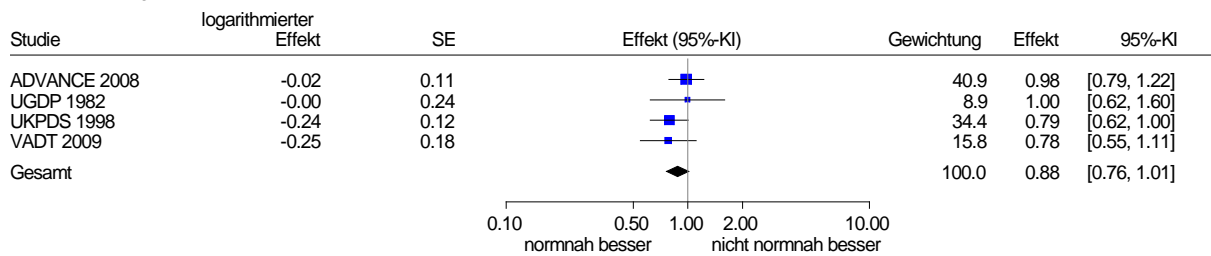
Normnahe Blutzuckersenkung vs. nicht normnahe Blutzuckersenkung
 Nicht tödlicher Myokardinfarkt
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.18$, $df=1$, $p=0.278$, $I^2=14.9\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.86$, $p=0.390$, $\tau=0.063$

Abbildung 9: Ergebnisse: Meta-Analyse nicht-tödlicher Myokardinfarkt (basierend nur auf Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, Effektmaß Hazard Ratio)

Normnahe Blutzuckersenkung vs. nicht normnahe Blutzuckersenkung
 Nicht tödlicher Myokardinfarkt
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=2.42$, $df=3$, $p=0.490$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-1.80$, $p=0.072$, $\tau=0$

Abbildung 10: Ergebnisse: Meta-Analyse nicht-tödlicher Myokardinfarkt ohne die ACCORD-Studie (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)

Tabelle 42: Gewichtsveränderung und Veränderung des BMI

Studie	Gewichtsveränderung Patienten mit Ereignis/Patienten	BMI (kg/m ²)
ACCORD	Gewichtszunahme von über 10 kg seit Studienbeginn: 1399 / 5036 (28%) [IG] vs. 713 / 5042 (14%) [KG] p < 0,001	k. A.
ADVANCE	Mittlere Gewichtsreduktion ^a : 0,1 ^b kg [IG] vs. 1,1 ^b kg [KG]	Zunahme des BMI ^b : 0 [IG] vs. 0 [KG]
KUMAMOTO	Gewichtszunahme mehr als 120% vom Idealgewicht: 0 / 55 (0%) [IG] vs. 0 / 55 (0%) [KG]	Zunahme des BMI: k. A.
UGDP	Maximale relative Gewichtsveränderung innerhalb einer Behandlungsgruppe im Studienverlauf: 3% ^c Kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Studienende ^c	k. A.
UKPDS	Mittlere Gewichtszunahme nach 10 Jahren um 3,1 kg (99%- KI: [-0,9; 7,0]) höher in der IG als in der KG (p < 0,001).	k. A.
VADT	Gewichtszunahme ^b : 8,2 kg ^b [IG] vs. 4,1 kg ^b [KG]	Zunahme des BMI ^b : 2,5 [IG] vs. 1,1 [KG]
van der Does	k. A.	k. A.
BMI: Body Mass Index. k. A.: keine Angaben. n. s.: nicht signifikant. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. a: Außerdem findet sich die Angabe, dass das mittlere Körpergewicht während der Beobachtungszeit in der IG um 0,7 kg höher als in der KG war. Der Unterschied war statistisch signifikant: p < 0,001. b: Eigene Berechnung. c: Aus Abbildung entnommen.		

Tabelle 43: Mittlere systolische und diastolische Blutdruckdifferenzen zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe am Ende des Follow-up (Angaben nach Turnbull 2009 [27])

Studie	Systolische Blutdruckdifferenz in mmHg (SE) [IG - KG]	Diastolische Blutdruckdifferenz in mmHg (SE) [IG - KG]
ACCORD	-0,9 (0,9)	-0,8 (0,2)
ADVANCE	-2,3 (0,4)	-1,2 (0,2)
KUMAMOTO	-	-
UGDP	-	-
UKPDS	-3,9 (0,4) ^a	-0,5 (0,4) ^a
VADT	0,1 (1,0)	-0,4 (0,6)
k. A.: keine Angabe. a: Angaben für Follow-up nach 5 Jahren.		

Anhang E – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Dr. Karl Horvath	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
Dr. Klaus Jeitler	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
MMag. Eva Matyas	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
Dr. Ursula Püringer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mag. Thomas Semlitsch	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein

Externer Reviewer

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Prof. Dr. Bernd Richter	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter¹ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

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

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

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

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

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

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

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