

IQWiG-Berichte – Nr. 135

**Nutzenbewertung einer lang-
fristigen Blutdrucksenkung in
den unteren normotonen
Bereich bei Patienten mit
Diabetes mellitus**

Rapid Report

Auftrag: A05-10
Version: 1.1
Stand: 04.04.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nutzenbewertung einer langfristigen Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-10

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. 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 und des externen Reviewers 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:

- Karl Horvath, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Klaus Jeitler, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Eva Matyas, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Nicole Pignitter, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Thomas Semlitsch, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Andrea Siebenhofer-Kroitzsch, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich

Externer Reviewer des Rapid Reports:

- Ulrich Alfons Müller, Jena

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.

Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Lars Hemkens
- Ulrich Siering
- Robert Großelfinger
- Siw Waffenschmidt

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|------------|
| Tabellenverzeichnis | vii |
| Abbildungsverzeichnis | x |
| Abkürzungsverzeichnis | xii |
| Kurzfassung | xiv |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 2 Ziele der Untersuchung | 4 |
| 3 Projektbearbeitung | 5 |
| 3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts | 5 |
| 3.2 Änderungen im Vergleich zum Rapid Report Version 1.0 | 5 |
| 4 Methoden | 6 |
| 4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung | 6 |
| 4.1.1 Population..... | 6 |
| 4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention | 6 |
| 4.1.3 Endpunkte..... | 7 |
| 4.1.4 Studientypen | 8 |
| 4.1.5 Studiendauer | 8 |
| 4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss | 8 |
| 4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen..... | 9 |
| 4.2 Informationsbeschaffung | 9 |
| 4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche | 9 |
| 4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien..... | 9 |
| 4.2.3 Selektion relevanter Studien..... | 9 |
| 4.3 Informationsbewertung | 10 |
| 4.4 Informationssynthese und -analyse | 11 |
| 4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien | 11 |
| 4.4.2 Meta-Analyse | 12 |
| 4.4.3 Sensitivitätsanalyse..... | 12 |
| 4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren | 13 |
| 5 Ergebnisse | 14 |
| 5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung | 14 |
| 5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche | 14 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 5.1.2 | Resultierender Studienpool | 16 |
| 5.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien..... | 17 |
| 5.2.1 | Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 | 17 |
| 5.2.1.1 | Studiendesign und Studienpopulationen..... | 17 |
| 5.2.1.2 | Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene..... | 36 |
| 5.2.2 | Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 | 39 |
| 5.2.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen..... | 39 |
| 5.2.2.2 | Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene..... | 45 |
| 5.3 | Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten..... | 47 |
| 5.3.1 | Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 | 47 |
| 5.3.1.1 | Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene | 49 |
| 5.3.1.1.1 | Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Gesamtmortalität | 49 |
| 5.3.1.1.2 | Einschätzung des Verzerrungspotenzials zu den tödlichen bzw. nicht tödlichen kardiovaskulären Endpunkten Herzinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz | 50 |
| 5.3.1.1.3 | Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache..... | 50 |
| 5.3.1.1.4 | Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum kombinierten kardiovaskulären Endpunkt..... | 51 |
| 5.3.1.1.5 | Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt terminale Niereninsuffizienz | 52 |
| 5.3.1.1.6 | Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt alle unerwünschten Ereignisse | 52 |
| 5.3.1.1.7 | Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Vorstufen der Erblindung – Veränderung des Augenhintergrundes und Veränderungen des Visus..... | 53 |
| 5.3.1.1.8 | Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz – Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins | 54 |
| 5.3.1.2 | Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten..... | 65 |
| 5.3.1.2.1 | Gesamtmortalität | 66 |
| 5.3.1.2.2 | Tödlicher bzw. nicht tödlicher Herzinfarkt | 68 |
| 5.3.1.2.3 | Tödlicher bzw. nicht tödlicher Schlaganfall | 70 |
| 5.3.1.2.4 | Tödliche bzw. nicht tödliche Herzinsuffizienz | 73 |
| 5.3.1.2.5 | Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache..... | 74 |
| 5.3.1.2.6 | Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt..... | 77 |
| 5.3.1.2.7 | Terminale Niereninsuffizienz..... | 79 |
| 5.3.1.2.8 | Amputation (Minor- und Majoramputationen) | 80 |

| | | |
|------------|--|-----|
| 5.3.1.2.9 | Erblindung..... | 80 |
| 5.3.1.2.10 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 80 |
| 5.3.1.2.11 | Alle unerwünschten Ereignisse | 80 |
| 5.3.1.3 | Ergebnisse zu den Surrogatendpunkten..... | 82 |
| 5.3.1.3.1 | Vorstufen der Erblindung: Veränderung des Augenhintergrundes oder des Visus | 82 |
| 5.3.1.3.2 | Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins..... | 88 |
| 5.3.1.4 | Entwicklung des Blutdrucks im Studienverlauf | 92 |
| 5.3.1.5 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 95 |
| 5.3.1.5.1 | Berichtete Subgruppenanalysen innerhalb der Studien..... | 95 |
| 5.3.1.5.2 | Meta-Regressionen und Subgruppenanalysen zur Untersuchung von Effektmodifikatoren | 97 |
| 5.3.1.6 | Sensitivitätsanalysen..... | 98 |
| 5.3.1.7 | Zusammenfassung der Beleglage | 100 |
| 5.3.2 | Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 | 101 |
| 5.3.2.1 | Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene | 102 |
| 5.3.2.1.1 | Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt alle unerwünschten Ereignisse..... | 102 |
| 5.3.2.1.2 | Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz – Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins | 102 |
| 5.3.2.2 | Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten..... | 104 |
| 5.3.2.2.1 | Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen (Minor- und Majoramputationen), Erblindung und gesundheitsbezogene Lebensqualität | 104 |
| 5.3.2.2.2 | Terminale Niereninsuffizienz..... | 104 |
| 5.3.2.2.3 | Alle unerwünschten Ereignisse | 104 |
| 5.3.2.3 | Ergebnisse zu Surrogatendpunkten..... | 104 |
| 5.3.2.3.1 | Vorstufen der Erblindung: Veränderung des Augenhintergrundes oder des Visus | 104 |
| 5.3.2.3.2 | Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins..... | 104 |
| 5.3.2.4 | Weitere erhobene Faktoren – Blutdruck..... | 105 |
| 5.3.2.5 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 105 |
| 5.3.2.6 | Sensitivitätsanalysen..... | 106 |
| 5.3.2.7 | Zusammenfassung der Beleglage | 107 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 6 | Diskussion..... | 108 |
| 7 | Fazit..... | 118 |
| 8 | Liste der eingeschlossenen Studien | 119 |
| 9 | Literatur | 122 |
| | Anhang A – Suchstrategien | 128 |
| | Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen | 131 |
| | Anhang C – Liste der gesichteten Sekundärpublikationen..... | 135 |
| | Anhang D – Darstellung zusätzlicher Auswertungen | 136 |
| | Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer | 143 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Einschlusskriterien | 8 |
| Tabelle 2: Resultierender Studienpool für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 | 17 |
| Tabelle 3: Resultierender Studienpool für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 | 17 |
| Tabelle 4: Bewertete Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 – Übersicht | 24 |
| Tabelle 5: Basischarakteristika der Studienpopulation | 27 |
| Tabelle 6: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2..... | 31 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Behandlung von Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 | 33 |
| Tabelle 8: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2..... | 38 |
| Tabelle 9: Bewertete Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 – Übersicht | 41 |
| Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation mit Diabetes mellitus Typ 1 | 42 |
| Tabelle 11: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1..... | 43 |
| Tabelle 12: Charakterisierung der Behandlung von Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 ... | 44 |
| Tabelle 13: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1..... | 46 |
| Tabelle 14: Berichtsrelevante Endpunkte für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 | 48 |
| Tabelle 15: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Gesamtmortalität..... | 56 |
| Tabelle 16: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Myokardinfarkt (tödlich bzw. nicht tödlich)..... | 57 |
| Tabelle 17: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Schlaganfall (tödlich bzw. nicht tödlich)..... | 58 |
| Tabelle 18: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Herzinsuffizienz..... | 59 |
| Tabelle 19: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache..... | 60 |
| Tabelle 20: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt | 61 |
| Tabelle 21: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Terminale Niereninsuffizienz | 61 |
| Tabelle 22: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Alle unerwünschte Ereignisse..... | 62 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 23: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Vorstufen der Erblindung (Veränderung des Augenhintergrundes)..... | 63 |
| Tabelle 24: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Vorstufen der Erblindung (Veränderung des Visus) | 64 |
| Tabelle 25: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins | 64 |
| Tabelle 26: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Gesamtmortalität | 66 |
| Tabelle 27: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Herzinfarkt .. | 69 |
| Tabelle 28: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Schlaganfall | 71 |
| Tabelle 29: Ergebnisse für Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Herzinsuffizienz | 73 |
| Tabelle 30: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache..... | 75 |
| Tabelle 31: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt..... | 78 |
| Tabelle 32: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 – terminale Niereninsuffizienz | 80 |
| Tabelle 33: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 81 |
| Tabelle 34: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Vorstufen der Erblindung – Veränderung des Augenhintergrundes | 84 |
| Tabelle 35: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz – Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)..... | 88 |
| Tabelle 36: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz – Änderung des Serumkreatinins | 91 |
| Tabelle 37: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Änderung des Blutdrucks | 93 |
| Tabelle 38: Substudie ACCORD-EYE – Veränderung des Augenhintergrunds: Subgruppenbildung nach Alter..... | 95 |
| Tabelle 39: Substudie ACCORD-EYE – Veränderung des Augenhintergrunds: Subgruppenbildung nach Geschlecht | 96 |
| Tabelle 40: Substudie ACCORD-EYE – Veränderung des Augenhintergrunds: Subgruppenbildung nach dem SBD zu Studienbeginn | 96 |
| Tabelle 41: Substudie ACCORD-EYE – Veränderung des Augenhintergrunds: Subgruppenbildung nach dem DBD zu Studienbeginn..... | 96 |
| Tabelle 42: Beleglage zu den untersuchten Endpunkten für die Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2..... | 100 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 43: Berichtsrelevante Endpunkte für die Studie mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1..... | 101 |
| Tabelle 44: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1: Alle unerwünschten Ereignisse..... | 103 |
| Tabelle 45: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1: Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins | 103 |
| Tabelle 46: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1: Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz - Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) | 105 |
| Tabelle 47: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1: Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz – Änderung des Serumkreatinins | 105 |
| Tabelle 48: Ergebnisse zu den untersuchten Endpunkten für die Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1..... | 107 |
| Tabelle 49: Gegenüberstellung der in verschiedenen Übersichten und Meta-Analysen eingeschlossenen Studien | 114 |
| Tabelle 50: Ergebnisse verschiedener Meta-Analysen zu einer Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich | 117 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung | 15 |
| Abbildung 2: Meta-Analyse: Gesamtmortalität (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio).. | 67 |
| Abbildung 3: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel: Gesamtmortalität (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)..... | 68 |
| Abbildung 4: Meta-Analyse: tödlicher bzw. nicht tödlicher Herzinfarkt (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)..... | 70 |
| Abbildung 5: Meta-Analyse: tödlicher bzw. nicht tödlicher Schlaganfall (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)..... | 72 |
| Abbildung 6: Meta-Analyse: tödliche bzw. nicht tödliche Herzinsuffizienz (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)..... | 74 |
| Abbildung 7: Meta-Analyse: Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio) | 76 |
| Abbildung 8: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel: Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio) | 76 |
| Abbildung 9: Meta-Analyse: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio) | 79 |
| Abbildung 10: Meta-Analyse: Progression einer Retinopathie (Effektmaß Risk Ratio) | 86 |
| Abbildung 11: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel: Progression einer Retinopathie (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio) | 87 |
| Abbildung 12: Meta-Analyse für den Endpunkt glomeruläre Filtrationsrate (Effektmaß Mittelwertdifferenz) | 89 |
| Abbildung 13: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel für den Endpunkt glomeruläre Filtrationsrate (Effektmaß Mittelwertdifferenz)..... | 90 |
| Abbildung 14: Meta-Analyse für den Endpunkt Änderung des Serumkreatinins, Effektmaß Mittelwertdifferenz..... | 92 |
| Abbildung 15: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt Gesamtmortalität: Effektmodifikator Hypertonie-Status zu Studienbeginn (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)..... | 136 |
| Abbildung 16: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel für den Endpunkt Gesamtmortalität: Effektmodifikator Hypertonie-Status zu Studienbeginn (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)..... | 137 |
| Abbildung 17: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt Gesamtmortalität: möglicher Einfluss der IG1 und IG2 der HOT-Studie gemeinsam, anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)..... | 137 |
| Abbildung 18: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt Gesamtmortalität: möglicher Einfluss der IG1 der HOT-Studie anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)..... | 138 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 19: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel für den Endpunkt Gesamtmortalität: möglicher Einfluss der IG1 und IG2 der HOT-Studie gemeinsam, anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)..... | 138 |
| Abbildung 20: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel für den Endpunkt Gesamtmortalität: möglicher Einfluss der IG1 der HOT-Studie anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)..... | 138 |
| Abbildung 21: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt tödlicher bzw. nicht tödlicher Herzinfarkt: möglicher Einfluss der IG1 und IG2 der HOT- Studie gemeinsam, anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)..... | 139 |
| Abbildung 22: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt tödlicher bzw. nicht tödlicher Herzinfarkt: möglicher Einfluss der IG1 der HOT-Studie anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)..... | 139 |
| Abbildung 23: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt tödlicher bzw. nicht tödlicher Schlaganfall: möglicher Einfluss der IG1 und IG2 der HOT-Studie gemeinsam, anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio) | 139 |
| Abbildung 24: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt tödlicher bzw. nicht tödlicher Schlaganfall: möglicher Einfluss der IG1 der HOT-Studie anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)..... | 140 |
| Abbildung 25: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt Tod aus kardiovaskulärer Ursache: möglicher Einfluss der IG1 und IG2 der HOT-Studie gemeinsam, anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)..... | 140 |
| Abbildung 26: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt Tod aus kardiovaskulärer Ursache: möglicher Einfluss der IG1 der HOT-Studie anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio) | 140 |
| Abbildung 27: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel für den Endpunkt Tod aus kardiovaskulärer Ursache: möglicher Einfluss der IG1 und IG2 der HOT-Studie gemeinsam, anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)..... | 141 |
| Abbildung 28: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel für den Endpunkt Tod aus kardiovaskulärer Ursache: möglicher Einfluss der IG1 der HOT-Studie anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)..... | 141 |
| Abbildung 29: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt: möglicher Einfluss der IG1 und IG2 der HOT- Studie gemeinsam, anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)..... | 141 |
| Abbildung 30: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt: möglicher Einfluss der IG1 der HOT-Studie anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)..... | 142 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ABCD | Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes |
| ABCD-2V | ABCD, Teil 2 mit Valsartan |
| ABCD-HT | ABCD, hypertensive Kohorte |
| ABCD-NT | ABCD, normotensive Kohorte |
| ACCORD | Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes |
| ACE | Angiotensinkonversionsenzym |
| ADA | American Diabetes Association |
| AT2 | Angiotensin-II-Rezeptor, Subtyp 1 |
| BHS | British Hypertension Society |
| DBD | Diastolischer Blutdruck |
| DM | Diabetes mellitus |
| ESH-ESC | European Society of Hypertension - European Society of Cardiology |
| ETDRS | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| HOT | Hypertension Optimal Treatment |
| HR | Hazard Ratio |
| HTA | Health Technology Assessment |
| ICH | International Conference of Harmonization |
| IG | Interventionsgruppe |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ISH | International Society of Hypertension |
| ITT | Intention-to-Treat |
| JNC | Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure |
| KG | Kontrollgruppe |
| KI | Konfidenzintervall |
| MDRD | Modification of Diet in Renal Disease |
| NNT | Number Needed to Treat |
| NNTB | Number Needed to Treat to Benefit |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| NNTH | Number Needed to Treat to Harm |
| OR | Odds Ratio |
| RCT | Randomised controlled trial |
| RR | Relatives Risiko |
| SBD | Systolischer Blutdruck |
| UKPDS | United Kingdom Prospective Diabetes Study |
| WHO | World Health Organization |

Kurzfassung

Hintergrund

Eine arterielle Hypertonie ist bei Personen mit wie auch ohne Diabetes mellitus ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Ferner wurde in Beobachtungsstudien auch bei Menschen ohne arterielle Hypertonie mit steigenden Blutdruckwerten eine Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben. Offen blieb hier jedoch, ob dieser Zusammenhang im physiologischen Bereich einem stetigen Anstieg entspricht oder vielmehr eine j-förmige bzw. u-förmige Assoziation darstellt. In einigen internationalen Leitlinien für eine blutdrucksenkende Therapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes werden Blutdruckzielwerte empfohlen, die noch unter den allgemeinen Standardblutdruckzielwerten, also unter 140/90 mmHg, liegen. Diese Empfehlungen beruhen weitgehend auf der Annahme, dass dadurch eine Risikoreduktion für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in einem Ausmaß erreicht werden kann, wie dies Ergebnisse aus Beobachtungsstudien nahelegen scheinen. Ob bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder Typ 1 durch eine solche Behandlungsstrategie tatsächlich das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, aber auch andere Folgekomplikationen des Diabetes, reduziert werden kann, kann nur durch randomisierte kontrollierte Interventionsstudien nachgewiesen werden.

Ziel der Untersuchung

Das Ziel des vorliegenden Rapid Reports war die Nutzenbewertung einer langfristigen Blutdrucksenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Diabetes mellitus Typ 2 auf Blutdruckzielwerte (systolisch und/oder diastolisch), die niedriger sind als die Standardzielwerte für Personen ohne Diabetes mellitus, im Vergleich zu einer angestrebten Blutdrucksenkung auf Standardzielwerte (< 140 und/oder < 90 mmHg) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage relevanter randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) vorgenommen. Dazu erfolgte eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Darüber hinaus wurde 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) und der Health Technology Assessment Database (Technology Assessments) durchgeführt. Die systematischen Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 18.03.2011.

Eingeschlossen wurden Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen an erwachsenen Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 oder Typ 1. In der Interventionsgruppe musste eine langfristige Blutdrucksenkung auf Blutdruckzielwerte, die

für mindestens einen Wert niedriger waren als die Standardzielwerte für Personen ohne Diabetes mellitus (< 140/90 mmHg), untersucht werden. Als Vergleichsbehandlung galt die Verwendung von mindestens einem Standardblutdruckzielwert (< 140 und / oder < 90 mmHg), aber auch niedrigerer Werte, sofern sie über denen der Prüfintervention lagen. Folgende berichtsrelevante Endpunkte, unterschieden in patientenrelevante Endpunkte und Surrogatendpunkte, waren prädefiniert: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, Amputation, Erblindung, gesundheitsbezogene Lebensqualität und alle unerwünschten Ereignisse wurden als patientenrelevante Endpunkte festgelegt. Zusätzlich wurden die Veränderung des Augenhintergrundes oder des Visus sowie die Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins als Surrogatendpunkte betrachtet.

Die Darstellung der Studien und deren Ergebnisse erfolgte getrennt für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Diabetes mellitus Typ 1. 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 (z. B. „Blutdruck zu Studienbeginn“) wurde untersucht, sofern dies sinnvoll und möglich war.

Ergebnisse

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Es fanden sich 4 inhaltlich relevante RCTs mit insgesamt 7313 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (ABCD [950 Patienten], ABCD-2V [129 Patienten], ACCORD [4733 Patienten] und HOT [1501 Patienten]). Die RCTs ABCD, ABCD-2V und ACCORD wurden in Nordamerika durchgeführt, die HOT-Studie zusätzlich auch in Südamerika, Europa und Asien. Die mittlere Studiendauer betrug zwischen 1,9 und 5,3 Jahren. Das mittlere Alter der Patienten lag zwischen 56 und 63 Jahren. Der Frauenanteil in den Vergleichsgruppen variierte von 32 % bis 48 %. Angaben zur Ethnie fanden sich in 3 Studien (ABCD, ABCD-2V und ACCORD), wobei die Mehrheit der Patienten jeweils kaukasischer Abstammung war. Ausschließlich Patienten mit Hypertonie wurden in der HOT-Studie untersucht, während die ABCD-2V-Studie nur Personen mit normalem Blutdruck einschloss. Die Teilnehmer der übrigen beiden RCTs waren sowohl normo- als auch hypertensiv, wobei in der ACCORD-Studie nur eine gemeinsame Auswertung erfolgte. In der ABCD-Studie hingegen wurden die hypertensive Kohorte (Substudie ABCD-HT) und die normotensive Kohorte (Substudie ABCD-NT) getrennt analysiert und in jeweils eigenen Publikationen berichtet. Daher werden diese beiden Kohorten im Report auch getrennt dargestellt. Die mittlere Diabetesdauer bei Studienbeginn lag bei etwa 7 bis 10 Jahren, keine Angaben hierzu fanden sich in der HOT-Studie. In den Studien ABCD und ACCORD hatten bereits 25 % bis 50 % der Teilnehmer ein kardiovaskuläres Ereignis vor Studienbeginn, in den anderen beiden RCTs (ABCD-2V und HOT) lag dieser Anteil mit 5 % bzw. 15 % deutlich darunter.

Alle eingeschlossenen RCTs hatten ein offenes Studiendesign mit zeitlich parallelem Gruppenvergleich. Für die meisten RCTs war zudem unklar, ob zumindest eine verblindete Endpunkterhebung erfolgte.

In allen RCTs wurden für die Interventionsgruppen jeweils Blutdruckzielwerte angestrebt, die niedriger waren als die entsprechenden Werte in den jeweiligen Kontrollgruppen. Diese betragen in den Kontrollgruppen, entsprechend den Einschlusskriterien des vorliegenden Rapid Reports, zumindest SBD < 140 mmHg bzw. DBD < 90 mmHg.

In 3 Studien wurde für die Interventionsgruppe nur ein diastolisches Blutdruckziel vorgegeben, das in der ABCD-2V-Studie und in der hypertensiven Kohorte der ABCD-Studie (Substudie ABCD-HT) als < 75 mmHg definiert war und in der normotensiven Kohorte der ABCD-Studie (Substudie ABCD-NT) in einer Senkung des DBD um 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert bestand (der mittlere Ausgangswert lag bei 84 mmHg). Die HOT-Studie hatte 2 Interventionsgruppen mit den diastolischen Blutdruckzielen < 85 mmHg bzw. < 80 mmHg, wobei für die primären Analysen des vorliegenden Reports die Ergebnisse der Interventionsgruppe mit dem Zielwert < 80 mmHg herangezogen wurden. Die Ergebnisse der anderen Interventionsgruppe wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt. Die vierte Studie (ACCORD) strebte nur ein systolisches Blutdruckziel an, wobei dieses in der Interventionsgruppe < 120 mmHg betrug.

2 Studien gaben für die Kontrollgruppen ausschließlich diastolische Blutdruckzielwerte vor (ABCD-Studie: DBD 80-89 mmHg für beide Substudien; HOT-Studie DBD < 90 mmHg). Die ACCORD-Studie formulierte einen systolischen Blutdruckzielwert (SBD < 140 mmHg). Nur die Studie ABCD-2V formulierte für die Kontrollgruppe sowohl einen diastolischen als auch systolischen Blutdruckzielwert (DBD < 90 mmHg, SBD < 140 mmHg).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde auf Studienebene für die beiden Studien ABCD-2V und ACCORD als niedrig bewertet. Die Ergebnisse der Studien ABCD und HOT wurden insgesamt als potenziell hochverzerrt erachtet. Wesentliche Gründe dafür waren bei der ABCD-Studie diskrepante Angaben in den Publikationen und ein intransparenter Patientenfluss. Bei der HOT-Studie waren dies für die berichtsrelevante Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 fehlende Angaben zu den Basischarakteristika und zum Patientenfluss bzw. eine möglicherweise ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial entsprach bei allen Endpunkten dem Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit folgenden Ausnahmen: Da zum Endpunkt alle unerwünschten Ereignisse üblicherweise nur Häufungen oder Auffälligkeiten berichtet werden, wurden in der ACCORD-Studie diese Ergebnisse ebenfalls als potenziell hochverzerrt eingestuft. Die Ergebnisse zum Endpunkt Vorstufen der Erblindung im Sinne einer Veränderung des Augenhintergrunds wurden für die ABCD-2V-Studie und die ACCORD-Studie als potenziell hochverzerrt erachtet. Ebenso wurde das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt moderater Visusverlust in der ACCORD-Studie als hoch eingeschätzt.

Zur Bewertung des Effektes einer Behandlungsstrategie unter Verwendung niedrigerer Blutdruckzielwerte generell wurden nach Möglichkeit die Ergebnisse aller Studien gemeinsam betrachtet. Bei vorliegender Heterogenität wurde der Einfluss potenzieller Effektmodifikatoren betrachtet. Regelmäßig wurde hierbei der Effektmodifikator Blutdruckzielwertvorgabe systolisch oder Blutdruckzielwertvorgabe diastolisch untersucht, da dieser als einziger für alle Endpunkte überprüfbar war.

Alle Studien berichteten über die Gesamtmortalität. Eine Meta-Analyse zeigte für diesen Endpunkt eine hohe Heterogenität ($I^2 = 54\%$), sodass kein gemeinsamer Punktschätzer angegeben wurde. Keine der Einzelstudien zeigte einen statistisch signifikanten Effekt. In jener Studie mit einem systolischen Blutdruckziel (ACCORD) war der Anteil der verstorbenen Personen zwischen den Vergleichsgruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Eine Analyse der RCTs mit diastolischem Blutdruckziel ergab hingegen bei fehlender (statistischer) Heterogenität einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Intervention (gemeinsamer Effekt²: 0,65; 95 %-KI [0,45; 0,94]).

Angaben zur Häufigkeit des Auftretens eines tödlichen bzw. nicht tödlichen Herzinfarktes fanden sich in der ACCORD-Studie, der HOT-Studie und für die Substudie ABCD-NT. Die metaanalytische Zusammenfassung zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. In der ABCD-2V-Studie fanden sich keine Angaben zu diesem Endpunkt. In der Substudie ABCD-HT wurde berichtet, dass bei den tödlichen Herzinfarkten kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag.

Daten zur Häufigkeit des Auftretens eines tödlichen bzw. nicht tödlichen Schlaganfalls waren für die Studien ACCORD und HOT sowie für die Substudie ABCD-NT vorhanden. In der ABCD-2V-Studie fanden sich keine Angaben zu diesem Endpunkt, während in der Substudie ABCD-HT lediglich berichtet wurde, dass bei den tödlichen Schlaganfällen kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Intervention bei fehlender (statistischer) Heterogenität (gemeinsamer Effekt³: 0,58; 95 %-KI [0,41; 0,81]).

Wie häufig eine tödliche bzw. nicht tödliche Herzinsuffizienz auftrat, wurde lediglich in 2 Studien (Substudie ABCD-NT und ACCORD) berichtet. Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden RCTs zeigte für diesen Endpunkt keinen statistisch signifikanten Unterschied. Auch in der Substudie ABCD-HT wurde berichtet, dass bei der tödlichen Herzinsuffizienz kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag.

² Ergebnis einer Meta-Analyse, in die Relatives Risiko (RR) und Hazard Ratio (HR) eingingen.

³ Ergebnis einer Meta-Analyse, in die Relatives Risiko (RR) und Hazard Ratio (HR) eingingen.

Zum Endpunkt Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache lagen für die Substudie ABCD-NT sowie aus der ACCORD-Studie und der HOT-Studie Ergebnisse vor. Die gemeinsame Betrachtung aller Daten ergab eine hohe statistische Heterogenität ($I^2 = 72\%$), sodass kein gemeinsamer Punktschätzer angegeben wurde. Zur Klärung der Heterogenität erfolgte eine Untersuchung des Effektmodifikators „Blutdruckzielwertvorgabe“, wobei sich auch bei den Ergebnissen aus den RCTs mit DBD-Zielwerten eine hohe statistische Heterogenität ($I^2 = 83\%$) ergab. Die einzige Studie mit systolischer Zielwertvorgabe, ACCORD, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen. Während die Substudie ABCD-NT ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte, kam es in der HOT-Studie zu einem statistisch signifikanten Vorteil für die Interventionsgruppe.

In 3 Studien (ABCD-2V, HOT und ACCORD) wurden Ergebnisse zu einem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt berichtet. Die Meta-Analyse zu den vorliegenden Ergebnissen zeigte keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied.

Ergebnisse zur terminalen Niereninsuffizienz lagen nur aus der ACCORD-Studie vor, wobei die Häufigkeit des Auftretens aufgrund einer Blutdruckreduktion systolisch unter 120 mmHg statistisch nicht signifikant unterschiedlich war.

Keine Angaben fanden sich in den eingeschlossenen RCTs zu den Endpunkten Amputation, Erblindung und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Informationen zum Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen lagen nur für die ACCORD-Studie vor und sind daher nur für eine systolische Blutdruckzielwertvorgabe vorhanden. Dabei traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der antihypertensiven Medikation statistisch signifikant häufiger bei Patienten der Interventionsgruppe auf (IG vs. KG: 3,3 % vs. 1,3 %; $p < 0,001$).

Angaben zum Surrogatendpunkt Vorstufen der Erblindung im Sinne von Veränderungen des Augenhintergrundes fanden sich mit Ausnahme der HOT-Studie in allen RCTs. In der ACCORD-Studie lagen die Ergebnisse jedoch nur für einen Teil der Teilnehmer aus einer Substudie (ACCORD-EYE) vor. Eine Meta-Analyse aller Studienergebnisse ergab eine hohe Heterogenität ($I^2 = 41\%$). Betrachtete man die Ergebnisse der Studien mit systolischem bzw. diastolischem Blutdruckziel getrennt, so variierten die Ergebnisse: In der ACCORD-Studie mit dem SBD-Zielwert gab es keinen Unterschied, während eine Meta-Analyse der RCTs mit einem DBD-Zielwert bei homogenen Effekten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Intervention lieferte (RR: 0,80; 95 %-KI [0,67; 0,95]).

In der Substudie ACCORD-EYE lagen darüber hinaus auch Ergebnisse zur Veränderung des Visus vor. Dabei konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe festgestellt werden (HR: 1,17; 95 %-KI [0,96; 1,42]; $p = 0,12$).

Relevante Angaben zu den Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz im Sinne einer Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins lagen aus den

Studien ABCD, ABCD-2V und ACCORD vor. Die Meta-Analyse aller Studienergebnisse zur Änderung der GFR ergab eine hohe Heterogenität ($I^2 = 71,4\%$). Bei getrennter Betrachtung der Ergebnisse aus Studien mit systolischem bzw. diastolischem Blutdruckziel variierten die Ergebnisse: Die ACCORD-Studie fand dabei einen statistisch signifikant nachteiligen Effekt ($p < 0,001$). Die Meta-Analyse der Studien mit einem DBD-Zielwert zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied bei niedriger Heterogenität.

Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz im Sinne einer Änderung des Serumkreatinins zeigte einen statistisch signifikanten Nachteil der Intervention bei fehlender (statistischer) Heterogenität (gemeinsamer Effekt: 0,10; 95 %-KI [0,07; 0,13]).

Neben den Betrachtungen der unterschiedlichen Blutdruckzielwertvorgaben (diastolisch / systolisch) waren Analysen einer möglichen Effektmodifikation nur bezüglich des Faktors Blutdruck zu Studienbeginn und dies nur für den Endpunkt Gesamtmortalität, bei dessen studienübergreifender Analyse sich Heterogenität gezeigt hatte, möglich. Dabei ergaben sich keine Anzeichen für eine Effektmodifikation. Weitere Analysen für alle anderen Endpunkte waren aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Zu den ebenfalls vorab geplanten Faktoren Alter und Geschlecht waren Analysen zu möglichen Effektmodifikationen nicht sinnvoll möglich, da sich die Studien hinsichtlich dieser Faktoren nicht wesentlich unterschieden. Auch zur Höhe der Zielwertvorgaben erfolgten keine entsprechenden Analysen, da zum einen ein SBD-Zielwert nur in einer einzigen Studie vorgegeben wurde und sich zum anderen die vorgegebenen DBD-Zielwerte in den übrigen Studien nur wenig unterschieden. Ergänzend wurden dagegen Sensitivitätsanalysen unter Einbeziehung der Ergebnisse der zweiten Interventionsgruppe der HOT-Studie (DBD-Ziel < 85 mmHg) allein oder als Kombination beider Interventionsgruppen für die Endpunkte Gesamtmortalität, Herzinfarkte, Schlaganfälle, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache und für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt durchgeführt. Dabei kam es bei dem Endpunkt Gesamtmortalität bzw. dem Endpunkt Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache zu Abweichungen von den Ergebnissen der Hauptanalysen hinsichtlich der statistischen Signifikanz oder der statistischen Heterogenität. Die Ergebnisse der Hauptanalysen wurden dadurch jedoch nicht in Frage gestellt. Da für alle Ergebnisse der HOT-Studie jedoch ein hohes Verzerrungspotenzial besteht, sind die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Daher erscheinen Aussagen zu möglichen differenten Effekten von unterschiedlich hohen DBD-Zielwerten nicht möglich.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich insgesamt für eine Strategie einer Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität und Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden ergab. Für beide Endpunkte wiesen die Meta-Analysen eine hohe statistische Heterogenität auf. Die im Weiteren durchgeführten Analysen zum Effektmodifikator Blutdruckzielwertvorgabe systolisch / diastolisch lieferten für die Gesamtmortalität einen Hinweis auf

einen Nutzen einer Blutdrucksenkung auf diastolische Zielwerte von < 75 bis 80 mmHg. Dieses Ergebnis beruht jedoch weitgehend auf Studien mit hohem Verzerrungspotenzial. Ferner blieb unklar, inwieweit dies auch für normotensive Patienten gilt, da dieses Ergebnis überwiegend auf Studien mit Teilnehmern mit Hypertonie beruht. Kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden ergab sich aus diesen Analysen für die Gesamtmortalität bei vorgegebenem systolischem Blutdruckzielwert bzw. bei Betrachtung des Endpunkts Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache.

Hinsichtlich des Endpunkts Schlaganfall (tödlich und / oder nicht tödlich) lag insgesamt für die Strategie einer Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Beleg für einen Nutzen vor. Für die Endpunkte Herzinfarkt und Herzinsuffizienz, jeweils tödlich und nicht tödlich gemeinsam, sowie für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt zeigte sich weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen oder Schaden.

Für die patientenrelevanten Endpunkte Amputation, Erblindung und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor, während sich zu den Endpunkten terminale Niereninsuffizienz und alle unerwünschte Ereignisse zumindest Angaben aus einer Studie mit einem vorgegebenen systolischem Blutdruckziel fanden. Aus diesen Ergebnissen ließ sich ein Hinweis auf einen Schaden eines systolischen Zielwertes < 120 mmHg hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen der antihypertensiven Medikation ableiten. Für die terminale Niereninsuffizienz ergab sich daraus weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen oder Schaden.

Für den Surrogatendpunkt Vorstufen der Erblindung ergab sich für die Strategie einer Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 insgesamt weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Effekt. Für die Vorstufen der Erblindung im Sinne von Veränderungen des Augenhintergrunds lagen studienübergreifend heterogene Ergebnisse vor; eine Analyse unter Berücksichtigung des Effektmodifikators „Blutdruckzielwertvorgabe systolisch / diastolisch“ ergab einen Hinweis auf einen vorteilhaften Effekt einer Blutdrucksenkung auf diastolische Zielwerte von < 75 bis 80 mmHg, nicht jedoch für einen vorgegebenen systolischen Blutdruckzielwert.

Für den Surrogatendpunkt Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz im Sinne einer Änderung der glomerulären Filtrationsrate ergab sich für die Strategie einer Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 insgesamt weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Effekt. Auch hier lagen studienübergreifend heterogene Ergebnisse vor. Werden die Studien getrennt nach systolischem bzw. diastolischem Blutdruckzielwertvorgabe betrachtet, ergibt sich einerseits ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten einer Strategie mit systolischen Zielwerten < 120 mmHg, andererseits zeigt sich weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für diastolische Zielwerte von < 75 bis 80 mmHg. Für den Surrogatendpunkt Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz im Sinne einer Änderung des Serumkreatinins ergab sich hingegen für die

Strategie einer Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 insgesamt ein Beleg für einen nachteiligen Effekt.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

Es lagen nur Informationen aus einem RCT (Lewis et al.) aus den USA zu Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 vor. In diese 2-jährige Studie wurden 129 Patienten eingeschlossen, die bereits an einer vorangegangenen Studie (Study of ACE Inhibition in Diabetic Nephropathy) teilgenommen hatten und bei denen eine diabetische Nephropathie vorlag. Die Patienten waren im Durchschnitt 37 Jahre alt, zu ca. 53 % weiblich und fast ausschließlich Kaukasier. Es wurden sowohl normotensive als auch hypertensive Patienten eingeschlossen, wobei der mittlere Blutdruck zu Studienbeginn bei ca. 132/79 mmHg lag. Die mittlere Diabetesdauer bei Studienbeginn lag bei etwa 26 Jahren, keine Angaben fanden sich zur Anzahl der Teilnehmer, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten hatten. Der RCT hatte ein offenes Studiendesign mit zeitlich parallelem Gruppenvergleich. Zudem war unklar, ob eine verblindete Endpunkterhebung erfolgte.

Die Zielwerte waren über den mittleren arteriellen Blutdruck definiert und lagen in der Interventionsgruppe bei ≤ 92 mmHg und in der Kontrollgruppe bei 100 bis 107 mmHg.

Das Verzerrungspotenzial wurde bereits auf Studienebene als hoch bewertet, somit waren sämtliche Ergebnisse potenziell hochverzerrt.

Berichtet wurden lediglich Ergebnisse zu den Endpunkten alle unerwünschten Ereignisse und Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz. Angaben zu allen anderen für den Bericht definierten patientenrelevanten Endpunkten waren nicht verfügbar.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für die Interventionsgruppe hinsichtlich eines orthostatischen Blutdruckabfalls, während Ödeme, eine Bronchitis oder Sinusitis in der Interventionsgruppe seltener auftraten. Angaben zur Signifikanz fehlten dabei. Eigene Berechnungen ergaben, dass nur der Unterschied in der Häufigkeit einer Sinusitis statistisch signifikant war (Ödeme: $p = 0,12$; Bronchitis: $p = 0,11$; Sinusitis: $p = 0,003$).

Hinsichtlich der mittleren jährlichen Reduktion der GFR sowie der Änderung des Serumkreatinins zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen.

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden einer Blutdrucksenkung in den unteren normnahen Bereich vorliegt.

Fazit

Für Aussagen über den Nutzen einer angestrebten Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich im Vergleich zu einer angestrebten Blutdrucksenkung in den normotonen Bereich auf lediglich Standardzielwerte sind primär Studien von Interesse, die

sowohl für die Prüf- als auch für die Vergleichsintervention ein Blutdruckziel für den systolischen *und* diastolischen Wert formulieren. Solche Studien wurden für den vorliegenden Bericht nicht identifiziert, so dass die nachfolgend getroffenen Aussagen unter dem Vorbehalt stehen, dass die Standardzielwerte in der Kontrollgruppe ggf. nicht erreicht wurden.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 liegt bei gemeinsamer Betrachtung aller Studien für den patientenrelevanten Endpunkt Schlaganfall (tödlich und / oder nicht tödlich) ein Beleg für den Nutzen vor für eine Blutdrucksenkung mit Blutdruckzielwerten, die für einen Wert niedriger sind als die Standardzielwerte im Vergleich zu einer Blutdrucksenkung mit Anstreben eines Standardzielwertes.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität liegt ein Hinweis vor auf einen Nutzen einer Senkung des Blutdrucks auf diastolische Zielwerte < 75 bis 80 mmHg im Vergleich zu einer Blutdrucksenkung mit Anstreben eines Standardzielwertes. Dieser Hinweis ergibt sich nicht aus der Studie mit einer auf den systolischen Blutdruck ausgerichteten Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich.

Für eine Senkung des Blutdrucks auf systolische Zielwerte < 120 mmHg, im Vergleich zu einer Blutdrucksenkung mit Anstreben eines systolischen Standardzielwertes, liegt ein Hinweis auf einen Schaden hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Wirkungen im Zusammenhang mit der antihypertensiven Medikation vor.

Für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte (kardiovaskuläre Mortalität, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt, terminale Niereninsuffizienz, Minor- und Majoramputationen, Erblindung, gesundheitsbezogene Lebensqualität und alle unerwünschten Ereignisse) lässt sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden einer Blutdrucksenkung mit Blutdruckzielwerten, die für mindestens einen Wert niedriger sind als die Standardzielwerte, im Vergleich zu einer angestrebten Blutdrucksenkung auf Standardzielwerte, ableiten.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist für die hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte weder ein Nutzen bzw. Schaden einer Senkung des Blutdrucks in den unteren normotonen Bereich im Vergleich zu einer angestrebten Blutdrucksenkung auf Standardzielwerte belegt, noch lassen sich aus der einzig verfügbaren Studie Hinweise hierauf ableiten. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf die Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen.

Schlagwörter: Hypertonie; Blutdruckkontrolle; Diabetes mellitus, Typ 1; Diabetes mellitus, nicht insulinpflichtiger; systematische Übersicht; Nutzenbewertung

Key words: hypertension; blood pressure control; diabetes mellitus, type 1; diabetes mellitus, type 2; systematic review; benefit assessment

1 Hintergrund

Diabetes mellitus wird als ein Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels beschrieben. Gemeinsam ist diesen Störungen die chronische Hyperglykämie. Ursächlich ist eine gestörte Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder eine Kombination aus beidem.

Diese Untersuchung fokussiert auf die Typen 1 und 2, da sie beim überwiegenden Teil ($\geq 95\%$) aller Patienten mit Diabetes mellitus vorliegen [1]. Der Diabetes mellitus Typ 1 ist durch eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas mit nachfolgendem absoluten Insulinmangel und daraus folgend zwingendem Bedarf an Insulinsubstitution gekennzeichnet. Beim Diabetes mellitus Typ 2 liegen Störungen der Insulinsekretion oder auch der Insulinwirkung in individuell unterschiedlicher Ausprägung vor.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist ein positiver Zusammenhang zwischen Blutzuckerwerten und erhöhter mikrovaskulärer und makrovaskulärer Morbidität und Mortalität beschrieben [2-4]. Ebenfalls ist eine arterielle Hypertonie – sowohl bei Personen mit als auch ohne Diabetes mellitus – ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Selbst bei Menschen ohne arterielle Hypertonie wurde in Beobachtungsstudien eine Risikozunahme für kardiovaskuläre Ereignisse mit steigenden Blutdruckwerten beschrieben [5-8], wobei diskutiert wird, inwiefern diese Beziehung einem stetigen Anstieg entspricht oder vielmehr ein j-förmiger bzw. u-förmiger Zusammenhang ist [9-11].

In zahlreichen Studien wurde für die medikamentöse Blutdrucksenkung bei Patienten mit Bluthochdruck eine Reduktion klinisch relevanter Ereignisse wie Morbidität und Mortalität gezeigt [12]. Die UKPDS hat explizit auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gezeigt, dass eine Senkung des erhöhten Blutdrucks eine effektive Möglichkeit zur Reduktion der mikrovaskulären und makrovaskulären Morbidität und Mortalität darstellt [13]. Die antihypertensive Therapie wird entsprechend von zahlreichen Fachgesellschaften in ihren Leitlinien als eine wichtige Intervention bei der Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus empfohlen [14-18].

Die allgemeinen Blutdruckzielwerte für Patienten mit arterieller Hypertonie sind Konsensusempfehlungen mit der Intention, jene Blutdruckwerte festzulegen, von denen angenommen wird, dass bei Vorliegen eines Blutdrucks über dem Grenzwert eine Therapie mehr Nutzen als Schaden bewirkt. Der Standardzielwert aktueller Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie für den systolischen Blutdruck beträgt 140 mmHg und jener für den diastolischen Blutdruck 90 mmHg [15-19]. Nach Definition der WHO gilt ein systolischer Blutdruck von mindestens 140 mmHg oder ein diastolischer Blutdruck von mindestens 90 mmHg als Hypertonie [16].

Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie ergab die UKPDS, dass eine Behandlungsstrategie zur Blutdrucksenkung mit Blutdruckzielwerten (in diesem Fall $< 150/85$ mmHg) gegenüber einer Senkung mit höheren Blutdruckzielwerten ($< 200/105$ mmHg, später $180/105$ mmHg) zu einer Reduktion der makrovaskulären wie mikrovaskulären Spätschäden führt [13]. Hierbei ist es wichtig zu beachten, dass die Vergleichswerte $< 200/105$ mmHg bzw. $< 180/105$ mmHg heutzutage keine adäquate Blutdruckbehandlung mehr darstellen. Entsprechend verwenden aktuellere klinische Studien zum Effekt antihypertensiver Therapien solche Blutdruckwerte, wie sie in der Kontrollgruppe der UKPDS als Zielwerte festgelegt waren, nur noch als obere Sicherheitsgrenzwerte für unbehandelte Patienten [20].

Für die blutdrucksenkende Therapie bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 werden in einigen Leitlinien [14,17] Blutdruckzielwerte empfohlen, die noch unter den allgemeinen Standardblutdruckzielwerten, also unter $140/90$ mmHg, liegen. So empfehlen das JNC VII [15], die BHS [17] und die Deutsche Hochdruckliga [18] Blutdruckzielwerte von unter $130/80$ mmHg, die WHO/ISH [16] und die amerikanische Diabetesgesellschaft ADA [14] einen Zielwert von $130/80$ mmHg und die europäischen Empfehlungen der ESH-ESC [19] einen Zielwertbereich von 130 bis $140/80$ bis 90 mmHg an.

Dies beruht nach Ansicht von Arguedas et al. auf der Annahme, dass durch die Blutdrucksenkung auf niedrigere Werte jenes Ausmaß der Risikoreduktion für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erreicht werden kann, welches Ergebnisse epidemiologischer Beobachtungsstudien nahelegen scheinen [20].

Eine solche Annahme muss in randomisierten kontrollierten Interventionsstudien überprüft werden. In solchen Studien müssten die Effekte einer Behandlungsstrategie mit dem Ziel einer Blutdrucksenkung unter vorab festgesetzte Standardzielwerte im Vergleich zu einer Behandlungsstrategie mit dem Ziel einer Blutdrucksenkung unter ebenfalls vorab definierte niedrigere Zielwerte untersucht werden.

In einem Cochrane-Review von Arguedas und Kollegen wurde in Interventionsstudien für eine allgemeine Population von Patienten mit arterieller Hypertonie keine Reduktion der Mortalität bzw. der kardiovaskulären Morbidität bei Verwendung niedrigerer Blutdruckzielwerte ($< 135/85$ mmHg) gegenüber Standardzielwerten ($\leq 140-160/90-100$ mmHg) gefunden [20].

Die Autoren dieser Arbeit unterstreichen in der Diskussion der Ergebnisse ausführlich, dass Post-hoc-Analysen, die auf den tatsächlich erreichten Blutdruckwerten basieren, in diesem Zusammenhang ungeeignet sind. Denn solche Analysen entsprechen keinem randomisierten Vergleich der Behandlungsintention und bergen das Potenzial für zahlreiche Verzerrungen. So ist anzunehmen, dass diejenigen Patienten, die innerhalb desselben Therapiearmes einer Studie niedrigere Blutdruckwerte erreicht haben und bei denen eventuell eine niedrigere

Ereignisrate beobachtet worden ist, andere Charakteristika aufweisen als jene, bei denen eine solche Blutdrucksenkung nicht erreicht wurde.

Zudem handelt es sich bei der Festlegung von Blutdruckzielwerten um Vorgaben für eine Behandlungsstrategie, die eine eigenständige und komplexe Intervention darstellt, die mit zahlreichen weiteren Vor- und Nachteilen verbunden sein kann. Es ist beispielsweise naheliegend, dass eine solche Behandlungsstrategie, d. h. das Anstreben von niedrigeren Blutdruckzielwerten, einen anderen und oftmals höheren Behandlungsaufwand erfordert als im Falle liberalerer Blutdruckziele und dass dies auch entsprechend komplexe therapeutische Auswirkungen insgesamt haben kann.

So ist durch die Festlegung niedrigerer Blutdruckzielwerte zu erwarten, dass die Anzahl bzw. die benötigten Dosen blutdrucksenkender Medikamente steigen. Dies führt zu mehr Unannehmlichkeiten für die Patienten. Wegen einer höheren Dosierung bzw. vermehrten Verordnung mehrerer blutdrucksenkender Medikamente ist es auch wahrscheinlich, dass unerwünschte Nebenwirkungen und Wechselwirkungen häufiger werden, was eventuellen günstigen Effekten der Blutdrucksenkung entgegensteht. Zudem bleibt unklar, ob eine Absenkung des Blutdrucks unter einen bestimmten Grenzwert wiederum zu einer Erhöhung unerwünschter kardiovaskulärer oder anderer Ereignisse wie z. B. von Stürzen bei älteren Patienten führt. Die Frage, ob es sich um einen j-förmigen bzw. u-förmigen Risikoverlauf handelt anstelle einer linearen Risikoabnahme im Sinne eines „je niedriger, desto besser“, bezieht sich natürlich nur auf den „physiologischen“ Blutdruckbereich, da ein gewisser Blutdruck zur Erhaltung des Kreislaufes naturgemäß notwendig ist. Aber auch für den „physiologischen“ Blutdruckbereich erscheint ein solcher Risikoverlauf nicht abwegig angesichts der Beobachtung, dass eine Absenkung des diastolischen Blutdrucks unter einen bestimmten Punkt mit einer wieder ansteigenden Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse einhergeht [9-11].

2 Ziele der Untersuchung

Das Ziel des vorliegenden Rapid Reports war die Nutzenbewertung einer langfristigen Blutdrucksenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Diabetes mellitus Typ 2 auf Blutdruckzielwerte (systolisch und / oder diastolisch), die niedriger sind als die Standardzielwerte für Personen ohne Diabetes mellitus, im Vergleich zu einer angestrebten Blutdrucksenkung auf Standardzielwerte (< 140 und / oder < 90 mmHg) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung einer langfristigen Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus 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. Dies erfolgte in Form eines Rapid Reports, zunächst in einer vorläufigen Version. Die vorläufige Form des Rapid Reports hat ein externes Review durchlaufen. Anschließend erfolgte die Übermittlung der endgültigen Fassung an den G-BA und 4 Wochen später die Veröffentlichung auf der Website des IQWiG.

3.2 Änderungen im Vergleich zum Rapid Report Version 1.0

Nach Veröffentlichung des Rapid Reports Version 1.0 am 19.07.2012 wurden zwei fehlende Referenzen ins Literaturverzeichnis aufgenommen (Referenzen [72] und [73]) und die entsprechenden Verweise im Abschnitt 4.1.3 korrigiert. Die Korrektur ist nicht ergebnisrelevant und nicht fazitrelevant.

4 Methoden

Die Nutzenbewertung erfolgte ausschließlich auf Basis der vorhandenen Primärliteratur, wobei die Vorgehensweise einer Nutzenbewertung auf Basis von Primärliteratur grundsätzlich in den Allgemeinen Methoden in der zum Zeitpunkt der Berichterstellung gültigen Version 3.0 des IQWiG festgelegt ist [21].

Die Nutzenbewertung wurde zum einen im Hinblick auf Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und zum anderen im Hinblick auf Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Die relevante Studienpopulation bestand aus erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit

- Diabetes mellitus Typ 1

und / oder

- Diabetes mellitus Typ 2.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Für Aussagen über den Nutzen einer angestrebten Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich im Vergleich zu einer angestrebten Blutdrucksenkung in den normotonen Bereich sind primär Studien von Interesse, die sowohl für die Prüf- als auch für die Vergleichsintervention ein Blutdruckziel für den systolischen und diastolischen Wert formulieren. Auf Basis einer Vorabrecherche war jedoch davon auszugehen, dass Untersuchungen mit diesen Prüf- und Vergleichsinterventionen bisher wenig durchgeführt wurden. Daher wurden für den vorliegenden Rapid Report auch Vergleiche untersucht, in denen nur ein Blutdruckziel formuliert wurde.

Als Prüfinderventionen wurden daher Behandlungsstrategien für Patienten mit Diabetes mellitus definiert, die aus einer langfristigen Blutdrucksenkung mit Blutdruckzielwerten bestanden, die für mindestens einen Wert niedriger waren als die Standardzielwerte für Personen ohne Diabetes mellitus (< 140 und / oder 90 mmHg).

Als Vergleichsbehandlung galt die Verwendung von mindestens einem Standardblutdruckzielwert (< 140 mmHg und / oder < 90 mmHg) aber auch niedrigerer Werte, sofern diese über den Zielwerten der Prüfindervention lagen.

Zur Erreichung dieser Zielwerte, d. h. zur Blutdrucksenkung, sollte in beiden Behandlungsgruppen eine vergleichbare Auswahl an möglichen blutdrucksenkenden 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 Intervention bzw. jede zusätzliche Intention einer solchen Intervention (z. B. eine blutzuckersenkende oder lipidsenkende Therapie) ebenfalls auch Bestandteil der jeweiligen Vergleichsbehandlung sein.

4.1.3 Endpunkte

Die Nutzenbewertung in diesem Bericht erfolgte hinsichtlich des Erreichens unterschiedlicher Therapieziele. Hieraus leiteten sich die Endpunkte dieses Berichtes ab.

Patientenrelevante Endpunkte

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre)
- Kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- Terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation)
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)
- Erblindung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Alle unerwünschten 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 wird, wenn sie über einen ausreichend langen Zeitraum [72] dokumentiert war. Aufgrund der hohen Variabilität der Ergebnisse der GFR-Messungen und aufgrund der Tatsache, dass innerhalb der ersten Monate nach Beginn einer Intervention die Änderung nicht repräsentativ für den Langzeiteffekt ist, muss die Änderung der GFR über die Zeit detailliert mit mehrfacher Messung dargestellt sein [73]. Für die Bestimmung der GFR ist sowohl eine Berechnung mittels der Cockcroft- oder der MDRD (Modification-of-Diet-in-Renal-Disease)-Formel als auch eine Messung (24-Stunden-Kreatininclearance oder mittels exogener Substanzen) zulässig.

Proteinurie bzw. Albuminurie wurde nicht als valider Surrogatendpunkt für die terminale Niereninsuffizienz angesehen [73].

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention. Für alle unter Abschnitt 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter Abschnitt 4.1.3 genannten Endpunkte war eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für diesen Rapid Report flossen daher ausschließlich RCTs in die Nutzenbewertung ein. RCTs mit Cross-over-Design wurden aufgrund des irreversiblen Charakters der wesentlichen patientenrelevanten Zielgrößen nicht berücksichtigt.

4.1.5 Studiendauer

Die geplante Untersuchung sollte dem Versorgungsalltag folgend explizit den Nutzen einer langfristigen Blutdrucksenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus darlegen. Daher wurden für die Beurteilung sämtlicher Endpunkte nur Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt. Die Interventionsdauer selbst musste ebenfalls mindestens 24 Wochen betragen.

4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Tabelle 1: Einschlusskriterien

| Einschlusskriterien | |
|---|---|
| E1 | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2, wie in Abschnitt 4.1.1 beschrieben |
| E2 | Prüfintervention: Behandlungsstrategie mit Blutdruckzielwerten, die für mindestens einem Zielwert unterhalb von 140 und / oder 90 mmHg liegen, wie in Abschnitt 4.1.2 beschrieben |
| E3 | Prüfintervention: Die Intervention erfolgt nachhaltig, d. h. über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen, wie in Abschnitt 4.1.5 beschrieben. |
| E4 | Vergleichsbehandlung: Behandlungsstrategie mit mindestens einem höheren Zielwert als die der Prüfintervention, aber nicht höher als der entsprechende Standardzielwert (< 140 und / oder 90 mmHg), wie in Abschnitt 4.1.2 beschrieben |
| E5 | Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 definiert |
| E6 | Randomisierte kontrollierte Studie |
| E7 | Interventions- und Beobachtungsdauer \geq 24 Wochen, wie in Abschnitt 4.1.5 beschrieben |
| E8 | Publikationssprache: Englisch, Deutsch |
| E9 | Keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation |
| E10 | Vollpublikation ^a verfügbar |
| a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [24] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht. | |

4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

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

- Suche in bibliografischen Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), ohne zeitliche Begrenzung
- Sichtung relevanter und aktueller (d. h. Publikation ab 2006) Sekundärpublikationen (z. B. systematische Übersichten, HTAs): 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) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suchstrategien für die Recherche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche wurde am 18.03.2011 durchgeführt.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Eine Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien sowie Autorenanfragen waren im Allgemeinen nicht vorgesehen und sollten nur in begründeten Einzelfällen erfolgen, z. B. falls zentrale Fragen des Designs und der Ergebnisse unklar gewesen wären, deren Beantwortung ggf. unmittelbare und relevante Auswirkungen auf das Fazit gehabt hätte.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihrer Titel und, sofern vorhanden, ihrer Kurzzusammenfassungen (Abstracts) von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern 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 Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

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

Selektion relevanter Studien aus Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematischer Übersichten) wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der eventuell aus den Übersichten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, 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.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

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
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnistgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- 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 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 als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst 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 wurden im Bericht 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 dann zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse flossen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [25]. Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze

Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [22].

Die Ergebnisse wären auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen worden, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte gewesen wäre. Dieses Vorgehen kam im vorliegenden Report nicht zur Anwendung.

4.4.2 Meta-Analyse

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 waren, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [23]. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, wurden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise 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 relativen Risikos bzw. des Hazard Ratio durchgeführt. Bei kategorialen Variablen wurde ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [26].

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 [27]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. 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 Sensitivitätsanalyse

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

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten direkte Patientencharakteristika (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:

- Geschlecht
- Alter
- Blutdruck zu Interventionsbeginn
- Zielwertvorgaben (systolischer Zielwert, diastolischer Zielwert, Höhe des Zielwerts)

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

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

Da nur für wenige Studien Angaben zu Subgruppen verfügbar waren, wurde in Meta-Regressions-Modellen der Einfluss des Effektmodifikators auf die jeweilige Effektstärke untersucht. Ein solcher Einfluss wird auch als Interaktion zwischen Effektmodifikator und Effektstärke bezeichnet. Als Signifikanzniveau für den Test auf Interaktion wurde jeweils $\alpha = 0,2$ gewählt. Bei einem statistisch signifikanten Testergebnis hätten getrennte Meta-Analysen für die jeweiligen Ausprägungen (bei kategoriellen Größen) bzw. geeignete 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 schließt 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 bibliografischen 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.

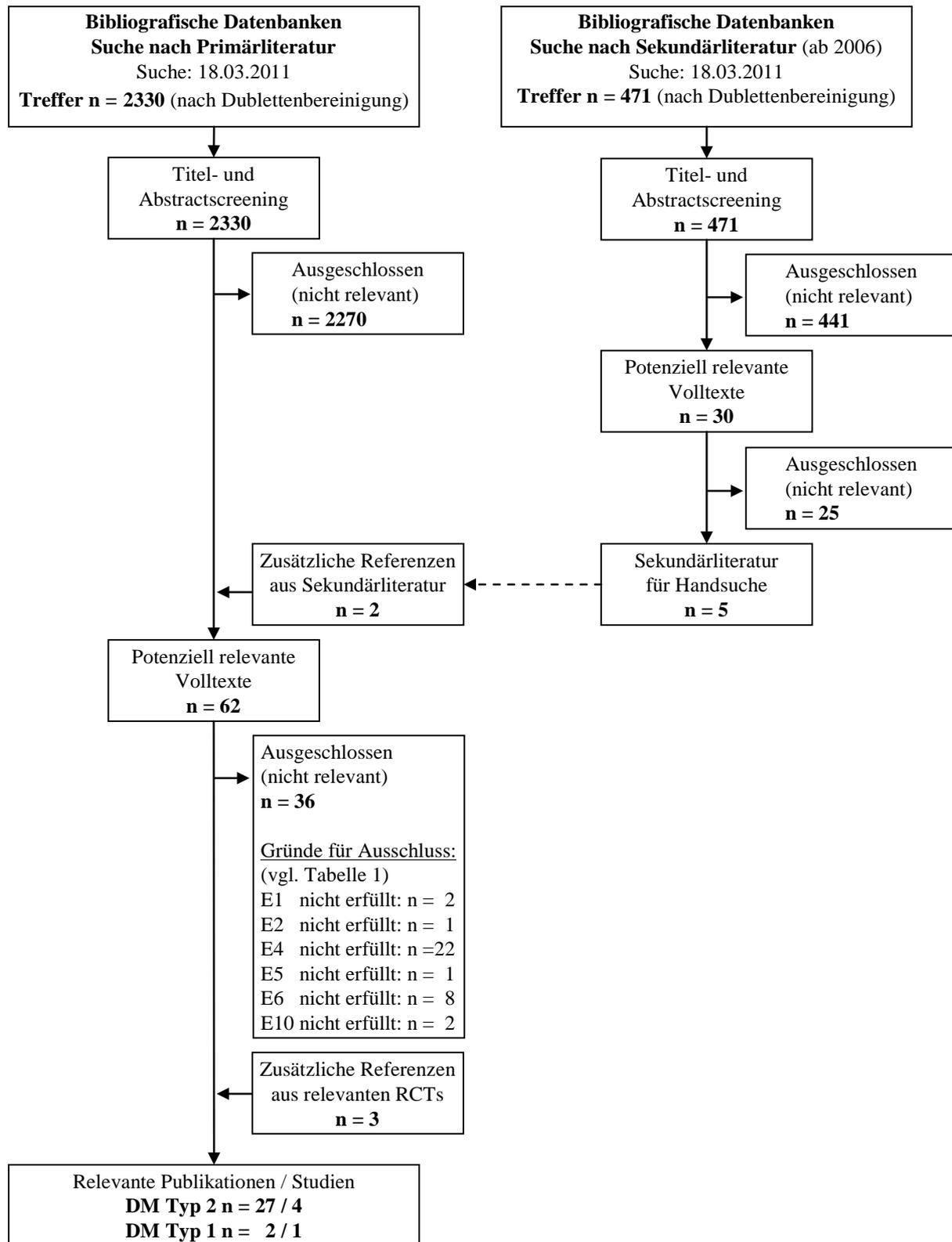


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung

Nach Entfernen der Duplikate auf Datenbankebene umfasste der Datensatz 2330 Treffer. Von diesen wurden in der Folge 2270 Referenzen nach Sichtung der Titel und Kurzzusammenfassungen (Abstracts) von 2 Reviewern als für die Bewertung nicht relevant aussortiert. In relevanten und aktuellen Sekundärpublikationen wurden 2 zusätzliche Referenzen identifiziert, sodass am Ende dieses Schrittes 62 potenziell relevante Publikationen übrig blieben.

Die Entscheidung über den Ein- oder Ausschluss der 62 Publikationen erfolgte auf Volltextebene und wurde wiederum von 2 Reviewern voneinander unabhängig und bei uneinheitlicher Bewertung nach Diskussion im Konsens getroffen. Von diesen wurden 36 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. In den Referenzlisten der eingeschlossenen RCTs konnten noch 3 weitere relevante Publikationen zu diesen Studien identifiziert werden.

Sichtung relevanter Sekundärpublikationen

Die Recherche nach publizierten potenziell relevanten systematischen Übersichten ergab nach Entfernen der Duplikate 471 Treffer. Eine Liste der 5 identifizierten systematischen Übersichten findet sich in Anhang C. In diesen fanden sich 2 zusätzliche Referenzen zu einer bereits identifizierten berichtsrelevanten Studie; sie enthielten jedoch keine Verweise auf weitere relevante Primärstudien.

5.1.2 Resultierender Studienpool

Am Ende der Literaturrecherche verblieben 5 Studien (29 Publikationen). In 4 Studien (27 Publikationen), – ABCD, ABCD-2V, ACCORD und HOT – waren Personen mit Diabetes mellitus Typ 2, in 1 Studie (2 Publikationen) Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 eingeschlossen.

In der Folge werden zuerst die Charakteristika der Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 und danach die Charakteristika der Studie mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 dargestellt. Daran schließt sich in analoger Weise die Darstellung der Ergebnisse der Studien zu Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und nachfolgend der Studien zu Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 an.

Eine Übersicht über die in der Literaturrecherche identifizierten Studien und die zugehörigen Publikationen mit berichtsrelevanten Angaben geben Tabelle 2 und Tabelle 3. Die eingeschlossenen Studien mit allen identifizierten Publikationen sind ausführlicher in Kapitel 8 dargestellt.

Tabelle 2: Resultierender Studienpool für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2

| Studie | Publikationen mit berichtsrelevanten Angaben | Publikationen ohne berichtsrelevante Angaben |
|---|---|--|
| ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) | Estacio 1996 [28] Estacio 2000 [29] Savage 1993 [30] Schrier 1996 [31] Schrier 2002 [32] | Estacio 1998a [33] Estacio 1998b [34] Havranek 2003 [35] Mehler 2003 [36] |
| ABCD-2V (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Part 2 with Valsartan) | Estacio 2006 [37] | - |
| ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) | ACCORD Group 2007 [38] ACCORD Group 2010a [39] Cushman 2007 [40] <u>Substudie ACCORD-EYE:</u> ACCORD 2010b [41] Chew 2007 [42] | Grimm 2010 [43] |
| HOT (Hypertension Optimal Treatment) | Hansson 1994 [44] Hansson 1998 [45] Hansson 1999 [46] HOT Group 1993 [47] Lopes 2001 [48] Zanchetti 2001 [49] Zanchetti 2003 [50] | Hansson 1995 [51] Hansson 1997 [52] Jonsson 2003 [53] Wiklund 1997 [54] |

Tabelle 3: Resultierender Studienpool für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1

| Studie | Publikationen mit berichtsrelevanten Angaben | Publikationen ohne berichtsrelevante Angaben |
|--------------|--|--|
| Lewis et al. | Lewis 1999 [55] Rodby 1995 [56] | - |

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1 Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2

Angaben zum Design der eingeschlossenen Studien (Tabelle 4), zu den Basischarakteristika der Studienpopulationen (Tabelle 5), zu den Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 6) sowie zu den Interventionen (Tabelle 7) der jeweiligen Studien sind jeweils tabellarisch zusammengefasst.

5.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Studien ABCD und HOT wurden in den 1990er-Jahren, die Studien ABCD-2V und ACCORD nach dem Jahr 2000 durchgeführt.

Studiendesign

Bei allen 4 Studien handelte es sich um randomisiert-kontrollierte Interventionsstudien mit parallelem Gruppenvergleich. Erwartungsgemäß waren in den Studien die Behandler gegenüber den Interventionen nicht verblindet. Für die Studien ACCORD und HOT wurde auch berichtet, dass die Teilnehmer um ihre Blutdruckziele wussten. Ob dies, wie anzunehmen, auch in den Studien ABCD und ABCD-2V galt, blieb unklar. Für die meisten Endpunkte konnte anhand der Informationen aus den vorliegenden Publikationen nicht sicher festgestellt werden, ob eine verblindete Endpunkterhebung erfolgte (Näheres siehe Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene in Abschnitt 5.3.1.1). Angaben zu den Sponsoren finden sich, mit Ausnahme der ABCD-2V-Studie, zu allen RCTs. Dabei erfolgte das Sponsoring in den Studien ABCD und ACCORD sowohl öffentlich als auch seitens der pharmazeutischen Industrie, während für die HOT-Studie ausschließlich industrielles Sponsoring angegeben wurde.

Die Studien ABCD, ACCORD und HOT wurden in einem faktoriellen Design durchgeführt. Die sich hieraus ergebenden weiteren Vergleiche sind hier nicht relevant (z. B. intensiviert versus weniger intensiviert Blutzuckerbehandlung oder der Substanzvergleich Enalapril versus Nisoldipin).

Population / Setting

3 der eingeschlossenen Studien (ABCD, ABCD-2V und ACCORD) wurden nur in Nordamerika durchgeführt, 1 (HOT) in Nordamerika, Südamerika, Asien und Europa. Bei den Studien ABCD und ABCD-2V handelte es sich um monozentrische, bei den Studien ACCORD und HOT um multizentrische Studien, wobei die Anzahl der Zentren 77 bzw. rund 1900 betrug. Die HOT-Studie wurde in Hausarztpraxen durchgeführt, sämtliche anderen Studien in Krankenhausambulanzen. Die Teilnehmerzahl lag in der ABCD-Studie bei 950, in der ABCD-2V-Studie bei 129, in der ACCORD Studie bei 4733 und in der HOT-Studie bei 1501 Patienten. Die mittlere Studiendauer betrug zwischen 1,9 und 5,3 Jahre.

Ein- / Ausschlusskriterien

Ein wesentliches Einschlusskriterium in den Studien ABCD, ABCD-2V und ACCORD war die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2. An der HOT-Studie konnten sowohl Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als auch ohne Diabetes teilnehmen. Die Ergebnisse für die Subgruppe der Teilnehmer mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden gesondert berichtet und sind für diesen Bericht relevant.

An der ABCD-Studie konnten Personen mit erhöhtem Blutdruck, definiert über einen DBD von 90 mmHg oder höher, und Personen ohne arterielle Hypertonie mit einem DBD von 80 bis 89 mmHg teilnehmen. Hypertensive und normotensive Studienteilnehmer wurden getrennt untersucht. Nur Personen im Alter von 40 bis 74 Jahren waren für den Einschluss geeignet.

In die ABCD-2V-Studie wurden nur Personen mit nicht erhöhtem Blutdruck, definiert über einen SBD unter 140 mmHg und einen DBD zwischen 80 und 90 mmHg, im Alter von 40 bis 81 Jahren eingeschlossen.

Um an der HOT-Studie teilnehmen zu können, mussten die Patienten diastolisch hypertensive Blutdruckwerte im Bereich von 100 bis 115 mmHg aufweisen und 50 bis 80 Jahre alt sein.

Die ACCORD-Studie unterschied sich hinsichtlich ihrer Einschlusskriterien von den anderen Studien in mehreren Punkten. So war für die Studienteilnahme nur der SBD entscheidend, und im Gegensatz zu den anderen Studien wurde der Blutdruck für den Studieneinschluss unter laufender antihypertensiver Therapie erhoben. Patienten wurden eingeschlossen, wenn der SBD über 130 mmHg lag, wobei Personen mit einem SBD bis 160 mmHg mit maximal 3, bis 170 mmHg mit maximal 2 und bis 180 mmHg mit maximal 1 antihypertensiven Medikament vorbehandelt sein durften. Zusätzlich waren die Einschlusskriterien für diese Studie so gewählt, dass nur Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen wurden. So konnten Personen mit bekannter manifester kardiovaskulärer Erkrankung im Alter von 40 bis 79 Jahren und Personen ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, aber mit kardiovaskulären Risikofaktoren im Alter von 55 bis 79 Jahren an der Untersuchung teilnehmen. Bei allen Personen musste die Proteinausscheidung im Harn erhöht sein.

In allen Studien waren Personen mit einem kürzlich erlittenen, wesentlichen kardiovaskulären Ereignis, wie z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall, von der Teilnahme ausgeschlossen.

Basischarakteristika der untersuchten Populationen

Es wurden insgesamt 7313 Teilnehmer in die Studien eingeschlossen. Sie waren zu Studienbeginn im Mittel zwischen 56 und 63 Jahre alt. Der Frauenanteil in den jeweiligen Studienarmen variierte von 32 % bis 48 %. In die Studiengruppen der Studien ABCD, ABCD-2V und ACCORD waren vorwiegend Patienten kaukasischer Abstammung eingeschlossen (59 % bis 76 %). Der Anteil afroamerikanischer Teilnehmer schwankte zwischen 6 % und 25 %, der Anteil von Teilnehmern lateinamerikanischer Herkunft zwischen 7 % und 20 %. Keine Angaben zur Ethnie der Teilnehmer konnten für die HOT-Studie gefunden werden.

In die ABCD-2V-Studie wurden nur Personen mit normalem Blutdruck (SBD < 140 mmHg, DBD 80-90 mmHg) und in die HOT-Studie nur Personen mit Hypertonie (DBD 100-115 mmHg) eingeschlossen. An der ACCORD-Studie nahmen sowohl normotensive als auch hypertensive Personen teil (SBD > 130 mmHg), die auch gemeinsam ausgewertet wurden. Dabei machten die hypertensiven Patienten den Großteil der Studienpopulation aus. In der ABCD-Studie wurden eine normotensive (Substudie ABCD-NT; DBD 80-89 mmHg) und eine hypertensive Kohorte (Substudie ABCD-HT; DBD \geq 90 mmHg) gebildet und auch getrennt analysiert.

In der ACCORD-Studie waren zu Studienbeginn etwa 88 % der Teilnehmer antihypertensiv vorbehandelt. In der HOT-Studie betrug dieser Anteil 65 %. Patienten der ABCD-Studie und der ABCD-2V-Studie erhielten zu Studienbeginn keine blutdrucksenkende Medikation, da diese in einer dem Studieneinschluss vorausgegangenen Run-in-Phase abgesetzt wurde. Angaben dazu, wie viele Teilnehmer davor antihypertensive Medikamente erhielten, gibt es nicht. Patienten der Substudie ABCD-HT waren im Mittel bereits rund 12 Jahre an einer arteriellen Hypertonie erkrankt. Diesbezügliche Angaben fehlen für die HOT-Studie und die hypertensiven Teilnehmer der ACCORD-Studie.

Der mittlere Blutdruck zu Studienbeginn unterschied sich zum Teil erheblich zwischen den Studien. In die ABCD-2V-Studie und die Substudie ABCD-NT waren nur Personen ohne arterielle Hypertonie und in der ACCORD-Studie überwiegend hypertensive Patienten, die jedoch zum Studienbeginn antihypertensiv therapiert waren, eingeschlossen. In diesen Populationen lag der mittlere SBD zwischen 126 mmHg und 139 mmHg und der mittlere DBD zwischen 76 mmHg und 84 mmHg. In den Studien, in denen bei hypertensiven Patienten eine bestehende antihypertensive Medikation zu Studienbeginn abgesetzt worden war (Substudie ABCD-HT sowie HOT), betrug der mittlere SBD 154 mmHg bis 174 mmHg und der mittlere DBD 98 mmHg bis 105 mmHg.

Die durchschnittliche Diabetesdauer zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrug 7,1 bis 10 Jahre (für die HOT-Studie stand keine Information zur Verfügung). In der Substudie ABCD-HT hatten bereits rund 50 % der Patienten vor Studienbeginn ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten. In der Substudie ABCD-NT und in der ACCORD-Studie war dies bei rund 25 % bis 34 % der Personen der Fall. Deutlich geringer war der Anteil der Patienten mit vorangegangenem kardiovaskulärem Ereignis in der ABCD-2V-Studie mit maximal 5 % bzw. mit rund 15 % in der HOT-Studie.

Interventionen

In allen Studien bestand für die Interventionsgruppen die Absicht, für den systolischen oder den diastolischen Blutdruck einen niedrigeren Blutdruck als in den jeweiligen Kontrollgruppen zu erreichen. Keine der eingeschlossenen Studien hat jedoch für die Interventionsgruppe sowohl für den diastolischen als auch systolischen Blutdruck einen Zielwert formuliert.

Das Blutdruckziel in den Kontrollgruppen betrug zumindest SBD < 140 mmHg bzw. DBD < 90 mmHg. In den Studien ABCD und HOT bezog sich der zu erreichende Zielblutdruck ausschließlich auf den diastolischen Blutdruck, in der ACCORD-Studie ausschließlich auf den systolischen Blutdruck. Nur die Studie ABCD-2V hatte in der Kontrollgruppe sowohl für den diastolischen als auch systolischen Blutdruck einen Zielwert definiert. Für alle Studien galt, dass in beiden Gruppen prinzipiell dieselben Substanzklassen für die Blutdrucksenkung zur Verfügung standen.

In den Interventionsgruppen der Substudie ABCD-HT war ausschließlich ein DBD von 75 mmHg als Zielblutdruck vorgegeben, während für jene der Substudie ABCD-NT das Ziel in einer Senkung des DBD um 10 mmHg gegenüber dem Wert zu Studienbeginn bestand (aufgrund des tatsächlichen Blutdrucks der Teilnehmer zu Studienbeginn ergab sich daraus ein mittlerer DBD-Zielwert von 74 mmHg). In den Kontrollgruppen der hyper- und normotensiven Kohorte wurde jeweils ein DBD von 80 bis 89 mmHg angestrebt. Eine Behandlung mit antihypertensiven Wirkstoffen erfolgte in beiden Gruppen der hypertensiven Kohorte sowie in der Interventionsgruppe der normotensiven Kohorte bereits zu Beginn der Studie. In der Kontrollgruppe der normotensiven Kohorte wurde eine antihypertensive Therapie erst dann begonnen, wenn entweder der diastolische Zielblutdruck oder ein SBD von 160 mmHg überschritten wurde. Die Vorgabe einer Therapieeskalation auch bei Überschreiten eines SBD von 160 mmHg ist als Sicherheitsmaßnahme zu verstehen. Im Protokoll zur Studie wird explizit die Frage nach den Effekten einer intensivierten Blutdrucksenkung durch Vorgabe eines DBD-Zielwerts gestellt. Dabei kam zunächst der Kalziumantagonist Nisoldipin oder der ACE-Hemmer Enalapril zum Einsatz. Bei Bedarf wurde die Therapie um Metoprolol (Betablocker), Hydrochlorothiazid (Diuretikum) und zusätzliche blutdrucksenkende Substanzen erweitert. Studienvisiten zur Evaluierung des Blutdrucks erfolgten zum Zeitpunkt 2 Wochen und 2 Monate nach Randomisierung und danach 2-monatlich. Bei Notwendigkeit einer Therapieanpassung erfolgten Visiten alle 2 Wochen, bis der Zielblutdruck erreicht wurde.

Auch in der ABCD-2V-Studie war der Zielblutdruck für die Interventionsgruppe mit einem DBD von 75 mmHg festgelegt. Für die Kontrollgruppe wurde ein SBD von < 140 mmHg und ein DBD von 80 bis 89 mmHg angestrebt. Eine antihypertensive Therapie wurde in beiden Gruppen eingeleitet, wenn der DBD über diesen Zielwerten lag, in der Kontrollgruppe zusätzlich auch dann, wenn der SBD 139 mmHg überstieg. Auch hier stellte die zusätzliche Vorgabe eines SBD einen Sicherheitsfaktor dar. Die antihypertensive Therapie erfolgte in beiden Gruppen in einem ersten Schritt mit dem AT2-Antagonisten Valsartan. Für eine eventuell weitere notwendige Intensivierung wurden anschließend Metoprolol (Betablocker), Hydrochlorothiazid (Diuretikum) und weitere blutdrucksenkende Substanzen eingesetzt. Angaben zur Häufigkeit der Studienvisiten wurden nicht gemacht.

In der HOT-Studie wurden 2 Interventionsgruppen mit den Zielblutdruckwerten $\text{DBD} \leq 85 \text{ mmHg}$ bzw. $\leq 80 \text{ mmHg}$ gebildet. In der Kontrollgruppe wurde ein $\text{DBD} \leq 90 \text{ mmHg}$ angestrebt. Die antihypertensive Therapie erfolgte zu Beginn mit Fenodipin (Kalziumantagonist) in niedriger Dosis. Eine notwendige Therapieeskalation erfolgte dann durch die zusätzliche Gabe eines ACE-Hemmers oder Betablockers in niedriger Dosis und in weiterer Folge durch eine Dosissteigerung und die Gabe eines Diuretikums. Studienvisiten zur Blutdruckevaluierung und Therapieanpassung erfolgten 3 und 6 Monate nach Randomisierung und danach 2-mal jährlich.

Bei Patienten der Interventionsgruppe der ACCORD-Studie betrug der Zielblutdruck $\text{SBD} < 120 \text{ mmHg}$ und in der Kontrollgruppe $\text{SBD} < 140 \text{ mmHg}$. Neben der Vorgabe dieser

unterschiedlichen Blutdruckziele unterschied sich auch die Art der Therapieeskalation zwischen den Gruppen. Während in der Kontrollgruppe eine Eskalation erst bei 2-maligem Überschreiten des systolischen Blutdruckziels bzw. 1-maligem Überschreiten eines höheren SBD von 160 mmHg vorgenommen wurde, erfolgte diese in der Interventionsgruppe bereits bei 1-maligem Überschreiten des Zielblutdruckwerts. Dabei konnte die Therapieeskalation bei sogenannten „Routinevisiten“ entweder als Dosiserhöhung der bestehenden Medikamente oder als Gabe zusätzlicher Substanzen erfolgen. Nur in der Interventionsgruppe musste die Eskalation bei bestimmten „Routinevisiten“, die als sogenannte „Milepost-Visiten“ festgelegt waren, zwingend mittels Gabe einer neuen Substanzklasse erfolgen. „Milepost-Visiten“ erfolgten in den beiden ersten Studienjahren alle 4 Monate, danach 1-mal jährlich. War eine Therapieanpassung nötig, erfolgten weitere Visiten so lange monatlich, bis der Zielblutdruck erreicht wurde. „Routinevisiten“ erfolgten für die Interventionsgruppe und die Teilnehmer der Kontrollgruppe, welche gleichzeitig aufgrund des faktoriellen Designs auch der Gruppe mit normnaher Blutglukosesenkung zugeteilt waren, bis zum 4. Monat monatlich und danach 2-monatlich. Für Personen der Kontrollgruppe ohne gleichzeitige intensivierete Blutglukosesenkung waren diese Visiten 1 und 4 Monate nach Studieneinschluss und anschließend 4-monatlich geplant.

In der Kontrollgruppe bestand die Möglichkeit einer Therapiereduktion bei einem SBD < 130 mmHg oder bei konsekutiv 2-maliger Messung eines SBD von < 135 mmHg.

Die antihypertensive Therapie wurde in der Interventionsgruppe mit einer Kombination aus einem Diuretikum und einem ACE-Hemmer oder Betablocker begonnen. Bei Bedarf war dann die Gabe weiterer antihypertensiver Substanzen möglich, wobei die Gabe eines Alphablockers nur in Kombination mit einem Diuretikum, Betablocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer oder AT2-Antagonisten möglich war.

Endpunkte

Die in den einzelnen Studien vorhandenen Informationen zu den berichtsrelevanten Endpunkten sind in Tabelle 14 überblicksartig dargestellt. Die Gesamtmortalität wurde für alle Studien berichtet. Angaben zu wesentlichen makrovaskulären Spätfolgen der Hypertonie waren in allen Studien außer der ABCD-2V vorhanden. Angaben zur terminalen Niereninsuffizienz fanden sich nur in den Publikationen zur ACCORD-Studie. Über Amputationen und Erblindung wurde in keiner Studie berichtet. Angaben zu den Surrogatendpunkten Vorstufen der Erblindung und Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz fanden sich, in unterschiedlicher Form, für alle Untersuchungen mit Ausnahme der HOT-Studie. Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen fanden sich nur in der ACCORD-Studie. Für keine der Untersuchungen wurden Aspekte der Lebensqualität berichtet.

Besonderheiten

Die ABCD-2V-Studie wurde vor dem geplanten Studienende aufgrund von Problemen mit der Studienfinanzierung abgebrochen. Angaben zur Fallzahlplanung und Überlegungen zur statistischen Güte (Power) waren nicht vorhanden.

Tabelle 4: Bewertete Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 – Übersicht

| Studie | Studiendesign | Studiendauer ^a | Zahl der randomisierten Patienten | Ort der Durchführung | Sponsor | Relevante Zielkriterien ^b |
|----------------|---|--|------------------------------------|----------------------|--|--|
| ABCD | RCT, offen, parallel, monozentrisch | 5,3 Jahre | hypertensiv: IG: 237 KG: 233 | USA | National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Bayer Pharmaceutical Company | Primär: Auftreten bzw. Fortschreiten einer Nierenfunktionsstörung (GFR) Sekundär: Kardiovaskulärer Tod Herzinfarkt: tödlich bzw. nicht tödlich Zerebrovaskuläres Ereignis: tödlich bzw. nicht tödlich Herzinsuffizienz Diabetische Retinopathie |
| | | | normotensiv: IG: 237 KG: 243 | | | |
| ABCD-2V | RCT, offen, parallel, monozentrisch | 1,9 Jahre ^c | IG: 66 KG: 63 | USA | k. A. | Primär: Änderung der Log-Albuminausscheidung im Harn ^d Sekundär: Änderung der Retinopathie Kardiovaskuläre Ereignisse Änderung der Kreatininclearance Anteil der Studienteilnehmer mit Verdoppelung der Serumkreatininkonzentration |
| ACCORD | RCT, offen, parallel, multizentrisch (77) | 4,7 Jahre (primärer Endpunkt) 5,0 Jahre (Gesamtsterblichkeit) | IG: 2362 KG: 2371 | USA, Kanada | National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) | Primär: Kombinierter Endpunkt: erstes Auftreten eines nicht tödlichen Myokardinfarkts, nicht tödlicher Insult oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache ^e |

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Bewertete Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 – Übersicht (Fortsetzung)

| Studie | Studiendesign | Studiendauer ^a | Zahl der randomisierten Patienten | Ort der Durchführung | Sponsor | Relevante Zielkriterien ^b |
|------------------------|---------------|---------------------------|-----------------------------------|----------------------|--|---|
| ACCORD (Forts.) | | | | | National Eye Institute (NEI) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Abott Laboratories Amylin Pharmaceutical Astra Zeneca Pharmaceuticals LP Bayer HealthCare LLC Closer Healthcare Inc. GlaxoSmithKline Pharmaceuticals King Pharmaceuticals Inc. Merck & Co Inc. Novo Nordisk Inc. Sanofi-Aventis U.S. Novartis Phamaceuticals Omron Healthcare Inc. Schering-Plough Corporation Takeda | Sekundär: Gesamtsterblichkeit Tod aus kardiovaskulärer Ursache Tod aufgrund von KHK Nicht tödlicher Herzinfarkt Schlaganfall: tödlich bzw. nicht tödlich Tod oder Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^f |

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Bewertete Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 – Übersicht (Fortsetzung)

| Studie | Studiendesign | Studiendauer ^a | Zahl der randomisierten Patienten | Ort der Durchführung | Sponsor | Relevante Zielkriterien ^b |
|---|---|---------------------------|---|--|--|---|
| HOT | RCT, offen, parallel, multizentrisch (1904 ^g) | 3,8 Jahre | IG1 [85 mmHg]: 501 IG2 [80 mmHg]: 499 KG: 501 | Europa, Nord- und Südamerika und Asien | Astra AB, Schweden (Hauptsponsor) Astra Merck Inc., USA TEVA, Israel Hoechst, Argentinien | Primär: Kombinierter Endpunkt: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher und tödlicher Herzinfarkt und nicht tödlicher und tödlicher Schlaganfall Sekundär: Gesamtsterblichkeit Herzinfarkt: tödlich und nicht tödlich Schlaganfall: tödlich und nicht tödlich Tod aus kardiovaskulärer Ursache |
| <p>DBD: diastolischer Blutdruck. GFR: glomeruläre Filtrationsrate. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. IG (hypertensiv) ist definiert nach einem DBD: ≥ 90 mmHg. IG (normotensiv) ist definiert nach einem DBD: 80-89 mmHg. SBD: systolischer Blutdruck.</p> <p>a. Mittelwerte</p> <p>b. Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.</p> <p>c. Aufgrund von Finanzierungsproblemen musste die Studie vorzeitig beendet werden. Die Beobachtungsdauer der Studienteilnehmer lag zwischen 1 und 4 Jahren.</p> <p>d. Ursprünglich umfassten die primären Endpunkte den Anteil der Studienteilnehmer mit Verdoppelung der Serumkreatininkonzentration, die Änderung der Kreatininclearance und die Änderung der Albuminausscheidung im Harn. Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs erfolgte eine Unterrekrutierung. Der primäre Endpunkt wurde deshalb auf die Änderung der Albuminausscheidung im Harn eingeschränkt.</p> <p>e. Kardiovaskulärer Tod umfasste: tödlicher Herzinfarkt, Tod infolge von Herzinsuffizienz, Tod durch dokumentierte Arrhythmie, Tod nach invasiven kardiologischen Interventionen, Tod aus kardiovaskulärer Ursache nach nicht kardiovaskulären Operationen, tödlicher Schlaganfall, plötzlicher Tod, von dem angenommen wird, dass er durch ein ischämisches CVD-Ereignis verursacht wurde innerhalb von 24 Stunden nach dem Beginn von Symptomen, Tod aufgrund anderer vaskulärer Erkrankungen (z. B. pulmonale arterielle Embolie, Ruptur eines abdominalen Aortenaneurysmas).</p> <p>f. Gesundheitsbezogene Lebensqualität gehört zu den Zielkriterien der Studie, es wurden jedoch zur Fragestellung des vorliegenden Rapid Reports keine Ergebnisse berichtet.</p> <p>g. 1921 Arztpraxen und Klinikambulanzen waren an der Rekrutierung [57] und 1904 an der Durchführung der Studie [45] beteiligt.</p> | | | | | | |

Tabelle 5: Basischarakteristika der Studienpopulation

| Studie | N | Alter in Jahren (SD) | Geschlecht weiblich | Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg) | | Ethnie | Medikamentös antihypertensiv vorbehandelt | Dauer der HT in Jahren (SD) | Diabetesdauer in Jahren (SD) | Vorangegangenes kardiovask. Ereignis |
|--------------------|-----|----------------------------|---------------------|-----------------------------------|-------------------------|---|---|-----------------------------|------------------------------|---|
| | | | | SBD (SD) | DBD (SD) | | | | | |
| ABCD | 950 | | | | | | | | | |
| hypertensiv | 470 | | | | | | | | | |
| IG | 237 | 58,0 ^a (8,4) | 33 % ^d | 156 (16,1) ^a | 98 (6,4) | 66 % Kaukasier 16 % Afroamerikaner 15 % Lateinamerikaner 3 % Asiaten 1 % andere | 0 % ^b | 11,9 (10,1) ^a | 8,9 (7,1) ^a | 49 % ^a |
| KG | 233 | 57,7 ^a (8,3) | 32 % | 154 (16,9) ^a | 98 (6,4) | 67 % Kaukasier 19 % Afroamerikaner 12 % Lateinamerikaner 1 % Asiaten 1 % andere | 0 % ^b | 11,5 (9,9) ^a | 8,3 (6,2) ^a | 57 % ^a |
| normotensiv | 480 | | | | | | | | | |
| IG | 237 | 58,5 (0,6) ^c | 47 % | 135,6 (0,8) ^{c,a} | 84,4 (0,2) ^c | 75 % Kaukasier ^a 7 % Afroamerikaner 16 % Lateinamerikaner 0 % Asiaten 1 % andere | 0 % ^b | k. A. | 8,8 (0,5) ^{c,a} | KHK: 21 % ^a HI: 2 % ^a ZVE: 3 % ^a |
| KG | 243 | 59,6 (0,5) ^c | 44 % | 137,2 (0,9) ^{c,a} | 84,4 (0,2) ^c | 72 % Kaukasier 7 % Afroamerikaner 18 % Lateinamerikaner 1 % Asiaten 1 % andere | 0 % ^b | k. A. | 9,2 (0,5) ^{c,a} | KHK: 27 % ^a HI: 2 % ^a ZVE: 4 % ^a |

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Basischarakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

| Studie | N | Alter in Jahren (SD) | Geschlecht weiblich | Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg) | | Ethnie | Medikamentös antihypertensiv vorbehandelt | Dauer der HT in Jahren (SD) | Diabetesdauer in Jahren (SD) | Vorangegangenes kardiovask. Ereignis |
|----------------|-------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------------|-------------|--|---|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| | | | | SBD (SD) | DBD (SD) | | | | | |
| ABCD-2V | 129 | | | | | | | | | |
| IG | 66 | 56,7 (7,7) | 33 % ^d | 126 (9) | 84 (2) | 71 % Kaukasier 20 % Lateinamerikaner 9 % Afroamerikaner 0 % Asiaten 0 % andere | 0 % ^e | k. A. | 7,1 (6,0) | MI: 1,5 % ZVE: 0 % |
| KG | 63 | 55,5 (7,7) | 32 % ^d | 126 (9) | 84 (2) | 76 % Kaukasier 11 % Lateinamerikaner 6 % Afroamerikaner 3 % Asiaten 3 % andere | 0 % ^e | k. A. | 7,6 (6,7) | MI: 3,2 % ZVE: 1,6 % |
| ACCORD | 4733 | | | | | | | | | |
| IG | 2362 ^f | 62,2 (6,8) | 48 % | 139,0 (16,1) | 75,9 (10,6) | 62 % Kaukasier 24 % Afroamerikaner 7 % Lateinamerikaner | 88 % | k. A. | 9 (IQR: 5-15) | 34,0 % |
| KG | 2371 | 62,2 (6,9) | 48 % | 139,4 (15,5) | 76,0 (10,2) | 59 % Kaukasier 25 % Afroamerikaner 7 % Lateinamerikaner | 87 % | k. A. | 10 (IQR: 5-15) | 33,3 % |

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Basischarakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

| Studie | N | Alter in Jahren (SD) | Geschlecht weiblich | Blutdruck zu Studienbeginn (mmHg) | | Ethnie | Medikamentös antihypertensiv vorbehandelt | Dauer der HT in Jahren (SD) | Diabetesdauer in Jahren (SD) | Vorangegangenes kardiovask. Ereignis |
|----------------------|------|----------------------|---------------------|-----------------------------------|-------------|--------|---|-----------------------------|------------------------------|---|
| | | | | SBD (SD) | DBD (SD) | | | | | |
| HOT | 1501 | 63,2 (7,4) | 48 % | 174,1 (14,6) | 105,3 (3,4) | k. A. | 65 % ^f | k. A. | k. A. | MI: 2,5 % Insult: 2,5 % Andere KHK (n. n. bez.): 11,1 % |
| IG1 [85 mmHg] | 501 | | | | | | | | | |
| IG2 [80 mmHg] | 499 | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| KG | 501 | | | | | | | | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Basischarakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

DBD: diastolischer Blutdruck. HI: Herzinsuffizienz. HT: arterielle Hypertonie. IG: Interventionsgruppe. IQR: Interquartilsabstand. SBD: systolischer Blutdruck. SD: Standardabweichung. KG: Kontrollgruppe. KHK: Koronare Herzerkrankung. k. A.: keine Angaben. MI: Myokardinfarkt. n. n. bez.: nicht näher bezeichnet. ZVE: zerebrovaskuläres Ereignis.

Alle Angaben sind Mittelwerte (Standardabweichung) und beziehen sich auf die randomisierten Patienten der Studie bzw. der berichtsrelevanten Gruppe, sofern nicht anders angegeben.

- a. Differente Angaben zwischen den Publikationen der Studienergebnisse [29,32] und den beiden Publikationen der Baselinedaten [28,31]. In Letzteren bestehen unterschiedliche Angaben für das Alter (hypertensive Gruppe: IG 57,5 [SE 0,5] Jahre, KG 57,2 [SE 0,5] Jahre), den systolischen Blutdruck zu Studienbeginn (hypertensive Gruppe: IG 156,1 [SE 1,1] mmHg, KG 154,9 [SE 1,2] mmHg; normotensive Gruppe: IG 135,6 [0,9] mmHg, KG 137,8 [1,0] mmHg), die Ethnie (normotensive Gruppe: IG 76 % Kaukasier), die Hypertoniedauer vor Studienbeginn (hypertensive Gruppe: IG 11,7 [SE 0,7] Jahre, KG 11,3 [SE 0,6] Jahre), die Diabetesdauer vor Studienbeginn (hypertensive Gruppe: IG 8,7 [SE 0,5] Jahre, KG 8,2 [SE 0,4] Jahre; normotensive Gruppe: IG 8,7 [0,5] Jahre, KG 9,1 [0,5] Jahre) und der Anteil der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte (hypertensive Gruppe: IG 14 %, KG 13 %; normotensive Gruppe: IG 11 %, KG 14 %).
- b. In einer 7- bis 11-wöchigen Placebo-Run-in-Periode wurde eine eventuell bestehende antihypertensive Medikation abgesetzt.
- c. Mittelwert \pm Standardfehler
- d. Eigene Berechnung
- e. In einer 4-wöchigen Auswaschperiode wurde eine eventuell bestehende antihypertensive Medikation abgesetzt und danach erfolgte eine 5-wöchige Placebo-Run-in-Periode.
- f. Bestehende antihypertensive Medikation wurde mindestens 2 Wochen vor Randomisierung abgesetzt.

Tabelle 6: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|----------------|---|---|
| ABCD | DM Typ 2 (WHO-Report 1985) Alter 40-74 Jahre Hypertensive Kohorte: DBD \geq 90 mmHg Normotensive Kohorte: DBD 80-89 mmHg | Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris oder zerebrovaskuläres Ereignis innerhalb der letzten 6 Monate Koronararterien-Bypass-OP innerhalb der letzten 3 Monate Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) AV-Block 2. oder 3. Grades Schwere pAVK mit Gangrän oder drohender Amputation Maligne Hypertonie Isolierte systolische Hypertonie ^a Dialyse, Serumkreatininkonzentration $>$ 3mg/dl Beidseitige Nierenarterienstenose oder einseitig bei nur noch einer funktionierenden Niere |
| ABCD-2V | DM Typ 2 Alter 40-81 Jahre SBD $<$ 140 mmHg und DBD zwischen 80 und 90 mmHg | Herzinfarkt oder zerebrovaskuläres Ereignis innerhalb von 6 Monaten Beidseitige Nierenarterienstenose, einseitige Nierenarterienstenose bei Einzelniere Makroalbuminurie ($>$ 200 μ g/min) Schwere pAVK Notwendigkeit einer antihypertensiven Medikation Hyperkaliämie |
| ACCORD | DM Typ 2 (nach ADA 1997) Diabetesdauer $>$ 3 Monate HbA1c \geq 7,5 % stabile Therapie $>$ 3 Monate Alter 40-79 Jahre und manifeste kardiovaskuläre Erkrankung oder Alter 55-79 Jahre und erhöhtes kardiovaskuläres Risiko SBD 130-160 mmHg + 0-3 antihypertensive Medikamente oder SBD 161-170 mmHg + 0-2 antihypertensive Medikamente oder SBD 171-180 mmHg + 0-1 antihypertensive Medikamente oder SBD \geq 130 mmHg bei mindestens 2 Messungen ohne antihypertensive Medikation Proteinausscheidung im Harn (entweder gemessen mit Streifen im Spontanharn $<$ 2+ Kategorien am Teststreifen, gemessen als Protein-Kreatinin-Verhältnis $<$ 700 mg/g oder gemessen als Ausscheidung im 24-h-Harn $<$ 1,0 g/24 h) | Kardiovaskuläre Ereignisse oder Eingriffe oder Krankenhausaufnahme wegen instabiler AP in den letzten 3 Monaten Aktuelle symptomatische Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz NYHA III-IV in der Anamnese oder Ejektionsfraktion $<$ 25 % BMI \geq 45 kg/m ² Serumkreatinin $>$ 1,5 mg/dl (gemessen in den letzten 2 Monaten) |

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 (Fortsetzung)

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|--|--|--|
| HOT | Alter 50-80 Jahre Essenzielle Hypertonie mit DBD 100 mmHg bis 115 mmHg | Maligne Hypertonie Sekundäre Hypertonie Insult oder MI innerhalb der letzten 12 Monate Dekompensierte Herzinsuffizienz Insulinbehandelter Diabetes mellitus |
| <p>AP: Angina pectoris. AV-Block: atrioventrikulärer Block. BMI: Body Mass Index. DBD: diastolischer Blutdruck. DM: Diabetes mellitus. HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1. MI: Myokardinfarkt. NYHA: New York Heart Association-Classification. pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit. SBD: systolischer Blutdruck.</p> <p>a. Aufgrund der Ergebnisse der SHEP-Studie [58] war eine isolierte systolische Hypertonie ab dem 2. Studienjahr für dann neu rekrutierte Teilnehmer ein Ausschlussgrund. In dieser Studie wurde gezeigt, dass durch eine auf Thiaziddiuretika basierende intensiverte Blutdrucksenkung bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gesenkt werden konnte.</p> | | |

Tabelle 7: Charakterisierung der Behandlung von Personen mit Diabetes mellitus Typ 2

| Studie | Therapie in allen Behandlungsgruppen | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe |
|----------------|--|--|---|
| ABCD | <p>Blutdrucksenkende Therapie: Beginn mit Nisoldipin oder Enalapril in steigender Dosierung. In weiterer Folge Zugabe von Metoprolol, Hydrochlorothiazid, weiteren Antihypertensiva (außer Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer)</p> <p>Studienvisiten erfolgten 2 Wochen und 2 Monate nach Randomisierung, danach alle 2 Monate. Patienten mit einem Blutdruck über dem Zielblutdruck wurden alle 2 Wochen gesehen und die Medikation angepasst, bis der Zielblutdruck erreicht wurde.</p> | <p>Hypertensive Gruppe (DBD \geq 90 mmHg): Zielblutdruckwert von DBD = 75 mmHg</p> <p>Normotensive Gruppe (DBD: 80-89 mmHg): Zielblutdruckwert von DBD -10 mmHg gegenüber dem Ausgangsblutdruck</p> | <p>Hypertensive Gruppe (DBD \geq 90 mmHg): Zielblutdruckwert von DBD 80-89 mmHg</p> <p>Normotensive Gruppe (DBD 80-89 mmHg): Zielblutdruck: DBD 80-89 mmHg^a</p> |
| ABCD-2V | <p>Blutdrucksenkende Therapie: Beginn mit Valsartan, weitere Therapie, wenn nötig: Aufdosierung bzw. Zugabe anderer Blutdrucksenkender Substanzen (Hydrochlorothiazid, Metoprolol, weitere Substanzen, wenn nötig)</p> | Zielblutdruck von DBD = 75 mmHg | Zielblutdruck von DBD 80-89 mmHg und SBD < 140 mmHg ^b |

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Behandlung von Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 (Fortsetzung)

| Studie | Therapie in allen Behandlungsgruppen | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe |
|---------------|--|---|--|
| ACCORD | <p>Blutdrucksenkende Therapie: Die medikamentöse Therapie sollte zumindest ein Diuretikum, einen Betablocker, einen Kalziumantagonisten, einen ACE-Hemmer oder einen AT2-Antagonisten enthalten. Alphablocker konnten nur in Kombination mit mindestens einem Diuretikum, einem Betablocker, einem Kalziumantagonisten, einem ACE-Hemmer oder einem AT2-Antagonisten verordnet werden.</p> <p>Beratung zu Lebensstiländerungen (Ernährung, Reduktion des Salzkonsums, Bewegung, Rauchen)</p> <p>Empfehlung 1x täglich Aspirin</p> <p>Empfehlung für die Einnahme eines ACE-Hemmers bei Patienten mit einem Herzinfarkt oder Herzversagen oder Nephropathie oder einem oder mehr zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren</p> | <p>Zielblutdruckwert von SBD < 120 mmHg Eine Eskalation war erforderlich, wenn der SBD 1-malig \geq 120 mmHg betrug.</p> <p>Routinevisiten: Bis zum 4. Monat monatliche, danach 2-monatliche Routinevisiten, in denen bei überschrittenem Zielblutdruck eine Therapieeskalation erfolgte. Dazu war sowohl eine Dosissteigerung als auch die Gabe einer zusätzlichen antihypertensiven Substanz möglich.</p> <p>„Milepost“-Visiten: Bestimmte Routinevisiten waren dabei als „Milepost“-Visiten festgelegt. Diese fanden im 1. und 2. Jahr 4-monatlich und danach 1x jährlich statt. In den „Milepost“-Visiten musste bei überschrittenem Zielblutdruck für die Therapieeskalation zwingend eine neue Substanzklasse verwendet werden.</p> <p>Wenn eine Anpassung der antihypertensiven Therapie erforderlich war, erfolgten jeweils monatliche Visiten bis zum (Wieder-) Erreichen des Zielblutdrucks.</p> <p>Für den Beginn einer Therapie wurde eine Kombination aus einem Diuretikum und entweder einem Betablocker oder ACE-Hemmer empfohlen.</p> | <p>Zielblutdruckwert von SBD < 140 mmHg Eine Eskalation war erforderlich, wenn der SBD 1-malig \geq 160 mmHg oder bei 2 aufeinanderfolgenden Visiten \geq 140 mmHg betrug.</p> <p>Zusätzlich war eine Therapie-Reduktion möglich, wenn 1-malig ein SBD < 130 mmHg oder bei 2 aufeinanderfolgenden Visiten ein SBD < 135 mmHg gemessen wurde.</p> <p>Routinevisiten erfolgten abhängig von der randomisierten Blutglukoseintervention unterschiedlich häufig. Für die Gruppe mit gleichzeitig intensivierter Blutglukosesenkung waren bis zum 4. Monat monatliche, danach 2-monatliche Routinevisiten festgelegt. In der Gruppe ohne intensivierte Blutglukosesenkung erfolgten dagegen die Routinevisiten nach dem 1. und 4. Monat und danach 4-monatlich. Da keine der Routinevisiten als „Milepost“-Visiten festgelegt war, war für die Therapieeskalation jeweils sowohl eine Dosissteigerung als auch die Gabe einer zusätzlichen antihypertensiven Substanz möglich.</p> |

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Behandlung von Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 (Fortsetzung)

| Studie | Therapie in allen Behandlungsgruppen | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe |
|--|--|--|---|
| HOT | Blutdrucksenkende Therapie: Beginn mit Fenodipin niedrig dosiert Zugabe eines ACE-Hemmers oder Betablockers niedrig dosiert, falls der Zielwert sonst nicht erreicht wurde In weiterer Folge Dosissteigerung und Zugabe eines Diuretikums Studienvisiten mit Blutdruckmessung und Dosisanpassung zu Studienbeginn (Randomisierung), nach 3 und 6 Monaten, danach 2x pro Jahr bis Studienende | Zielblutdruckwert von DBD: IG1 ≤ 85 mmHg IG2 ≤ 80 mmHg | Zielblutdruckwert von DBD: KG ≤ 90 mmHg |
| <p>AT2: Angiotensin-II-Rezeptor. DBD: diastolischer Blutdruck. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. MAD: mittlerer arterieller Blutdruck. SBD: systolischer Blutdruck.</p> <p>a. Bei normotensiven Teilnehmern in der Gruppe mit moderater Blutdrucksenkung erfolgte zunächst eine Verabreichung von Placebos. Wenn ein Teilnehmer einen SBD von ≥ 160 mmHg oder DBD von ≥ 90 mmHg entwickelte, erfolgte eine Umstellung der Therapie von Placebo auf Nisoldipin bzw. Enalapril entsprechend der sekundären Randomisierung mit dem Ziel, einen DBD von 80-89 mmHg und einen SBD von ≤ 160 mmHg zu erreichen.</p> <p>b. Bei Teilnehmern der Kontrollgruppe erfolgte zunächst eine Verabreichung von Placebos. Die Therapie wurde von Placebo auf Valsartan umgestellt, sobald ein Teilnehmer einen SBD von ≥ 140 mmHg oder DBD von ≥ 90 mmHg entwickelte.</p> | | | |

5.2.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Eine Übersicht über die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene gibt Tabelle 8. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird in Abschnitt 5.3.1.1 dargestellt.

Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung

In sämtlichen Studien wurden die Teilnehmer den jeweiligen Interventionen randomisiert zugeordnet. Der Randomisierungsprozess wurde für alle Studien als adäquat beurteilt. Die Verdeckung der Gruppenzuordnung erfolgte ebenfalls in allen Studien adäquat.

Verblindung

Für alle eingeschlossenen Studien galt, dass das Studienpersonal nicht gegenüber den Interventionen verblindet war. Für die ACCORD-Studie und die HOT-Studie war dies auch bei den Studienteilnehmern der Fall. Für die ABCD-Studie und die ABCD-2V-Studie bleibt aufgrund fehlender Angaben unklar, ob die Teilnehmer dieser Studien wussten, welcher Blutdruckzielwert-Gruppe sie zugeordnet waren. Es besteht somit für alle Studien ein mögliches Verzerrungspotenzial, jedoch ist eine Verblindung gegenüber den Studienteilnehmern und den Behandlern im vorliegenden Fall praktisch kaum durchführbar. Aus der fehlenden Verblindung alleine ergibt sich hier kein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Bei einer Studie (HOT) ergab sich der Hinweis auf eine mögliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da sich in den Publikationen keine Angaben fanden, dass die Analyse der Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 prospektiv geplant war.

Die Rekrutierung bei der ABCD-2V-Studie wurde nach 5 Jahren vorzeitig beendet. Dies erfolgte jedoch aufgrund einer Unterfinanzierung und die Studie war damit nicht ergebnisgesteuert.

Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

In den Publikationen zum Design und zu den Baselinecharakteristika der ABCD-Studie fanden sich zahlreiche von den entsprechenden Daten abweichende Angaben in den Ergebnispublikationen. Für die Substudie ABCD-HT fanden sich darüber hinaus keine Angaben zur Anzahl der Teilnehmer, die die Studie beendeten.

Ein Aspekt, der in der HOT-Studie das Verzerrungspotenzial beeinflusst, betrifft den Ausschluss von Patienten aus der Auswertung. So wurden in der HOT-Studie 403 Teilnehmer eines Zentrums, Patienten mit und ohne Diabetes mellitus, kurz nach der Randomisierung aufgrund des Verdachtes auf Fehler beim Studieneinschluss und Datenmanagement ausgeschlossen. Es fehlen Angaben, ob sich diese Patienten von jenen, die in der Studie verblieben, unterscheiden. Für die Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus fehlten Angaben zu den Charakteristika der Patienten beim Studieneinschluss.

In einem veröffentlichten Brief zur HOT-Studie äußerten Anlauf et al. [59] den Verdacht, dass das in der HOT-Studie verwendete Blutdruckmessgerät den SBD im Vergleich zur Standardmessmethode nach Riva-Rocci und Korotkoff systematisch unterschätzte. Auch für den DBD wurden Abweichungen beschrieben, wobei sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung des Blutdrucks, gemessen mit der Standardmethode, möglich waren. In ihrer Antwort weisen die Autoren der HOT-Studie diesen Verdacht zurück [60]. Letztendlich bleibt offen, ob die gewählte Methode der Blutdruckmessung adäquat war oder zu einer Über- bzw. Unterschätzung des tatsächlichen Blutdrucks führte.

In der ACCORD-Studie und der ABCD-2V-Studie gab es keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussten.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Zusammenfassend wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studien ABCD-2V und ACCORD als niedrig und für die Studien ABCD und HOT als hoch bewertet.

Für die ABCD-Studie wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt, da sich in den verschiedenen Publikationen zur Studie diskrepante Angaben fanden und der Patientenfluss zum Teil intransparent blieb.

Da unklar blieb, ob es durch die in der HOT-Studie verwendete Methode der Blutdruckmessung zu einer Abweichung der Messwerte vom tatsächlichen Blutdruck kam, wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Zusätzlich gab es keine Angaben zu den Baselinedaten der Teilnehmer mit Diabetes mellitus und es wurden 403 Patienten kurz nach der Randomisierung aus der Studie ausgeschlossen.

Tabelle 8: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2

| Studie | Adäquate Durchführung der Randomisierung / adäquate Verdeckung der Gruppenteilung | Verblindung | | Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-------------------------|---|---------------------|-----------|--|--|---------------------------------------|
| | | Patienten | Behandler | | | |
| ABCD hypertensiv | ja / ja | unklar ^a | nein | ja | nein ^{b,c} | hoch ^{b,c} |
| normotensiv | ja / ja | unklar ^a | nein | ja | nein ^c | hoch ^c |
| ABCD-2V | ja / ja | unklar ^a | nein | ja | ja | niedrig |
| ACCORD | ja / ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| HOT | ja / ja | nein | nein | nein ^d | nein ^{e,f,g} | hoch ^{d,e} |

a. Keine Angaben.

b. Keine Angaben zu den Patienten, die die Studie beendet haben.

c. Zahlreiche differente Angaben zwischen den Publikationen zu den Studienergebnisse [29,32] und den beiden Publikationen zu den Baseline Daten [28,31] (Alter, Ethnie, systolischen Blutdruck zu Studienbeginn, Hypertoniedauer und Diabetesdauer vor Studienbeginn, Anteil der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte).

d. Keine Angaben, dass die Analyse der Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 prospektiv geplant war.

e. Genaue Angaben zum Patientenfluss nur für die Gesamtgruppen (Personen mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2). Keine Angaben zu den Basischarakteristika der Subgruppe der Teilnehmer mit Diabetes mellitus.

f. Alle Patienten eines Studienzentrums (n = 403, einschließlich nichtdiabetischer Patienten) wurden nach Randomisierung aus der Studie ausgeschlossen, weil der Verdacht auf Fehler bei Studieneinschluss und im Datenmanagement bestand. Es gibt keine Angaben, ob sich diese Patienten von den in der Studie verbliebenen unterschieden.

5.2.2 Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1

Nur aus der Studie von Lewis et al. liegen Informationen zu Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 vor.

5.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In die Studie von Lewis et al. wurden nur Personen eingeschlossen, die bereits an einer vorangegangenen Studie, der Study of ACE Inhibition in Diabetic Nephropathy [61] teilgenommen hatten.

Studiendesign

Die Studie von Lewis et al. war eine randomisiert-kontrollierte Interventionsstudie mit einem Parallelgruppenvergleich. Die Randomisierung erfolgte nach einer Stratifizierung auf Basis der Gruppenzuteilung in der vorangegangenen Studie [61], um einen möglichen Einfluss der ursprünglichen Intervention (Captopril bzw. Placebo) auszuschließen. Zur Verblindung lagen keine Angaben vor, jedoch ist eine Verblindung der Studienteilnehmer und des behandelnden Studienpersonals unwahrscheinlich.

Population / Setting

Die multizentrische Untersuchung wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren in den USA und Kanada durchgeführt. Insgesamt waren 129 Patienten in 17 Klinikambulanzen in die Studie eingeschlossen.

Basischarakteristika der untersuchten Populationen

Die 129 Teilnehmer waren im Durchschnitt 37 Jahre alt, zu 54 % bzw. 52 % weiblich und in beiden Vergleichsgruppen fast ausschließlich Kaukasier (97 % vs. 92 %). Der systolische Blutdruck war zu Studienbeginn in beiden Gruppen 132 mmHg. Der diastolische Blutdruck betrug 78 mmHg in der Interventionsgruppe bzw. 80 mmHg in der Kontrollgruppe. Der mittlere arterielle Druck betrug in der Interventionsgruppe 95 mmHg und in der Kontrollgruppe 97 mmHg. Im Durchschnitt waren die Patienten seit 26 bis 27 Jahren an Diabetes erkrankt. Zur Dauer einer eventuell bestehenden arteriellen Hypertonie und zum Anteil der Patienten, die medikamentös antihypertensiv vorbehandelt waren oder ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten hatten, waren in dieser Studie keine Angaben vorhanden.

Ein- / Ausschlusskriterien

In diese Studie wurden nur Personen eingeschlossen, die bereits an der vorangehenden Study of ACE Inhibition in Diabetic Nephropathy [61] teilgenommen hatten. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Vorgängerstudie waren somit auch für die vorliegende Studie relevant. Die ursprünglich teilnehmenden Personen mussten zwischen 18 und 40 Jahren alt sein, ein Diabetes mellitus Typ 1 musste vor dem 30. Lebensjahr festgestellt worden sein und mindestens 7 Jahre vorgelegen haben. Die Eiweißausscheidung im Harn musste ≥ 500 mg/24 Stunden betragen haben. Als Einschlusskriterium für die ursprüngliche Studie war ein

Serumkreatinin $\leq 2,5$ mg/dl festgelegt und für die vorliegende Studie wurde dieses Kriterium auf einen Wert von < 4 mg/dl erhöht. Ein weiteres relevantes Einschlusskriterium war das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie.

Von der Teilnahme ausgeschlossen wurden jene Patienten, die in der Vorgeschichte einen akuten Herzinfarkt erlitten hatten bzw. eine bekannte koronare Herzerkrankung aufwiesen. Auch ein instabiler Diabetes, definiert als mindestens 2 Hospitalisationen wegen einer Ketoazidose in den vorangegangenen 3 Monaten, war als Ausschlussgrund festgelegt.

Interventionen

In der Studie von Lewis et al. bestand für die Interventionsgruppe die Absicht, einen niedrigeren Blutdruck zu erreichen als in der Kontrollgruppe. Dabei war das Blutdruckziel über den mittleren arteriellen Druck definiert und betrug in der Interventionsgruppe ≤ 92 mmHg und in der Kontrollgruppe ≥ 100 mmHg aber ≤ 107 mmHg (siehe Tabelle 12). Die blutdrucksenkende Therapie wurde mit niedrig dosiertem Ramipril (ACE-Hemmer) begonnen. Die Therapieeskalation erfolgte erst durch Dosissteigerung und dann durch Zugabe weiterer blutdrucksenkender Substanzen, wobei Kalziumantagonisten nur erlaubt waren, wenn der Zielblutdruckwert mit anderen Substanzen nicht erreicht werden konnte. Eine Reduktion der blutdrucksenkenden Therapie erfolgte in beiden Gruppen bei Patienten mit hypotensiven Symptomen oder wenn bei Patienten mit intensivierter Therapie der systolische Blutdruck auf Werte unter 90 mmHg oder der diastolische Blutdruck unter 65 mmHg sank bzw. bei Personen aus der Kontrollgruppe der mittlere arterielle Druck unter 100 mmHg abfiel. Studienvisiten erfolgten zu Studienbeginn alle 2 Wochen, bis der Zielblutdruck erreicht wurde, danach nach 1, 2 und 3 Monaten und weiterhin alle 3 Monate. Zusätzliche Studienvisiten zur Blutdruckeinstellung oder medizinischen Versorgung erfolgten sofern notwendig.

Endpunkte

In dieser Studie waren Ergebnisse nur zu Surrogatendpunkten berichtet, und diese umfassten Angaben zu den Vorstufen einer terminalen Niereninsuffizienz. Keine Angaben lagen zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

Tabelle 9: Bewertete Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 – Übersicht

| Studie | Studiendesign | Studiendauer | Zahl der randomisierten Patienten | Ort der Durchführung | Sponsor | Relevante Zielkriterien ^a |
|--------|---|----------------------|-----------------------------------|----------------------|---|--|
| Lewis | RCT, offen, parallel, multizentrisch (17) | 2 Jahre ^b | IG: 63 KG: 66 | USA, Kanada | Hoechst-Roussel Pharmaceuticals International | Primär: GFR Sekundär: Kombinierter Endpunkt aus terminaler Niereninsuffizienz und Tod Änderung der Serumkreatininkonzentration |

GFR: glomeruläre Filtrationsrate. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. SBD: systolischer Blutdruck.

- a. Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkte.
- b. Alle Studienteilnehmer wurden über mindestens 2 Jahre beobachtet.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation mit Diabetes mellitus Typ 1

| Studie | N | Alter in Jahren (SD) | Geschlecht weiblich | Blutdruck am Studienbeginn (mmHg) | | Ethnie | Medikamentös antihypertensiv vorbehandelt | Dauer der HT in Jahren (SD) | Diabetesdauer in Jahren (SD) | Vorangegangenes kardiovask. Ereignis |
|--------------|-----|----------------------|---------------------|-----------------------------------|----------------------|-------------------|---|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| | | | | SBD (SD) | DBD (SD) | | | | | |
| Lewis | 129 | | | | | | | | | |
| IG | 63 | 37 (7) | 54 % ^a | 132 (16) ^b | 78 (12) ^b | 97 % Kaukasier | k. A. | k. A. | 26 (5) ^c | k. A. |
| KG | 66 | 37 (8) | 52 % ^a | 132 (22) | 80 (11) | 92 % Kaukasier | k. A. | k. A. | 27 (7) | k. A. |

DBD:diastolischer Blutdruck. HT: arterielle Hypertonie. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. KHK: koronare Herzerkrankung. k. A.: keine Angaben. SBD: systolischer Blutdruck.

Alle Angaben sind Mittelwerte (Standardabweichung) und beziehen sich auf die randomisierten Patienten der Studie bzw. der berichtsrelevanten Gruppe sofern nicht anders angegeben.

a. Eigene Berechnung
b. Angaben nur zu jenen 62 Patienten, die bis Juli 1994 eingeschlossen wurden.
c. Weitere Angaben zu jenen 62 Patienten, die bis Juli 1994 eingeschlossen wurden. IG: 27 (5).

Tabelle 11: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|---|---|--|
| Lewis^a | Alter 18-40 Jahre DM Typ 1 (für mindestens 7 Jahre; Beginn vor dem 30. LJ) Proteinausscheidung im Harn \geq 500 mg/24 Stunden Vorhandensein einer diabetischen Retinopathie Serumkreatinin $<$ 4mg/dl | Akuter Herzinfarkt Bekannte koronare Herzerkrankung Angina pectoris mit Notwendigkeit einer Schmerzbehandlung Instabiler Diabetes ($>$ 1 Hospitalisation wegen Ketoazidose in den vorangegangenen 3 Monaten) Leukozyten $<$ 2500/ μ L oder Neutrophile $<$ 2000/ μ L Serumkalium \geq 6 mEq/L |
| DBD: diastolischer Blutdruck. DM: Diabetes mellitus. SBD: systolischer Blutdruck. | | |
| a. In diese Studie wurden nur Personen eingeschlossen, die bereits an der vorangegangenen Study of ACE Inhibition in Diabetic Nephropathy [61] teilgenommen hatten. | | |

Tabelle 12: Charakterisierung der Behandlung von Personen mit Diabetes mellitus Typ 1

| Studie | Therapie in allen Behandlungsgruppen | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe |
|---|--|---|---|
| Lewis | <p>Blutdrucksenkende Therapie:</p> <p>Beginn mit niedrig dosiertem Ramipril. Die Therapieeskalation erfolgte erst durch Dosissteigerung und dann durch Zugabe weiterer blutdrucksenkender Substanzen außer andere ACE-Hemmer (Kalziumantagonisten nur wenn Zielblutdruckwert mit anderen Substanzen nicht erreicht werden konnte).</p> <p>Studienvisiten zu Studienbeginn alle 2 Wochen bis Zielblutdruck erreicht wurde, danach nach 1, 2 und 3 Monaten und danach alle 3 Monate</p> <p>Wenn notwendig, zusätzliche Studienvisiten zur Blutdruckeinstellung oder medizinischen Versorgung</p> | <p>Zielblutdruckwert von $MAD^a \leq 92$ mmHg</p> <p>Eine Reduktion der Blutdrucksenkenden Therapie erfolgte bei Patienten mit hypotensiven Symptomen oder wenn der SBD unter 90 mmHg, der DBD unter 65 mmHg sank.</p> | <p>Zielblutdruckwert von $MAD^a \geq 100$ mmHg und ≤ 107 mmHg</p> <p>Eine Reduktion der Blutdrucksenkenden Therapie erfolgte bei Patienten mit hypotensiven Symptomen und bei Abfall des MAD unter 100 mmHg.</p> |
| <p>DBD: diastolischer Blutdruck. MAD: mittlerer arterieller Blutdruck. SBD: systolischer Blutdruck.</p> <p>a. $MAD = DBD + ([SBD - DBD] / 3)$.</p> | | | |

5.2.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurde die relevante Studie anhand standardisierter Dokumentations- und Extraktionsbögen bewertet. Eine Übersicht über die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene gibt Tabelle 13.

Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung

Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt. Für die Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen keine Angaben vor.

Verblindung

Für die Verblindung von Patienten und Behandlern liegen keine Informationen vor. Allerdings erscheint es unwahrscheinlich, dass die Teilnehmer und Behandler nicht wussten, welcher Gruppe die Teilnehmer zugeordnet waren. Eine Verblindung gegenüber den Studienteilnehmern und den Behandlern ist im vorliegenden Fall praktisch kaum durchführbar. Aus der fehlenden Verblindung alleine ergibt sich jedoch hier kein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es fanden sich keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Da keine Zuordnung von Studienabbrechern zu den jeweiligen Behandlungsgruppen möglich war, wurde die Darstellung des Patientenflusses als intransparent gewertet.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Für die Studie von Lewis et al. wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingeschätzt, da die Verdeckung der Gruppenzuordnung bei offenem Studiendesign unklar blieb und keine Zuordnung der Studienabbrecher zu den Behandlungsgruppen möglich war.

Tabelle 13: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1

| Studie | Adäquate Durchführung der Randomisierung / adäquate Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|--|---|---------------------|---------------------|--|--|---------------------------------------|
| | | Patienten | Behandler | | | |
| Lewis | ja / unklar ^a | unklar ^a | unklar ^a | ja | nein ^b | hoch ^{b,c} |
| <p>a. Keine Angaben.</p> <p>b. Patientenfluss intransparent, da die Studienabbrecher nicht getrennt für die Vergleichsgruppen genannt wurden.</p> <p>c. Unklare Verdeckung der Gruppenzuordnung bei offenem Studiendesign.</p> | | | | | | |

5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

5.3.1 Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse zu den berichtsrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien dargestellt. Zunächst erfolgt die Einschätzung des endpunkt-spezifischen Verzerrungspotenzials. Anschließend werden die Ergebnisse entsprechend der in Abschnitt 4.1.3 vorgegebenen Reihenfolge beschrieben. Tabelle 14 gibt einen Überblick darüber, zu welchen berichtsrelevanten Endpunkten Ergebnisse in den einzelnen eingeschlossenen RCTs angegeben wurden.

Ein kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt war im vorliegenden Bericht nicht präspezifiziert. Einige Studien berichteten jedoch einen solchen kombinierten Endpunkt. Da hierbei entweder jeweils mehrere berichtsrelevante Endpunkte zusammengefasst wurden oder zumindest davon auszugehen war, werden die entsprechenden Ergebnisse ergänzend im Bericht dargestellt (siehe Abschnitt 5.3.1.2.6).

Kombinierte Endpunkte sind ein Kompromiss, um auch bei begrenzter Teilnehmerzahl und / oder Studienlaufzeit eine ausreichende Güte (Power) für den Nachweis statistisch signifikanter Gruppenunterschiede zu erreichen. Allerdings können kombinierte Endpunkte bei unkritischer Übernahme zu Fehleinschätzungen führen [62-65]. Die Einschätzung der Validität des kombinierten Endpunkts erfolgt in Abschnitt 5.3.1.2.6.

Tabelle 14: Berichtsrelevante Endpunkte für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2

| Studie | Patientenrelevante Endpunkte | | | | | | | | | | | | Surrogatendpunkte | | | |
|-------------------------|------------------------------|----------------------------|-------------|---------------|--------------|---------------|------------------|---------------|--|------------------------------|------------|------------|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|---|
| | Gesamtmortalität | Kardiovaskuläre Mortalität | Herzinfarkt | | Schlaganfall | | Herzinsuffizienz | | Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt | Terminale Niereninsuffizienz | Amputation | Erblindung | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Alle unerwünschten Ereignisse | Vorstufen der Erblindung | Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz |
| | | | tödlich | nicht tödlich | tödlich | nicht tödlich | tödlich | nicht tödlich | | | | | | | | |
| ABCD hypertensiv | ● | - | ○ | - | ○ | - | ○ | - | - | - | - | - | - | - | ● | ● |
| normotensiv | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | - | - | - | - | - | - | ● | ● |
| ABCD-2V | ● | - | - | - | - | - | - | - | ● | - | - | - | - | - | ● | ● |
| ACCORD | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | - | - | - | ● | ● | ● |
| HOT | ● | ● | ● | | ● | | - | - | ● | - | - | - | - | - | - | - |

●: berichtet. ○: nur statistische Testergebnisse berichtet („signifikant“ bzw. „nicht signifikant“).
-: nicht berichtet

5.3.1.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Eine Übersicht über die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene geben Tabelle 15 bis Tabelle 25.

5.3.1.1.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Gesamtmortalität

Angaben zur Gesamtmortalität standen für alle Studien zur Verfügung.

Für die Untersuchungen ABCD und ABCD-2V blieb es aufgrund fehlender Angaben unklar, ob die Endpunkterhebung verblindet erfolgte. Für die Studien ACCORD und HOT erfolgte zwar die Überprüfung, ob ein erhobener Endpunkt der Definition in der Studie entsprach, durch ein gegenüber der Intervention verblindetes Studienpersonal, für die Endpunkterhebung selbst bleibt dies aber unklar. Bei einem Endpunkt wie der Gesamtmortalität wird bei einer fehlenden Verblindung der Endpunkterhebung hier aber kein Verzerrungspotenzial angenommen. Die Zahl der Studienabbrecher und die jeweiligen Abbruchgründe wurden für die Substudie ABCD-HT und die HOT-Studie nicht genannt. Für die Substudie ABCD-NT und für die ACCORD-Studie waren die Studienabbrecher genannt, nicht aber die Abbruchgründe. Einzig in der ABCD-2V-Studie fanden sich Informationen über die Zahl der Abbrecher und die Gründe hierfür.

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips konnte für die ABCD-2V-Studie und die ACCORD-Studie angenommen werden. Wahrscheinlich gilt dies auch für die Analyse der normotensiven Kohorte der ABCD-Studie und der HOT-Studie. Für diese beiden Studien lagen zwar keine Angaben darüber vor, ob eine ITT-Analyse erfolgte oder nicht. Die Anzahl der in den Analysen berücksichtigten Teilnehmer in den jeweiligen Gruppen stimmte jedoch mit der Anzahl der in diese Gruppen randomisierten Patienten überein. Dabei blieb allerdings unklar, mit welcher Strategie fehlende Daten ggf. ersetzt wurden. Für die ABCD-2V-Studie konnte zwar nicht beurteilt werden, ob jene 4 Patienten der Interventionsgruppe bzw. 5 Patienten der Kontrollgruppe, die als „Lost to Follow-up“ bzw. „Voluntary withdrawal“ bezeichnet wurden, in die Ergebnisanalysen eingeschlossen waren. Da es sich aber nur um wenige Patienten handelte, wurde eine bedeutsame Abweichung vom Ergebnis einer ITT-Analyse als unwahrscheinlich eingeschätzt.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung fanden sich in keiner der Studien.

Zusammenfassend wurde für die ABCD-2V-Studie und die ACCORD-Studie das Verzerrungspotenzial für die Gesamtmortalität als niedrig beurteilt. Da für die Studien ABCD und HOT das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial bereits hoch war, galt dies auch für den vorliegenden Endpunkt Gesamtmortalität.

5.3.1.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials zu den tödlichen bzw. nicht tödlichen kardiovaskulären Endpunkten Herzinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz

Angaben zu den Endpunkten Herzinfarkt und Schlaganfall fanden sich in der ABCD-Studie, der ACCORD- und der HOT-Studie. Für den Endpunkt Herzinsuffizienz gab es nur in der ABCD-Studie und ACCORD-Studie Angaben.

Für alle Studien erfolgte zwar die Überprüfung, ob ein erhobener Endpunkt der Definition in der Studie entsprach, durch gegenüber der Intervention verblindetes Studienpersonal, für die Endpunkterhebung selbst blieb dies aber unklar.

Die Zahl der Studienabbrecher und die jeweiligen Abbruchgründe wurden für die Substudie ABCD-HT und die HOT-Studie nicht genannt. Für die Substudie ABCD-NT und für die ACCORD-Studie waren die Studienabbrecher genannt, nicht aber die Abbruchgründe.

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips konnte nur für die ACCORD-Studie angenommen werden. Wahrscheinlich gilt dies auch für die Analyse der normotensiven Kohorte der ABCD-Studie und der HOT-Studie. In diesen beiden Studien lagen zwar keine Angaben darüber vor, ob eine ITT-Analyse erfolgte oder nicht, allerdings stimmte die Anzahl der in den Analysen berücksichtigten Teilnehmer in den jeweiligen Gruppen mit der Anzahl der in diese Gruppen randomisierten Patienten überein. Es fanden sich jedoch keine Angaben darüber, wie mit möglicherweise fehlenden Daten umgegangen wurde. Unklar blieb die Ergebnisanalyse der Substudie ABCD-HT, da weder für die Analyseart noch für die Zahl der analysierten Patienten Informationen vorlagen.

In keiner der Untersuchungen lagen Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Zusammenfassend erfolgte die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte für die ACCORD-Studie als niedrig. Da für die ABCD-Studie und die HOT-Studie das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial bereits hoch war und für die Substudie ABCD-HT zusätzlich unklare Angaben zur ITT-Auswertung vorlagen, galt dies auch auf Endpunktebene.

5.3.1.1.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache

Angaben zum Endpunkt Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache fanden sich in der Substudie ABCD-NT, der ACCORD- und der HOT-Studie.

Für alle Studien blieb aufgrund fehlender Angaben unklar, ob tatsächlich die Endpunkterhebung oder nur die Evaluierung der Endpunkte verblindet erfolgte.

Für die Substudie ABCD-NT und für die ACCORD-Studie war die Zahl der Studienabbrecher genannt, nicht aber die Abbruchgründe. Die Zahl der Studienabbrecher und die jeweiligen Abbruchgründe wurden nicht genannt für die HOT-Studie.

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips konnte nur für die ACCORD-Studie angenommen werden. Wahrscheinlich gilt dies auch für die Analyse der normotensiven Kohorte der ABCD-Studie und der HOT-Studie. Für diese lagen zwar keine Angaben darüber vor, ob eine ITT-Analyse erfolgte oder nicht, allerdings stimmte die Anzahl der in den Analysen berücksichtigten Teilnehmer in den jeweiligen Gruppen mit der Anzahl der in diese Gruppen randomisierten Patienten überein. Zum Umgang mit möglichen fehlenden Daten fanden sich keine Angaben.

In keiner der Untersuchungen lagen Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Zusammenfassend erfolgte die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die ACCORD-Studie als niedrig. Da für die ABCD-Studie und die HOT-Studie das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial bereits hoch war, galt dies auch für den vorliegenden Endpunkt.

5.3.1.1.4 Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum kombinierten kardiovaskulären Endpunkt

Angaben zu einem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt wurden in der ABCD-2V-Studie, der ACCORD- und der HOT-Studie gemacht.

Für alle Studien blieb aufgrund fehlender Angaben unklar, ob tatsächlich die Endpunkterhebung oder nur die Evaluierung der Endpunkte verblindet erfolgte.

Während für die ABCD-2V-Studie sowohl die Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, als auch die Gründe dafür genannt waren, wurde für die ACCORD-Studie die Zahl der Studienabbrecher genannt, nicht aber die Abbruchgründe. Die Zahl der Studienabbrecher und die jeweiligen Abbruchgründe wurden für die HOT-Studie nicht genannt.

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips konnte für die ABCD-2V-Studie und die ACCORD-Studie angenommen werden. Für die ABCD-2V-Studie konnte zwar nicht beurteilt werden, ob jene 4 Patienten der Interventionsgruppe bzw. 5 Patienten der Kontrollgruppe, die als „Lost to Follow-up“ bzw. „Voluntary withdrawal“ bezeichnet wurden, in die Ergebnisanalysen eingeschlossen waren. Eine wesentliche Verzerrung des Ergebnisses wurde aber aufgrund der geringen Anzahl betroffener Patienten nicht angenommen. Keine Angaben darüber, ob eine ITT-Analyse erfolgte oder nicht, gab es für die HOT-Studie. Allerdings stimmte die Anzahl der in den Analysen berücksichtigten Teilnehmer in den jeweiligen Gruppen mit der Anzahl der in diese Gruppen randomisierten Patienten überein. Dabei bleibt unklar, mit welcher Strategie fehlende Daten ggf. ersetzt wurden.

In keiner der Untersuchungen lagen Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor.

Zusammenfassend erfolgte die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die ABCD-2V-Studie und die ACCORD-Studie als niedrig. Für die HOT-Studie war das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial bereits hoch.

5.3.1.1.5 Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt terminale Niereninsuffizienz

Dieser Endpunkt wurde nur in der ACCORD-Studie berichtet.

Angaben zur Verblindung der Endpunkterhebung fehlten. Die Zahl der Studienabbrecher war in der ACCORD-Studie zwar genannt, nicht aber die Abbruchgründe. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips konnte angenommen werden. Keine Hinweise lagen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Zusammenfassend erfolgte die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die ACCORD-Studie als niedrig für die terminale Niereninsuffizienz.

5.3.1.1.6 Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt alle unerwünschten Ereignisse

Nur in der ACCORD-Studie wurden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen berichtet.

Angaben zur Verblindung der Endpunkterhebung fehlten. Die Zahl der Studienabbrecher war in der ACCORD-Studie zwar genannt, nicht aber die Abbruchgründe. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips konnte angenommen werden. Es lagen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Hinsichtlich der ergebnisgesteuerten Berichterstattung konnten für die schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen ebenfalls keine Hinweise gefunden werden. Für die weiteren unerwünschten Ereignisse wurde jedoch, mit Ausnahme der Angaben zur Serumkaliumkonzentration, welche vorab als Endpunkt definiert war, von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen, da üblicherweise nur Häufungen oder Auffälligkeiten berichtet werden.

Zusammenfassend erfolgte für die ACCORD-Studie die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen als niedrig, für weitere unerwünschte Ereignisse, mit Ausnahme der Serumkaliumkonzentration, als hoch.

5.3.1.1.7 Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Vorstufen der Erblindung – Veränderung des Augenhintergrundes und Veränderungen des Visus

Veränderung des Augenhintergrundes

Angaben zu den Vorstufen der Erblindung im Sinne einer Veränderung des Augenhintergrundes wurden in der ABCD-Studie, der ABCD-2V und der ACCORD-Studie gemacht.

Für die ABCD-Studie war die Endpunkterhebung verblindet. Aufgrund fehlender Angaben blieb dies für die ABCD-2V-Studie unklar. Für die ACCORD-Studie lagen aus einer Substudie (ACCORD-EYE) Angaben zum kombinierten Endpunkt Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie und / oder zur Notwendigkeit für eine Fotokoagulation oder Vitrektomie vor. Während die Begutachtung und Befundung der Fundusfotografien verblindet erfolgte, war unklar, wer die Indikation für eine Fotokoagulation oder Vitrektomie stellte und ob dies verblindet erfolgte. Ebenfalls blieb unklar, bei wie vielen Patienten eine Fotokoagulation oder Vitrektomie notwendig war.

Die Zahl der Studienabbrecher und die jeweiligen Abbruchgründe wurden für die Substudie ABCD-HT nicht genannt. Für die Substudie ABCD-NT waren die Studienabbrecher genannt, nicht aber die Abbruchgründe. Genannt wurden die Zahl der Studienabbrecher und die Abbruchgründe in der ABCD-2V-Studie. Für die Substudie ACCORD-EYE blieben die Zahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, sowie die Abbruchgründe unklar.

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips konnte für die ABCD-2V-Studie angenommen werden. Unklar blieb für die ABCD-Studie, ob alle randomisierten Teilnehmer auch in die Ergebnisanalysen eingeschlossen wurden. Für die ABCD-2V-Studie konnte nicht beurteilt werden, ob jene 4 Patienten der Interventionsgruppe bzw. 5 Patienten der Kontrollgruppe, die als „Lost to Follow-up“ bzw. „Voluntary withdrawal“ bezeichnet wurden, in die Ergebnisanalysen eingeschlossen waren. Eine wesentliche Verzerrung des Ergebnisses wurde aber aufgrund der geringen Anzahl betroffener Patienten nicht angenommen. Da in der Substudie ACCORD-EYE in die Analyse zur Verschlechterung der diabetischen Retinopathie rund 20 % der ursprünglich in die Studie eingeschlossenen Teilnehmer nicht eingingen, konnte keine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips angenommen werden.

In keiner der Untersuchungen lagen Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Zusammenfassend erfolgte die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die Vorstufen der Erblindung (Veränderung des Augenhintergrundes) für alle Studien als hoch. Da für die ABCD-Studie das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial bereits hoch war, galt dies auch für den vorliegenden Endpunkt. Für die ABCD-Studie wäre aber auch unabhängig davon das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch einzuschätzen, da Angaben zur Art der Analyse und Anzahl der in die Analysen eingeschlossenen Studienteilnehmer fehlten. Für

die ABCD-2V-Studie und die ACCORD-Studie erfolgte diese Einschätzung aufgrund der unklaren Verblindung der Endpunkterhebung und für die ACCORD-Studie zusätzlich, da die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat war bzw. unklar blieb.

Veränderung des Visus

Für die ACCORD-Studie lagen aus einer Substudie (ACCORD-EYE) auch Angaben zu dem Endpunkt moderater Visusverlust vor. Ob die Erhebung des Visusverlusts verblindet erfolgte blieb unklar.

Auch blieben die Zahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, sowie die Abbruchgründe unklar.

Im Gegensatz zur Analyse der Verschlechterung der diabetischen Retinopathie war für den Endpunkt moderater Visusverlust zwar eine ausreichende Anzahl von Patienten in der Auswertung berücksichtigt. Dennoch wurde die Umsetzung des ITT-Prinzips als unklar bewertet, da unter anderem unklar war, welche Ersetzungsstrategie für Teilnehmer, die nicht bis zum Ende in der Studie verblieben, zur Anwendung kam.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor.

Zusammenfassend erfolgte die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die Vorstufen der Erblindung (Veränderung des Visus) vor allem aufgrund der unklaren Verblindung der Endpunkterhebung und einer unklaren Umsetzung des ITT-Prinzips als hoch.

5.3.1.1.8 Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz – Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins

Angaben zu den Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz wurden in der ABCD-Studie, der ABCD-2V und der ACCORD-Studie gemacht.

Für alle Studien war unklar, ob die Endpunkterhebung verblindet erfolgte. Aufgrund der laborchemischen Bestimmungsmethode hat dies jedoch wenig Relevanz für das Verzerrungspotenzial.

Die Zahl der Studienabbrecher und die jeweiligen Abbruchgründe wurden für die Substudie ABCD-HT nicht genannt. Für die Substudie ABCD-NT und für die ACCORD-Studie waren die Studienabbrecher genannt, nicht aber die Abbruchgründe. Genannt wurden die Zahl der Studienabbrecher und die Abbruchgründe in der ABCD-2V-Studie.

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips konnte für die ABCD-2V-Studie und die ACCORD-Studie angenommen werden. Unklar blieb für die ABCD-Studie, ob alle

randomisierten Teilnehmer auch in die Ergebnisanalysen eingeschlossen wurden. Für die ABCD-2V-Studie konnte eine wesentliche Verzerrung ausgeschlossen werden.

In keiner der Untersuchungen lagen Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Zusammenfassend erfolgte die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz (Änderung der glomerulären Filtrationsrate [GFR] oder des Serumkreatinins) für die ACCORD-Studie und die ABCD-2V-Studie als niedrig. Da für die ABCD-Studie das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial bereits hoch war, galt dies auch für den vorliegenden Endpunkt. Für die ABCD-Studie wäre aber auch unabhängig davon das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch einzuschätzen, da Angaben zur Art der Analyse und Anzahl der in die Analysen eingeschlossenen Studienteilnehmer fehlten.

Tabelle 15: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Gesamtmortalität

| Studie | Verblindung der Endpunkterhebung ^a | Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen | Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt |
|--------------------|---|--|-------------------------------------|--|--|--|
| ABCD | | | | | | |
| hypertensiv | unklar ^b | nein / nein | unklar ^d | ja | ja | hoch ^f |
| normotensiv | unklar ^b | ja / nein ^c | unklar ^e | ja | ja | hoch ^f |
| ABCD-2V | unklar ^b | ja / ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ACCORD | unklar ^g | ja / nein ^h | ja | ja | ja | niedrig |
| HOT | unklar ^g | nein / nein | unklar ^e | ja | ja | hoch ^f |

ITT: Intention-to-Treat.

- a. Die fehlende Verblindung für diesen Endpunkt wird hier als unerheblich betrachtet.
- b. Keine Angaben.
- c. Es wurden keine Abbruchgründe angegeben. Bekannt sind lediglich die Todesfälle zum Zeitpunkt 5 Jahre.
- d. Keine Angaben zur Analyseart und zur Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analysen eingeschlossen wurden.
- e. Es gibt keine Angaben, ob eine ITT-Auswertung erfolgte, allerdings stimmt die Anzahl der analysierten Teilnehmer in den jeweiligen Gruppen mit der Anzahl der in diese Gruppen randomisierten Teilnehmer überein. Das Vorliegen einer ITT-Analyse erscheint daher wahrscheinlich.
- f. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.
- g. Unklar ob tatsächlich die Erhebung der Endpunkte oder nur die Evaluierung der Endpunkte verblindet erfolgte.
- h. Berichtet werden die Anzahl der Patienten „Lost to Follow-up“ und die Anzahl der Patienten die die Intervention abbrachen, jedoch nicht die Gründe hierfür.

Tabelle 16: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Myokardinfarkt (tödlich bzw. nicht tödlich)

| Studie | Verblindung der Endpunkterhebung | Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen | Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt |
|--------------------|----------------------------------|--|-------------------------------------|--|--|--|
| ABCD | | | | | | |
| hypertensiv | unklar ^a | nein / nein | unklar ^c | ja | ja | hoch ^e |
| normotensiv | unklar ^a | ja / nein ^b | unklar ^d | ja | ja | hoch ^e |
| ACCORD | unklar ^a | ja / nein ^f | ja | ja | ja | niedrig |
| HOT | unklar ^a | nein / nein | unklar ^g | ja | ja | hoch ^e |

ITT: Intention-to-Treat.

- a. Unklar ob tatsächlich die Erhebung der Endpunkte oder nur die Evaluierung der Endpunkte verblindet erfolgte.
- b. Es wurden keine Abbruchgründe angegeben. Bekannt sind lediglich die Todesfälle zum Zeitpunkt 5 Jahre.
- c. Keine Angaben zur Analyseart und zur Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analysen eingeschlossen wurden.
- d. Es gibt keine Angaben, ob eine ITT-Auswertung erfolgte, allerdings stimmt die Anzahl der analysierten Teilnehmer in den jeweiligen Gruppen mit der Anzahl der in diese Gruppen randomisierten Teilnehmer überein. Das Vorliegen einer ITT-Analyse erscheint daher wahrscheinlich
- e. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.
- f. Berichtet werden die Anzahl der Patienten „Lost to Follow-up“ und die Anzahl der Patienten die die Intervention abbrechen, jedoch nicht die Gründe hierfür.
- g. Nur knappe Angaben zum verwendeten statistischen Modell in den Publikationen. Das Vorliegen einer ITT-Analyse erscheint jedoch wahrscheinlich.

Tabelle 17: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Schlaganfall (tödlich bzw. nicht tödlich)

| Studie | Verblindung der Endpunkterhebung | Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen | Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt |
|--------------------|----------------------------------|--|-------------------------------------|--|--|--|
| ABCD | | | | | | |
| hypertensiv | unklar ^a | nein / nein | unklar ^c | ja | ja | hoch ^e |
| normotensiv | unklar ^a | ja / nein ^b | unklar ^d | ja | ja | hoch ^e |
| ACCORD | unklar ^a | ja / nein ^f | ja | ja | ja | niedrig |
| HOT | unklar ^a | nein / nein | unklar ^g | ja | ja | hoch ^e |

ITT: Intention-to-Treat.

- a. Unklar ob tatsächlich die Erhebung der Endpunkte oder nur die Evaluierung der Endpunkte verblindet erfolgte.
- b. Bekannt sind lediglich die Todesfälle zum Zeitpunkt 5 Jahre.
- c. Keine Angaben zur Analyseart und zur Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analysen eingeschlossen wurden.
- d. Es gibt keine Angaben, ob eine ITT-Auswertung erfolgte, allerdings stimmt die Anzahl der analysierten Teilnehmer in den jeweiligen Gruppen mit der Anzahl der in diese Gruppen randomisierten Teilnehmer überein. Das Vorliegen einer ITT-Analyse erscheint daher wahrscheinlich.
- e. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.
- f. Berichtet werden die Anzahl der Patienten „Lost to Follow-up“ und die Anzahl der Patienten die die Intervention abbrachen, jedoch nicht die Gründe hierfür.
- g. Nur knappe Angaben zum verwendeten statistischen Modell in den Publikationen. Das Vorliegen einer ITT-Analyse erscheint jedoch wahrscheinlich.

Tabelle 18: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Herzinsuffizienz

| Studie | Verblindung der Endpunkterhebung | Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen | Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt |
|--------------------|----------------------------------|--|-------------------------------------|--|--|--|
| ABCD | | | | | | |
| hypertensiv | unklar ^a | nein / nein | unklar ^c | ja | ja | hoch ^e |
| normotensiv | unklar ^a | ja / nein ^b | unklar ^d | ja | ja | hoch ^e |
| ACCORD | unklar ^a | ja / nein ^f | ja | ja | ja | niedrig |

ITT: Intention-to-Treat.

- a. Unklar ob tatsächlich die Erhebung der Endpunkte oder nur die Evaluierung der Endpunkte verblindet erfolgte.
- b. Bekannt sind lediglich die Todesfälle zum Zeitpunkt 5 Jahre.
- c. Keine Angaben zur Analyseart und zur Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analysen eingeschlossen wurden.
- d. Es gibt keine Angaben, ob eine ITT-Auswertung erfolgte, allerdings stimmt die Anzahl der analysierten Teilnehmer in den jeweiligen Gruppen mit der Anzahl der in diese Gruppen randomisierten Teilnehmer überein. Das Vorliegen einer ITT-Analyse erscheint daher wahrscheinlich.
- e. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.
- f. Berichtet werden die Anzahl der Patienten „Lost to Follow-up“ und die Anzahl der Patienten die die Intervention abbrachen, jedoch nicht die Gründe hierfür.

Tabelle 19: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache

| Studie | Verblindung der Endpunkterhebung | Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen | Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt |
|-------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------------|--|--|--|
| ABCD hypertensiv | - | - | - | - | - | - |
| normotensiv | unklar ^a | ja / nein ^b | unklar ^c | ja | ja | hoch ^d |
| ACCORD | unklar ^a | ja / nein ^e | ja | ja | ja | niedrig |
| HOT | unklar ^a | nein / nein | unklar ^f | ja | ja | hoch ^d |

-: nicht anwendbar. ITT: Intention-to-Treat.

a. Unklar ob tatsächlich die Erhebung der Endpunkte oder nur die Evaluierung der Endpunkte verblindet erfolgte.

b. Bekannt sind lediglich die Todesfälle zum Zeitpunkt 5 Jahre.

c. Es gibt keine Angaben, ob eine ITT-Auswertung erfolgte, allerdings stimmt die Anzahl der analysierten Teilnehmer in den jeweiligen Gruppen mit der Anzahl der in diese Gruppen randomisierten Teilnehmer überein. Das Vorliegen einer ITT-Analyse erscheint daher wahrscheinlich.

d. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.

e. Berichtet werden die Anzahl der Patienten „Lost to Follow-up“ und die Anzahl der Patienten die die Intervention abbrachen, jedoch nicht die Gründe hierfür.

f. Nur knappe Angaben zum verwendeten statistischen Modell in den Publikationen. Das Vorliegen einer ITT-Analyse erscheint jedoch wahrscheinlich.

Tabelle 20: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Kombiniertes kardiovaskulärer Endpunkt

| Studie | Verblindung der Endpunkterhebung | Studienabbrucher genannt / Abbruchgründe genannt | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen | Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt |
|----------------|----------------------------------|--|-------------------------------------|--|--|--|
| ABCD-2V | unklar ^a | ja / ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ACCORD | unklar ^a | ja / nein ^b | ja | ja | ja | niedrig |
| HOT | unklar ^a | nein / nein | unklar ^c | ja | ja | hoch ^d |

ITT: Intention-to-Treat.

a. Unklar ob tatsächlich die Erhebung der Endpunkte oder nur die Evaluierung der Endpunkte verblindet erfolgte.

b. Berichtet werden die Anzahl der Patienten „Lost to Follow-up“ und die Anzahl der Patienten die die Intervention abbrachen, jedoch nicht die Gründe hierfür.

c. Nur knappe Angaben zum verwendeten statistischen Modell in den Publikationen. Das Vorliegen einer ITT-Analyse erscheint jedoch wahrscheinlich.

d. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.

Tabelle 21: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Terminale Niereninsuffizienz

| Studie | Verblindung der Endpunkterhebung | Studienabbrucher genannt / Abbruchgründe genannt | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen | Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt |
|---------------|----------------------------------|--|-------------------------------------|--|--|--|
| ACCORD | unklar ^a | ja / nein ^b | ja | ja | ja | niedrig |

ITT: Intention-to-Treat.

a. Keine Angaben.

b. Berichtet wird die Anzahl der Patienten „Lost to Follow-up“ und die Anzahl der Patienten die die Intervention abbrachen, jedoch nicht die Gründe hierfür.

Tabelle 22: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Alle unerwünschte Ereignisse

| Studie | Verblindung der Endpunkterhebung | Studienabbrucher genannt / Abbruchgründe genannt | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen | Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt |
|--|----------------------------------|--|-------------------------------------|--|--|--|
| Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen | | | | | | |
| ACCORD | unklar ^a | ja / nein ^b | ja | ja | ja | niedrig |
| Weitere unerwünschte Ereignisse | | | | | | |
| ACCORD | unklar ^a | ja / nein ^b | ja | nein ^c | ja | hoch ^d |
| <p>ITT: Intention-to-Treat.</p> <p>a. keine Angaben.</p> <p>b. Berichtet werden die Anzahl der Patienten „Lost to Follow-up“ und die Anzahl der Patienten die die Intervention abbrachen, jedoch nicht die Gründe hierfür.</p> <p>c. Üblicherweise werden zu unerwünschten Ereignissen nur Häufungen oder Auffälligkeiten berichtet. Lediglich die Serumkaliumkonzentration war als Endpunkt vorab definiert.</p> <p>d. Gilt für alle berichteten unerwünschten Ereignisse mit Ausnahme der Serumkaliumkonzentration, für die ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden kann.</p> | | | | | | |

Tabelle 23: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Vorstufen der Erblindung (Veränderung des Augenhintergrundes)

| Studie | Verblindung der Endpunkterhebung | Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen | Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt |
|-----------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------------|--|--|--|
| ABCD hypertensiv | ja | nein / nein | unklar ^b | ja | ja | hoch ^c |
| normotensiv | ja | ja / nein ^a | unklar ^b | ja | ja | hoch ^c |
| ABCD-2V | unklar ^d | ja / ja | ja | ja | ja | hoch ^d |
| ACCORD^{e,f} | unklar ^g | nein / nein | nein ^h | ja | ja | hoch ^{g,h} |

ITT: Intention-to-Treat.

- Bekannt sind lediglich die Todesfälle zum Zeitpunkt 5 Jahre.
- Keine ausreichenden Angaben zur Analyseart und zur Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analysen eingeschlossen wurden.
- Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.
- Keine Angaben.
- Angaben nur aus der Substudie ACCORD-EYE.
- 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.
- Die Begutachtung und Befundung der Fundusfotografien erfolgte verblindet. Es bleibt aber unklar, wer die Indikation für eine Fotokoagulation oder Vitrektomie stellte und ob dies verblindet erfolgte. Ebenfalls unklar bleibt, bei wievielen Patienten eine Fotokoagulation oder Vitrektomie notwendig war.
- Rund 20 % der ursprünglich in die Studie eingeschlossenen Teilnehmer wurden nicht in den Analysen berücksichtigt.

Tabelle 24: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Vorstufen der Erblindung (Veränderung des Visus)

| Studie | Verblindung der Endpunkterhebung | Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen | Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt |
|--|----------------------------------|--|-------------------------------------|--|--|--|
| ACCORD ^a | unklar ^b | nein / nein | unklar ^c | ja | ja | hoch ^{b,c} |
| ITT: Intention-to-Treat. a. Angaben nur aus der Substudie ACCORD-EYE. b. Keine Angaben. c. Unklar war, welche Ersetzungsstrategie für Teilnehmer, die nicht bis zum Ende in der Studie verblieben, zur Anwendung kam. | | | | | | |

Tabelle 25: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins

| Studie | Verblindung der Endpunkterhebung ^a | Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen | Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt |
|--|---|--|-------------------------------------|--|--|--|
| ABCD | | | | | | |
| hypertensiv | unklar ^b | nein / nein | unklar ^d | ja | ja | hoch ^e |
| normotensiv | unklar ^b | ja / nein ^c | unklar ^d | ja | ja | hoch ^e |
| ABCD-2V | unklar ^b | ja / ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ACCORD | unklar ^b | ja / nein ^f | ja | ja | ja | niedrig |
| ITT: Intention-to-Treat. a. Aufgrund der laborchemischen Bestimmungsmethode hat die Verblindung jedoch keine Relevanz für das Verzerrungspotenzial. b. Keine Angaben. c. Es wurden keine Abbruchgründe angegeben. Bekannt sind lediglich die Todesfälle zum Zeitpunkt 5 Jahre. d. Keine Angaben zur Analyseart und zur Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analysen eingeschlossen wurden. e. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch. f. Berichtet werden die Anzahl der Patienten „Lost to Follow-up“ und die Anzahl der Patienten die die Intervention abbrachen, jedoch nicht die Gründe hierfür. | | | | | | |

5.3.1.2 Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten

Erläuterungen des Vorgehens

Zur Bewertung des Effekts einer Behandlungsstrategie einer langfristigen Blutdrucksenkung auf Blutdruckzielwerte, die niedriger sind als die Standardzielwerte, erfolgte zunächst eine gemeinsame Analyse aller eingeschlossenen Studien unabhängig davon, ob systolische oder diastolische Blutdruckzielwerte vorgegeben waren. Bei vorliegender erhöhter Heterogenität wurde der Einfluss potenzieller Effektmotifikatoren betrachtet. Regelmäßig wurde hierbei der Effektmotifikator Blutdruckzielwertvorgabe systolisch oder Blutdruckzielwertvorgabe diastolisch untersucht, da dieser als einziger für alle Endpunkte überprüfbar war. Solche Analysen wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit direkt bei den Ergebnissen zum jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt dargestellt.

Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurde nur in einem Fall (ACCORD-Studie) ein systolischer Blutdruckzielwert verwendet, d. h. Effektschätzungen eines niedrigeren systolischen Blutdruckzielwerts beruhen allein auf der ACCORD-Studie mit all ihren weiteren studienspezifischen Besonderheiten. In allen übrigen relevanten Studien waren diastolische Blutdruckzielwerte vorgegeben.

Nur in einer kleinen Studie (ABCD-2V) wurden im Kontrollarm beide Standardblutdruckziele angestrebt. Daher konnten Effektaussagen nur im Vergleich zu einer Kontrollintervention erfolgen, in der nur ein Standardblutdruckzielwert angestrebt wurde.

Analysen anderer potenzieller Effektmotifikatoren waren nur für einzelne Endpunkte möglich und werden zusammenfassend in Abschnitt 5.3.1.5 berichtet.

Besonderheiten im Umgang mit der HOT-Studie

In der HOT-Studie wurde sowohl eine Intervention mit einem diastolischen Blutdruckzielwert von ≤ 85 mmHg (IG1) als auch mit einem diastolischen Blutdruckzielwert von ≤ 80 mmHg (IG2) jeweils im Vergleich zu einem DBD-Zielwert von ≤ 90 mmHg (KG) untersucht. Für die primären Analysen wurden die Ergebnisse der IG2 mit einem DBD-Zielwert von ≤ 80 mmHg herangezogen, da dieser näher an den diastolischen Zielwerten in den anderen Studien lag (75 mmHg für alle Patienten in der Substudie ABCD-HT und ABCD-2V-Studie bzw. durchschnittlich 75 mmHg in der Substudie ABCD-NT in Abhängigkeit vom individuellen Ausgangsblutdruck, s. o). Zudem würde eine Verwendung des in der IG1 verwendeten Zielwerts von ≤ 85 mmHg bedeuten, dass hier ein Zielwert untersucht würde, der dem mittleren tatsächlich erreichten diastolischen Blutdruck der Kontrollgruppen der anderen Studien entspricht. Unter der Annahme, dass niedrigere Blutdruckzielwerte (im Bereich wie in den vorliegenden Studien) vorteilhafte Effekte haben, stellte dieses Vorgehen einen antikonservativen Ansatz dar, also einen Ansatz, der eher einen Effekt aufzudecken in der Lage ist. In Sensitivitätsanalysen wurde dieses Vorgehen durch die alternative Berücksichtigung der IG1 anstelle der IG2 bzw. durch das Einbeziehen beider Interventionsgruppen näher untersucht. Wenn die IG1 und IG2 in einer gemeinsamen Gruppe

zusammengefasst wurden, wurde dann als Effektschätzer das relative Risiko als Ersatz für das Hazard Ratio verwendet, da Hazard Ratios für diesen Fall nicht berichtet waren.

Besonderheiten im Umgang mit der ABCD-Studie

In die ABCD-Studie waren sowohl Teilnehmer mit als auch ohne arterielle Hypertonie eingeschlossen. Von den Autoren wurden die hypertensive Kohorte (Substudie ABCD-HT) und die normotensive Kohorte (Substudie ABCD-NT) getrennt analysiert und die Ergebnisse in jeweils eigenen Publikationen berichtet. Daher werden diese beiden Kohorten im Report auch getrennt dargestellt.

5.3.1.2.1 Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität in den einzelnen Studien sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2:
Gesamtmortalität

| Studie | IG Patienten mit Ereignis/Patienten | KG Patienten mit Ereignis/Patienten | IG vs. KG Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert |
|---------|---|---|--|
| ABCD | hypertensiv: 13/237 (5,5 %) | hypertensiv: 25/233 (10,7 %) | hypertensiv: RR ^c : 0,51 [0,27; 0,97]; p = 0,037 |
| | normotensiv: 18/237 (7,6 %) ^a | normotensiv: 20/243 (8,2 %) ^a | normotensiv: RR ^b : 0,92 [0,50; 1,70]; p = 0,8 |
| ABCD-2V | 1/66 (1,5 %) ^c | 0/63 (0,0 %) ^c | RR ^d : 2,87 [0,12; 69,1]; n. s. |
| ACCORD | 150/2362 (6,4 %) ^c | 144/2371 (6,1 %) ^c | HR: 1,07 [0,85; 1,35]; p = 0,55 |
| HOT | IG1 [85 mmHg]: 29/501 (5,8 %) ^c IG2 [80 mmHg]: 17/499 (3,4 %) ^c | 30/501 (6,0 %) ^c | IG1 [85 mmHg] vs. KG: HR ^e : 0,97 [0,58; 1,61]; k. A. IG2 [80 mmHg] vs. KG: HR ^e : 0,56 [0,31; 1,02]; k. A. |

HR: Hazard Ratio. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. KI: Konfidenzintervall.
n. s.: nicht signifikant. OR: Odds Ratio. RR: relatives Risiko.

- Zusätzlich lagen für diese Subgruppe auch Angaben zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Visite vor: IG 16/237 vs. KG 12/243.
- Eigene Berechnung, asymptotisch. In der Publikation wird das Odds Ratio für den entgegengerichteten Vergleich genannt (OR = 1,1 [0,56; 2,12]). Der p-Wert von 0,8 bezieht sich auf diese Angabe.
- Eigene Berechnung, im Fall des Effektmaßes asymptotisch.
- Eigene Berechnung unter Einschluss der verfügbaren Information zu Studienende (Available-Case-Analyse: IG: 1/66, KG: 0/63). Das RR wurde nach Addition von 0,5 Ereignissen zu jeder Zelle der Kontingenztafel ermittelt.
- Eigene Berechnung, asymptotisch, aus Angaben in der Publikation zum entgegengerichteten Vergleich IG vs. IG1 (HR = 1,03 [0,62; 1,71]), KG vs. IG2 (HR = 1,77 [0,98; 3,21]) bzw. IG1 vs. IG2 (HR = 1,72 [0,95; 3,14]). Die Hazard Ratios wurden in der Publikation als relative Risiken bezeichnet.

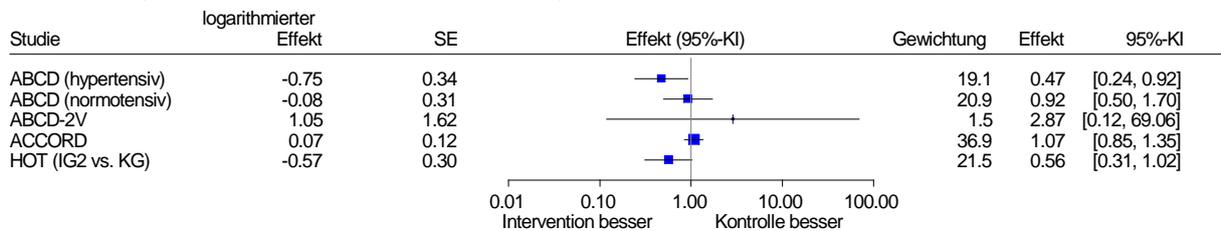
Meta-Analyse

Eine Meta-Analyse der Studienergebnisse (Abbildung 2) ergab eine hohe Heterogenität von $I^2 = 53,5\%$. Ein gemeinsamer Schätzer wird deshalb nicht angegeben. Keine der Einzelstudien zeigte einen statistisch signifikanten Effekt.

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung

Gesamtmortalität

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=8.60$, $df=4$, $p=0.072$, $I^2=53.5\%$

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

Getrennte Analyse nach Blutdruckziel

Studie mit systolischem Blutdruckziel

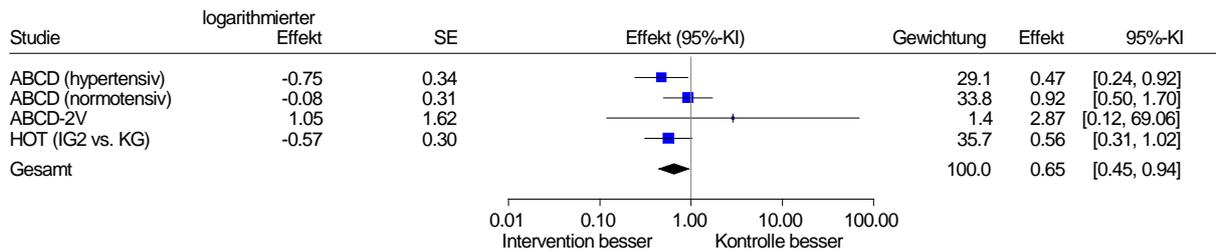
In der ACCORD-Studie war der Anteil der während der Studie verstorbenen Teilnehmer zwischen der IG und KG statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 26).

Studien mit diastolischem Blutdruckziel

In der Substudie ABCD-HT, der Substudie ABCD-NT und der Studie HOT (IG2 vs. KG) wurde durch eine intensivierete DBD-Senkung eine Reduktion der Gesamtmortalität erreicht, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen nur für die Substudie ABCD-HT statistisch signifikant war. In der ABCD-2V-Studie verstarb während der Studiendauer ein einziger Teilnehmer, und zwar in der IG.

Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse einer Meta-Analyse zu diesem Endpunkt. Der gemeinsame Schätzer für den Effekt beträgt 0,65 und ist statistisch signifikant ($p = 0,022$). Dieses Ergebnis beruht auf Studien, die für diesen Endpunkt überwiegend ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen. Zwischen den Einzelstudienergebnissen besteht nur eine geringe (statistische) Heterogenität ($I^2 = 6,4\%$).

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Gesamtmortalität
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=3.20$, $df=3$, $p=0.361$, $I^2=6.4\%$
Gesamteffekt: Z Score=-2.28, $p=0.022$, Tau=0.100

Abbildung 3: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel: Gesamtmortalität (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)

Es ergibt sich einerseits aus einer gemeinsamen Betrachtung aller vorliegenden Daten zu Studien, in denen eine Senkung des Blutdrucks für einen Wert in den unteren normotonen Bereich angestrebt wurde, kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität bei einer hohen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien.

Auch die einzige Studie, in der ein systolischer Blutdruckzielwert (SBD-Zielwert < 120 mmHg gegenüber einem SBD-Zielwert < 140 mmHg) untersucht wurde, ergibt keinen Vorteil.

Andererseits ergibt eine separate Betrachtung der Studien mit Vorgabe eines diastolischen Blutdruckziels einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Intervention. Diese Studien sind jedoch mehrheitlich potenziell hochverzerrt, und daher besteht insgesamt nur ein Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität für das Anstreben eines Blutdruckzielwerts im unteren normotonen Bereich. Dieser niedrigere Zielwert war in den betrachteten Studien nicht einheitlich; die meisten Patienten sollten diastolische Blutdruckwerte von unter 75 bis 80 mmHg erreichen.

5.3.1.2.2 Tödlicher bzw. nicht tödlicher Herzinfarkt

In Tabelle 27 sind die Ergebnisse zum tödlichen bzw. nicht tödlichen Herzinfarkt dargestellt.

Tabelle 27: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Herzinfarkt

| Studie | Gruppe(n) | Myokardinfarkt ^a Patienten mit Ereignissen/Patienten Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert | |
|---|---|--|---|
| | | tödlich | nicht tödlich |
| ABCD | hypertensiv: IG: KG: IG vs. KG: | k. A. k. A. k. A. / n. s. | k. A. k. A. k. A. |
| | normotensiv: IG: KG: IG vs. KG: | 19/237 (8,0 %) 15/243 (6,2 %) RR ^b : 1,30 [0,68; 2,49]; p = 0,43 | |
| ABCD-2V | | k. A. | k. A. |
| ACCORD | IG: KG: IG vs. KG: | 7/2362 (0,3 %) ^d 5/2371 (0,2 %) ^d k. A. / k. A. | 126/2362 ^c (5,3 %) ^d 146/2371 ^c (6,2 %) ^d HR: 0,87 [0,68; 1,10]; p = 0,25 |
| HOT ^e | IG1 [85 mmHg]: IG2 [80 mmHg]: KG: IG1 [85 mmHg] vs. KG: IG2 [80 mmHg] vs. KG: | 16/501 ^c (3,2 %) ^d 15/499 ^c (3,0 %) ^d 18/501 ^c (3,6 %) ^d HR ^f : 0,89 [0,46; 1,75]; k. A. HR ^f : 0,83 [0,42; 1,67]; k. A. | |
| <p>HR: Hazard Ratio. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. KI: Konfidenzintervall. MI: Myokardinfarkt. n. s.: nicht signifikant. RR: relatives Risiko.</p> <p>a. Berichtet wurden in allen Studien alle MI inklusive der „stillen Infarkte“.</p> <p>b. Eigene Berechnung, asymptotisch. In der Publikation wird das Odds Ratio für den entgegengerichteten Vergleich genannt (OR = 0,75 [0,37; 1,52]). Der p-Wert von 0,43 bezieht sich auf diese Angabe.</p> <p>c. Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Ereignisse.</p> <p>d. Eigene Berechnung.</p> <p>e. Zusätzliche Angaben zu MI: Ereignisse ohne „stille Infarkte“: IG1: 8/501 (1,6 %); IG2: 7/499 (1,4 %); KG: 14/501 (2,8 %); KG vs. IG1: RR 1,75 [0,73; 4,17]/k. A.; KG vs. IG2: RR 2,01 [0,81; 4,97]/k. A.</p> <p>f. Eigene Berechnung, asymptotisch, aus Angaben in der Publikation zu den entgegengerichteten Vergleichen KG vs. IG1 (HR = 1,12 [0,57; 2,19]), KG vs. IG2 (HR = 1,20 [0,60; 2,38]). Die Hazard Ratios wurden in der Publikation als relatives Risiko bezeichnet.</p> | | | |

Grundsätzlich war eine separate Analyse der Ergebnisse zu tödlichen und nicht tödlichen Herzinfarkten geplant. Da jedoch in der Substudie ABCD-NT und der HOT-Studie nur Ergebnisse für alle Herzinfarkte, d. h. tödliche und nicht tödliche gemeinsam, berichtet waren, wurden stattdessen Analysen für diesen zusammengelegten Endpunkt errechnet.

Für die ACCORD-Studie gab es eine Darstellung der Ergebnisse wie im Falle der Substudie ABCD-NT und der HOT-Studie allerdings nicht. Zwar hätte ein gemeinsames Ergebnis in Form eines relativen Risikos durch eigene Berechnung ermittelt werden können. Dann wären aber auch mehrfache Herzinfarkte bei denselben Patienten mehrfach eingegangen und der

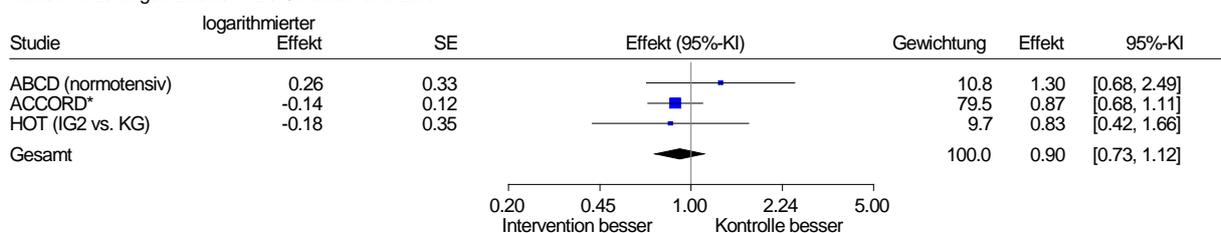
Effektschätzer wäre entsprechend verzerrt. Der Anteil der Patienten mit mehrfachen Infarkten ist jedoch unbekannt und damit ebenso das mögliche Ausmaß der Verzerrung. Daher wurde stattdessen das Hazard Ratio der Überlebenszeitanalyse für die nicht tödlichen Herzinfarkte verwendet, in das die Patienten mit mindestens einem Ereignis eingehen. Da es nur wenige und in beiden Gruppen ähnlich häufig tödliche Fälle gab, wurde nicht davon ausgegangen, dass sich ein Schätzer für das Hazard Ratio für die tödlichen und nicht tödlichen Fälle gemeinsam in relevantem Ausmaß vom Schätzer für die nicht tödlichen Fälle unterscheidet.

Für die Substudie ABCD-HT lagen nur qualitative Angaben dazu vor, dass sich die Ergebnisse zu den tödlichen Herzinfarkten zwischen der IG und der KG statistisch nicht signifikant unterschieden. Ein Einbeziehen in die Meta-Analyse war daher nicht möglich. In der HOT-Studie (IG2 vs. KG) wurde durch die intensivierete DBD-Senkung eine Reduktion der Herzinfarkte erreicht, während in der Substudie ABCD-NT mehr Patienten der IG einen Herzinfarkt erlitten als in der KG. Der Unterschied zwischen den Gruppen war aber in beiden Fällen statistisch nicht signifikant. Für die ABCD-2V-Studie wurden keine Ergebnisse zum Herzinfarkt berichtet (Tabelle 27).

Meta-Analyse

Die Meta-Analyse der Studienergebnisse (Abbildung 4) ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Effekten einer intensivierten Blutdrucksenkung mit Blutdruckzielwerten im unteren normotonen Bereich gegenüber einer weniger intensivierten Blutdrucksenkung. Der Punktschätzer beträgt 0,90 ($p = 0,36$) bei fehlender (statistischer) Heterogenität ($I^2 = 0\%$). Alle Einzelstudien zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt.

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Myokardinfarkte
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.33$, $df=2$, $p=0.513$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.92, $p=0.360$, Tau=0
* Ergebnisse der Analyse der nicht-tödlichen Ereignisse

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

Für den Endpunkt Herzinfarkt ergibt sich somit weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer langfristigen Blutdrucksenkung mit Blutdruckzielwerten, die niedriger sind als die Standardzielwerte.

5.3.1.2.3 Tödlicher bzw. nicht tödlicher Schlaganfall

Die Ergebnisse zum tödlichen bzw. nicht tödlichen Schlaganfall sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Schlaganfall

| Studie | Gruppe(n) | Schlaganfall Patienten mit Ereignissen/Patienten Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert | |
|---|---|--|---|
| | | tödlich | nicht tödlich |
| ABCD ^a | hypertensiv: IG: KG: IG vs. KG: | k. A. k. A. k. A. / n. s. | k. A. k. A. k. A. |
| | normotensiv: IG: KG: IG vs. KG: | 4/237 (1,7 %) 13/243 (5,4 %) RR ^b : 0,32 [0,10; 0,95]; p = 0,03 | |
| ABCD-2V | | k. A. | k. A. |
| ACCORD | IG: KG: IG vs. KG: | 3/2362 (0,1 %) ^c 8/2371 (0,3 %) ^c RR ^d : 0,38 [0,10; 1,42]; k. A. | 34/2362 ^d (1,4 %) ^c 55/2371 ^d (2,3 %) ^c HR: 0,63 [0,41; 0,96]; p = 0,03 |
| | | 36/2362 (1,5 %) ^b 62/2371 (2,6 %) ^b HR: 0,59 [0,39; 0,89]; p = 0,01 | |
| HOT | IG1 [85 mmHg]: IG2 [80 mmHg]: KG: IG1 [85 mmHg] vs. KG: IG2 [80 mmHg] vs. KG: | 13/501 ^d (2,6 %) ^c 12/499 ^d (2,4 %) ^c 17/501 ^d (3,4 %) ^c HR ^e : 0,77 [0,37; 1,59]; k. A. HR ^e : 0,70 [0,33; 1,47]; k. A. | |
| <p>HR: Hazard Ratio. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. KI: Konfidenzintervall. n. s.: nicht signifikant. OR: Odds Ratio. RR: relatives Risiko.</p> <p>a. Berichtet wurden zerebrovaskuläre Ereignisse, die neben dem Schlaganfall auch intrakranielle Blutungen umfassten.</p> <p>b. Eigene Berechnung, asymptotisch. In der Publikation wird das Odds Ratio für den entgegengerichteten Vergleich genannt (OR = 3,29 [1,06; 10,25]). Der p-Wert von 0,03 bezieht sich auf diese Angabe.</p> <p>c. Eigene Berechnung.</p> <p>d. Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Ereignisse.</p> <p>e. Eigene Berechnung, asymptotisch, aus Angaben in der Publikation zu den entgegengerichteten Vergleichen KG vs. IG1 (HR = 1,30 [0,63; 2,67]), KG vs. IG2 (HR = 1,43 [0,68; 2,99]). Die Hazard Ratios wurden in der Publikation als relative Risiken bezeichnet.</p> | | | |

Angaben zur Zahl der tödlichen, nicht tödlichen und aller Schlaganfälle waren für die ACCORD-Studie vorhanden. Für die Substudie ABCD-NT und die HOT-Studie wurde nur die Gesamtzahl der Schlaganfälle, tödliche und nicht tödliche gemeinsam, angegeben.

In der ACCORD-Studie war das Hazard Ratio für die nicht tödlichen Fälle statistisch signifikant von 1 verschieden zugunsten der Interventionsgruppe (Tabelle 28). Bei den

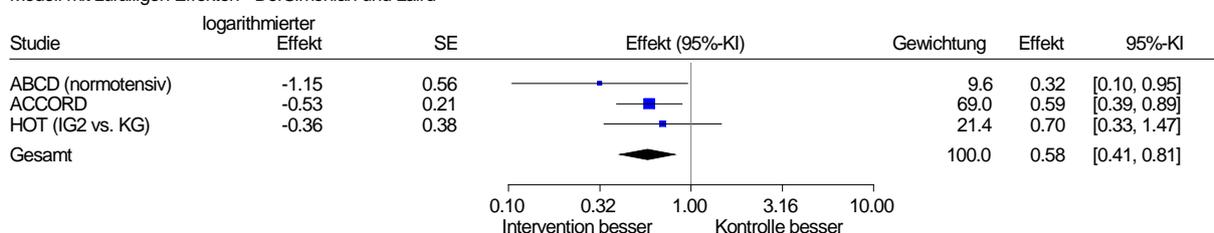
tödlichen Fällen wurde jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Die gemeinsame Auswertung der tödlichen und nicht tödlichen Schlaganfälle zeigte einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der intensivierten Blutdrucksenkung.

In der Substudie ABCD-NT und in der HOT-Studie (IG2 vs. KG) wurde durch die intensivierte DBD-Senkung eine Reduktion der Schlaganfallhäufigkeit erreicht. Der Unterschied zwischen den Gruppen war aber nur in der Substudie ABCD-NT statistisch signifikant. Für die ABCD-2V-Studie gab es keine Angaben (Tabelle 28). Für die Substudie ABCD-HT lagen Angaben dazu vor, dass sich die Ergebnisse zu den tödlichen Schlaganfällen zwischen der IG und der KG statistisch nicht signifikant unterscheiden.

Meta-Analyse

Bei gemeinsamer Betrachtung der Studienergebnisse zeigt die Meta-Analyse (Abbildung 5) eine statistisch signifikante Reduktion der Schlaganfälle durch eine intensivierte Blutdrucksenkung mit einem Blutdruckzielwert im unteren normotonen Bereich gegenüber einer weniger intensivierten Blutdrucksenkung. Bei fehlender (statistischer) Heterogenität ($I^2 = 0\%$) beträgt der gemeinsame Effekt 0,58 ($p = 0,002$). Ein statistisch signifikanter Vorteil zeigte sich in der Substudie ABCD-NT und in der ACCORD-Studie; in der HOT-Studie war der Effekt zwar gleichgerichtet, aber statistisch nicht signifikant. Dieses Ergebnis beruht im Wesentlichen auf einer Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial (ACCORD). Die anderen beiden Studien wiesen für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Schlaganfälle
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.41$, $df=2$, $p=0.493$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-3.15$, $p=0.002$, $\text{Tau}=0$

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

Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Daten ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen einer langfristigen Blutdrucksenkung mit einem Blutdruckzielwert, der niedriger ist als die Standardzielwerte, hinsichtlich der Vermeidung von Schlaganfällen. Das Ergebnis der Meta-Analyse beruht überwiegend (Gewicht etwa 90 %) auf Teilnehmern mit arterieller Hypertonie. Daher kann nicht sicher abgeleitet werden, dass das Ergebnis direkt auf Personen ohne Hypertonie übertragbar ist. Allerdings entspricht das Ergebnis der Studie mit normotensiven Teilnehmern (Substudie ABCD-NT) diesem Gesamtergebnis.

5.3.1.2.4 Tödliche bzw. nicht tödliche Herzinsuffizienz

Bezüglich der Ergebnisse zum Endpunkt tödliche bzw. nicht tödliche Herzinsuffizienz siehe nachfolgende Tabelle 29.

Tabelle 29: Ergebnisse für Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Herzinsuffizienz

| Studie | Gruppe(n) | Herzinsuffizienz Patienten mit Ereignissen/Patienten Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert | |
|--|--|---|-------------------------|
| | | tödlich | nicht tödlich |
| ABCD | hypertensiv: IG: KG: IG vs. KG: | k. A. k. A. k. A. / n. s. | k. A. k. A. k. A. |
| | normotensiv: IG: KG: IG vs. KG: | 12/237 (5,1 %) 11/243 (4,5 %) RR ^a : 1,12 [0,50; 2,49]; p = 0,78 | |
| ABCD-2V | | k. A. | |
| ACCORD | IG: KG: IG vs. KG: | 83/2362 ^b (3,5 %) ^c 90/2371 ^b (3,8 %) ^c HR: 0,94 [0,70; 1,26]; p = 0,67 | |
| HOT | | k. A. | |
| HR: Hazard Ratio. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. KI: Konfidenzintervall. n. s.: nicht signifikant. OR: Odds Ratio. RR: relatives Risiko. a. Eigene Berechnung, asymptotisch. In der Publikation wird das Odds Ratio für den entgegengerichteten Vergleich genannt (OR = 0,89 [0,38; 2,06]). Der p-Wert von 0,78 bezieht sich auf diese Angabe. b. Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Ereignisse. c. Eigene Berechnung. | | | |

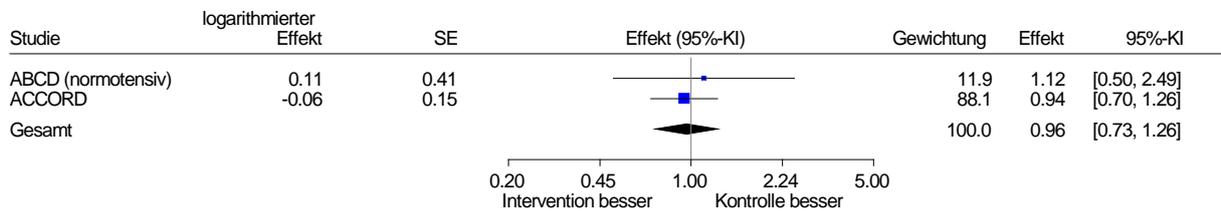
Sowohl für die Substudie ABCD-NT als auch für die ACCORD-Studie lagen Angaben nur für die tödliche und nicht tödliche Herzinsuffizienz gemeinsam vor. Ergebnisse zu tödlichen Ereignissen lagen nur für die Substudie ABCD-HT vor, wobei hier aber lediglich angegeben wurde, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der IG und KG aufgetreten sei.

Meta-Analyse

Für eine Blutdrucksenkung eines Wertes in den unteren normotonen Bereich zeigt die Meta-Analyse (Abbildung 6) keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Herzinsuffizienz (tödlich und nicht tödlich): Der gemeinsame Effekt beträgt 0,96 (p = 0,77)

bei fehlender (statistischer) Heterogenität ($I^2 = 0\%$). In den beiden Einzelstudien (Substudie ABCD-NT, ACCORD) lagen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Herzinsuffizienz
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.16$, $df=1$, $p=0.689$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.29, $p=0.770$, $\tau=0$

Abbildung 6: Meta-Analyse: tödliche bzw. nicht tödliche Herzinsuffizienz (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)

Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Daten ergibt sich für eine langfristige Blutdrucksenkung mit einem Blutdruckzielwert, der niedriger ist als die Standardzielwerte, weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen oder Schaden hinsichtlich der Herzinsuffizienz (tödlich und nicht tödlich gemeinsam).

5.3.1.2.5 Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache

Die Ergebnisse zum Endpunkt Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache sind in Tabelle 30 genannt.

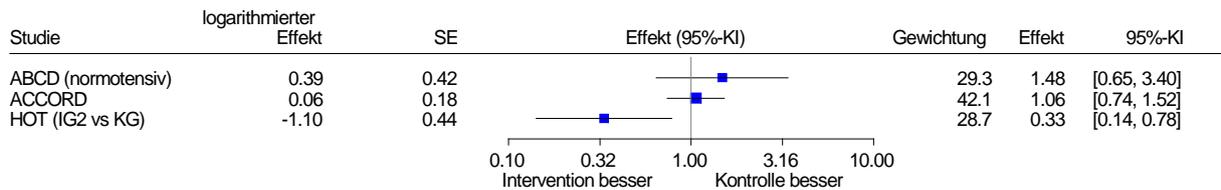
Tabelle 30: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache

| Studie | Gruppe(n) | Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache Ereignisse/Patienten Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert |
|--|---|--|
| ABCD | hypertensiv: | k. A. |
| | normotensiv: IG: KG: IG vs. KG: | 13/237 (5,4 %) 9/243 (3,7 %) RR ^a : 1,48 [0,65; 3,40]; p = 0,35 |
| ABCD-2V | | k. A. |
| ACCORD | IG: KG: IG vs. KG: | 60/2362 (2,5 %) ^b 58/2371 (2,4 %) ^b HR: 1,06 [0,74; 1,52]; p = 0,74 |
| HOT | IG1 [85 mmHg]: IG2 [80 mmHg]: KG: IG1 [85 mmHg] vs. KG: IG2 [80 mmHg] vs. KG: | 21/501 (4,2 %) ^b 7/499 (1,4 %) ^b 21/501 (4,2 %) ^b HR ^c : 1,01 [0,55; 1,85]; k. A. HR ^c : 0,33 [0,14; 0,78]; k. A. |
| <p>HR: Hazard Ratio. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. KI: Konfidenzintervall. OR: Odds Ratio. RR: relatives Risiko.</p> <p>a. Eigene Berechnung, asymptotisch. In der Publikation wird das Odds Ratio für den entgegengerichteten Vergleich genannt (OR = 0,66 [0,28; 1,58]). Der p-Wert von 0,35 bezieht sich auf diese Angabe.</p> <p>b. Eigene Berechnung.</p> <p>c. Eigene Berechnung aus Angaben in der Publikation zu den entgegengerichteten Vergleichen KG vs IG (HR = 0,99 [0,54; 1,82]), KG vs. IG1 (HR = 3,0 [1,28; 7,08]), KG vs. IG2 bzw. IG1 vs. IG2 (HR = 3,0 [1,29; 7,13]). Die Hazard Ratios wurden in der Publikation als relative Risiken bezeichnet.</p> | | |

Meta-Analyse

Eine Meta-Analyse mit gemeinsamer Betrachtung der Studienergebnisse (Abbildung 7) ergibt eine hohe Heterogenität von $I^2 = 72,3\%$. Ein gemeinsamer Schätzer wird deshalb nicht angegeben. Die Ergebnisse der 3 Einzelstudien variieren, wobei die HOT-Studie (IG2 vs. KG) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der IG, die ACCORD-Studie und die Substudie ABCD-NT einen statistisch nicht signifikanten Effekt zugunsten der jeweiligen KG zeigten Tabelle 30.

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
 Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=7.21$, $df=2$, $p=0.027$, $I^2=72.3\%$

Abbildung 7: Meta-Analyse: Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)

Getrennte Analyse nach Blutdruckziel

Studie mit systolischem Blutdruckziel

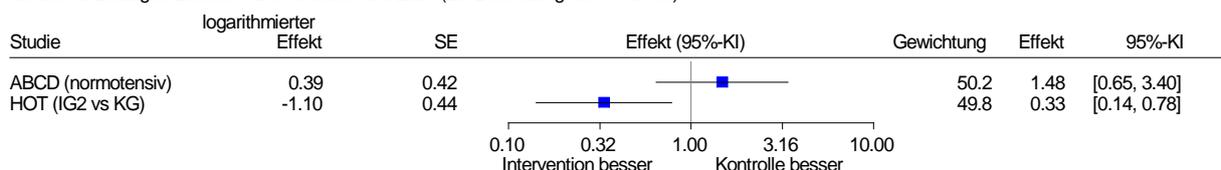
In der ACCORD-Studie traten die Todesfälle aus kardiovaskulärer Ursache zwischen der IG und KG statistisch nicht signifikant unterschiedlich häufig auf (Tabelle 30).

Studien mit diastolischem Blutdruckziel

Wie oben dargestellt, lagen nur für die Substudie ABCD-NT und die HOT-Studie entsprechende Angaben vor. Für die Substudie ABCD-HT und die Studie ABCD-2V lagen keine entsprechenden Angaben vor.

Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse einer Meta-Analyse zu diesem Endpunkt. Dabei besteht hohe Heterogenität ($I^2 = 83,4\%$). Ein gemeinsamer Schätzer für den Effekt wird daher nicht angegeben.

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
 Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=6.01$, $df=1$, $p=0.014$, $I^2=83.4\%$

Abbildung 8: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel: Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)

Bei zusammenfassender Betrachtung aller vorliegenden Daten ergibt sich somit kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden einer langfristigen Blutdrucksenkung mit einem Blutdruckzielwert, der niedriger ist als die Standardzielwerte, hinsichtlich des Endpunkts Tod aus kardiovaskulärer Ursache. Dies gilt auch für die separate Analyse von Studien mit systolischen und diastolischen Blutdruckzielwerten.

5.3.1.2.6 Kombiniertes kardiovaskulärer Endpunkt

Angaben zu einem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt fanden sich in der ABCD-2V-Studie, der ACCORD-Studie und in der HOT-Studie. Keine Angaben zu diesem Endpunkt lagen für die Substudie ABCD-HT und die Substudie ABCD-NT vor.

Vor der Betrachtung der Ergebnisse wird zunächst die Validität des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts bewertet. Dies erfolgt hinsichtlich der folgenden 4 Kriterien:

- Frage 1: Sind alle einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts in der Skizze definiert und patientenrelevant?
- Frage 2: Sind die Ergebnisse zu den einzelnen Komponenten des Endpunkts isoliert berichtet?
- Frage 3: Sind die Ergebnisse zu den einzelnen Komponenten des Endpunkts nicht gegenläufig?
- Frage 4: Gibt es Endpunkte, die ohne Angabe von Gründen nicht in die Kombination aufgenommen wurden?

Frage 1: Sind alle einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts in der Skizze definiert und patientenrelevant?

Für den kombinierten Endpunkt der ABCD-2V-Studie war dies nicht zu beurteilen, da keine Informationen zur Zusammensetzung des Endpunkts vorhanden waren. Alle einzelnen Komponenten der kombinierten Endpunkte in der HOT-Studie und der ACCORD-Studie waren auch in der Projektskizze definierte patientenrelevante Endpunkte.

Frage 2: Sind die Ergebnisse zu den einzelnen Komponenten des Endpunkts isoliert berichtet?

Bei der ABCD-2V-Studie waren außer dem kombinierten Endpunkt selbst keine Ergebnisse zu anderen kardiovaskulären Endpunkten berichtet. Für die HOT-Studie fanden sich keine Angaben zu nicht tödlichen Herzinfarkten und nicht tödlichen Schlaganfällen, sondern jeweils nur zusammengefasst für tödliche und nicht tödliche Ereignisse. Nur in der ACCORD-Studie wurden Ergebnisse zu allen Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts auch isoliert berichtet.

Frage 3: Sind die Ergebnisse zu den einzelnen Komponenten des Endpunkts nicht gegenläufig?

Für die ABCD-2V-Studie und die HOT-Studie war diese Frage nicht beurteilbar. In der ACCORD-Studie waren die Punktschätzer der einzelnen Komponenten nicht eindeutig gegenläufig.

Frage 4: Gibt es Endpunkte, die ohne Angabe von Gründen nicht in die Kombination aufgenommen wurden?

Nicht beurteilbar war diese Frage für die ABCD-2V-Studie. In der HOT-Studie und ACCORD-Studie wurde zwar nicht explizit begründet, warum kardiovaskuläre Komponenten wie z. B. die nicht tödliche Herzinsuffizienz oder Angina pectoris im kombinierten kardiovaskulären Endpunkt nicht eingeschlossen wurden. Allerdings konnte angenommen werden, dass die Autoren bewusst auf wenige, klinisch wichtige Komponenten fokussierten.

Zusammenfassend wurde der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt für die ACCORD-Studie als valide und für die ABCD-2V-Studie und die HOT-Studie als nicht valide beurteilt.

In Tabelle 31 sind die Ergebnisse zum kombinierten kardiovaskulären Endpunkt dargestellt.

Tabelle 31: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt

| Studie | Definition | Gruppe(n) | Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt Ereignisse/Patienten Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert |
|---------|--|---|---|
| ABCD | - | hypertensiv / normotensiv: | k. A. |
| ABCD-2V | k. A. ^a | IG: KG: IG vs. KG: | 3/66 (4,5 %) ^b 2/63 (3,2 %) ^b RR ^c : 1,43 [0,25; 8,29]; n. s. |
| ACCORD | Kardiovaskulärer Tod, MI ^d , Schlaganfall | IG: KG: IG vs. KG: | 208/2362 (8,8 %) ^b 237/2371 (10,0 %) ^b HR: 0,88 [0,73; 1,06]; p = 0,20 |
| HOT | Kardiovaskulärer Tod, MI ^d , Schlaganfall | IG1 [85 mmHg]: IG2 [80 mmHg]: KG: IG1 [85 mmHg] vs KG: IG2 [80 mmHg] vs KG: | 42/501 (8,4 %) ^b 30/499 (6,0 %) ^b 48/501 (9,6 %) ^b HR ^e : 0,88 [0,58; 1,33]; k. A. HR ^e : 0,63 [0,40; 0,98]; k. A. |

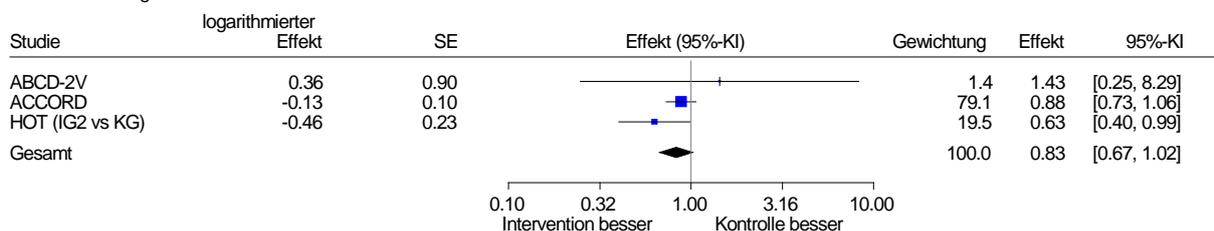
HR: Hazard Ratio. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe.
KI: Konfidenzintervall. MI: Myokardinfarkt. n. s.: nicht signifikant. RR: relatives Risiko.

a. Bezeichnet als kardiovaskuläres Ereignis.
b. Eigene Berechnung.
c. Eigene Berechnung unter Einschluss der verfügbaren Information zu Studienende (Available-Case-Analyse: IG: 3/66, KG: 2/63), asymptotisch.
d. Berichtet werden alle MI inklusive der „stillen Infarkte“.
e. Eigene Berechnung, asymptotisch, aus Angaben in der Publikation zu den entgegengerichteten Vergleichen KG vs IG, KG vs. IG1 (1,13 [0,75; 1,71]), KG vs. IG2 (1,60 [1,02; 2,53]) bzw. IG1 vs. IG2 (1,42 [0,89; 2,26]). Die Hazard Ratios wurden in der Publikation als relative Risiken bezeichnet.

Meta-Analyse

Für eine Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich für einen Zielwert zeigt die Meta-Analyse (Abbildung 9) keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts: Der gemeinsame Effekt beträgt 0,83 ($p = 0,078$) bei einer geringen (statistischen) Heterogenität ($I^2 = 8,1\%$). In 2 der eingeschlossenen Einzelstudien (ABCD-2V, ACCORD) lagen ebenfalls statistisch nicht signifikante Unterschiede vor. In der HOT-Studie (IG2 vs. KG) führte die intensivierete Blutdrucksenkung unter Vorgabe eines diastolischen Blutdruckziels zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für diesen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt.

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=2.18$, $df=2$, $p=0.337$, $I^2=8.1\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.76, $p=0.078$, Tau=0.071

Abbildung 9: Meta-Analyse: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)

Es ergibt sich somit kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden einer langfristigen Blutdrucksenkung mit einem Blutdruckzielwert, der niedriger ist als die Standardzielwerte, hinsichtlich des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts.

5.3.1.2.7 Terminale Niereninsuffizienz

Ergebnisse zum Endpunkt terminale Niereninsuffizienz lagen nur aus der ACCORD-Studie vor und sind in Tabelle 32 erfasst.

Tabelle 32: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2:
Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 – terminale Niereninsuffizienz

| Studie | Gruppe(n) | Terminale Niereninsuffizienz Ereignisse/Patienten Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert |
|---|----------------------------|---|
| ABCD | hypertensiv / normotensiv: | k. A. |
| ABCD-2V | | k. A. |
| ACCORD | IG: KG: IG vs. KG: | 59/2362 (2,5 %) ^a 58/2371 (2,4 %) ^a RR ^a : 1,02 [0,71, 1,46]; p = 0,93 |
| HOT | | k. A. |
| HR: Hazard Ratio. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. KI: Konfidenzintervall. RR: relatives Risiko a. Eigene Berechnung, im Fall des Effektmaßes asymptotisch. | | |

Für die Häufigkeit einer terminalen Niereninsuffizienz fand sich in der ACCORD-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 32).

Es ergibt sich somit kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden hinsichtlich der terminalen Niereninsuffizienz für das Anstreben eines systolischen Blutdruckzielwerts im unteren normotonen Bereich (SBD-Zielwert < 120 mmHg).

5.3.1.2.8 Amputation (Minor- und Majoramputationen)

In keiner der Studien lagen Angaben zu Amputationen (Minor- und Majoramputationen) vor.

5.3.1.2.9 Erblindung

In keiner der Studien lagen Angaben zur Erblindung vor.

5.3.1.2.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In keiner der Studien lagen Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

5.3.1.2.11 Alle unerwünschten Ereignisse

Zum Endpunkt alle unerwünschten Ereignisse lagen nur in der ACCORD-Studie Ergebnisse vor. Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sind in Tabelle 33 angegeben.

Tabelle 33: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

| Studie | Schwerwiegende UEs Ereignisse/Patienten IG vs. KG / p-Wert |
|---------------------------|--|
| ABCD | k. A. |
| ABCD-2V | k. A. |
| ACCORD^a | 77/2362 (3,3 %) vs. 30/2371 (1,3 %) k. A. / p < 0,001 |
| HOT | k. A. |

IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. UE: unerwünschte Ereignisse.
a. Angaben beziehen sich auf schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen der antihypertensiven Medikation.

Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten in der ACCORD-Studie bei Personen in der Interventionsgruppe statistisch signifikant häufiger auf (Tabelle 33). Es kam dabei zu etwa 2,6-mal so vielen Ereignissen. Allerdings erlauben die vorhandenen Daten keine exakte Berechnung des Risikoverhältnisses, da aus den Daten nicht hervorgeht, wie hoch der Anteil der mehrfach betroffenen Personen war.

Es kam bei intensiverer Therapie insgesamt statistisch signifikant häufiger zum Auftreten von Blutdruckabfällen (IG: 0,7 %, KG: 0,04 %; p < 0,001), Herzrhythmusstörungen (IG: 0,5 %, KG: 0,13 %; p = 0,02) und Episoden mit Hyperkaliämie (IG: 0,4 %, KG: 0,04 %; p = 0,01). Das Auftreten von Synkopen (IG: 0,5 %, KG: 0,2 %; p = 0,1), Angioödem (IG: 0,3 %, KG: 0,17 %; p = 0,55) und Niereninsuffizienzen (IG: 0,2 %, KG: 0,04 %; p = 0,12) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten der IG und KG. Aufgrund der allgemein gebräuchlichen Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses und damit auch einer schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkung entsprechend der International Conference of Harmonization (ICH) in der Good Clinical Practice Guideline [66] ist davon auszugehen, dass jedes der oben genannten Ereignisse eine stationäre Behandlung des Teilnehmers notwendig machte oder verlängerte, zu bleibenden signifikanten Schäden / Behinderungen, Missbildungen oder einem Geburtsfehler führte oder aber in eine lebensbedrohliche Situation oder den Tod resultierte.

Zu weiteren unerwünschten Ereignissen wird berichtet, dass der Anteil der Patienten mit Hypokaliämien (Kalium < 3,2 mmol/l) in der IG statistisch signifikant höher war (IG: 2,1 % vs. KG: 1,1 %; p = 0,01). Kein statistisch signifikanter Unterschied bestand im Anteil der Patienten mit erhöhtem Kaliumspiegel (> 5,9 mmol/l): IG: 3,1 % vs. KG: 3,0 %; p = 0,93. Diese unerwünschten Ereignisse wurden vom Studienpersonal als nicht unmittelbar mit der Blutdrucktherapie im Zusammenhang stehend beurteilt.

Angaben fanden sich zudem zu unerwünschten Ereignissen mit einer Auswirkung auf die Lebensqualität: Quaddeln oder Schwellungen (IG: 8,8 %, KG: 8,8 %; $p = 1,0$) orthostatischer Schwindel (IG: 44,3 %, KG: 40,3 %; $p = 0,36$).

Es ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Schaden hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen für das Anstreben eines systolischen Blutdruckzielwerts im unteren normotonen Bereich (SBD-Zielwert < 120 mmHg).

5.3.1.3 Ergebnisse zu den Surrogatendpunkten

5.3.1.3.1 Vorstufen der Erblindung: Veränderung des Augenhintergrundes oder des Visus

Zu den Vorstufen der Erblindung im Sinne einer Veränderung des Augenhintergrundes fanden sich in 3 Studien (ABCD, ABCD-2V, ACCORD) Angaben (Tabelle 34). Nur in der ACCORD-Studie lagen auch Untersuchungsergebnisse zu den Veränderungen des Visus vor.

Veränderung des Augenhintergrundes

In der ACCORD-Studie lagen Untersuchungsergebnisse zu den Veränderungen des Augenhintergrundes vor, jedoch nur für einen Teil der Teilnehmer aus einer Substudie (ACCORD-EYE). Diese hat später als die Gesamtstudie begonnen und nur einen Teil der ACCORD-Studienzentren umfasst. Insgesamt wurden 3537 Patienten in diese Substudie eingeschlossen, darunter 1590 Teilnehmer der ACCORD-Blutdruckstudie. Nach 4 Jahren Beobachtungszeit lagen zum Endpunkt Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie Daten von 2856 (81 % der Teilnehmer der Substudie) Patienten vor. Unter diesen befanden sich 1263 Patienten, die gleichzeitig auch an der ACCORD-Blutdruckstudie teilnahmen.

Die Beurteilung retinopathischer Veränderungen erfolgte verblindet anhand einer modifizierten ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study grading scale)-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. Der Endpunkt war definiert als eine Verschlechterung um mindestens 3 Stufen auf der ETDRS-Skala und / oder Entwicklung einer proliferativen Retinopathie mit der Notwendigkeit einer Fotokoagulation und / oder Vitrektomie.

In der ABCD-Studie wurde der Anteil der Patienten berichtet, bei denen es im Studienverlauf zur Progression einer Retinopathie kam. In der Substudie ABCD-NT wurde zusätzlich auch der Anteil der Patienten angegeben, bei denen sich retinopathische Veränderungen neu entwickelten oder eine proliferative Retinopathie auftrat. Die Beurteilung retinopathischer Veränderungen erfolgte verblindet, ebenfalls anhand der ETDRS-Skala.

Für die Substudie ABCD-HT wurde eine Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie dann festgestellt, wenn es zu einer Veränderung um mindestens 3 Stufen kam. In der Substudie ABCD-NT reichte eine Veränderung um 2 Stufen, um eine Verschlechterung festzustellen.

Für die ABCD-2V-Studie wurden keine Angaben dazu gemacht, wie die Veränderungen einer Retinopathie gemessen wurden.

Tabelle 34: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Vorstufen der Erblindung – Veränderung des Augenhintergrundes

| Studie | Gruppe(n) | Retinopathie Patienten mit Ereignis/Patienten Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert | | |
|---------|--|---|--|---|
| | | neu entwickelt | Progression | PDR |
| ABCD | hypertensiv: IG: KG: IG vs. KG: | k. A. | 71 ^e /237 (30 %) ^{a,b} 79 ^e /233. (34 %) ^{a,b} RR ^e : 0,88 [0,68; 1,15]; p = 0,42 ^{a,b} | k. A. |
| | normotensiv: IG: KG: IG vs. KG: | 45 ^e /115 ^e (39 %) ^a 48 ^e /114 ^e (42 %) ^a RR ^e : 0,93[0,68; 1,27]; k. A. | 81 ^e /237 (34 %) ^{a,c} 112 ^e /243 (46 %) ^{a,c} RR ^e : 0,74 [0,59; 0,93]; p = 0,019 ^{a,c} | 0 ^e /228 (0 %) ^a 9 ^e /233 (3,9 %) ^a k. A. |
| ABCD-2V | IG: KG: IG vs. KG: | k. A. | 1/66 ^d (1,5 %) ^e 1/63 ^d (1,6 %) ^e RR ^f : 0,95 [0,06; 14,9]; n. s. | k. A. |
| ACCORD | IG: KG: IG vs. KG: | k. A. | 67/647 (10,4 %) ^{g,h} 54/616 (8,8 %) ^{g,h} RR ⁱ : 1,18 [0,84; 1,66]; p = 0,29 | k. A. |
| HOT | | k. A. | k. A. | k. A. |

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Vorstufen der Erblindung – Veränderung des Augenhintergrundes (Fortsetzung)

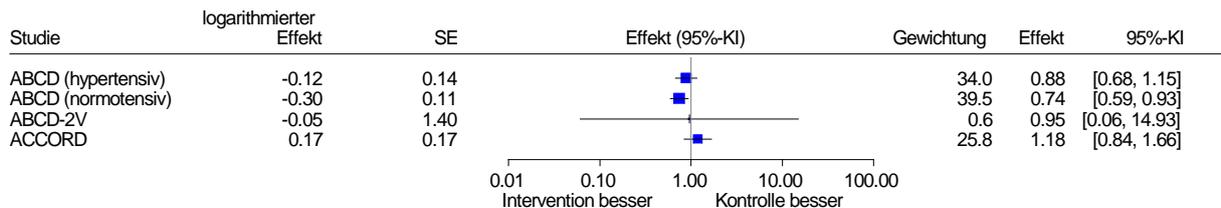
ETDRS-Skala: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Scale. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. n. s.: nicht signifikant. OR: Odds Ratio. PDR: proliferative diabetische Retinopathie. RR: relatives Risiko.

- a. Die Daten wurden im Rahmen der 5-Jahres-Visite erhoben.
- b. Definiert als Verschlechterung um mindestens 3 Stufen auf der ETDRS-Skala. Zusätzlich fanden sich Angaben zu einer Verschlechterung um mindestens 2 Stufen auf der ETDRS-Skala: IG 39 % vs. KG 46 %; $p = 0,21$.
- c. Definiert als Verschlechterung um mindestens 2 Stufen auf der ETDRS-Skala.
- d. Definiert als Verschlechterung um mindestens 1 Stufe (keine Angabe zum Messinstrument). Zusätzlich liegen Angaben zur Regression einer diabetischen Retinopathie um mind. 1 Stufe vor: IG: 1/66, KG: 2/63; n. s.
- e. Eigene Berechnung, asymptotisch.
- f. Eigene Berechnung unter Einschluss der verfügbaren Information zu Studienende (Available-Case-Analyse: IG: 1/66, KG: 1/63), asymptotisch.
- g. 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.
- h. Angaben beziehen sich auf Teilnehmer der Substudie ACCORD-EYE [41]. In diese Substudie war nur ein Teil der ACCORD-BD-Studienteilnehmer eingeschlossen ($n = 1590$). In die Analysen eingeschlossen wurden nur jene Patienten, für die Untersuchungsergebnisse nach 4 Jahren vorlagen (IG: $n = 647$; KG: $n = 616$).
- i. Eigene Berechnung, asymptotisch. In der Publikation wurde ein adjustiertes Odds Ratio angegeben mit 1,23 [0,84; 1,79], der p-Wert in der Tabelle bezieht sich auf diese Angabe.

Meta-Analyse

Eine Meta-Analyse zur Progression einer Retinopathie (Abbildung 10) zeigt eine hohe Heterogenität von $I^2 = 40,8\%$. Ein gemeinsamer Schätzer wird deshalb nicht angegeben. Die Ergebnisse der Einzelstudien variieren, wobei die Substudie ABCD-NT einen statistisch signifikanten Vorteil für die IG zeigte, während die übrigen Studien (Substudie ABCD-HT, ABCD-2V, ACCORD) keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben (Tabelle 34).

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Progression einer Retinopathie
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=5.07$, $df=3$, $p=0.167$, $I^2=40.8\%$

Abbildung 10: Meta-Analyse: Progression einer Retinopathie (Effektmaß Risk Ratio)

Getrennte Analyse nach Blutdruckziel

Studie mit systolischem Blutdruckziel

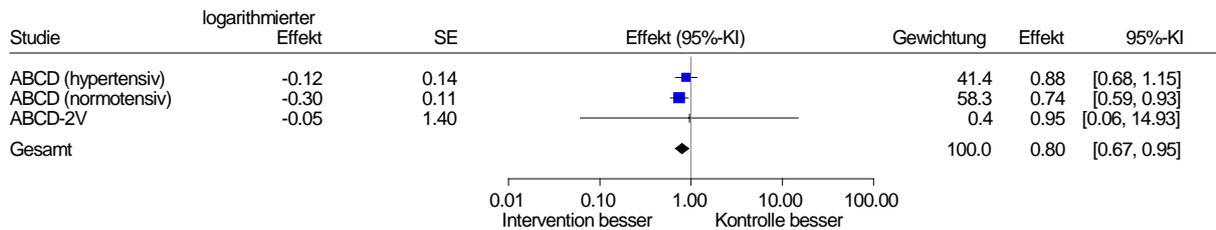
In der Substudie ACCORD-EYE, in der ein systolischer Blutdruckzielwert (SBD-Zielwert < 120 mmHg gegenüber einem SBD-Zielwert < 140 mmHg) untersucht wurde, war der Anteil der Teilnehmer mit einer Progression einer Retinopathie zwischen der IG und KG statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 34).

Studien mit diastolischem Blutdruckziel

In der Substudie ABCD-NT wurde durch die intensivierete DBD-Senkung eine statistisch signifikante Reduktion des Endpunkts Progression einer diabetischen Retinopathie erreicht. In der Substudie ABCD-HT und der ABCD-2V-Studie war diese Reduktion statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Keine entsprechenden Angaben fanden sich in der HOT-Studie (Tabelle 34).

Abbildung 11 zeigt die Ergebnisse einer Meta-Analyse zum Endpunkt Progression einer Retinopathie. Der gemeinsame Schätzer für den statistisch nun homogenen Effekt beträgt 0,80 und ist statistisch signifikant ($p = 0,009$). Keine der Studien wies dabei ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Progression einer Retinopathie
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.00$, $df=2$, $p=0.606$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-2.60, $p=0.009$, $Tau=0$

Abbildung 11: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel: Progression einer Retinopathie (Effektmaß Hazard Ratio bzw. Risk Ratio)

In der Substudie ABCD-NT war in der Gruppe mit intensivierter Blutdrucksenkung auch der Anteil der Teilnehmer, bei denen es zum Neuauftreten einer Retinopathie bzw. zum Auftreten einer proliferativen Retinopathie kam, niedriger. Zur Signifikanz dieser Unterschiede gab es keine Angaben (Tabelle 34).

Aus der gemeinsamen Betrachtung aller vorliegenden Daten zu Studien, in denen eine Senkung des Blutdrucks für einen Wert in den unteren normotonen Bereich angestrebt wurde, lässt sich kein Hinweis auf oder Beleg für einen Effekt hinsichtlich der Veränderungen des Augenhintergrunds ableiten.

Auch die einzige Studie, in der ein systolischer Blutdruckzielwert (SBD-Zielwert < 120 mmHg gegenüber einem SBD-Zielwert < 140 mmHg) untersucht wurde, ergibt keinen Vorteil.

Bei separater Betrachtung der Studien mit Vorgabe eines diastolischen Blutdruckziels ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention. Dieses Ergebnis beruht jedoch auf Vergleichen mit hohem Verzerrungspotenzial. Daher liegt insgesamt nur ein Hinweis auf einen Effekt hinsichtlich der Veränderungen des Augenhintergrunds für das Anstreben eines niedrigeren DBD-Zielwerts als 90 mmHg vor.

Veränderung des Visus

In der Substudie ACCORD-EYE lagen zum Endpunkt moderater Visusverlust (definiert als Reduktion des Visus von 3 oder mehr Linien auf der LogMAR(Logarithmus des kleinsten Auflösungswinkels)-Tafel Daten von 1546 der ursprünglich 1590 Patienten, die auch in die ACCORD-Blutdruckstudie eingeschlossen waren, vor. In der IG erreichten 27,7 % (221/798) und in der KG 24,7 % (185/748) der Teilnehmer diesen Endpunkt. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR: 1,17; 95 %-KI [0,96, 1,42]; $p = 0,12$).

Es ergibt sich somit kein Hinweis auf oder Beleg für einen Effekt hinsichtlich der Veränderung des Visus für das Anstreben eines systolischen Blutdruckzielwerts im unteren normotonen Bereich (SBD-Zielwert < 120 mmHg).

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

Glomeruläre Filtrationsrate

Die Ergebnisse zur glomerulären Filtrationsrate und zu deren Änderung über die Studiendauer finden sich in Tabelle 35.

Tabelle 35: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz – Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

| Studie | GFR [ml/min/1,73 m ²] | | | | | |
|-------------------------|-----------------------------------|--------|--------------------------------|--------------------|------------------------------|---------|
| | Studienbeginn, Mittelwert (SD) | p-Wert | Änderung über die Studiendauer | p-Wert | Studienende, Mittelwert (SD) | p-Wert |
| ABCD hypertensiv | | | | | | |
| IG | 82,9 (26,0) ^a | n. s. | k. A. | n. s. ^b | 76 (3) ^{c,d} | n. s. |
| KG | 87,0 (45,7) ^a | | | | 76 (3) ^{c,d} | |
| normotensiv | | | | | | |
| IG | 84,0 (1,6) ^c | n. s. | k. A. | 0,43 ^b | 76 (2) ^{c,e} | n. s. |
| KG | 82,5 (1,6) ^c | | | | 75 (2) ^{c,e} | |
| ABCD-2V | | | | | | |
| IG | k. A. | | k. A. | 0,41 | k. A. | |
| KG | | | | | | |
| ACCORD | | | | | | |
| IG | 91,6 (30,3) | 0,93 | k. A. | | 74,8 (25,0) ^f | < 0,001 |
| KG | 91,7 (27,1) | | | | 80,6 (24,8) ^f | |
| HOT | k. A. | | k. A. | | k. A. | |

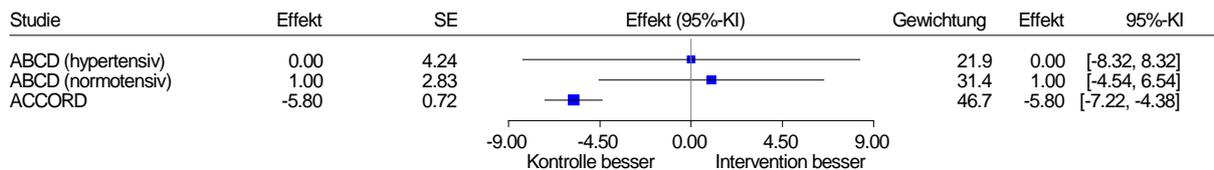
GFR: glomeruläre Filtrationsrate. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. KI: Konfidenzintervall. n. s.: nicht signifikant.

- Differente Angaben zwischen den Publikation zu den Studienergebnissen der hypertensiven Gruppe [29] und den beiden Publikationen zu den Baselinedaten [28,31], in welchen die GFR mit IG 83,7 (SE 1,8) und KG 85,0 (SE 1,9) ml/min/1,73 m² angegeben wurde.
- p-Wert bezieht sich vermutlich auf die kumulative GFR-Änderung bis zum 5-Jahres-Follow-up
- Standardfehler.
- Geschätzt aus Fig. 5 in Estacio 2000 [29].
- Geschätzt aus Fig. 4 in Schrier 2002 [32].
- Zusätzlich liegen noch Angaben zum Anteil der Patienten mit einer GFR < 30 ml/min am Studienende vor: IG: 99/2362, KG: 52/2371; p < 0,001.

Meta-Analyse

Ergebnisse einer Meta-Analyse zur glomerulären Filtrationsrate und zu deren Änderung über die Studiendauer finden sich in Abbildung 12. Die Meta-Analyse zeigt eine hohe Heterogenität von $I^2 = 71,4\%$. Ein gemeinsamer Schätzer wird deshalb nicht angegeben.

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Änderung der glomerulären Filtrationsrate
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=6.99$, $df=2$, $p=0.030$, $I^2=71.4\%$

Abbildung 12: Meta-Analyse für den Endpunkt glomeruläre Filtrationsrate (Effektmaß Mittelwertdifferenz)

Getrennte Analyse nach Blutdruckziel

Studie mit systolischem Blutdruckziel

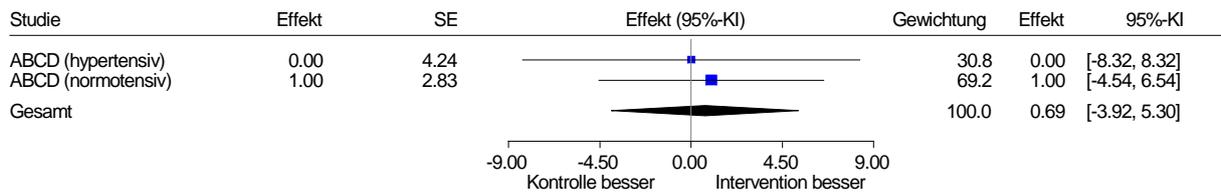
In der ACCORD-Studie fanden sich Angaben zur GFR am Studienende (Tabelle 35). Diese war in der Interventionsgruppe (bei nahezu identischen Ausgangswerten zu Studienbeginn) statistisch signifikant niedriger. Ein statistisch signifikanter Unterschied fand sich auch für den Anteil von Personen mit einem Absinken der GFR unter 30 ml/min (IG: 99/2362, KG: 52/2371; $p < 0,001$).

Studien mit diastolischem Blutdruckziel

Für die Substudie ABCD-HT und die Substudie ABCD-NT war angegeben, dass hinsichtlich der GFR über den Studienverlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen und den Kontrollgruppen auftraten. Auch in der ABCD-2V-Studie wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede für die GFR im Studienverlauf gefunden (Tabelle 35).

Abbildung 13 zeigt die Ergebnisse einer Meta-Analyse zum Endpunkt glomeruläre Filtrationsrate. (Statistische) Heterogenität liegt nicht vor. Der gemeinsame Schätzer beträgt 0,69 und ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,769$).

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
 Änderung der glomerulären Filtrationsrate
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.04$, $df=1$, $p=0.845$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.29$, $p=0.769$, $Tau=0$

Abbildung 13: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel für den Endpunkt glomeruläre Filtrationsrate (Effektmaß Mittelwertdifferenz)

Bei zusammenfassender Betrachtung aller vorliegenden Daten wurde kein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf den Surrogatendpunkt Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz im Sinne einer Änderung der glomerulären Filtrationsrate für das Anstreben von einem Blutdruckzielwert im unteren normotonen Bereich nachgewiesen.

Es besteht jedoch ein Hinweis auf einen nachteiligen Effekt hinsichtlich des Surrogatendpunkts Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz im Sinne einer Änderung der glomerulären Filtrationsrate für das Anstreben eines SBD-Zielwerts < 120 mmHg gegenüber einem SBD-Zielwert < 140 mmHg.

Bei separater Betrachtung der Studien mit Vorgabe eines diastolischen Blutdruckziels konnte kein Effekt auf den Surrogatendpunkt Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz im Sinne von Änderung der glomerulären Filtrationsrate für das Anstreben eines niedrigeren DBD-Zielwerts als 90 mmHg nachgewiesen werden.

Serumkreatinin

Die Ergebnisse zum Serumkreatinin zu dessen Änderung über die Studiendauer finden sich in Tabelle 36.

Tabelle 36: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz – Änderung des Serumkreatinins

| Studie | Serumkreatinin [mg/dl] | | | | | |
|-------------------------|--------------------------------|---------|---|--------|------------------------------|---------|
| | Studienbeginn, Mittelwert (SD) | p-Wert | Änderung über die Studiendauer, Mittelwert (SD) | p-Wert | Studienende, Mittelwert (SD) | p-Wert |
| ABCD hypertensiv | | | | | | |
| IG | 1,14 (0,02) ^a | n. s. | k. A. | | k. A. | |
| KG | 1,14 (0,02) ^a | | | | | |
| normotensiv | | | | | | |
| IG | 1,05 (0,01) ^a | < 0,008 | 0,062 (0,29) ^a | 0,61 | k. A. | |
| KG | 1,11 (0,02) ^a | | 0,044 (0,35) ^a | | | |
| ABCD-2V | | | | | | |
| IG | k. A. | | k. A. | 0,68 | k. A. | |
| KG | | | | | | |
| ACCORD | | | | | | |
| IG | 0,9 (0,2) | 0,98 | k. A. | | 1,1 (0,4) ^b | < 0,001 |
| KG | 0,9 (0,2) | | | | 1,0 (0,5) ^b | |
| HOT | k. A. | | k. A. | | k. A. | |

IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. n. s.: nicht signifikant. SD: Standardabweichung.

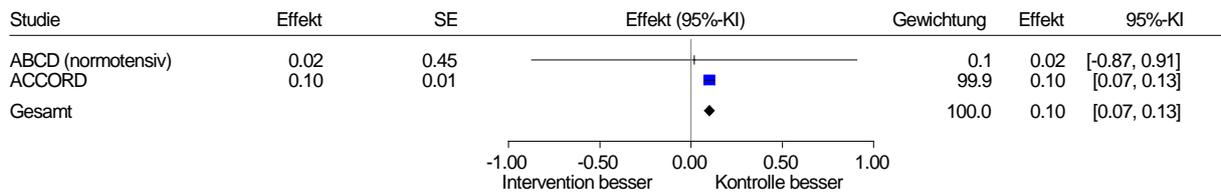
a. Standardfehler.

b. Zusätzlich liegen noch Angaben zu dem Ereignis Serumkreatinin > 1,3 mg/dl bei Frauen bzw. > 1,5 mg/dl bei Männern am Studienende vor: IG: 257 bzw. 304/2362 (10,9 bzw. 12,9 %); KG: 168 bzw. 199/2371 (7,1 bzw. 8,4 %); jeweils p < 0,001.

Meta-Analyse

Für eine Blutdrucksenkung von mindestens einem Wert in den unteren normotonen Bereich zeigt die Meta-Analyse (Abbildung 14) einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten eines Anstrebens eines Blutdruckzielwerts im unteren normotonen Bereich bezüglich des Surrogatendpunkts Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz im Sinne einer Änderung des Serumkreatinins. Der gemeinsame Effekt beträgt 0,1 (p < 0,001) bei geringer (statistischer) Heterogenität ($I^2 = 0\%$).

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
 Änderung des Serumkreatinins
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.03$, $df=1$, $p=0.857$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=7.60$, $p<0.001$, $Tau=0$

Abbildung 14: Meta-Analyse für den Endpunkt Änderung des Serumkreatinins, Effektmaß Mittelwertdifferenz

Bei identischer Konzentration zu Studienbeginn war die mittlere Serumkreatininkonzentration in der ACCORD-Studie zu Studienende bei Patienten der IG statistisch signifikant höher als bei Patienten der KG (Tabelle 36). Für die Änderung der Serumkreatininkonzentration über den Studienverlauf war der Unterschied zwischen der IG und KG in der Substudie ABCD-NT und in der ABCD-2V-Studie statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Entsprechende Angaben für die Substudie ABCD-HT fehlten (Tabelle 36).

Bei zusammenfassender Betrachtung aller vorliegenden Daten ergibt sich ein Beleg für einen nachteiligen Effekt auf den Surrogatendpunkt Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz im Sinne einer Änderung des Serumkreatinins für das Anstreben von einem Blutdruckzielwert im unteren normotonen Bereich.

5.3.1.4 Entwicklung des Blutdrucks im Studienverlauf

Der jeweils im Studienverlauf bestimmte Blutdruckwert ist in diesem Rapid Report kein relevanter Endpunkt. Die Angaben wurden jedoch erhoben und sind im Folgenden dargestellt, um die Realisierung der intendierten Veränderung zu dokumentieren.

Tabelle 37: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Änderung des Blutdrucks

| Studie | Systolischer Blutdruck [mmHg] | | | Diastolischer Blutdruck [mmHg] | | |
|-------------------------|--------------------------------|--|--------------------|--------------------------------|--|--------------------|
| | Studienbeginn, Mittelwert (SD) | Mittlerer Blutdruck über die Studiendauer, Mittelwert (SD) | p-Wert | Studienbeginn, Mittelwert (SD) | Mittlerer Blutdruck über die Studiendauer, Mittelwert (SD) | p-Wert |
| ABCD hypertensiv | | | | | | |
| IG | 156 (16,1) ^a | 132 (k. A.) ^b | < 0,001 | 98 (6,4) | 78 (k. A.) ^b | < 0,001 |
| KG | 154 (16,9) ^a | 138 (k. A.) ^b | | 98 (6,4) | 86 (k. A.) ^b | |
| normotensiv | | | | | | |
| IG | 135,6 (0,8) ^{c,d} | 128 (0,8) ^{b,c} | < 0,0001 | 84,4 (0,2) ^c | 75 (0,3) ^{b,c} | < 0,0001 |
| KG | 137,2 (0,9) ^{c,d} | 137 (0,7) ^{b,c} | | 84,4 (0,2) ^c | 81 (0,3) ^{b,c} | |
| ABCD-2V | | | | | | |
| IG | 126 (9) | 118 (10,9) | k. A. ^e | 84 (2) | 75 (5,7) | k. A. ^e |
| KG | 126 (9) | 124 (10,9) | | 84 (2) | 80 (6,5) | |
| ACCORD 2010 | | | | | | |
| IG | 139,0 (16,1) | 119,3 [118,9; 119,7] ^{f,g,h} | k. A. | 75,9 (10,6) | 64,4 [64,1; 64,7] ^{f,g,h} | k. A. |
| KG | 139,4 (15,5) | 133,5 [133,1; 133,8] ^{f,g,h} | | 76,0 (10,2) | 70,5 [70,2; 70,8] ^{f,g,h} | |

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Änderung des Blutdrucks(Fortsetzung)

| Studie | Systolischer Blutdruck [mmHg] | | | Diastolischer Blutdruck [mmHg] | | |
|---------------------|--------------------------------|--|--------|--------------------------------|--|--------|
| | Studienbeginn, Mittelwert (SD) | Mittlerer Blutdruck über die Studiendauer, Mittelwert (SD) | p-Wert | Studienbeginn, Mittelwert (SD) | Mittlerer Blutdruck über die Studiendauer, Mittelwert (SD) | p-Wert |
| HOT | | | | | | |
| IG1 [85mmHg] | | 146,4 (11,4) | | | 82,9 (4,7) | |
| IG2 [80mmHg] | k. A. | 143,7 (11,2) | k. A. | k. A. | 81,0 (5,0) | k. A. |
| KG | | 147,7 (11,4) | | | 84,9 (5,6) | |

DBD: diastolischer Blutdruck. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. SBD: systolischer Blutdruck. SE: Standardfehler. SD: Standardabweichung.

- Differente Angaben zwischen der Publikation zu den Studienergebnissen der hypertensiven Gruppe [29] und den beiden Publikationen zu den Baselinedaten [28,31], in welchen der SBD mit IG 156,1 (SE 1,1) und KG 154,9 (SE 1,2) mmHg angegeben wurde.
- Angaben beziehen sich auf die mittleren Blutdruckwerte für die letzten 4 Studienjahre.
- Standardfehler.
- Differente Angaben zwischen der Publikation zu den Studienergebnissen der normotensiven Gruppe [32] und den beiden Publikationen zu den Baselinedaten [28,31], in welchen der SBD mit IG 135,6 (SE 0,9) und KG 137,8 (SE 1,0) mmHg angegeben wurde.
- Bei dem berichteten p-Wert < 0,001 blieb unklar, auf welche Hypothese sich das Testergebnis bezog.
- Angaben beziehen sich auf die Messungen jeweils zu den 4 monatlichen Studienvisiten nach dem ersten Studienjahr.
- Mittelwert (95 %-Konfidenzintervall).
- Mittlerer Gruppenunterschied der Blutdruckänderung über die Studiendauer: IG vs. KG: SBD: 14,2 [13,7; 14,7] mmHg; DBD: 6,1 [5,7; 6,5] mmHg.

5.3.1.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In diesem Abschnitt werden erstens jene Subgruppenanalysen dargestellt, die in den einzelnen Studien durchgeführt und berichtet wurden (Abschnitt 5.3.1.5.1). Zweitens erfolgt eine Darstellung der eigenen Subgruppenanalysen zur Untersuchung von Effektmodifikatoren (Abschnitt 5.3.1.5.2). Hierzu war eine Analyse folgender potenzieller Effektmodifikatoren vorab festgelegt:

- Geschlecht
- Alter
- Blutdruck zu Interventionsbeginn
- Zielwertvorgaben (systolischer Zielwert, diastolischer Zielwert, Höhe des Zielwerts)

5.3.1.5.1 Berichtete Subgruppenanalysen innerhalb der Studien

Studie mit systolischem Blutdruckziel

Analysen zum Einfluss zahlreicher möglicher Effektmodifikatoren auf den Endpunkt Progression einer diabetischen Retinopathie erfolgten in der ACCORD-Studie für die Gruppe der Patienten, die auch an der Substudie ACCORD-EYE teilnahmen und für die Untersuchungsergebnisse nach 4 Jahren vorlagen. Für den vorliegenden Report sind die Untersuchungen zu den Variablen Alter (≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre), Geschlecht und Blutdruckwerte zu Studienbeginn (hier erfolgte sowohl für den SBD als auch für den DBD eine Bildung von 3 Kategorien: SBD: < 133 mmHg / 133 bis 144 mmHg / > 144 mmHg; DBD: < 72 mmHg / 72 bis 80 mmHg / > 80 mmHg) relevant. Für keine dieser Variablen waren die durchgeführten Interaktionstests statistisch signifikant (siehe Tabelle 38 bis Tabelle 41).

Tabelle 38: Substudie ACCORD-EYE – Veränderung des Augenhintergrunds:
Subgruppenbildung nach Alter

| Studie / Subgruppe | Ergebnisse |
|--|---|
| ACCORD | Verschlechterung einer Retinopathie (IG vs. KG): 20/169 (11,8 %) vs. 19/182 (10,4 %) 47/478 (9,8 %) vs. 35/434 (8,1 %) p für Interaktion = 0,91 |
| ≥ 65 Jahre | |
| < 65 Jahre | |
| IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. | |

Tabelle 39: Substudie ACCORD-EYE – Veränderung des Augenhintergrunds:
Subgruppenbildung nach Geschlecht

| Studie / Subgruppe | Ergebnisse |
|--|--|
| ACCORD Frauen Männer | Verschlechterung einer Retinopathie (IG vs. KG): 26/310 (8,4 %) vs. 22/279 (7,9 %) 41/337 (12,2 %) vs. 32/337 (9,5 %) p für Interaktion = 0,57 |
| IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. | |

Tabelle 40: Substudie ACCORD-EYE – Veränderung des Augenhintergrunds:
Subgruppenbildung nach dem SBD zu Studienbeginn

| Studie / Subgruppe | Ergebnisse |
|---|--|
| ACCORD < 133 mmHg 133-144 mmHg > 144 mmHg | Verschlechterung einer Retinopathie (IG vs. KG): 30/254 (11,8 %) vs. 15/205 (7,3 %) 19/188 (10,1 %) vs. 18/209 (8,6 %), 18/205 (8,8 %) vs. 21/202 (10,4 %) p für Interaktion = 0,27 |
| IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. SBD: systolischer Blutdruck. | |

Tabelle 41: Substudie ACCORD-EYE – Veränderung des Augenhintergrunds:
Subgruppenbildung nach dem DBD zu Studienbeginn

| Studie / Subgruppe | Ergebnisse |
|--|--|
| ACCORD < 72 mmHg 72-80 mmHg > 80 mmHg | Verschlechterung einer Retinopathie (IG vs. KG): 26/225 (11,6 %) vs. 17/187 (9,1 %) 19/203 (9,4 %) vs. 19/215 (8,8 %) 22/219 (10,0 %) vs. 18/214 (8,4 %) p für Interaktion = 0,86 |
| DBD: diastolischer Blutdruck. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. | |

Studien mit diastolischem Blutdruckziel

Die Ergebnisse der ABCD-Studie wurden für die hypertensive (Substudie ABCD-HT) und normotensive Kohorte (Substudie ABCD-NT) getrennt dargestellt. Interaktionstests zu möglichen unterschiedlichen Effekten zwischen diesen wurden nicht berichtet.

Für die ABCD-2V-Studie lagen keine Subgruppenanalysen oder Analysen zu möglichen Effektmodifikatoren vor.

Auch für die Teilnehmer mit Diabetes mellitus Typ 2 der HOT-Studie erfolgten keine relevanten Analysen hinsichtlich eines möglichen effektmodifizierenden Einflusses relevanter Faktoren.

5.3.1.5.2 Meta-Regressionen und Subgruppenanalysen zur Untersuchung von Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen zu den Faktoren Alter und Geschlecht

Aufgrund der sehr ähnlichen Altersstruktur der Teilnehmer, die zu Studienbeginn im Mittel zwischen 56 und 63 Jahre alt waren, waren Analysen zu möglichen Effektmodifikationen aufgrund dieser Faktoren nicht sinnvoll. Gleiches galt für den Anteil der Frauen, der in den einzelnen Studien etwa ein Drittel bis knapp die Hälfte ausmachte.

Subgruppenanalysen zum Faktor Blutdruck zu Studienbeginn

In die Substudie ABCD-HT und die HOT-Studie wurden nur Personen mit arteriellem Hypertonus eingeschlossen. Demgegenüber konnten an der Substudie ABCD-NT und an der ABCD-2V-Studie nur Personen teilnehmen, deren Blutdruck zu Studienbeginn im normotonen Bereich lag. Für alle genannten Studien erfolgte die Unterscheidung zwischen hypertensiv und normotensiv prinzipiell anhand des DBD, wobei Personen mit einem DBD < 90 mmHg ohne antihypertensive Medikation als normotensiv angesehen wurden.

Für die ACCORD-Studie war ein SBD > 130 mmHg Voraussetzung für den Studieneinschluss. Somit nahmen an dieser Studie sowohl hypertensive als auch normotensive Personen, jeweils gemessen am Grenzwert 140/90 mmHg, teil. Von den Autoren wurde berichtet, dass zum Zeitpunkt des Studienbeginns rund 88 % der Teilnehmer antihypertensiv behandelt wurden.

Somit wurde folgende Dichotomisierung vorgenommen: Die Substudie ABCD-HT und die Studie ACCORD und HOT wurden der Kategorie „Studien mit hypertensiven Teilnehmern“ und die Substudie ABCD-NT sowie die Studie ABCD-2V der Kategorie „Studien mit normotensiven Teilnehmern“ zugeordnet.

Eine Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtmortalität entsprechend den oben genannten Kategorien war für alle Studien gemeinsam und auch innerhalb der Gruppe der Studien mit DBD-Zielwert möglich.

Die Meta-Regressionen im Rahmen der Subgruppenanalyse (siehe Anhang D; Abbildung 15 und Abbildung 16) ergeben weder für alle Studien gemeinsam noch für jene Studien mit einem DBD-Zielwert ein Anzeichen für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hypertoniestatus zu Studienbeginn ($p = 0,584$ bzw. $p = 0,267$). Bei Betrachtung der Studien mit einem DBD-Zielwert alleine, zeigt das Ergebnis für die Substudie ABCD-HT und die Studie HOT (IG2 vs. KG) einen statistisch signifikanten Vorteil für niedrigere Blutdruckzielwerte (RR bzw. HR 0,54; 95 %-KI [0,35; 0,84]), während für Studien mit

normotensiven Teilnehmern (Substudie ABCD-NT, ABCD-2V) kein Unterschied zwischen einem höheren und niedrigeren DBD-Ziel besteht (gemeinsamer Effekt 0,96; 95 %-KI [0,53; 1,75]).

Für die weiteren Endpunkte wurden keine Subgruppenanalysen gerechnet, da – mit Ausnahme der Situation beim Endpunkt Progression einer diabetischen Retinopathie – jeweils nur 1 Studie mit normotensiven Teilnehmern zur Verfügung stand. Für den Endpunkt Retinopathie lagen je 2 Studien pro Subgruppe vor. Die geringe Größe der Studie ABCD-2V führte jedoch zu keiner wesentlichen Erweiterung der Ergebnisse der Substudie ABCD-NT. Eine Subgruppenanalyse wurde deshalb ebenfalls als nicht sinnvoll erachtet.

Subgruppenanalysen zum Faktor Zielwertvorgaben

Nur eine einzige Studie (ACCORD) gab für die Interventions- und Kontrollgruppe ausschließlich SBD-Zielwerte vor. Innerhalb der Gruppe der Studien mit DBD-Zielwert in der Interventionsgruppe waren diese Zielwerte jedoch zwischen den Studien nur wenig unterschiedlich (siehe Tabelle 7). Eine Gruppierung der Studien nach der Höhe des vorgegebenen Blutdruckziels und eine entsprechende Subgruppenanalyse erschienen daher wenig sinnvoll.

5.3.1.6 Sensitivitätsanalysen

Für eine Sensitivitätsanalyse zum möglichen Einfluss des Verzerrungspotenzials hätten die Studien wie folgt gruppiert werden müssen: Die Substudie ABCD-HT, die Substudie ABCD-NT und die HOT-Studie zeigten für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial, die ABCD-2V-Studie und die ACCORD-Studie demgegenüber für alle Endpunkte – mit Ausnahme des Endpunkts Vorstufen der Erblindung der ABCD-2V-Studie – ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Da zu vielen Endpunkten Ergebnisse nicht aus allen Studien bzw. Vergleichen berichtet wurden, wären Sensitivitätsanalysen, die auf eine Unterteilung der vorhandenen Vergleiche basieren (z. B. hohes vs. niedriges Verzerrungspotenzial), nur zu wenigen Endpunkten möglich gewesen. Zusätzlich wären die Ergebnisse der Studien mit geringem Verzerrungspotenzial aufgrund der geringen Fallzahl in der ABCD-2V-Studie im Wesentlichen von den Ergebnissen der ACCORD-Studie dominiert gewesen. Da die ACCORD-Studie die einzige Studie war, in der ein SBD-Zielwert vorgegeben war, wäre ein möglicher Unterschied aufgrund der sich überlagernden Faktoren nicht eindeutig dem Verzerrungspotenzial zuzuordnen gewesen. Aus diesen Gründen waren Sensitivitätsanalysen zum Einfluss des Verzerrungspotenzials nicht sinnvoll durchführbar.

In der HOT-Studie wurden die Effekte zweier unterschiedlicher DBD-Zielwerte (IG1 < 85 mmHg, IG2 < 80 mmHg) jeweils gegenüber dem Standardzielwert von DBD < 90 mmHg untersucht. Ein Effektschätzer, der auf den Beobachtungen von beiden Interventionsgruppen versus die Kontrolle basiert, lag jedoch nicht vor (und ließe sich nur

unter weiteren, nicht überprüfbareren Annahmen berechnen). Aus inhaltlichen Gründen wurde der Vergleich IG2 vs. KG jeweils in die Meta-Analysen eingeschlossen (siehe 5.3.1.2). Um zu untersuchen, ob die Berücksichtigung der IG1 oder der IG1 und IG2 gemeinsam, jeweils anstelle der IG2, zu einer Änderung der Ergebnisse führt, wurden entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Anhang D). Die Ergebnisse dieser Analysen werden in der Folge hier kurz dargestellt, soweit diese zu einer Abweichung gegenüber den Hauptanalysen hinsichtlich der statistischen Signifikanz bzw. Heterogenität führten.

Zu einer Änderung der Signifikanz kam es nur bei der Analyse zum Endpunkt Gesamtmortalität innerhalb der Studien mit DBD-Zielwert. Dabei führte die Berücksichtigung des Vergleichs IG1 vs. KG anstelle des Vergleichs IG2 vs. KG in den Meta-Analysen dazu, dass der ursprünglich statistisch signifikante Unterschied (siehe Abbildung 3) zugunsten der Intervention nicht mehr statistisch signifikant war (siehe Abbildung 19 und Abbildung 20).

Bei 3 Analysen wurde durch Berücksichtigung der IG1 anstelle der IG2 die ursprünglich hohe (statistische) Heterogenität soweit reduziert, dass gemeinsame Punktschätzer angegeben werden konnten. Dies betraf die Analysen unter Einschluss aller Studien für die Endpunkte Gesamtmortalität (siehe Abbildung 18) und Tod aus kardiovaskulärer Ursache (siehe Abbildung 26) und die Analyse der Studien mit DBD-Zielwert zum Endpunkt Tod aus kardiovaskulärer Ursache (Abbildung 28). In allen Fällen war der Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle statistisch nicht signifikant.

Unterschiede in den Meta-Analysen unter dem wechselnden Einschluss der IG1 oder IG2 bzw. Vergleiche der IG1 und IG2 in der HOT-Studie wären prinzipiell geeignet mögliche unterschiedliche Effekte verschiedener DBD-Zielwerte im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung näher zu beschreiben. Allerdings besteht für die Ergebnisse der HOT-Studie ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse der Meta-Regressionen im Rahmen der Sensitivitätsanalysen sind daher mit einer hohen Unsicherheit behaftet und Aussagen zu möglichen differenten Effekten von DBD-Zielwerten unterschiedlicher Höhe erscheinen nicht möglich.

5.3.1.7 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 42: Beleglage zu den untersuchten Endpunkten für die Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 2

| Endpunkt | Blutdruckzielwerte im unteren normotonen Bereich vs. Blutdruckzielwerte im normotonen Bereich | | |
|--|---|---|--|
| | Gemeinsame Analyse aller Studien | Getrennte Analyse nach Blutdruckziel ^a | |
| | | Studien mit DBD-Zielwertvorgabe | Studie mit SBD-Zielwertvorgabe |
| Gesamt mortalität | ↔ ^b | ↑ | ↔ |
| Herzinfarkte, tödlich bzw. nicht tödlich | ↔ | n. d. | n. d. |
| Schlaganfälle, tödlich bzw. nicht tödlich | ↑↑ | n. d. | n. d. |
| Herzinsuffizienz, tödlich bzw. nicht tödlich | ↔ | n. d. | n. d. |
| Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache | ↔ ^b | ↔ ^b | ↔ |
| Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt | ↔ | n. d. | n. d. |
| Terminale Niereninsuffizienz | n. m. | – | ↔ |
| Amputation (Minor- und Majoramputationen) | – | – | – |
| Erblindung | – | – | – |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | – | – | – |
| Alle unerwünschten Ereignisse | n. m. | – | ↓ ^c |
| Surrogatendpunkt Vorstufen der Erblindung: | | | |
| Veränderung des Augenhintergrundes | ↔ ^b | ↑ | ↔ |
| Veränderung des Visus | n. m. | – | ↔ |
| Surrogatendpunkt Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: | | | |
| Änderung der glomerulären Filtrationsrate | ↔ ^b | ↔ | ↓ |
| Änderung des Serumkreatinins | ↓↓ | n. d. | n. d. |
| DBD: diastolischer Blutdruck. n. d.: nicht durchgeführt. n. m.: nicht möglich. SBD: systolischer Blutdruck. | | | |
| ↑↑ | Beleg für einen Nutzen bzw. Effekt | ↔ | Weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden bzw. Effekt |
| ↑ | Hinweis auf einen Nutzen bzw. Effekt | | |
| ↓↓ | Beleg für einen Schaden bzw. Effekt | – | Keine Daten |
| ↓ | Hinweis auf einen Schaden bzw. Effekt | | |
| a. Bei hoher Heterogenität der gemeinsamen Analyse aller Studien Betrachtung der Effektmodifikatoren DBD- und SBD-Vorgabe oder, wenn eine Meta-Analyse nicht möglich war, Darstellung von Einzelergebnissen. | | | |
| b. Hohe Heterogenität der Meta-Analyse | | | |
| c. Ergebnis nur zu schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen der antihypertensiven Medikation. | | | |

5.3.2 Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse für Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 zu den berichtsrelevanten Endpunkten aus der eingeschlossenen Studie dargestellt. Zunächst erfolgt die Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. Anschließend werden die Ergebnisse entsprechend der in Abschnitt 4.1.3 vorgegebenen Reihenfolge beschrieben. Tabelle 43 gibt einen Überblick darüber, zu welchen berichtsrelevanten Endpunkten Ergebnisse in der eingeschlossenen Studie angegeben wurden.

Tabelle 43: Berichtsrelevante Endpunkte für die Studie mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1

| Studie | Patientenrelevante Endpunkte | | | | | | | | | | | | Surrogatendpunkte | | |
|--|------------------------------|----------------------------|-------------|------------|--------------|------------|------------------|------------|------------------------------|------------|------------|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|---|
| | Gesamtmortalität | Kardiovaskuläre Mortalität | Herzinfarkt | | Schlaganfall | | Herzinsuffizienz | | Terminale Niereninsuffizienz | Amputation | Erblindung | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Alle unerwünschten Ereignisse | Vorstufen der Erblindung | Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz |
| | | | Mortalität | Morbidität | Mortalität | Morbidität | Mortalität | Morbidität | | | | | | | |
| Lewis | - | - | - | - | - | - | - | - | ● ^a | - | - | - | ● | - | ● |
| <p>●: berichtet. ○: nur statistische Testergebnisse berichtet („signifikant“ bzw. „nicht signifikant“). -: nicht berichtet. a. Ergebnisse werden nur für die gesamte Studienpopulation berichtet ohne Zuordnung zu IG oder KG.</p> | | | | | | | | | | | | | | | |

5.3.2.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Eine Übersicht über die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene geben Tabelle 44 und Tabelle 45.

5.3.2.1.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt alle unerwünschten Ereignisse

Die Verblindung der Endpunkterhebung blieb unklar. Die Zahl der Studienabbrecher wurde zwar genannt, allerdings war keine Zuordnung von Studienabbrechern zu den jeweiligen Behandlungsgruppen möglich. Die Abbruchgründe waren nur unvollständig genannt. Eine adäquate ITT-Analyse erfolgte. Es fanden sich keine Hinweise auf eine endpunktgesteuerte Berichterstattung bzw. auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Zusammenfassend wurde für diesen Endpunkt das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da bereits das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt wurde.

5.3.2.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz – Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins

Die Verblindung der Endpunkterhebung blieb unklar. Aufgrund der laborchemischen Bestimmungsmethode hat diese jedoch wenig Relevanz für das Verzerrungspotenzial. Die Zahl der Studienabbrecher wurde zwar genannt, allerdings war keine Zuordnung von Studienabbrechern zu den jeweiligen Behandlungsgruppen möglich. Die Abbruchgründe waren nur unvollständig genannt. Eine adäquate ITT-Analyse erfolgte. Es fanden sich keine Hinweise auf eine endpunktgesteuerte Berichterstattung bzw. auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Zusammenfassend wurde für diesen Endpunkt das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da bereits das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt wurde.

Tabelle 44: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1: Alle unerwünschten Ereignisse

| Studie | Verblindung der Endpunkterhebung | Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen | Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt |
|---|----------------------------------|--|-------------------------------------|--|--|--|
| Lewis | unklar ^a | ja ^b / ja ^{b,c} | unklar ^d | ja | ja | hoch ^e |
| ITT: Intention-to-Treat. a. Keine Angaben. b. Abbruchgründe wurden nur für die Gesamtzahl aller Patienten, aber nicht spezifisch für die Behandlungsgruppen angegeben. c. Abbruchgründe unvollständig. d. In der Publikation wird die Analyse explizit als eine ITT-Auswertung bezeichnet. Es fehlen jedoch Informationen, wie mit den relativ vielen fehlenden Werten umgegangen wurde. e. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch. | | | | | | |

Tabelle 45: Einschätzung des Verzerrungspotenzials für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1: Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins

| Studie | Verblindung der Endpunkterhebung ^a | Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen | Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt |
|---|---|--|-------------------------------------|--|--|--|
| Lewis | unklar ^b | ja ^c / ja ^{c,d} | unklar ^e | ja | ja | hoch ^f |
| ITT: Intention-to-Treat. a. Aufgrund der laborchemischen Bestimmungsmethode hat die Verblindung jedoch keine Relevanz für das Verzerrungspotenzial. b. Keine Angaben. c. Abbruchgründe wurden nur für die Gesamtzahl aller Patienten, aber nicht spezifisch für die Behandlungsgruppen angegeben. d. Abbruchgründe unvollständig. e. In der Publikation wird die Analyse explizit als eine ITT-Auswertung bezeichnet. Es fehlen jedoch Informationen, wie mit den relativ vielen fehlenden Werten umgegangen wurde. f. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch. | | | | | | |

5.3.2.2 Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten

5.3.2.2.1 Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen (Minor- und Majoramputationen), Erblindung und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie lagen keine Angaben zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen (Minor- und Majoramputationen), Erblindung und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

5.3.2.2.2 Terminale Niereninsuffizienz

Angegeben war die Gesamtzahl der Personen, die eine terminale Niereninsuffizienz erlitten hatten. Im Studienverlauf war dies bei 12 Studienteilnehmern der Fall. Nicht berichtet war jedoch, wie sich diese Zahl auf Patienten der Interventionsgruppe bzw. der Kontrollgruppe verteilte.

5.3.2.2.3 Alle unerwünschten Ereignisse

In der Studie von Lewis et al. lagen keine Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vor. Mehr Teilnehmer der IG erlitten einen orthostatischen Blutdruckabfall (IG: 11/63 17,5 % und KG 4/66 6,1 %), wobei sich der Anteil der Ereignisse zwischen den Gruppen statistisch signifikant ($p = 0,013$) unterschied. Ferner traten in der IG bei weniger Patienten Ödeme (IG: 4/63, 6,4 % und KG 10/66, 15,2 %), eine Bronchitis (IG: 2/63, 3,2 % und KG 7/66, 10,6 %) oder Sinusitis (IG: 3/63, 4,8 % und KG 13/66, 19,7 %) auf, wobei Angaben zur Signifikanz fehlten. Eigene Berechnungen (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [67]]) ergaben, dass nur der Unterschied in der Häufigkeit einer Sinusitis statistisch signifikant war (Ödeme: $p = 0,12$; Bronchitis: $p = 0,11$; Sinusitis: $p = 0,003$).

5.3.2.3 Ergebnisse zu Surrogatendpunkten

5.3.2.3.1 Vorstufen der Erblindung: Veränderung des Augenhintergrundes oder des Visus

Es lagen keine berichtsrelevanten Angaben vor.

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

Angaben lagen für die Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz zur Veränderung der GFR und des Serumkreatinins über den Studienverlauf vor.

Die mittlere jährliche Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR), gemessen als prozentuale Änderung pro Jahr, sowie die Änderung des Serumkreatinins waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

Tabelle 46: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1: Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz - Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

| Studie | GFR [ml/min/1.73 m ²] | | | | | |
|--------------|-----------------------------------|--------|--------------------------------|----------|-------------------------|--------|
| | Studienbeginn | p-Wert | Änderung über die Studiendauer | p-Wert | Studienende | p-Wert |
| Lewis | | | | | | |
| IG | 62 ^a (k. A.) | k. A. | 12 % [5; 19] ^b | p = 0,62 | 54 ^a (k. A.) | k. A. |
| KG | 64 ^a (k. A.) | | 14 % [10; 19] ^b | | 58 ^a (k. A.) | |

GFR: glomeruläre Filtrationsrate. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. KI: Konfidenzintervall.

a. Mediane GFR, gemessen als 4-Perioden-Iothalamat-Clearance.

b. Mittlere jährliche Reduktion der GFR [95 %-KI], gemessen mittels der 4-Perioden-Iothalamat-Clearance.

Tabelle 47: Ergebnisse für Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1: Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz – Änderung des Serumkreatinins

| Studie | Serumkreatinin [mg/dl] | | | | | |
|--------------|---------------------------|--------|--------------------------------|----------|---------------------------|--------|
| | Studienbeginn | p-Wert | Änderung über die Studiendauer | p-Wert | Studienende | p-Wert |
| Lewis | | | | | | |
| IG | 1,42 ^a (k. A.) | k. A. | k. A. | p = 0,33 | 1,55 ^a (k. A.) | k. A. |
| KG | 1,30 ^a (k. A.) | | | | 1,47 ^a (k. A.) | |

IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe.

a. Median.

5.3.2.4 Weitere erhobene Faktoren – Blutdruck

Der jeweils im Studienverlauf bestimmte Blutdruckwert war in diesem Rapid Report kein relevanter Endpunkt. Die Angaben wurden jedoch erhoben und sind im Folgenden dargestellt, um die Realisierung der intendierten Veränderung zu dokumentieren.

Die Änderungen der Blutdruckwerte waren in dieser Studie nur über den mittleren arteriellen Druck angegeben. Dieser betrug zu Studienbeginn in der IG 95 ± 11 mmHg und in der KG 97 ± 13 mmHg. Der mittlere Unterschied des mittleren arteriellen Drucks zwischen der IG und KG betrug 6 mmHg und war statistisch signifikant. Bei dem angegebenen p-Wert von 0,009 blieb unklar, wie dieser errechnet wurde.

5.3.2.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die Studie von Lewis et al. lagen keine relevanten Subgruppenanalysen vor.

5.3.2.6 Sensitivitätsanalysen

Da zu Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nur eine relevante Studie vorlag, in der eine Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich mit einer Standardblutdrucksenkung verglichen wurde, erfolgten keine Sensitivitätsanalysen.

5.3.2.7 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 48: Ergebnisse zu den untersuchten Endpunkten für die Studien mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1

| Endpunkt | MAD-Zielwert ≤ 92 mmHg vs. MAD-Zielwert 100-107 mmHg |
|---|---|
| Gesamtmortalität | – |
| Herzinfarkte, tödlich | – |
| Herzinfarkte, nicht tödlich | – |
| Schlaganfälle, tödlich | – |
| Schlaganfälle, nicht tödlich | – |
| Herzinsuffizienz | – |
| Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache | – |
| Terminale Niereninsuffizienz | O |
| Amputation (Minor- und Majoramputationen) | – |
| Erblindung | – |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | – |
| Alle unerwünschten Ereignisse | ↔ |
| Vorstufen der Erblindung: Veränderung des Augenhintergrundes oder des Visus | – |
| Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz: Änderung der glomerulären Filtrationsrate oder des Serumkreatinins | ↔ |
| MAD: mittlerer arterieller Blutdruck. ↔ Kein Beleg für einen Nutzen bzw. Schaden Kein Hinweis auf einen Nutzen bzw. Schaden – Keine Daten O Unzureichende Daten | |

6 Diskussion

Für Aussagen über den Nutzen einer angestrebten Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich im Vergleich zu einer angestrebten Blutdrucksenkung in den normotonen Bereich auf lediglich Standardzielwerte sind primär Studien von Interesse, die sowohl für die Prüf- als auch für die Vergleichsintervention ein Blutdruckziel für den systolischen *und* diastolischen Wert formulieren. Solche Studien wurden für den vorliegenden Bericht nicht identifiziert, so dass die nachfolgend getroffenen Aussagen unter dem Vorbehalt stehen, dass die Standardzielwerte in der Kontrollgruppe ggf. nicht erreicht wurden.

Insgesamt fanden sich nur wenige Studien, die bei Patienten mit Diabetes mellitus die Effekte einer Blutdrucksenkung auf Blutdruckzielwerte untersuchten, die unter den aktuellen Standardzielwerten von < 140 und / oder 90 mmHg liegen.

Insbesondere fanden sich keine Studien, in denen für die Prüfintervention sowohl ein niedriges systolisches als auch diastolisches Blutdruckziel formuliert wurde, wie dies der derzeitigen Praxis entsprechen würde. Derzeit werden Therapieziele immer sowohl über den SBD als auch den DBD definiert (140/90 mmHg bei Hypertonie ohne gleichzeitigen Diabetes mellitus, oft 130/80 mmHg oder darunter für Patienten mit Diabetes mellitus [14-18]). Die vorliegenden Studien untersuchten aber für die Prüfintervention nur entweder einen DBD- oder einen SBD-Zielwert.

Nur in einer Studie wurde für die Vergleichsintervention sowohl ein systolischer als auch diastolischer Blutdruck gemäß aktueller Standardzielwerte angestrebt. Bei diesem Vorgehen handelt es sich um eine potenziell stärker blutdrucksenkende Strategie als das Anstreben nur eines Zielwertes, da das Erreichen eines Zielwertes (noch) nicht notwendigerweise mit dem Erreichen des zweiten Zielwertes einhergeht. Diese Studie war im Verhältnis zu den anderen Studien jedoch sehr klein und lieferte nicht zu allen patientenrelevanten Endpunkten Informationen. Alle anderen Studien formulierten für die Vergleichsintervention – der Prüfintervention entsprechend – nur entweder ein systolisches *oder* diastolisches Blutdruckziel. Daher konnten Effektaussagen nur im Vergleich zu einer Kontrollintervention erfolgen, in der nur ein Standardblutdruckzielwert angestrebt wurde.

Die DBD-Ziele in den Interventionsgruppen waren außerdem in ihrer Höhe unterschiedlich. Für die Bewertung einer allgemeinen Behandlungsstrategie mit Blutdruckzielwerten im unteren normotonen Bereich wurden daher die Ergebnisse aller Studien zunächst gemeinsam betrachtet. Bei vorliegender Heterogenität in diesen gemeinsamen Analysen wurden insbesondere die unterschiedlichen Strategien eines Anstrebens von DBD- oder SBD-Zielwerten als potenzielle Effektmodifikatoren in Subgruppenanalysen untersucht.

Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigte sich in der gemeinsamen Analyse aller Studien eine hohe statistische Heterogenität. Aus der Analyse der Studien mit DBD-Zielwerten (Substudie ABCD-HT, Substudie ABCD-NT, ABCD-2V, HOT) ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen einer intensivierten Blutdrucksenkung mit einem DBD-Ziel von 75 bis 80 mmHg bei

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Dieser günstige Effekt eines DBD-Zielwerts im unteren normotonen Bereich basiert jedoch ausschließlich auf Ergebnissen, für die ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen wurde.

Das Ergebnis der Analyse der Studien mit DBD-Zielwerten beruhte in der Mehrheit auf Patienten mit bestehender arterieller Hypertonie. Möglicherweise profitieren Patienten mit einem erhöhten Blutdruck mehr von einer intensiven Blutdrucksenkung auf niedrigere DBD-Zielwerte als normotensive Patienten. Ein Anhaltspunkt dafür ergab sich aus Überlegungen zu einer weiteren Subgruppenanalyse, die Studien mit hypertensiven Teilnehmern ($\geq 140/90$ mmHg) solchen mit normotensiven Teilnehmern gegenüberstellte. In dieser Analyse fand sich zwar keine Interaktion zwischen dem Hypertoniestatus zu Studienbeginn und dem Effekt auf die Mortalität (p für Interaktionstest = 0,267), auffällig war aber, dass der gemeinsame Schätzer der Studien mit hypertensiven Teilnehmern eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos zeigte, während für die Studien mit normotensiven Teilnehmern ein vergleichbares Risiko für eine intensivierete und eine weniger intensivierete Blutdrucksenkung vorlag. Unter Berücksichtigung der möglicherweise geringen Güte (statistischen Power) des Interaktionstests kann daher ein tatsächlicher und bedeutsamer Unterschied in den Effekten in einer Population mit erhöhten Blutdruckwerten gegenüber einer Population mit Blutdruckwerten im Normbereich nicht sicher ausgeschlossen werden.

Eine ausreichende Beurteilung der klinischen Bedeutung des Ergebnisses zur Gesamtmortalität und damit eine Abwägung von Nutzen und Schaden wird auch dadurch erschwert, dass sich zu keiner Studie mit DBD-Zielwert Angaben zu unerwünschten Ereignissen finden.

In der ACCORD-Studie, in der ein systolisches Blutdruckziel angestrebt wurde, verstarben mehr Teilnehmer in der IG als in der KG, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war. Die Berücksichtigung dieser Studie bei einer metaanalytischen Betrachtung aller Studien führte zu einer hohen Heterogenität. Dies könnte auf unterschiedliche Effekte der Vorgabe eines systolischen oder diastolischen Blutdruckzielwerts hindeuten. Eine weitere mögliche Erklärung könnte aber auch in der Tatsache liegen, dass in der ACCORD-Studie die erreichten systolischen und diastolischen Blutdruckwerte deutlich niedriger waren als jene in den Studien mit DBD-Zielwerten (Tabelle 37).

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten ist daher eine Beurteilung der Effekte einer Vorgabe von Blutdruckzielwerten im unteren normotonen Bereich in Hinblick auf die Gesamtmortalität nur eingeschränkt möglich.

In Bezug auf die Häufigkeit von Schlaganfällen ergab sich aus der gemeinsamen Betrachtung aller Studien, ob mit diastolischem oder systolischem Zielwert, ein Beleg für einen Nutzen einer langfristigen Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich im Vergleich zu einer angestrebten Blutdrucksenkung auf einen Standardzielwert.

Alle 3 in diese Meta-Analyse eingeschlossenen Vergleiche zeigen eine Verringerung der Häufigkeit von Schlaganfällen durch ein niedrigeres Blutdruckziel für einen Wert, wobei dieser Unterschied nur in der ACCORD-Studie und in der Substudie ABCD-NT statistisch signifikant war. Das Ergebnis der Meta-Analyse wurde in erster Linie von der ACCORD-Studie getragen. Ihr Gewicht betrug rund 69 %. Die statistisch signifikant geringere Häufigkeit der Schlaganfälle in der Interventionsgruppe beruht dabei hauptsächlich auf der Reduktion nicht tödlicher Ereignisse. Die tödlichen Schlaganfälle unterschieden sich zwischen den Interventionsgruppen kaum.

Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 waren nur in der ACCORD-Studie unerwünschte Ereignisse berichtet. Dargestellt wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die laut den Autoren in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation standen (schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen). Diese traten in der intensiver therapierten Gruppe insgesamt statistisch signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Allerdings wurden hierbei verschiedene Endpunkte zusammengefasst, die nicht alle von gleicher klinischer Relevanz sind. So werden hier hypotensive Reaktionen und Hyperkaliämien genauso berücksichtigt wie Herzrhythmusstörungen, Synkopen oder eine Niereninsuffizienz. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich jeweils nur für das Auftreten von hypotensiven Reaktionen (0,7 % vs. 0,04 %; $p < 0,001$), Herzrhythmusstörungen (0,5 % vs. 0,13 %; $p = 0,02$) oder einer Hyperkaliämie (0,4 % vs. 0,04 %; $p = 0,01$). Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand bei den Synkopen (0,5 % vs. 0,21 %; $p = 0,1$) und den Niereninsuffizienzen (0,2 % vs. 0,04 %; $p = 0,12$).

Die unterschiedliche klinische Relevanz und vor allem auch die Bedeutung für den Patienten im Zusammenhang mit weiteren Endpunkten dieser Studie sollte bei einer Abwägung möglicher positiver und negativer Effekte jedenfalls berücksichtigt werden.

Für die Gegenüberstellung und Veranschaulichung der verschiedenen Effekte bietet sich die Number Needed to Treat (NNT bzw. NNTB für Nutzen und NNTH für Schaden) am Beispiel der Studie mit der höchsten Gewichtung in der Meta-Analyse (ACCORD) an. NNTs wurden in den Studien für die in diesem Rapid Report untersuchten Endpunkte nicht angegeben. Für eine eigene Berechnung der NNTs lagen die notwendigen Informationen (z. B. Schätzer von Überlebenszeitfunktionen) in den Publikationen 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. Konkrete Indizien für eine bedeutsame Verzerrung liegen aber nicht vor; so betragen z. B. die Unterschiede der berücksichtigten Patienten in den Gruppen für den Endpunkt Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache in den ersten 5 Jahren höchstens 6,3 %. Die folgenden Berechnungen dienen einer groben Veranschaulichung und sollen nicht als eigentliche Ergebnisse des Berichts missverstanden werden.

Die Number Needed to Treat to Benefit“ (NNTB) in der ACCORD-Studie, bezogen auf das Risiko für einen Schlaganfall, ergab für einen mittleren Beobachtungszeitraum von 4,7 Jahren eine NNTB = 91,7 (95 %-KI [51,7; 370]). Das heißt, dass bei 92 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über 4,7 Jahre der Blutdruck mit einem SBD-Zielwert von < 120 mmHg gesenkt werden muss, um bei 1 Patienten einen Schlaganfall zu verhindern. Somit würden von beispielsweise 1000 Patienten im Zeitraum von 4,7 Jahren etwa 11 von einer intensiveren Blutdrucksenkung profitieren. Zusätzlich zu den oben genannten Vorbehalten hinsichtlich der Interpretation der NNTs ist auch der eigentliche Schätzer nicht präzise. Die Grenzen des zugehörigen Konfidenzintervalls zeigen, dass man bei der Studie auch tatsächliche NNTBs zwischen 51,7 und 370 hätte beobachten können.

Dem gegenüber steht ein Hinweis auf eine durch die intensivierete Blutdrucksenkung verursachte erhöhte Zahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der blutdrucksenkenden Medikation. Die Number Needed to Treat to Harm“ (NNTH) betrug 50,1 (95 %-KI [34,8; 86,4]) für eine Behandlung über 4,7 Jahre. Ausgehend von den Punktschätzern würde für jeden Patienten, bei dem ein Schlaganfall verhindert wird, etwa bei 2 Patienten eine schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung auftreten. Wie bereits angesprochen sollte dabei auch die unterschiedliche klinische Bedeutung der einzelnen Komponenten dieses Endpunkts berücksichtigt werden.

Zusätzlich war in der ACCORD-Studie bei Patienten der IG die GFR zum Studienende um rund 6 ml/min/1,73m² niedriger als bei Patienten der KG. Auch der Anteil der Patienten mit einem Abfall der GFR unter 30 ml/min/1,73m² war in der IG statistisch signifikant höher. Da die GFR vor allem bei einer Beobachtung über einen ausreichend langen Zeitraum, wie in dieser Studie gegeben, einen validen Surrogatendpunkt für die terminale Niereninsuffizienz darstellt, ist somit ein weiterer schädlicher Effekt der intensivierten Blutdrucksenkung über einen längeren Zeitraum möglich.

Für weitere Endpunkte wie die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität, den Herzinfarkt u. a. zeigten sich in der ACCORD-Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der IG und KG.

In der Zusammenschau der Ergebnisse für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann daher insgesamt von einem günstigen, jedoch nur gering ausgeprägten Effekt einer Senkung des Blutdrucks mit dem Ziel eines SBD < 120 mmHg gegenüber einer Senkung auf SBD < 140 mmHg ausgegangen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass dieser Effekt bei Patienten erreicht wurde, die bereits durch eine suffiziente Vortherapie zu Studienbeginn im Mittel das Standardtherapieziel < 140/90 mmHg erreichten.

Ein günstiger Effekt einer intensivierten Blutdrucksenkung mit einem Zielwert im unteren normotonen Bereich auf kardiovaskuläre Ereignisse, wie entsprechend der Ergebnisse aus epidemiologischen Studien [5-8] zu erwarten gewesen wäre, konnte nur für den Schlaganfall

bestätigt werden. Für die übrigen relevanten kardiovaskulären Endpunkte gab es insgesamt keinen Hinweis auf einen Nutzen.

Die Analyse für Studien mit DBD-Zielwerten weist zum Endpunkt Progression einer diabetischen Retinopathie auf einen vorteilhaften Effekt einer Vorgabe von niedrignormalen DBD-Zielwerten hin. Dieses Ergebnis beruht jedoch auf Vergleichen mit hohem Verzerrungspotenzial und ist deshalb unsicher. Da aufgrund der fehlenden Angaben zu unerwünschten Ereignissen in Studien mit DBD-Zielwerten darüber hinaus auch keine ausreichenden Informationen zum Schaden (schwere unerwünschte Ereignisse) vorliegen, ist hier eine Nutzen-Schaden-Abwägung nicht verlässlich. Zudem wird das Resultat der Analyse von Studien mit DBD-Zielwerten durch das Ergebnis der Studie mit vorgegebenem SBD-Zielwert nicht bestätigt.

Der vorliegende Report weist aus unterschiedlichen Gründen einige Limitationen hinsichtlich seiner Aussagemöglichkeiten auf. Dazu gehören etwa die geringe Zahl an verfügbaren Studien und der Umstand, dass zu einzelnen Endpunkten Informationen nur aus einem Teil dieser Studien vorlagen. So wurde nur eine relevante Studie, in der ein SBD-Zielwert im unteren normotonen Bereich vorgegeben war, gefunden. In den übrigen Studien waren DBD-Zielwerte festgelegt. Diese Studien unterschieden sich aber u. a. hinsichtlich der Eigenschaften der Studienpopulation (hypertensive bzw. normotensive Teilnehmer) und der angestrebten Blutdruckziele. Insgesamt könnte dies einer der Gründe sein, warum Meta-Analysen zu manchen Endpunkten eine hohe Heterogenität zeigten. Gleichzeitig waren aber auch weitergehende Subgruppenanalysen und Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung verschiedener Faktoren hinsichtlich ihrer potenziellen Effektmodifikation nicht sinnvoll möglich. Darüber hinaus bestand für den Großteil der Studien ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, was dazu führte, dass viele Resultate mit deutlicher Unsicherheit behaftet waren.

Wie bereits erwähnt, untersuchte keine der vorliegenden Studien die Effekte einer Vorgabe von niedrigen systolischen und diastolischen Zielwerten gemeinsam, wie dies der derzeitigen Praxis entsprechen würde, und in nur einer sehr kleinen Studie wurden in der Kontrollgruppe nach üblicher Praxis beide Standardblutdruckziele angestrebt. Anhand der vorliegenden Studien kann daher auch ein kombiniertes Blutdruckziel nicht ausreichend sicher bewertet werden.

Eine Empfehlung, die den SBD-Zielwert der ACCORD-Studie und die DBD-Zielwerte der übrigen Studien zu einem gemeinsamen Blutdruckziel von $< 120/75-80$ mmHg zusammenfasst, ist nicht möglich, da die Vorgabe eines solchen Ziels eine neue Intervention darstellt, deren Effekte in den vorliegenden Studien nicht untersucht wurden. Selbiges gilt auch für Empfehlungen, die sich an den jeweils tatsächlich erreichten Blutdruckwerten orientieren.

Dennoch können die Ergebnisse der vorliegenden Studien auch für die tägliche klinische Praxis relevant sein, da sie z. B. eine konkrete Information von hypertensiven Patienten

hinsichtlich unterschiedlicher Effekte einer Blutdrucksenkung mit einem Zielwert von diastolisch < 90 mmHg bzw. systolisch < 140 mmHg gegenüber den Effekten einer Senkung auf niedernormale Zielwerte von z. B. diastolisch < 75 mmHg bzw. systolisch < 120 mmHg erlauben. Dies kann zu einer informierten Entscheidung der Patienten und zur Auftragsklärung hinsichtlich der Senkung des Blutdrucks auf Zielwerte im unteren normotonen Bereich in der Patienten-Arzt-Beziehung beitragen.

Eine Einschränkung der Aussagen ergibt sich möglicherweise aus dem Umstand, dass die Therapieanpassungen in den Studien jeweils auf Blutdruckmessungen basieren, die nicht vom Patienten selbst, sondern vom Studienpersonal vorgenommen wurden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im Allgemeinen die Blutdruckwerte einer Messung durch medizinisches Personal über jenen einer Selbstmessung liegen [68]. Daher können die vorliegenden Ergebnisse nicht unkritisch auf den Versorgungsalltag übertragen werden, in dem die Blutdruckselbstmessung durch den Patienten eine zunehmende Bedeutung gewinnt.

Um diesen Einschränkungen in Zukunft Rechnung zu tragen sind weitere Studien erforderlich, in denen gemeinsame Blutdruckzielwerte unterschiedlicher Höhe gegenüber den Standardzielwerten untersucht werden. Diese Studien sollten außerdem auch Subgruppenauswertungen zu hypertensiven und normotensiven Teilnehmern vorsehen und insbesondere auch die Blutdruckselbstmessung durch Patienten berücksichtigen.

Besonders eingeschränkt sind die Aussagen zu Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, da eine einzige Studie mit weniger als 150 Teilnehmern identifiziert wurde, in der lediglich hochverzerrte Ergebnisse zu den Endpunkten Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz und unerwünschte Ereignisse berichtet wurden.

Vergleicht man den vorliegenden Report mit 2 systematischen Übersichtsarbeiten (Arguedas 2008, Bangalore 2011), in denen ebenfalls eine intensivierete Blutdrucksenkung mit Blutdruckzielwerten unterhalb der derzeitigen Standardzielwerte gegenüber einer weniger intensiven Senkung des Blutdrucks untersucht wurde, so ergibt sich folgendes Bild: In beiden Übersichten wurden Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus eingeschlossen. Während Arguedas 2008 auch Studien mit Patienten ohne Diabetes mellitus berücksichtigte, wurden bei Bangalore 2011 nur Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, einer Glukosetoleranzstörung oder gestörten Nüchternblutglukose herangezogen. Diese seien an dieser Stelle kurz beschrieben (zu den jeweils eingeschlossenen Studien siehe Tabelle 49).

Tabelle 49: Gegenüberstellung der in verschiedenen Übersichten und Meta-Analysen eingeschlossenen Studien

| | Arguedas 2008 [20] | Bangalore 2011 [69] | Rapid Report |
|-------------------------|---|-------------------------------|-------------------|
| Eingeschlossene Studien | AASK ^a | | |
| | Substudie ABCD-HT | Substudie ABCD-HT | Substudie ABCD-HT |
| | Substudie ABCD-NT | Substudie ABCD-NT | Substudie ABCD-NT |
| | | ABCD-2V | ABCD-2V |
| | | ACCORD | ACCORD |
| | | ADVANCE ^b | |
| | | ALLHAT-DM ^b | |
| | | Chan et al. ^b | |
| | | DIRECT Protect 2 ^b | |
| | | DREAM ^a | |
| | | Fogari et al. ^b | |
| | | GUARD ^b | |
| | HOT | | HOT |
| | MDRD ^a | | |
| | | NAVIGATOR ^a | |
| | | PERSUADE ^b | |
| | REIN-2 ^a | | |
| | SANDS ^b | | |
| Toto ^a | | | |
| a. | Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien. | | |
| b. | Prüf- oder Vergleichsbehandlung entspricht nicht den Einschlusskriterien. | | |

Arguedas et al. [20] haben in einem Cochrane-Review die Frage untersucht, welche Auswirkungen eine intensivierete Blutdrucksenkung auf Zielwerte von $\leq 135/85$ mmHg auf die Mortalität und Morbidität gegenüber einer Blutdrucksenkung auf Standardzielwerte ($\leq 140/90$ - 100 mmHg) haben kann. Hinsichtlich der Einschlusskriterien unterscheidet sich die Übersichtsarbeit vom vorliegenden Rapid Report dahin gehend, dass keine Einschränkung auf Patienten mit Diabetes mellitus getroffen wurde. Alle in das Cochrane-Review eingeschlossenen Studien, für die Informationen zu Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verfügbar waren (Substudie ABCD-HT, Substudie ABCD-NT, HOT), wurden auch für den vorliegenden Report identifiziert. Da die Ergebnisse zur ACCORD-Studie erst nach Veröffentlichung des Cochrane-Reviews publiziert wurden, blieben sie unberücksichtigt. Die ABCD-2V-Studie wurde nicht in das Cochrane-Review aufgenommen. Die a priori definierten primären Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Mortalität, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt sowie Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und terminale Niereninsuffizienz waren mit den Zielgrößen im vorliegenden Rapid Report vergleichbar. Auf Basis der

Ergebnisse für alle Patienten, also mit und ohne Diabetes mellitus, fanden die Autoren für das Anstreben eines Blutdruckzielwerts von $\leq 135/85$ mmHg für keinen relevanten makro- und mikrovaskulären Endpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zu einer weniger intensivierten Blutdrucksenkung (siehe Tabelle 50). Auch für die terminale Niereninsuffizienz und die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen IG und KG festgestellt werden. Für die Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 fand sich nur die Aussage, dass sich die Ergebnisse nicht wesentlich von jenen der Gesamtgruppe unterschieden.

Die Autoren schlussfolgern, dass eine antihypertensive Therapie mit Blutdruckzielen unter den derzeit gültigen Standardzielwert $< 140/90$ mmHg ohne günstige Effekte auf die Mortalität und Morbidität bleiben.

Die Beleglage des vorliegenden Reports unterscheidet sich vom Cochrane-Review im Wesentlichen hinsichtlich der Ergebnisse zum Schlaganfall (Tabelle 50). Dies ist jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit durch die zusätzliche Berücksichtigung der ACCORD-Studie im Report bedingt und deshalb nicht als Widerspruch zu werten.

In der Übersichtsarbeit Bangalore 2011 [69] war der erreichte SBD ein entscheidendes Einschlusskriterium. Als relevant galten Studien, in denen in der IG ein SBD ≤ 135 mmHg und in der KG ein SBD ≤ 140 mmHg erreicht wurde. Im Gegensatz zum vorliegenden Rapid Report waren auch Studien, in denen in beiden Gruppen nicht prinzipiell dieselben Substanzen zur Senkung des Blutdrucks zur Verfügung standen, und Studien, in denen eine aktive blutdrucksenkende Therapie gegen Placebo getestet wurde, ebenfalls eingeschlossen. Zusätzlich zu Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 waren in diese Arbeit auch Studien mit Teilnehmern mit gestörter Nüchternblutglukose und gestörter Glukosetoleranz eingeschlossen. Die in dieser Übersicht berücksichtigten Studien sind in Tabelle 49 gelistet.

Die in dieser Übersichtsarbeit durchgeführten Meta-Analysen zeigten eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität und des Schlaganfalls durch eine erreichte intensivierete Blutdrucksenkung (Tabelle 50). In einer Analyse, in der die Ergebnisse der Studien mit einem erreichten SBD von 130 bis 135 mmHg gegenüber jenen Studien mit einem erreichten SBD ≤ 130 mmHg untersucht wurden, fand sich für beide Endpunkte eine statistisch signifikante Interaktion (p für Interaktion = 0,09 und 0,005). Während bei einem erreichten SBD von 130 bis 135 mmHg die Gesamtmortalität statistisch signifikant gesenkt wurde, war dies bei einem erreichten SBD ≤ 130 mmHg nicht der Fall. Demgegenüber war die Reduktion der Schlaganfälle bei Studien mit einem erreichten SBD von 130 bis 135 mmHg statistisch nicht signifikant, bei Studien mit einem erreichten SBD ≤ 130 mmHg aber schon.

Für die Zielgrößen Tod aus kardiovaskulärer Ursache, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, terminale Niereninsuffizienz, diabetische Retinopathie sowie Verdoppelung des

Serumkreatinins wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen gefunden (Tabelle 50).

Dagegen war ein deutlicher Risikoanstieg von 20 % im Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter einer intensivierten Senkung des systolischen Blutdrucks zu verzeichnen (Tabelle 50). Der Effekt war sowohl in Studien mit einem erreichten SBD > 130 und ≤ 135 mmHg als auch in Studien mit einem erreichten SBD ≤ 130 mmHg statistisch signifikant. In letzteren Studien war der Effekt jedoch deutlich stärker ausgeprägt (p für Interaktion = 0,01).

In einer Meta-Regressions-Analyse wurde der erreichte SBD in Form einer kontinuierlichen Variable für die Endpunkte Gesamtmortalität, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache, Herzinfarkt, Schlaganfall und schwere unerwünschte Ereignisse untersucht. Hierbei zeigte sich nur für den Endpunkt Schlaganfall ein Vorteil eines niedrigeren erreichten SBD (bis < 120 mmHg). Für jede erreichte SBD-Reduktion von 1 mmHg verringerten sich die Chancen, einen Schlaganfall zu erleiden, um 3 % (95 %-KI [1; 7]).

Aus den Ergebnissen ihrer systematischen Übersicht und den Meta-Analysen schließen die Autoren, dass die Senkung des SBD auf ≤ 135 mmHg bei Patienten mit gestörtem Glukosestoffwechsel und manifestem Diabetes mellitus Typ 2 das Risiko für Tod und Schlaganfall reduziert. Ein SBD-Zielwert von 130 mmHg bis 135 mmHg wird als akzeptabel bezeichnet. Ferner spekulieren die Autoren, dass sich eine Senkung des SBD auf < 130 mmHg auf verschiedene Endorgane unterschiedlich auswirkt. So scheint es, dass das Risiko für Schlaganfälle weiter sinkt, die Zahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zunimmt und es keine weiteren günstigen Effekte auf andere makro- und mikrovaskuläre Ereignisse wie Erkrankungen des Herzens, der Nieren oder der Netzhaut gibt.

Durch die Auswahl der Studien in der Übersichtsarbeit Bangalore 2011 nach erreichten Blutdruckwerten in den Vergleichsgruppen, aber auch durch die Berücksichtigung von placebokontrollierten Studien und von Patienten mit Vorstufen eines Diabetes mellitus bestehen Unterschiede zu den Einschlusskriterien des vorliegenden Reports. Dennoch sind die Ergebnisse beider Arbeiten weitgehend vergleichbar (Tabelle 50). Die Beleglage des Reports hinsichtlich der Gesamtmortalität weicht bei gemeinsamer Betrachtung aller Studien zwar vom Ergebnis der Übersichtsarbeit ab, die Meta-Analyse im Report weist jedoch eine hohe Heterogenität auf und die Analyse der Studien mit DBD-Zielwerten liefert zumindest den Hinweis auf einen Nutzen einer Senkung des Blutdrucks auf diastolische Zielwerte in den unteren normotonen Bereich.

Tabelle 50: Ergebnisse verschiedener Meta-Analysen zu einer Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich

| | Arguedas 2008 [20] | Bangalore 2011 [69] | Rapid Report |
|--|--------------------------------|--------------------------------|---|
| | RR | OR | HR bzw. RR ^a |
| Gesamtmortalität | 0,99 (95 %-KI [0,86; 1,15]) | 0,90 (95 %-KI [0,83; 0,98]) | Alle Studien gemeinsam Hohe Heterogenität (I ² = 53,5 %) |
| | | | Studie mit SBD-Zielwert 1,07 (95 %-KI [0,85; 1,35]) |
| | | | Studien mit DBD-Zielwert 0,65 (95 %-KI [0,45; 0,94]) |
| Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache | 1,03 (95 %-KI [0,83; 1,28]) | 0,93 (95 %-KI [0,82; 1,06]) | Alle Studien gemeinsam Hohe Heterogenität (I ² = 72,3 %) |
| | | | Studie mit SBD-Zielwert 1,06 (95 %-KI [0,74; 1,52]) |
| | | | Studien mit DBD-Zielwert Hohe Heterogenität (I ² = 83,4 %) |
| Herzinfarkt (tödlich und nicht tödlich) | 0,84 (95 %-KI [0,74; 1,09]) | 0,92 (95 %-KI [0,80; 1,06]) | Alle Studien gemeinsam 0,90 (95 %-KI [0,73; 1,12]) |
| Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) | 0,99 (95 %-KI [0,79; 1,25]) | 0,83 (95 %-KI [0,73; 0,95]) | Alle Studien gemeinsam 0,58 (95 %-KI [0,41; 0,81]) |
| Herzinsuffizienz | 0,88 (95 %-KI [0,59; 1,32]) | 0,90 (95 %-KI [0,75; 1,06]) | Alle Studien gemeinsam 0,96 (95 %-KI [0,73; 1,26]) |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 1,39 (95 %-KI [0,90; 2,15]) | 1,20 (95 %-KI [1,08; 1,32]) | Alle Studien gemeinsam k. A. |
| | | | Studie mit SBD-Zielwert IG vs. KG: 3,3 % vs. 1,3 % ^{b,c} |
| | | | Studien mit DBD-Zielwert k. A. |
| <p>HR: Hazard Ratio. k. A. keine Angabe. KI: Konfidenzintervall. OR: Odds Ratio. RR: relatives Risiko.</p> <p>a. Soweit nicht anders angegeben.</p> <p>b. Anteil der Ereignisse / Patienten.</p> <p>c. Angaben beziehen sich auf schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen der antihypertensiven Medikation.</p> | | | |

7 Fazit

Für Aussagen über den Nutzen einer angestrebten Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich im Vergleich zu einer angestrebten Blutdrucksenkung in den normotonen Bereich auf lediglich Standardzielwerte sind primär Studien von Interesse, die sowohl für die Prüf- als auch für die Vergleichsintervention ein Blutdruckziel für den systolischen *und* diastolischen Wert formulieren. Solche Studien wurden für den vorliegenden Bericht nicht identifiziert, so dass die nachfolgend getroffenen Aussagen unter dem Vorbehalt stehen, dass die Standardzielwerte in der Kontrollgruppe ggf. nicht erreicht wurden.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 liegt bei gemeinsamer Betrachtung aller Studien für den patientenrelevanten Endpunkt Schlaganfall (tödlich und / oder nicht tödlich) ein Beleg für den Nutzen vor für eine Blutdrucksenkung mit Blutdruckzielwerten, die für einen Wert niedriger sind als die Standardzielwerte im Vergleich zu einer Blutdrucksenkung mit Anstreben eines Standardzielwertes.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität liegt ein Hinweis vor auf einen Nutzen einer Senkung des Blutdrucks auf diastolische Zielwerte < 75 bis 80 mmHg im Vergleich zu einer Blutdrucksenkung mit Anstreben eines Standardzielwertes. Dieser Hinweis ergibt sich nicht aus der Studie mit einer auf den systolischen Blutdruck ausgerichteten Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich.

Für eine Senkung des Blutdrucks auf systolische Zielwerte < 120 mmHg, im Vergleich zu einer Blutdrucksenkung mit Anstreben eines systolischen Standardzielwertes, liegt ein Hinweis auf einen Schaden hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Wirkungen im Zusammenhang mit der antihypertensiven Medikation vor.

Für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte (kardiovaskuläre Mortalität, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt, terminale Niereninsuffizienz, Minor- und Majoramputationen, Erblindung, gesundheitsbezogene Lebensqualität und alle unerwünschten Ereignisse) lässt sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden einer Blutdrucksenkung mit Blutdruckzielwerten, die für mindestens einen Wert niedriger sind als die Standardzielwerte, im Vergleich zu einer angestrebten Blutdrucksenkung auf Standardzielwerte, ableiten.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist für die hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte weder ein Nutzen bzw. Schaden einer Senkung des Blutdrucks in den unteren normotonen Bereich im Vergleich zu einer angestrebten Blutdrucksenkung auf Standardzielwerte belegt, noch lassen sich aus der einzig verfügbaren Studie Hinweise hierauf ableiten. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf die Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes)

Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2): B54-B64.

Estacio RO, Savage S, Nagel NJ, Schrier RW. Baseline characteristics of participants in the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes trial. *Control Clin Trials* 1996; 17(3): 242-257.

Savage S, Johnson Nagel N, Estacio RO, Feig PU, MacCarthy EP, Lukken NJ et al. The ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) trial: rationale and design of a trial of hypertension control (moderate or intensive) in type II diabetes. *Online J Curr Clin Trials* 1993: Doc No 104.

Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61(3): 1086-1097.

Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B. Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) trial. *Diabetologia* 1996; 39(12): 1646-1654.

Weitere Publikationen ohne berichtsrelevante Daten:

Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338(10): 645-652.

Estacio RO, Schrier RW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the Appropriate Blood pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol* 1998; 82(9B): 9R-14R.

Havranek EP, Esler A, Estacio RO, Mehler PS, Schrier RW. Differential effects of antihypertensive agents on electrocardiographic voltage: results from the Appropriate Blood pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *Am Heart J* 2003; 145(6): 993-998.

Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107(5): 753-756.

ABCD-2V (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Part 2 with Valsartan)

Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006; 19(12): 1241-1248.

ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)

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.

Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goft DC J, Grimm RH Jr, Cutler JA et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1575-1585.

Cushman WC, Grimm RH Jr, Cutler JA, Evans GW, Capes S, Corson MA et al. Rationale and design for the blood pressure intervention of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99(12A): 44i-55i.

Weitere Publikation ohne berichtsrelevante Daten:

Grimm R. Effects of intensive blood pressure control on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) blood pressure trial. *J Hypertens* 2010; 28(Suppl A): e602.

HOT (Hypertension Optimal Treatment)

The Hypertension Optimal Treatment study (the HOT study). *Blood Press* 1993; 2(1): 62-68.

Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure. *J Hypertens Suppl* 1999; 17(1): S9-S13.

Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: patient characteristics; randomization, risk profiles, and early blood pressure results. *Blood Press* 1994; 3(5): 322-327.

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351(9118): 1755-1762.

Lopes AA, Andrade J, Noblat AC, Silveira MA. Reduction in diastolic blood pressure and cardiovascular mortality in nondiabetic hypertensive patients: a reanalysis of the HOT study. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77(2): 132-137.

Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T et al. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21(4): 797-804.

Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment study. *J Hypertens* 2001; 19(6): 1149-1159.

Weitere Publikationen ohne berichtsrelevante Daten:

Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: 12-month data on blood pressure and tolerability; with special reference to age and gender. *Blood Press* 1995; 4(5): 313-319.

Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: 24-month data on blood pressure and tolerability. *Blood Press* 1997; 6(5): 313-317.

Jonsson B, Hansson L, Stalhammar NO. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. *J Intern Med* 2003; 253(4): 472-480.

Wiklund I, Halling K, Ryden-Bergsten T, Fletcher A. Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Blood Press* 1997; 6(6): 357-364.

Lewis et al.

Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(5): 809-817.

Rodby RA, Rohde R, Evans J, Bain RP, Mulcahy WS, Lewis EJ. The study of the effect of intensity of blood pressure management on the progression of type 1 diabetic nephropathy: study design and baseline patient characteristics. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5(10): 1775-1781.

9 Literatur

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1): S62-S69.
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986.
3. 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.
4. 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.
5. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 412-419.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349): 1903-1913.
7. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease; part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335(8692): 765-774.
8. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345(18): 1291-1297.
9. Chrysant SG, Chrysant GS. Effectiveness of lowering blood pressure to prevent stroke versus to prevent coronary events. *Am J Cardiol* 2010; 106(6): 825-829.
10. Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension: is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 1991; 265(4): 489-495.
11. Messerli FH, Panjra GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential? *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(20): 1827-1834.
12. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289(19): 2534-2544.

13. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317(7160): 703-713.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1): S11-S61.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42(6): 1206-1252.
16. Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(11): 1983-1992.
17. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004; 18(3): 139-185.
18. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie [online]. 01.06.2008 [Zugriff: 08.02.2011]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/046-001_S2_Behandlung_der_arteriellen_Hypertonie_06-2008_06-2013.pdf.
19. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27(11): 2121-2158.
20. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD004349.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 03.02.2011]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
22. 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.
23. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
24. 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.
25. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.

26. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
27. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
28. Estacio RO, Savage S, Nagel NJ, Schrier RW. Baseline characteristics of participants in the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes trial. *Control Clin Trials* 1996; 17(3): 242-257.
29. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2): B54-B64.
30. Savage S, Johnson Nagel N, Estacio RO, Feig PU, MacCarthy EP, Lukken NJ et al. The ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) trial: rationale and design of a trial of hypertension control (moderate or intensive) in type II diabetes. *Online J Curr Clin Trials* 1993: Doc No 104.
31. Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B. Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) trial. *Diabetologia* 1996; 39(12): 1646-1654.
32. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61(3): 1086-1097.
33. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338(10): 645-652.
34. Estacio RO, Schrier RW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the Appropriate Blood pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol* 1998; 82(9B): 9R-14R.
35. Havranek EP, Esler A, Estacio RO, Mehler PS, Schrier RW. Differential effects of antihypertensive agents on electrocardiographic voltage: results from the Appropriate Blood pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *Am Heart J* 2003; 145(6): 993-998.
36. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107(5): 753-756.
37. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006; 19(12): 1241-1248.

38. 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.
39. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goft DC J, Grimm RH Jr, Cutler JA et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1575-1585.
40. Cushman WC, Grimm RH Jr, Cutler JA, Evans GW, Capes S, Corson MA et al. Rationale and design for the blood pressure intervention of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99(12A): 44i-55i.
41. 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.
42. 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.
43. Grimm R. Effects of intensive blood pressure control on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) blood pressure trial. *J Hypertens* 2010; 28(Suppl A): e602.
44. Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: patient characteristics; randomization, risk profiles, and early blood pressure results. *Blood Press* 1994; 3(5): 322-327.
45. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351(9118): 1755-1762.
46. Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure. *J Hypertens Suppl* 1999; 17(1): S9-S13.
47. The Hypertension Optimal Treatment study (the HOT study). *Blood Press* 1993; 2(1): 62-68.
48. Lopes AA, Andrade J, Noblat AC, Silveira MA. Reduction in diastolic blood pressure and cardiovascular mortality in nondiabetic hypertensive patients: a reanalysis of the HOT study. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77(2): 132-137.
49. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment study. *J Hypertens* 2001; 19(6): 1149-1159.

50. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T et al. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21(4): 797-804.
51. Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: 12-month data on blood pressure and tolerability; with special reference to age and gender. *Blood Press* 1995; 4(5): 313-319.
52. Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: 24-month data on blood pressure and tolerability. *Blood Press* 1997; 6(5): 313-317.
53. Jonsson B, Hansson L, Stalhammar NO. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. *J Intern Med* 2003; 253(4): 472-480.
54. Wiklund I, Halling K, Ryden-Bergsten T, Fletcher A. Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Blood Press* 1997; 6(6): 357-364.
55. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(5): 809-817.
56. Rodby RA, Rohde R, Evans J, Bain RP, Mulcahy WS, Lewis EJ. The study of the effect of intensity of blood pressure management on the progression of type 1 diabetic nephropathy: study design and baseline patient characteristics. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5(10): 1775-1781.
57. Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study - Patient characteristics: Randomization, risk profiles, and early blood pressure results. *Blood Pressure* 1994; 3(5): 322-327.
58. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276(23): 1886-1892.
59. Anlauf M, Tholl U, Hirche H, Weber F. A silent revolution in blood pressure measurement? Some late remarks in regards to the HOT study. *J Hum Hypertens* 2001; 15(9): 649-651.
60. Lithell H, Berglund L. Reply to the letter from M Anlauf, U Tholl, H Hirche and F Weber. *J Hum Hypertens* 2001; 15(9): 650-651.
61. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329(20): 1456-1462.
62. Ferreira-Gonzalez I, Busse JW, Heels-Ansdell D, Montori VM, Akl EA, Bryant DM et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2007; 334(7597): 786.

63. Montori VM, Permyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, Busse JW, Pacheco-Huergo V, Bryant D et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005; 330(7491): 594-596.
64. Montori VM, Busse JW, Permyer-Miralda G, Ferreira I, Guyatt GH. How should clinicians interpret results reflecting the effect of an intervention on composite endpoints: should I dump this lump? *ACP J Club* 2005; 143(3): A8.
65. Ferreira-Gonzalez I, Permyer-Miralda G, Busse JW, Bryant DM, Montori VM, Alonso-Coello P et al. Methodologic discussions for using and interpreting composite endpoints are limited, but still identify major concerns. *J Clin Epidemiol* 2007; 60(7): 651-657.
66. ICH harmonised tripartite guideline: guideline for good clinical practice E6 (R1) [online]. 10.06.1996 [Zugriff: 08.09.2011]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf.
67. Andres AM, Mato AS. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
68. Verberk WJ, Kroon AA, Kessels AG, de Leeuw PW. Home blood pressure measurement: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(5): 743-751.
69. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011; 123(24): 2799-2810.
70. 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.
71. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.
72. 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.
73. 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.

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

- EMBASE 1980 to 2011 March 17

Es wurden folgende Filter übernommen:

RCT: Wong [70] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

Systematic Review: Wong [70] – High specificity strategy

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | *Diabetes Mellitus/ |
| 2 | Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ |
| 3 | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ |
| 4 | (diabetes or diabetic).ti,ab. |
| 5 | or/1-4 |
| 6 | Blood Pressure Regulation/ |
| 7 | ((intensive or low or lower* or mean or moderate* or optimal or optimum or reduced or reduction or usual or tight) adj3 blood pressure* adj3 (treatment* or control* or lowering or group*)).ti,ab. |
| 8 | (blood pressure* adj9 (goal* or target*)).ti,ab. |
| 9 | or/6-8 |
| 10 | (random* or double-blind*).tw. |
| 11 | placebo*.mp. |
| 12 | or/10-11 |
| 13 | and/5,9,12 |
| 14 | (meta analysis or systematic review or medline).tw. |
| 15 | and/9,14 |
| 16 | limit 15 to yr="2006 -Current" |

2. MEDLINE**Suchoberfläche: Ovid**

- Ovid MEDLINE(R) 1948 to March Week 2 2011
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 17, 2011
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations March 17, 2011

Es wurden folgende Filter übernommen:

RCT: Lefebvre [71] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision maximizing version (2008 revision)

Systematic Review: Wong [70] – High specificity strategy

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | Diabetes Mellitus, Type 1/ |
| 2 | Diabetes Mellitus, Type 2/ |
| 3 | (diabetes or diabetic).ti,ab. |
| 4 | or/1-3 |
| 5 | ((intensive or low or lower* or mean or moderate* or optimal or optimum or reduced or reduction or usual or tight) adj3 blood pressure* adj9 (treatment* or control* or lowering or group*)).ti,ab. |
| 6 | (blood pressure* adj9 (goal* or target*)).ti,ab. |
| 7 | or/5-6 |
| 8 | randomized controlled trial.pt. |
| 9 | controlled clinical trial.pt. |
| 10 | randomized.ab. |
| 11 | placebo.ab. |
| 12 | clinical trial as topic/ |
| 13 | randomly.ab. |
| 14 | trial.ti. |
| 15 | 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 |
| 16 | (animals not (humans and animals)).sh. |
| 17 | 15 not 16 |
| 18 | and/4,7,17 |
| 19 | cochrane database of systematic reviews.jn. |
| 20 | search.tw. |
| 21 | meta analysis.pt. |
| 22 | (medline or systematic review).tw. |
| 23 | or/19-22 |
| 24 | and/7,23 |
| 25 | limit 24 to yr="2006 -Current" |

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

| Search | Most Recent Queries |
|--------|---|
| #1 | Search diabetes[tiab] or diabetic[tiab] |
| #2 | Search (intensive[tiab] or low[tiab] or lower*[tiab] or mean[tiab] or moderate*[tiab] or optimal[tiab] or optimum[tiab] or reduced[tiab] or reduction[tiab] or usual[tiab] or tight[tiab]) AND blood pressure*[tiab] AND (treatment*[tiab] or control*[tiab] or lowering[tiab] or group*[tiab]) |
| #3 | Search blood pressure*[tiab] AND (goal*[tiab] or target*[tiab]) |
| #4 | Search #1 and (#2 or #3) |
| #5 | Search #4 not Medline [sb] |
| #6 | Search clinical trial[TIAB] OR random*[TIAB] OR placebo[TIAB] |
| #7 | Search #5 and #6 |
| #8 | Search meta analysis[tiab] or systematic review[tiab] or medline[tiab] or review[tiab] |
| #9 | Search #5 and #8 |
| #10 | Search (#9) AND "2006"[Publication Date] : "3000"[Publication Date] |

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane-Reviews), Issue 3, 2011
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 1, 2011
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 1, 2011
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 1, 2011

| ID | Search |
|----|--|
| #1 | MeSH descriptor <u>Diabetes Mellitus, Type 1</u> explode all trees |
| #2 | MeSH descriptor <u>Diabetes Mellitus, Type 2</u> explode all trees |
| #3 | (diabetes or diabetic):ti,ab |
| #4 | (#1 OR #2 OR #3) |
| #5 | ((intensive or low or lower* or mean or moderate* or optimal or optimum or reduced or reduction or usual or tight) Near/3 blood pressure* Near/9 (treatment* or control* or lowering or group*)):ti,ab |
| #6 | (blood pressure* NEAR/9 (goal* or target*)):ti,ab |
| #7 | (#5 OR #6) |
| #8 | (#4 AND #7) |
| #9 | (#7), from 2006 to 2011 |

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen**E1: Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien**

1. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363(10): 918-929.
2. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease study. *Ann Intern Med* 1995; 123(10): 754-762.

E2: Prüflintervention entspricht nicht den Einschlusskriterien

1. Davis BR, Vogt T, Frost PH, Burlando A, Cohen J, Wilson A et al. Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. *Stroke* 1998; 29(7): 1333-1340.

E4: Vergleichsbehandlung entspricht nicht den Einschlusskriterien

1. Bebb C, Kendrick D, Coupland C, Madeley R, Stewart J, Brown K et al. A cluster randomised controlled trial of the effect of a treatment algorithm for hypertension in patients with type 2 diabetes. *Br J Gen Pract* 2007; 57(535): 136-143.
2. Berthet K, Neal BC, Chalmers JP, MacMahon SW, Bousser MG, Colman SA et al. Effects of perindopril-based blood pressure lowering on the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS trial. *Stroke* 2004; 35(6): e285.
3. Beulens JW, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, Lu J et al. Effects of blood pressure lowering on incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2008; 51(Suppl 1): S476.
4. Duran A, Runkle I, Matia P, De Miguel MP, Garrido S, Cervera E et al. Family physician and endocrinologist coordination as the basis for diabetes care in clinical practice. *BMC Endocr Disord* 2008; 8: 9.
5. Earle KA, Istepanian RSH, Zitouni K, Sungoor A, Tang B. Mobile telemonitoring for achieving tighter targets of blood pressure control in patients with complicated diabetes: a pilot study. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(7): 575-579.
6. Gerritsen TA, Bak AA, Stolk RP, Jonker JJ, Grobbee DE. Effects of nitrendipine and enalapril on left ventricular mass in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. *J Hypertens* 1998; 16(5): 689-696.
7. Guo LX, Pan Q, Wang XX, Li H, Zhang LN, Chi JM et al. Effect of short term intensive multitherapy on carotid intima-media thickness in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121(8): 687-690.
8. Lambers Heerspink HJ, Ninomiya T, Perkovic V, Woodward M, Zoungas S, Cass A et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2010; 31(23): 2888-2896.

9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329(20): 1456-1462.
10. Mancini G, Parat G, Bil G, Ruilope LM. Early blood pressure control by the nifedipine/gits/telmisartan combination. *J Hypertens* 2010; 28(Suppl A): e544.
11. Maser RE, Lenhard MJ. Effect of treatment with losartan on cardiovascular autonomic and large sensory nerve fiber function in individuals with diabetes mellitus: a 1-year randomized, controlled trial. *J Diabetes Complications* 2003; 17(5): 286-291.
12. Pavia Lopez A, Zamorano J, Kim JH, Erdine S, Al Khadra A, Westergaard M et al. Treatment strategies for cardiovascular risk factor management in patients with hypertension and additional risk factors-experiences from the usual care arm of the Crucial trial. *J Hypertens* 2010; 28(Suppl A): e276-e277.
13. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E, Marks RG, Conlon M, Cooper-DeHoff R, Volkers P et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril study (INVEST): an internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(5): 1228-1237.
14. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, DeFerrari G, Eisner G et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(10): 3027-3037.
15. Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayyan Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128(12 Pt 1): 982-988.
16. Russell M, Fleg JL, Galloway WJ, Henderson JA, Howard J, Lee ET et al. Examination of lower targets for low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure in diabetes: the Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study (SANDS). *Am Heart J* 2006; 152(5): 867-875.
17. Shigihara T, Sato A, Hayashi K, Saruta T. Effect of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor plus calcium channel blocker on urinary albumin excretion in hypertensive microalbuminuric patients with type II diabetes. *Hypertens Res* 2000; 23(3): 219-226.
18. Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Cells H, Fagard RH. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the Systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Am J Cardiol* 1998; 82(9B): 20R-22R.
19. Stewart S, Carrington MJ, Swemmer C, Kurstjens N, Jennings GL. Optimising management of hypertension in primary care: the Valsartan Intensified Primary Care Reduction of Blood Pressure (Viper-Bp) study. *Int J Cardiol* 05.01.2011 [Epub ahead of print].

20. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Ikeda N, Shoda J, Takenaka T et al. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 501-506.
21. Thoolen B, De Ridder D, Bensing J, Maas C, Griffin S, Gorter K et al. Effectiveness of a self-management intervention in patients with screen-detected type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(11): 2832-2837.
22. Vora J, Weston C. BENEDICT: primary prevention of microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetes. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2006; 6(2): 84-88.

E5: Patientenrelevante Endpunkte werden in den Ergebnissen nicht berichtet

1. Fletcher K, Mant J, McManus R, Campbell S, Betts J, Taylor C et al. Protocol for Past BP: a randomised controlled trial of different blood pressure targets for people with a history of stroke of transient ischaemic attack (TIA) in primary care. *BMC Cardiovasc Disord* 2010; 10: 37.

E6: Keine randomisierte kontrollierte Studie

1. Briggs J. Intensive versus moderate blood-pressure control in normotensive patients with type 2 diabetes. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3(6): 304-305.
2. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, Fleg JL, Galloway JM, Henderson JA et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *Obstet Gynecol Surv* 2008; 63(8): 512-513.
3. Jacobsen PK, Rossing P, Parving HH. Impact of renin angiotensin system blockade on night to day blood pressure ratio in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(7): 2030-2031.
4. Mancia G. Effects of intensive blood pressure control in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation* 2010; 122(8): 847-849.
5. Sawicki PT, Mühlhauser I, Didjurgeit U, Baumgartner A, Bender R, Berger M. Intensified antihypertensive therapy is associated with improved survival in type 1 diabetic patients with nephropathy. *J Hypertens* 1995; 13(8): 933-938.
6. Sawicki PT, Mühlhauser I, Didjurgeit U, Berger M. Effects of intensification of antihypertensive care in diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 1995; 9(4): 315-317.
7. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3(8): 428-438.
8. Schulman S. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: implications for hypertension management and the J-shape curve. *Am J Manag Care* 1998; 4(12 Suppl): S733-S740.

E10: Keine Vollpublikation verfügbar

1. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Philipp J Cardiol* 1998; 26(3): 126-128.
2. Rosso C, Manriquez M, Cuadras S, Martin A, Sanllorenzo M, McClure L et al. Descriptive analysis of risk factor and secondary prevention treatment in patients included in a randomised trial of small subcortical strokes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 105(Suppl 1): 66.

Anhang C – Liste der gesichteten Sekundärpublikationen

1. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009; (3): CD004349.
2. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. JAMA 2007; 298(8): 902-916.
3. Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2008; 148(11): 855-868.
4. Shlipak M. Diabetic nephropathy. Clin Evid (Online) 2009: pii 0606.
5. Vijan S. Diabetes: treating hypertension. Clin Evid (Online) 2007: pii 0608.

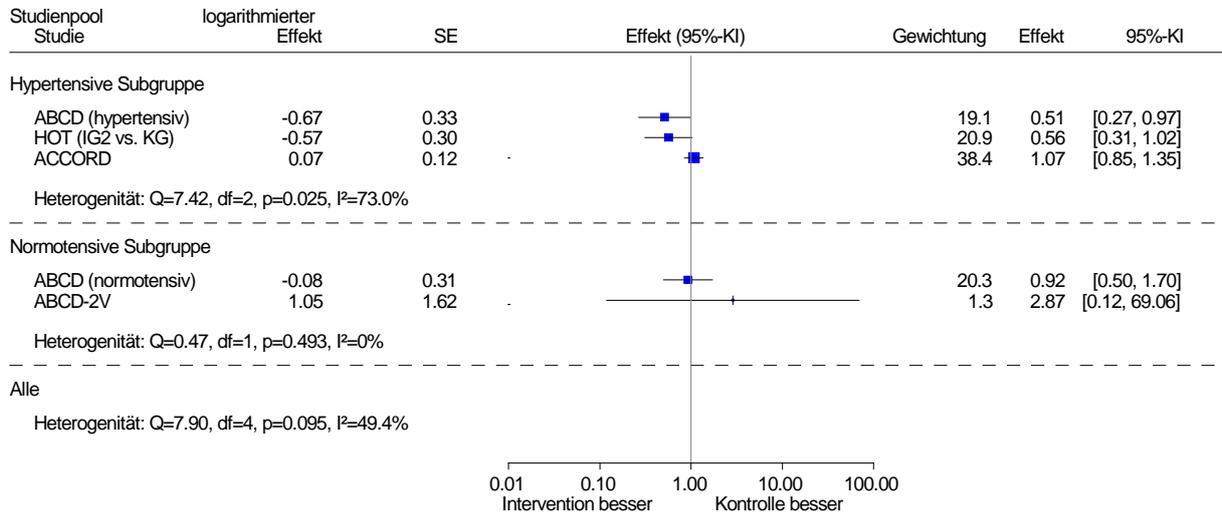
Anhang D – Darstellung zusätzlicher Auswertungen

Subgruppenanalysen zum Faktor Hypertonie-Status zu Studienbeginn

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung

Gesamtmortalität

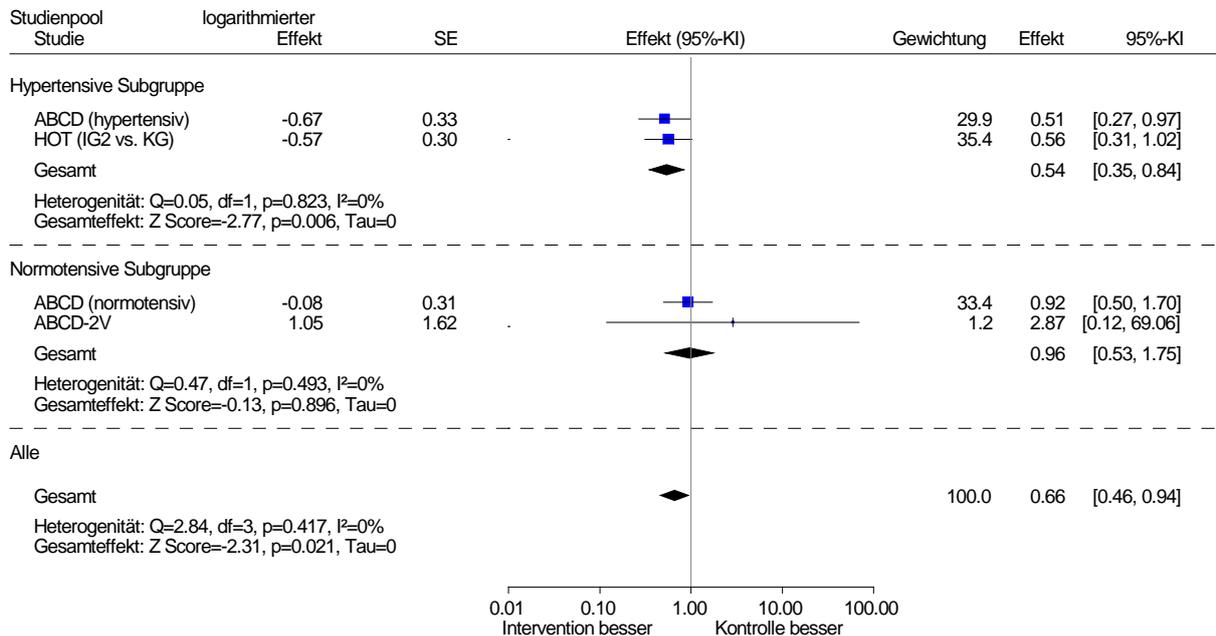
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität zwischen Subgruppen (Meta-Regression): $F=0.37$, $df=(1,3)$, $p=0.584$

Abbildung 15: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt Gesamtmortalität: Effektmodifikator Hypertonie-Status zu Studienbeginn (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Gesamtmortalität
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen (Meta-Regression): $F=2.32$, $df=(1,2)$, $p=0.267$

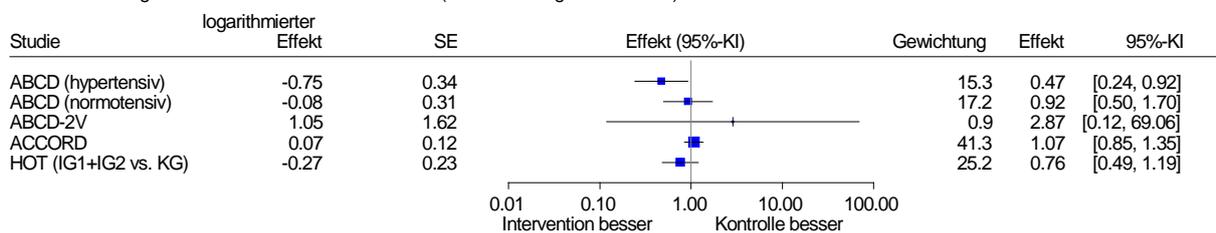
Abbildung 16: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel für den Endpunkt Gesamtmortalität: Effektmodifikator Hypertonie-Status zu Studienbeginn (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)

Sensitivitätsanalysen zu unterschiedlichen Interventionsgruppen der HOT-Studie

Folgende Meta-Analysen wurden hinsichtlich der unterschiedlichen Interventionsgruppen in der HOT-Studie durchgeführt, um den möglichen Einfluss der Berücksichtigung der IG1 oder der IG1 und IG2 gemeinsam, jeweils anstelle der IG2, zu untersuchen.

Gesamtmortalität

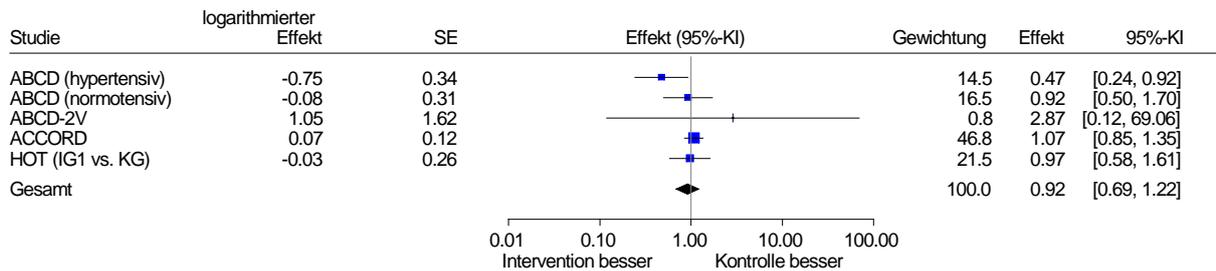
Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Gesamtmortalität
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=6.67$, $df=4$, $p=0.154$, $I^2=40.1\%$

Abbildung 17: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt Gesamtmortalität: möglicher Einfluss der IG1 und IG2 der HOT-Studie gemeinsam, anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)

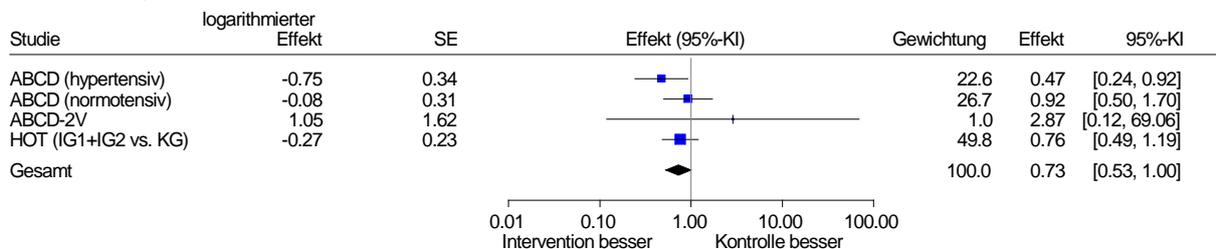
Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Gesamtmortalität
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=5.68$, $df=4$, $p=0.224$, $I^2=29.6\%$
Gesamteffekt: $Z\ Score=-0.61$, $p=0.544$, $Tau=0.177$

Abbildung 18: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt Gesamtmortalität: möglicher Einfluss der IG1 der HOT-Studie anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)

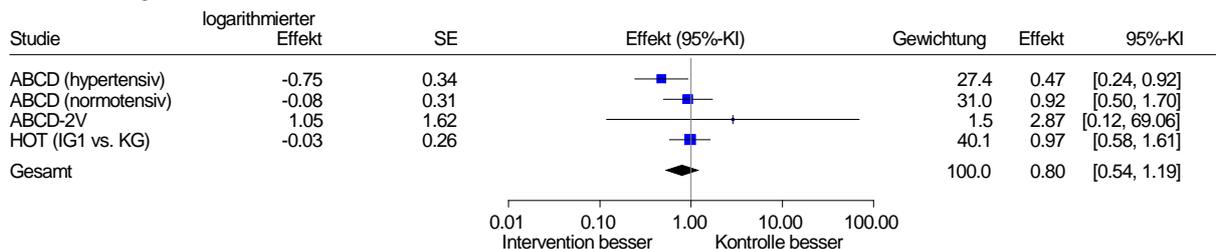
Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Gesamtmortalität
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=2.96$, $df=3$, $p=0.397$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\ Score=-1.97$, $p=0.049$, $Tau=0$

Abbildung 19: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel für den Endpunkt Gesamtmortalität: möglicher Einfluss der IG1 und IG2 der HOT-Studie gemeinsam, anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Gesamtmortalität
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

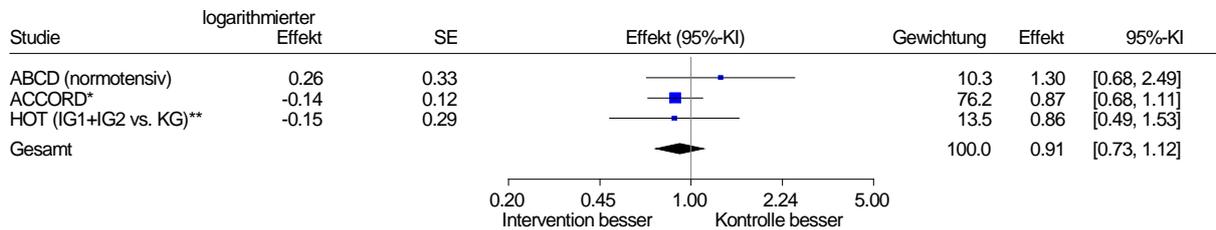


Heterogenität: $Q=3.81$, $df=3$, $p=0.283$, $I^2=21.3\%$
Gesamteffekt: $Z\ Score=-1.11$, $p=0.266$, $Tau=0.190$

Abbildung 20: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel für den Endpunkt Gesamtmortalität: möglicher Einfluss der IG1 der HOT-Studie anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)

Tödlicher bzw. nicht tödlicher Herzinfarkt

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Myokardinfarkte
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

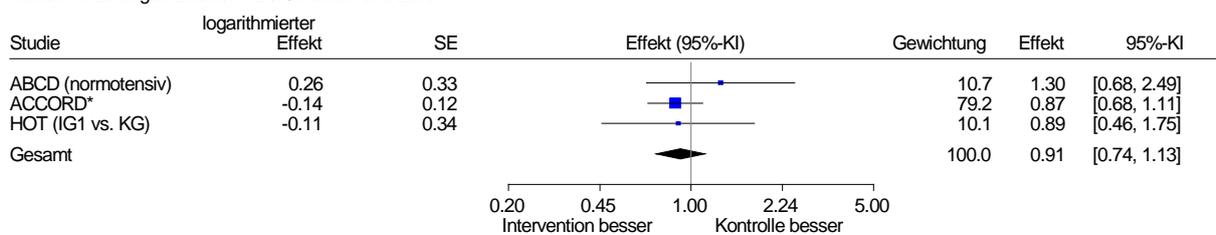


Heterogenität: $Q=1.31$, $df=2$, $p=0.520$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.92$, $p=0.355$, $\tau=0$

* Ergebnisse der Analyse der nicht-tödl. Ereignisse, ** Effektschätzer unter der Annahme, dass Anzahl Ereignisse = Patienten mit Ereignis

Abbildung 21: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt tödlicher bzw. nicht tödlicher Herzinfarkt: möglicher Einfluss der IG1 und IG2 der HOT-Studie gemeinsam, anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Myokardinfarkte
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



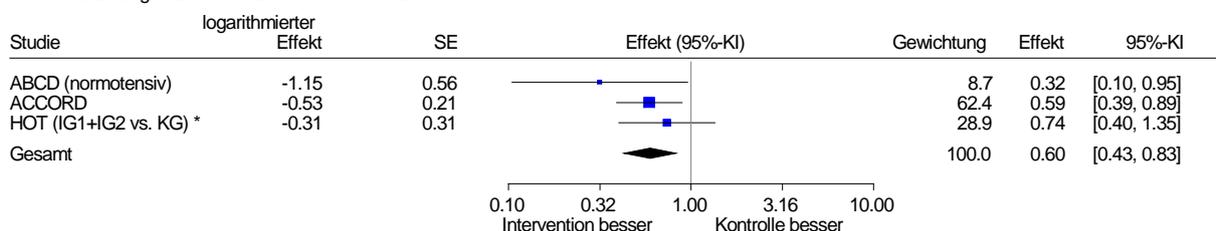
Heterogenität: $Q=1.28$, $df=2$, $p=0.528$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.86$, $p=0.391$, $\tau=0$

* Ergebnisse der Analyse der nicht-tödlichen Ereignisse

Abbildung 22: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt tödlicher bzw. nicht tödlicher Herzinfarkt: möglicher Einfluss der IG1 der HOT-Studie anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)

Tödlicher bzw. nicht tödlicher Schlaganfall

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Schlaganfälle
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

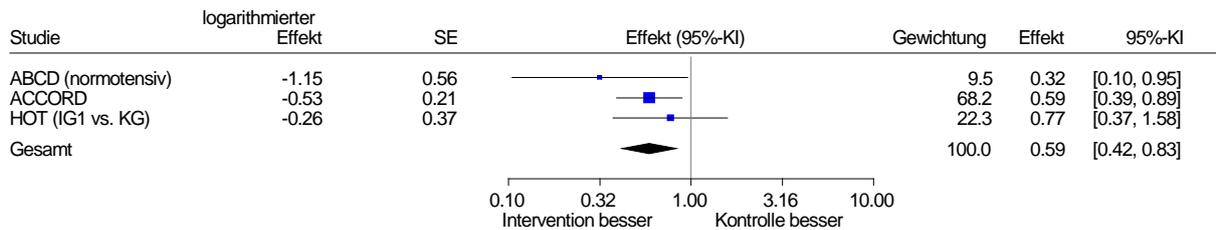


Heterogenität: $Q=1.74$, $df=2$, $p=0.419$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-3.11$, $p=0.002$, $\tau=0$

* Effektschätzer unter der Annahme, dass Anzahl Ereignisse = Patienten mit Ereignis

Abbildung 23: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt tödlicher bzw. nicht tödlicher Schlaganfall: möglicher Einfluss der IG1 und IG2 der HOT-Studie gemeinsam, anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Schlaganfälle
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

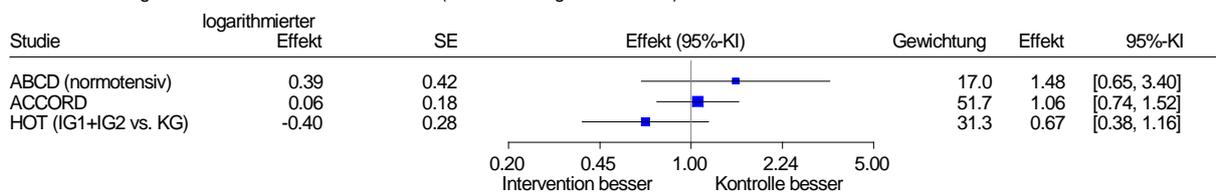


Heterogenität: $Q=1.75$, $df=2$, $p=0.417$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-3.04$, $p=0.002$, $\tau=0$

Abbildung 24: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt tödlicher bzw. nicht tödlicher Schlaganfall: möglicher Einfluss der IG1 der HOT-Studie anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)

Tod aus kardiovaskulärer Ursache

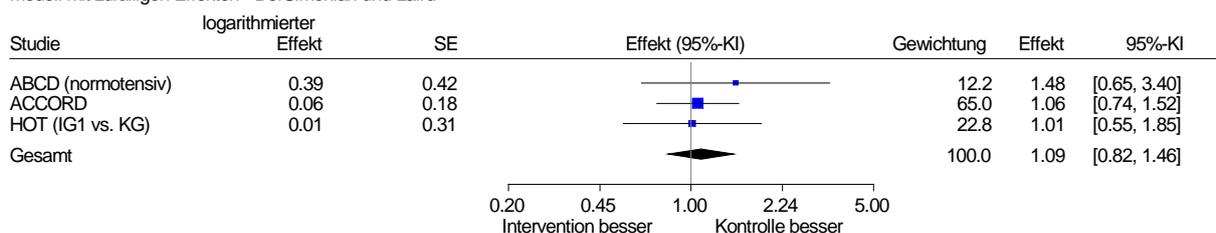
Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=2.96$, $df=2$, $p=0.228$, $I^2=32.4\%$

Abbildung 25: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt Tod aus kardiovaskulärer Ursache: möglicher Einfluss der IG1 und IG2 der HOT-Studie gemeinsam, anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)

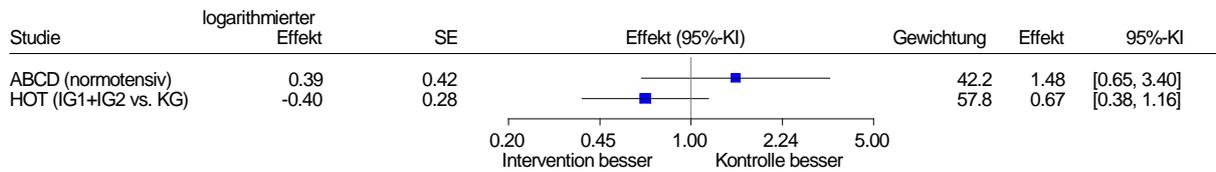
Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.61$, $df=2$, $p=0.739$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.59$, $p=0.552$, $\tau=0$

Abbildung 26: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den Endpunkt Tod aus kardiovaskulärer Ursache: möglicher Einfluss der IG1 der HOT-Studie anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)

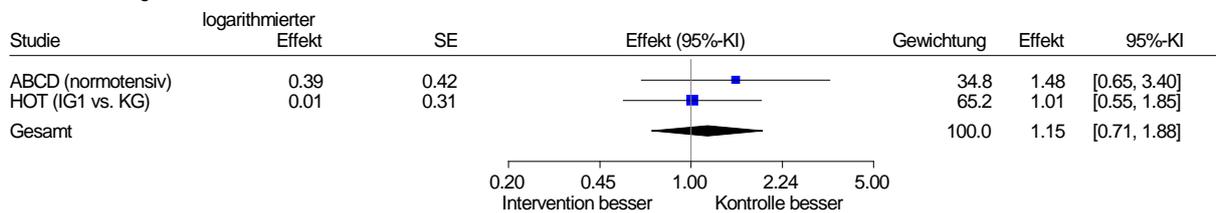
Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
 Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=2.44$, $df=1$, $p=0.118$, $I^2=59.0\%$

Abbildung 27: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel für den Endpunkt Tod aus kardiovaskulärer Ursache: möglicher Einfluss der IG1 und IG2 der HOT-Studie gemeinsam, anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
 Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

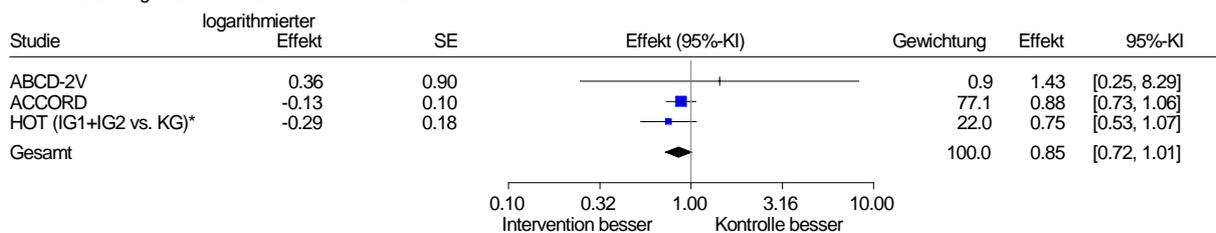


Heterogenität: $Q=0.53$, $df=1$, $p=0.466$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.57, $p=0.567$, Tau=0

Abbildung 28: Meta-Analyse von Studien mit DBD-Ziel für den Endpunkt Tod aus kardiovaskulärer Ursache: möglicher Einfluss der IG1 der HOT-Studie anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)

Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt

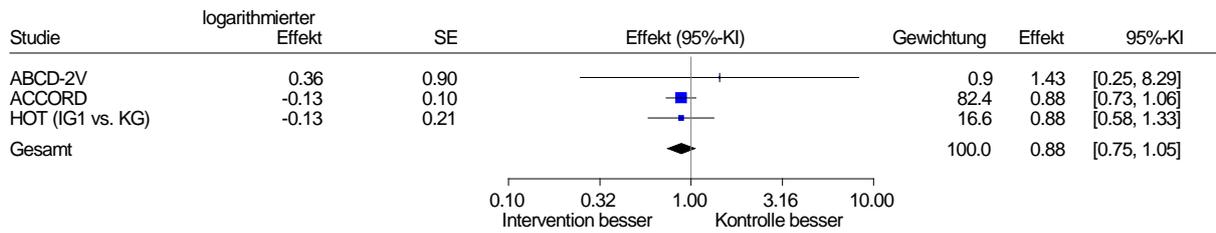
Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
 Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.95$, $df=2$, $p=0.623$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.89, $p=0.058$, Tau=0
 * Effektschätzer unter der Annahme, dass Anzahl Ereignisse = Patienten mit Ereignis

Abbildung 29: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt: möglicher Einfluss der IG1 und IG2 der HOT-Studie gemeinsam, anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)

Hohe Blutdrucksenkung vs. geringe/keine Blutdrucksenkung
 Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $I^2=0.29$, $df=2$, $p=0.864$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.43, $p=0.153$, $Tau=0$

Abbildung 30: Meta-Analyse von Studien mit SBD-Ziel oder DBD-Ziel für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt: möglicher Einfluss der IG1 der HOT-Studie anstelle der IG2 (Effektmaß relatives Risiko bzw. Hazard Ratio)

Anhang E– Darlegung 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 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Karl Horvath ⁴ | Nein | Nein | Ja | Ja | Ja | Nein |
| Klaus Jeitler ⁴ | Ja | Nein | Nein | Ja | Nein | Nein |
| Eva Matyas ⁴ | Nein | Nein | Nein | Ja | Ja | Nein |
| Ursula Püringer ⁴ | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Thomas Semlitsch ⁴ | Nein | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein |
| Andrea Siebenhofer-Kroitzsch ⁴ | Nein | Nein | Ja | Ja | Ja | Nein |

Externer Reviewer

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|-----------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Ulrich Alfons Müller ⁵ | Nein | Nein | Nein | ja | Nein | Nein |

⁴ Version 06/2011

⁵ Version 03/2009

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version: 03/2009):

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.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 06/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung¹, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.