

**Proteomanalyse im Urin zur
Erkennung einer diabetischen
Nephropathie bei
Patientinnen und Patienten
mit Diabetes mellitus und
arteriellem Hypertonus**

Berichtsplan

Auftrag: D13-01
Version: 1.0
Stand: 12.12.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

03.01.2013

Interne Auftragsnummer:

D13-01

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter: Proteomik, Diabetische Nephropathien, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Proteomics, Diabetic Nephropathies, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	3
3 Projektbearbeitung	4
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	4
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	4
4 Methoden	5
4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der Proteomanalyse	5
4.1.1 Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der Proteomanalyse	5
4.1.1.1 Population	5
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	5
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	5
4.1.1.4 Studientypen	6
4.1.1.5 Studiendauer	6
4.1.2 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss („Nutzenstudien“).....	6
4.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der Proteomanalyse	7
4.2.1 Einschlusskriterien zur Ermittlung der prognostischen Güte.....	8
4.2.1.1 Population	8
4.2.1.2 Prüftechnologie	8
4.2.1.3 Zielgrößen.....	8
4.2.1.4 Studientypen	8
4.2.1.5 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss für Studien zur prognostischen Güte	8
4.3 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	9
4.4 Informationsbeschaffung	9
4.4.1 Bibliografische Literaturrecherche	9
4.4.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	10
4.4.3 Selektion relevanter Studien.....	10

4.5	Informationsbewertung	11
4.5.1	Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien	11
4.5.2	Bewertung von Primärstudien zur prognostischen Güte	12
4.6	Informationssynthese und -analyse	12
4.6.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	12
4.6.2	Meta-Analysen	13
4.6.2.1	Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien	13
4.6.2.2	Meta-Analysen für Prognosestudien	14
4.6.3	Sensitivitätsanalyse	14
4.6.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	14
5	Literatur	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur Nutzenbewertung der Proteomanalyse	7
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur Bewertung der prognostischen Güte der Proteomanalyse	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
AKR	Albumin-Kreatinin-Ratio
AT1-Rezeptor-Antagonisten	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
CCT	controlled clinical trial (kontrollierte klinische Studie)
CE-MS	Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry (Kapillarelektrophorese-Massenspektrometrie)
CKD	chronic kidney disease (chronische Nierenkrankheit)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DKD	diabetic kidney disease (diabetische Nierenerkrankung)
DNP	diabetische Nephropathie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ICH E3	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Structure and Content of Clinical Study Reports E3
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
KO	Körperoberfläche
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie zu Nierenerkrankungen bei Diabetes mellitus im Erwachsenenalter
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs

1 Hintergrund

Die diabetische Nephropathie (DNP) ist eine durch Diabetes mellitus verursachte chronische Nierenerkrankung. In Deutschland ist sie die häufigste Ursache für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz. Ursächlich für die Entstehung der DNP ist die chronische Hyperglykämie. Diese kann sowohl bei Typ-1-Diabetikern als auch bei Typ-2-Diabetikern, auch unter Therapie, auftreten [1].

Eine häufige Komorbidität bei Diabetes, vor allem bei Typ-2-Diabetikern, ist der arterielle Hypertonus, der den Verlauf von chronischen Nierenerkrankungen negativ beeinflusst [2,3]. Mehr als zwei Drittel aller Diabetiker in Deutschland weisen einen Hypertonus auf [4]. Sowohl Diabetes mellitus als auch der arterielle Hypertonus können zu mikro- und makrovaskulären Schädigungen führen, sodass neben Nierenerkrankungen auch verschiedene kardiovaskuläre Komplikationen gehäuft auftreten können [5].

Die DNP geht mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und in der Regel mit einer erhöhten Proteinausscheidung einher. Bereits in einem frühen Stadium kann der Proteinverlust über die Messung von Albumin im Urin abgeschätzt werden. Hierbei wird die Albumin-Kreatinin-Ratio (AKR), der Quotient aus Albuminmenge im Urin und Kreatininspiegel, als diagnostisches Kriterium empfohlen. Man unterscheidet zwischen einer Mikroalbuminurie (AKR 30 bis 299 mg Albumin/g Kreatinin) und einer Makroalbuminurie (AKR \geq 300 mg Albumin/g Kreatinin) [5-7]. Sofern nur die absolute Albuminausscheidung gemessen wird, spricht man bei Werten von 30 bis 299 mg Albumin/24 h von einer Mikroalbuminurie, während eine Ausscheidung von über \geq 300 mg Albumin/24 h einer Makroalbuminurie entspricht. Erstes klinisches Zeichen der DNP ist dabei eine persistierende Mikroalbuminurie in mindestens 2 von 3 aufeinanderfolgenden Sammelurinen oder ersten Morgenurinen [5]; in diesem Fall spricht man von inzipienter DNP [5-8]. Bei inzipienter DNP liegt bereits eine Nierenschädigung vor, zumeist aber ohne Einschränkung der Nierenfunktion [5]. Die manifeste DNP wird in der Regel erst durch eine persistierende Makroalbuminurie diagnostiziert. Die Makroalbuminurie ist mit einer langsamen Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR), ein Maß für die Funktionalität der Nieren, assoziiert. Die Niereninsuffizienz wird in Abhängigkeit von GFR und Albuminausscheidung in die Stadien leichtgradig (AKR $>$ 200 mg Albumin/g Kreatinin; GFR 60 bis 89 ml/min/1,73m² KO), mäßiggradig (AKR abnehmend, GFR 30 bis 59 ml/min/1,73m² KO), hochgradig (AKR unterschiedlich, GFR 15 bis 29 ml/min/1,73m² KO) und terminal (AKR unterschiedlich, GFR $<$ 15 ml/min/1,73m² KO) unterteilt [5]. Spätestens in letzterem Stadium treten Symptome auf, wie zum Beispiel eine Neuropathie [9].

Die Proteinausscheidung im Urin, insbesondere von Albumin, ist im Zusammenhang mit der DNP einerseits diagnostisches Kriterium, andererseits prognostischer Marker für eine Verschlechterung der Nierenfunktion [10], ohne dabei bereits allein einer DNP zu entsprechen [5]. Verschiedene Leitlinien zum Thema empfehlen vor diesem Hintergrund ein Screening auf Albuminurie mit der Begründung, dass dies eine genauere Risikoabschätzung

für renale und die damit assoziierten kardiovaskuläre Folgeerkrankungen erlaube [5,8,11-16]. Allerdings kann eine Mikroalbuminurie auch reversibel [17-19] oder durch andere Erkrankungen verursacht sein [11]. Ferner kann auch bei Normoalbuminurie eine DNP vorliegen, womit die Aussagekraft der AKR als diagnostisches und prognostisches Kriterium eingeschränkt ist.

Die Primärprävention der DNP zielt auf die Verhütung der inzipienten DNP; die Sekundärprävention auf die Verhütung der Progression und Entwicklung zur manifesten DNP. In beiden Fällen ist bei Diabetikern der Blutzucker normnah einzustellen und gegebenenfalls sind Blutfette zu senken [5].

Bei Diabetikern mit arteriellem Hypertonus wird die Therapie um antihypertensive Medikamente ergänzt, in der Regel mit Hemmstoffen des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (Angiotensin Converting Enzyme, ACE, ACE-Hemmer) oder Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (AT1-Rezeptor-Antagonisten) [5]. Diese Therapie wird für Diabetiker mit arteriellem Hypertonus empfohlen – unabhängig von der AKR –, also auch bei Patienten mit einer Normoalbuminurie. Dagegen sehen Leitlinien keinen Vorteil darin, bereits bei normotensiven Diabetikern ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptor-Antagonisten einzusetzen, solange nicht mindestens eine Mikroalbuminurie nachweisbar ist [5,6].

Es stellt sich allerdings die Frage, ob eine noch frühere Feststellung eines pathologischen Zustandes – vor der Diagnose einer Mikro- oder Makroalbuminurie – verbunden mit einer frühzeitigen Anpassung der Therapie bereits einen Nutzen für den Patienten haben könnte.

Die Proteomanalyse ist eine neue diagnostische Methode, die dazu dient, eine DNP zu einem sehr frühen Zeitpunkt festzustellen oder vorherzusagen, und zwar unabhängig von einer erhöhten AKR. Im Gegensatz zum diagnostischen Standard, analysiert die Proteomanalyse nicht allein die Konzentration eines Proteins (Albumin) im Urin, sondern eine Reihe DNP-spezifischer Proteine. Mithilfe zum Beispiel einer Massenspektroskopie nach kapillarelektrophoretischer Trennung erfolgt im Sinne einer „diagnostischen Karte“ eine spezifische und umfassende Darstellung von Proteinen und Peptiden (z. B. aus Kollagenen, Blutproteinen und Nierenspezifischen Proteinen) aus dem Urin des Patienten [20]. Anhand der Konzentrationen dieser DNP-spezifischen Proteine wird sodann ein Score berechnet, der zu einer klinischen Aussage bezüglich DNP führt [21].

Die Proteomanalyse soll bei Patienten mit Diabetes mellitus eine DNP früher und präziser als mit der konventionellen Diagnostik vorhersagen. Die frühere Diagnose soll eine frühere oder gezieltere therapeutische Intervention ermöglichen und damit eine Nierenschädigung und andere diabetesassoziierte Folgeerkrankungen verringern oder vermeiden und sogar eine Rückbildung einer möglichen Schädigung erreichen [20].

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer diagnostischen Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse im Vergleich zu einer diagnostischen Strategie ohne Anwendung der Proteomanalyse beziehungsweise keiner Diagnostik (= „konventionelle diagnostische Strategie“)

jeweils bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, und

- die Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der Proteomanalyse bei der Erkennung einer diabetischen Nephropathie in dieser Patientengruppe. Dabei soll auch die Frage untersucht werden, ob durch diese diagnostische Methode Patientinnen und Patienten mit Entwicklung einer diabetischen Nephropathie früher identifiziert werden als mit dem bisherigen diagnostischen Standard.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 03.01.2013 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer DNP bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des vorläufigen Berichtsplans wurde am 17.01.2013 die Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung und chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen e. V. angeschrieben. Es konnten jedoch keine Patientenvertreter zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen gewonnen werden.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 26.06.2013 wurde am 04.07.2013 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 01.08.2013 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden.

Es wurden zum vorläufigen Berichtsplan keine Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird gegebenenfalls zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

4 Methoden

Im Folgenden werden die Methoden zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und zur Bewertung der diagnostischen beziehungsweise prognostischen Güte separat beschrieben.

4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der Proteomanalyse

Um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der diagnostischen Methode der Proteomanalyse zu bewerten, genügt es nicht festzustellen, inwieweit sie den gängigen diagnostischen Methoden überlegen ist. Vielmehr geht es darum festzustellen, inwieweit sich eine frühere bzw. präzisere Diagnosestellung auf das weitere Management des Patienten auswirkt und inwieweit, in letzter Konsequenz, das veränderte Management patientenrelevante Endpunkte wie zum Beispiel Mortalität, Morbidität oder die Lebensqualität beeinflusst.

Diese Fragen lassen sich beispielsweise durch Studien untersuchen, in denen die Patienten je nach Proteomanalyse-Befund randomisiert entweder der bisherigen, von der Proteomanalyse unabhängigen Standardtherapie oder einer aufgrund des Proteomanalyse-Befundes adaptierten Therapie zugeteilt werden (sogenanntes „Strategiedesign“). Aber auch andere Studiendesigns kommen infrage [22]. Wie sich die Behandlungsoptionen verändern und welche Auswirkungen die unterschiedlichen Strategien schließlich auf patientenrelevante Endpunkte haben, lässt sich am besten durch Studien mit ausreichender Nachbeobachtungszeit beantworten.

4.1.1 Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der Proteomanalyse

4.1.1.1 Population

Eingeschlossen werden Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus.

4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention besteht aus einer diagnostischen Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse. Als Vergleichsintervention (= „konventionelle diagnostische Strategie“) kommt jede diagnostische Strategie ohne Anwendung der Proteomanalyse beziehungsweise keiner Diagnostik in Betracht.

4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität,
- kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre),
- terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation),

- Morbidität (z. B. koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens),
- stationäre Behandlung jeglicher Ursache,
- alle unerwünschten Ereignisse.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

4.1.1.4 Studientypen

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

Für alle unter 4.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher bevorzugt RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Ist die auf RCTs basierende Datenlage nicht hinreichend, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der Proteomanalyse mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können (zum Beispiel kleine Fallzahl, wenige Ereignisse [geringe Präzision], hohes Verzerrungspotenzial), werden gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektiv geplante, jedoch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen (sogenannte controlled clinical trials [CCTs]), sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber gegebenenfalls bestärken.

4.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.2 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss („Nutzenstudien“)

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur Nutzenbewertung der Proteomanalyse

Einschlusskriterien	
E1a	Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
E2a	Prüfintervention: diagnostische Strategie mit Anwendung der Proteomanalyse (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
E3a	Vergleichsintervention: diagnostische Strategie ohne Anwendung der Proteomanalyse beziehungsweise keiner Diagnostik (= konventionelle Strategie; siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
E4a	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
E5a	RCTs (Bei nicht hinreichend auf RCTs basierender Datenlage werden gegebenenfalls prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien [mit und ohne experimentelle Gruppeneinteilung], wie in Abschnitt 4.1.1.4 beschrieben, eingeschlossen.)
E6a	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [23] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [24] oder des TREND-Statements [25] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

4.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der Proteomanalyse

Neben dem patientenrelevanten Nutzen der Proteomanalyse soll laut Auftragskonkretisierung auch ihre diagnostische und prognostische Güte im Vergleich mit dem bisherigen diagnostischen Standard (= „konventionelle Diagnostik“) bewertet werden.

Da kein Referenzstandard bekannt ist, der bei zeitnahe Einsatz mit der indikationsgemäß sehr früh eingesetzten Proteomanalyse valide Daten zum tatsächlichen Status hinsichtlich einer DNP-Erkrankung liefern kann, können im Rahmen dieser Fragestellung keine validen Diagnosestudien (Querschnittsdesign) durchgeführt werden.

Außerdem sind Studien an Patienten mit bekanntem Krankheitsstatus aus mehreren Gründen ungeeignet, um die diagnostische Güte valide zu erfassen. Erstens werden sie zu einem Zeitpunkt im individuellen Krankheitsverlauf durchgeführt, zu welchem die Nephropathie bereits mit konventionellen Methoden zweifelsfrei diagnostiziert wurde. Dieser Zeitpunkt entspricht aber nicht dem sehr frühen Zeitpunkt, zu welchem die Proteomanalyse tatsächlich eingesetzt werden soll. Zweitens können aus diagnostischen Fall-Kontrollstudien grundsätzlich keine validen Schätzungen der diagnostischen Güte ermittelt werden (Phase II nach Köbberling [26]).

Eine Bewertung der diagnostischen Güte der Proteomanalyse ist aus den genannten Gründen nicht möglich.

Im Rahmen des vorliegenden Berichts werden daher nur Prognosestudien (Längsschnitt-design) herangezogen. Studien, die die mehrfache Messung der AKR als Referenzstandard für eine DNP verwenden, werden als prognostische Studien verstanden.

4.2.1 Einschlusskriterien zur Ermittlung der prognostischen Güte

4.2.1.1 Population

Eingeschlossen werden Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus.

4.2.1.2 Prüftechnologie

Prüftechnologie („Indextest I“) ist die Proteomanalyse.

4.2.1.3 Zielgrößen

Als Zielgröße für Prognosestudien wird in erster Linie die terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation) betrachtet. Zusätzlich wird die manifeste DNP als Zielgröße betrachtet.

4.2.1.4 Studientypen

Um die prognostische Güte der Proteomanalyse möglichst unverzerrt bestimmen zu können, soll eine Gruppe von Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt rekrutiert und mit der Proteomanalyse untersucht wurde, im zeitlichen Verlauf untersucht werden (Längsschnitt-design). Dabei sind zum einen ein konsekutiver Einschluss der Patienten und die Dokumentation aller fehlenden Werte notwendig. Zum anderen sollen die Proteomanalyse-Positiven und die Proteomanalyse-Negativen zeitlich parallel, prospektiv und im direkten Vergleich beobachtet werden (historische Vergleiche oder der Vergleich positiver und negativer Ergebnisse aus unterschiedlichen Patientenkollektiven liefern keine verlässlichen Daten). Im Idealfall soll die weitere Behandlung dieser Patienten ohne das Wissen um die Ergebnisse der Proteomanalyse erfolgen (Verblindung).

Lebensstilfaktoren wie zum Beispiel Rauchen, Bewegungsmangel, Übergewicht und damit assoziierte Lipidstoffwechselstörungen haben auch einen prädiktiven Wert für die Entwicklung patientenrelevanter Endpunkte der Niereninsuffizienz [27]. Die prognostischen Modelle sollten bezüglich dieser und anderer bereits bekannter Risikomarker und relevanter Störgrößen statistisch adjustiert sein.

4.2.1.5 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss für Studien zur prognostischen Güte

Primärstudien werden einbezogen, wenn sie alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur Bewertung der prognostischen Güte der Proteomanalyse

Einschlusskriterien	
E1b	Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus (siehe auch Abschnitt 4.2.1.1)
E2b	Prüftechnologie: diagnostische Strategie mit Anwendung der Proteomanalyse (siehe auch Abschnitt 4.2.1.2)
E3b	Zielgrößen: terminale Niereninsuffizienz oder manifeste DNP (siehe auch Abschnitt 4.2.1.3)
E4b	prospektiv geplante Kohortenstudien mit adäquater Adjustierung von Störgrößen (siehe auch Abschnitt 4.2.1.4)
E5b	keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
E6b	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>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 Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [28] oder des STROBE-Statements [29] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p> <p>STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

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

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 (Prüfintervention [E2a], bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie beziehungsweise bei Prognosestudien die Prüftechnologie [E2b]) und bei der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3a (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) erfüllen.

4.4 Informationsbeschaffung

4.4.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien soll in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt werden:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials),

- Suche nach relevanten systematischen Übersichten 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).

4.4.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Suchquellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien / Informationen herangezogen werden:

- systematische Übersichten,
- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen,
- gegebenenfalls Informationen von Autoren einzelner Publikationen, zum Beispiel zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

4.4.3 Selektion relevanter Studien

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- bibliografische Literaturrecherche,
- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus der folgenden Suchquelle werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

4.5 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 werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

4.5.1 Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien

Datenextraktion

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden 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 (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird 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 wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunkt-spezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.5.2 Bewertung von Primärstudien zur prognostischen Güte

Die Studien werden zunächst nach Indikationen, Studientypen und gegebenenfalls Technologievergleichen aufgeteilt und separat dargestellt. Die Angaben zu Studienpopulationen, gegebenenfalls verglichenen Technologien, methodischen Aspekten und Ergebnissen einzelner Studien werden tabellarisch dargestellt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Primärstudien zur prognostischen Güte erfolgt auf Basis eines Instruments, das auf den Arbeiten von Hayden et al. [30] und Altman et al. [31] basiert [32].

Das Verzerrungspotenzial der Primärstudien zur prognostischen Güte wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Primärstudie als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der prognostischen Güte. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.6 Informationssynthese und -analyse

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

4.6.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der prognostischen Güte einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Bewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung

(Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [33].

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 [34].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der prognostischen Güte einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.6.2 Meta-Analysen

4.6.2.1 Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [35]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet [36].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [37]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.6.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.6.4).

4.6.2.2 Meta-Analysen für Prognosestudien

Die Meta-Analysen von Prognosestudien sollen entsprechend dem Vorgehen bei der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens erstellt werden.

4.6.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Bei Nutzenstudien kann das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird. Bei Prognosestudien würden nicht robuste Ergebnisse dazu führen, dass keine Aussage über die prognostische Güte des Indextests getroffen werden kann.

4.6.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.6.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Typ der Diabeteserkrankung,
- Zeitspanne seit Diagnose der Diabeteserkrankung bzw. des Bluthochdrucks,
- Komorbiditäten.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

5 Literatur

1. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2): B21-B29.
2. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001; 161(9): 1207-1216.
3. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005; 165(8): 923-928.
4. Du Y, Gößwald A, Lange C, Scheidt-Nave C. Prevalence and co-morbidity of diabetes mellitus among adults in Germany: results of the Robert Koch-Institute health telephone interview survey „German Health Update (GEDA) 2009“. *Gesundheitswesen* 2010; 72(08/09): P130.
5. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter; Version 5; Langfassung [online]. 05.2013 [Zugriff: 17.06.2013]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-lang-5.pdf.
6. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(5): 850-886.
7. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S79-S83.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1): S11-S61.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1): S1-S266.
10. Levey AS, De Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80(1): 17-28.
11. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(2 Suppl 2): S12-S154.

12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN Guidelines; Band 116). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.
13. Chadban S, Howell M, Twigg S, Thomas M, Jerums G, Cass A et al. Assessment of kidney function in type 2 diabetes. *Nephrology* 2010; 15(Suppl 1): S146-S161.
14. Craig J, Chadban S, Twigg S, Ross M, Stack A, Thomas AM et al. National evidence based guideline for diagnosis, prevention and management of chronic kidney disease in type 2 diabetes. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2009. URL: http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/file/publications/synopses/di18-diabetes-kidney-disease.pdf.
15. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011; 17(Suppl 2): 1-53.
16. Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2008; 32(Suppl 1): ii-xi, S1-S201.
17. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(10): 2983-7987.
18. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000; 49(9): 1399-1408.
19. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(23): 2285-2293.
20. Haubitz M, Fliser D, Haller H. Proteomanalyse: eine neue Perspektive für die klinische Diagnostik. *Dtsch Arztebl Ausg A* 2004; 101(21): A1514-A1517.
21. Zürbig P, Jerums G, Hovind P, Macisaac RJ, Mischak H, Nielsen SE et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2012; 61(12): 3304-3313.
22. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
23. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.

24. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
25. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
26. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
27. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, Brancati FL. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003; 14(4): 479-487.
28. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): W1-W12.
29. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
30. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006; 144(6): 427-437.
31. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323(7306): 224-228.
32. Wolff R, Westwood M, Scheibler F, Schröer-Günther M, Janßen I, Kleijnen J. Assessment of risk of bias in prognostic studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (Suppl): 23.
33. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
34. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
35. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
36. 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.
37. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.