

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 12.11.2009 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beauftragt, eine Leitlinienrecherche zur Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu erstellen sowie eine weiterführende Recherche und Bewertung hochwertiger systematischer Übersichten zum Einfluss der Adipositasbehandlung bei den Patientinnen und Patienten mit Diabetes Typ mellitus 2 auf patientenrelevante Endpunkte durchzuführen.

### **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, grundlegende Informationen zur Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bereitzustellen.

Die Untersuchung gliederte sich in 2 Bereiche:

- Systematische Recherche, Auswahl und methodische Bewertung von aktuellen Leitlinien zum Thema Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind, und Extraktion der Empfehlungen aus den Leitlinien zur Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
- Systematische Recherche und Bewertung systematischer Übersichten zur Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte mit dem Ziel, die Empfehlungen der Leitliniensynopse auf der Basis hochwertiger systematischer Übersichten zu ergänzen

Die Ergänzung der Leitliniensynopse durch die Ergebnisse der systematischen Übersichten sollte der Einschätzung der Evidenzbasis der Leitlinienempfehlungen dienen.

Ziel der Untersuchung war es nicht, Empfehlungen im Sinne einer Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) abzugeben.

## **Methoden**

### ***Leitlinien***

Über die Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International Network (G-I-N) und des National Guideline Clearinghouse (NGC) sowie die Suche bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern wurde in den Monaten März bis Juni 2010 eine Recherche nach Diabetes- und Adipositasleitlinien im Internet durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte eine systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE und EMBASE. Die Suche nach Diabetesleitlinien erfolgte am 22.02.2010, die Suche nach Adipositasleitlinien wurde am 16.03.2010 durchgeführt. Der Publikationszeitraum wurde auf Leitlinien ab dem Jahr 2005 begrenzt. Ein weiteres Einschlusskriterium war neben den Sprachen Deutsch, Englisch und Französisch das Land, in dem die Leitlinien

erstellt wurden. Gemäß dem Auftrag sollten nur Leitlinien recherchiert und ausgewählt werden, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Für die Operationalisierung der Übertragbarkeit von Leitlinien auf das deutsche Gesundheitswesen wurde die Staateneinteilung des Weltgesundheitsberichts 2003 der World Health Organization (WHO) genutzt. Die dokumentierte Evidenzbasierung einer Leitlinie war ein weiteres wesentliches Einschlusskriterium. Unter evidenzbasierten Leitlinien wurden im folgenden Bericht Leitlinien verstanden, deren Empfehlungen grundsätzlich mit einer Evidenz- und / oder Empfehlungseinstufung (Level of Evidence [LoE] und / oder Grade of Recommendation [GoR]) versehen und deren Empfehlungen mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- und / oder Sekundärliteratur verknüpft sind.

Die eingeschlossenen Leitlinien wurden mithilfe des Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE)-Instrumentes methodisch bewertet.

Die für die Fragestellung relevanten Empfehlungen zur Ernährungstherapie, Bewegungstherapie, Verhaltenstherapie, medikamentösen Therapie sowie operativen Therapie bei Patientinnen und Patienten mit Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 wurden extrahiert und sind in einer Leitliniensynopse dargestellt.

### ***Systematische Übersichten***

Über die bibliografischen Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie die Cochrane-Datenbanken erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 24.06.2010.

Eingeschlossen wurden auf Deutsch, Englisch oder Französisch publizierte systematische Übersichten auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen an erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und gleichzeitig bestehender Adipositas.

Die zu prüfenden Interventionen in diesen Studien waren Ernährungstherapie, Bewegungstherapien, Verhaltenstherapien, medikamentöse Therapien oder operative Therapien (oder Kombinationen) zur Behandlung einer Adipositas. Als Vergleichsintervention galt eine andere der oben genannten Interventionen (auch Kombinationen), das Fehlen einer entsprechenden Intervention in der Kontrollgruppe oder eine der genannten Interventionen mit geringerer Frequenz oder Intensität.

Für die Untersuchung wurden prädefinierte Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen: Gesamtmortalität, kardiale Morbidität und Mortalität, zerebrale Morbidität und Mortalität, gefäßbedingte nichtkardiale und nicht zerebrale Morbidität und Mortalität, Erblindung sowie deren Vorstufen, terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit, Amputation (Minor- und Majoramputation), hyperosmolares bzw. ketoazidotisches Koma, Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie, Hypoglykämie, insbesondere schwere Hypoglykämie, unerwünschte Arzneimittel-

wirkungen bzw. Komplikationen der Interventionen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Diabetesremission.

Die methodische Qualität der systematischen Übersichten wurde anhand des Qualitätsindex von Oxman und Guyatt bewertet. Von 2 unabhängigen Reviewern mit mindestens 5 von 7 möglichen Punkten bewertete Arbeiten wurden eingeschlossen.

Aus den in die Untersuchung eingeschlossenen systematischen Übersichten wurden die Ergebnisse sowie die der systematischen Übersicht zugrunde liegende Evidenzbasis dargestellt.

### ***Vergleichende Analyse***

Die extrahierten Ergebnisse der systematischen Übersichten sollten den themenrelevanten Leitlinienempfehlungen gegenübergestellt werden, um Übereinstimmungen und Abweichungen zwischen den Leitlinienempfehlungen und den systematischen Übersichten sowie Gründe für mögliche Abweichungen zu identifizieren.

## **Ergebnisse**

### ***Leitlinien***

Insgesamt wurden 18 evidenzbasierte Leitlinien eingeschlossen (11 Adipositas- und 7 Diabetesleitlinien), bewertet und deren Empfehlungen extrahiert. Die Zahl der Diabetes- und Adipositasleitlinien ist deutlich höher, jedoch enthielten nur diese 18 Leitlinien Empfehlungen zu der für diesen Bericht relevanten Zielgruppe der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas.

Die eingeschlossenen Adipositasleitlinien wurden von Institutionen aus Deutschland (n = 1), Frankreich (n = 1), Großbritannien (n = 2), Kanada (n = 1), Neuseeland (n = 1) und den USA (n = 2) sowie von internationalen Gesellschaften (n = 3), die eingeschlossenen Diabetesleitlinien von Institutionen aus Frankreich (n = 1), Großbritannien (n = 2), Kanada (n = 2) und den USA (n = 2) herausgegeben.

In der methodischen Bewertung mit dem AGREE-Instrument durch jeweils 2 voneinander unabhängige Bewerter erreichten die meisten Leitlinien in der Domäne 1 (Geltungsbereich und Zweck) und Domäne 4 (Klarheit und Gestaltung) mittlere und hohe standardisierte Domänenwerte während in den Domänen 2 (Beteiligung von Interessengruppen), 5 (Anwendbarkeit) und 6 (Redaktionelle Unabhängigkeit) eher geringe Domänenwerte vergeben wurden.

Sechs der 18 eingeschlossenen Leitlinien empfahlen mit uneinheitlichen GoR und / oder LoE grundsätzlich eine Gewichtsreduktion bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas, da diese mit einer Verbesserung des Diabetes mellitus Typ bzw. einer Verbesserung von oder einer Risikoverminderung für Komorbiditäten wie beispielsweise koronare Herzkrankheit (KHK), Osteoarthritis oder erhöhtem Blutdruck assoziiert sein kann.

Die Gewichtsreduktion durch Ernährungstherapie sollte – so die mit keinen oder uneinheitlichen GoR und / oder LoE hinterlegten Aussagen in 4 Leitlinien – durch eine medizinische Ernährungsberatung unterstützt werden.

3 der eingeschlossenen Leitlinien beinhalteten darüber hinaus gesonderte Empfehlungen zu konkreten Diäten. Diese Empfehlungen waren mit keinen oder uneinheitlichen GoR und / oder LoE hinterlegt.

Eine Bewegungstherapie wurde von 4 der 18 Leitlinien explizit für übergewichtige und adipöse Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Gewichtsreduktion empfohlen. Diese Empfehlungen waren mit keinen oder uneinheitlichen GoR und / oder LoE hinterlegt.

Eine die Ernährungs- und Bewegungstherapie begleitende Verhaltenstherapie empfahlen 3 der eingeschlossenen Leitlinien mit uneinheitlichen GoR und / oder LoE.

7 der eingeschlossenen Leitlinien nannten eine medikamentöse Therapie als mögliche Option bei der Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Diese sollte, laut 3 Leitlinien, immer begleitend zu Diäten, zur Bewegungstherapie und zur Verhaltenstherapie eingesetzt und nur fortgesetzt werden, wenn nach 3 Monaten eine Gewichtsreduktion festgestellt werden kann. Diese Empfehlungen waren mit einem uneinheitlichen GoR und / oder LoE hinterlegt.

Die medikamentöse Therapie kann laut 3 Leitlinien bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bereits ab einem BMI von  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  eingesetzt werden. Eine weitere Leitlinie empfahl die medikamentöse Therapie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ab einem BMI von  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ . Auch diese Empfehlungen waren mit uneinheitlichen GoR und / oder LoE hinterlegt. 3 Leitlinien nennen in ihren Empfehlungen keinen konkreten BMI, ab dem eine medikamentöse Therapie empfohlen wird.

13 der 18 eingeschlossenen Leitlinien nannten bei einem BMI von  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  und einem bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 einen bariatrischen Eingriff als therapeutische Option, wenn konservative Therapien wie Ernährungs- und Bewegungstherapie oder medikamentöse Therapien hinsichtlich eines Gewichtsverlusts nicht erfolgreich waren. Diese Empfehlungen waren mit uneinheitlichen GoR und / oder LoE hinterlegt.

2 Leitlinien empfahlen schwangeren Frauen – ebenfalls mit einem uneinheitlichen GoR und / oder LoE –, die übergewichtig oder adipös und an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind, ihr Gewicht zu reduzieren.

### *Systematische Übersichten*

Insgesamt wurden in den Bericht 4 hochwertige systematische Übersichten von 2 Autorengruppen inkludiert.

In den systematischen Übersichten fanden sich jedoch keine Summationsergebnisse aus RCTs mit adipösen Patientinnen und Patienten und Diabetes mellitus Typ 2 zu relevanten Endpunkten. Ergebnisberichte zu relevanten Endpunkten lagen in diesen systematischen Übersichten nur für einzelne RCTs (4 RCTs für medikamentöse Therapien und 1 RCT für die operative Therapie) zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, zu Komplikationen der Intervention und zu dem Endpunkt Diabetesremission vor.

Unter der Therapie mit Orlistat traten bei mehr Patientinnen und Patienten gastrointestinale Beschwerden auf als bei Studienteilnehmern in den Kontrollgruppen. Nach dem operativen Eingriff zur Adipositasbehandlung (Magenband) traten unerwünschte Ereignisse vergleichbar häufig auf wie bei Patientinnen und Patienten ohne diesen Eingriff.

Durch den operativen Eingriff konnte bei signifikant mehr Patientinnen und Patienten eine Diabetesremission erreicht werden als dies bei Patientinnen und Patienten mit konservativer Therapie der Fall war.

### ***Vergleichende Analyse***

Da in den systematischen Übersichten keine belastbaren Summationsergebnisse zu der Fragestellung dieses Berichts identifiziert werden konnten, konnte - anders als ursprünglich geplant - keine vergleichende Analyse der Empfehlungen aus den Leitlinien und der Ergebnisse aus systematischen Übersichten erfolgen.

Auf Basis der Ergebnisse aus einzelnen RCTs in den systematischen Übersichten kann in Ergänzung zu den Ergebnissen der Leitliniensynopse allein auf die Nebenwirkungsrate von Orlistat hingewiesen werden.

### **Fazit**

In Adipositas- und Diabetesleitlinien wurde für Patientinnen und Patienten mit Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 grundsätzlich eine Gewichtsreduktion und zur Behandlung der Adipositas insbesondere eine Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie empfohlen. Einige Leitlinien nannten zudem ab einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> bzw.  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> die medikamentöse Therapie und ab einem BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> die operative Therapie als eine therapeutische Option. Die Leitlinienempfehlungen waren mit einem uneinheitlichen oder fehlenden Grade of Recommendation und / oder Level of Evidence hinterlegt.

Zur Therapie der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 lagen keine systematischen Übersichten vor, die für diesen Bericht relevante Summationsergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten enthielten. Die eingeschlossenen systematischen Übersichten lieferten wenige für diesen Bericht relevante Einzelergebnisse aus RCTs. Diese lassen möglicherweise Rückschlüsse auf eine erhöhte Rate unerwünschter Ereignisse bei der medikamentösen Therapie mit Orlistat und auf eine erhöhte Diabetesremissionsrate nach einer operativen Therapie zu. Eine genauere Prüfung und Bewertung der in den systematischen Übersichten berichteten Einzelergebnisse aus RCTs auf Studienebene erfolgte jedoch nicht.

Aufgrund der fehlenden Ergebnisse aus systematischen Übersichten ist eine Bewertung der Evidenzbasis der Leitlinienempfehlungen auf Basis der systematischen Übersichten nicht möglich.

**Schlagwörter:** Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, evidenzbasierte Leitlinien, methodische Leitlinienbewertung, Disease-Management-Programm, systematische Übersicht, Gewichtsreduktion, Ernährungstherapie, Bewegungstherapie, Verhaltenstherapie, medikamentöse Therapie, operative Therapie

**Keywords:** Diabetes Mellitus Type 2, Obesity, Evidence Based Guidelines, Methodological Guideline Evaluation, Disease Management Program, Systematic Review, Weight Reduction, Nutrition Therapy, Exercise Therapy, Behavior Therapy, Drug Therapy, Operative Surgical Procedures