

Deutsches Diabetes-Zentrum
Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Biometrie und Epidemiologie
Direktor: Prof. Dr. Oliver Kuß

DISSERTATION

**Eine statistische Validierung des Surrogatparameters HbA1c in
randomisierten klinischen Studien zur Glucosesenkung bei
Typ 2-Diabetes**

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Vorgelegt von:
Wiebke Antonia Scherler
2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Oliver Kuß

Zweitgutachterin: Prof. Dr. Andrea Icks

Seite 4 (Auflistung der eigenen Publikationen)

Zusammenfassung deutsch

Der Biomarker HbA1c spiegelt Verbesserungen in der glykämischen Kontrolle wider und wird daher routinemäßig als primärer klinischer Endpunkt in Studien zur Diabetesbehandlung, sowie in der Diagnostik und Therapie des Diabetes eingesetzt.

Allerdings wurde der HbA1c-Wert vermehrt als gültiger Surrogatparameter in Frage gestellt, insbesondere für "harte" patientenrelevante Endpunkte, z.B. die Gesamtmortalität.

Es ist zwar weithin anerkannt, dass eine hyperglykämische Stoffwechsellage, gemessen am HbA1c-Wert, ein Risikofaktor für mikro- und makrovaskuläre diabetes-assoziierte Komplikationen ist, dies bedeutet jedoch nicht, dass eine aktive Senkung des HbA1c-Wertes auch in einer Reduktion der klinischen und patientenrelevanten Endpunkte resultiert.

Empirische Evidenz zur Surrogatvalidität des HbA1c-Wertes für patientenrelevante Endpunkte ist rar, aktuell ist uns nur eine Metaanalyse von acht randomisierten klinischen Studien bekannt, die die Surrogatvalidität des HbA1c –Wertes bewertet haben.

In dieser Analyse werden randomisierte klinische Studien aus einem 2016 erschienenen systematischen Review verwendet. Die Zielparameter HbA1c-Wert und Gesamtmortalität wurden extrahiert und Effektschätzer für die Senkung des HbA1c-Wertes nach der Behandlung, sowie für die Senkung der Gesamtmortalität, berechnet. Es erfolgte eine Kontaktaufnahme via E-Mail zu den korrespondierenden Autoren, sowie eine systematische Zitationsrecherche, um zusätzliche Informationen zu *follow-up*-Studien zu erhalten. Zur Messung der Surrogatheit wurde eine gewichtete lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

Für die abschließende Analyse konnten 346 Paare (mit Informationen zum Behandlungseffekt sowohl für den HbA1c-Wert, als auch für die Gesamtmortalität) von Effektschätzern aus 205 Einzelstudien verwendet werden. Anhand des gewichteten linearen Regressionsmodells wurde kein Zusammenhang zwischen den Effektschätzungen für HbA1c und der Gesamtmortalität gefunden.

Der HbA1c-Wert ist als Surrogatparameter für die Gesamtmortalität untauglich.

Zusammenfassung englisch

The biomarker HbA1c reflects improvements in glycemic control, and is therefore routinely used as primary efficacy endpoint in trials for diabetes treatment and in diagnosis and therapy of diabetes.

However, HbA1c has also been repeatedly questioned as a valid surrogate marker, especially for “hard” patient-relevant outcomes e.g. all-cause mortality.

While it is widely accepted that hyperglycaemia as measured by HbA1c is a risk factor for macro- and microvascular diabetes complications, this does not necessarily mean that actively lowering it also comes with benefits in clinical and patient-relevant outcomes. Empirical evidence on the surrogate validity of HbA1c for patient-relevant outcomes is scarce and we are only aware of a single meta-analysis of eight randomized trials that assessed the surrogacy of HbA1c.

We used randomized trials from a recent systematic review and extracted effect estimates for HbA1c lowering after treatment as well as reductions in all-cause mortality. We also contacted the corresponding authors via e-mail and performed a citation tracking to achieve additional follow-up information. For measuring surrogacy we computed weighted linear regression models.

For final analysis, we were able to use 346 pairs (i.e., with information on the treatment effect for HbA1c as well as for all-cause mortality) of effect estimates from 208 single studies. From the weighted linear regression model we found no association between effects estimates for HbA1c and all-cause mortality.

HbA1c is useless as a surrogate marker for all-cause mortality in diabetes research.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACCORD	The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group
ADA	American Diabetes Association (englisch) Amerikanische Diabetes Gesellschaft (deutsch)
ADN	Autonome diabetische Neuropathie
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation
BMI	Body Mass Index
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CVOTs	Cardiovascular Outcome Trails (englisch) Kardiovaskuläre Endpunktstudien (deutsch)
DDP4	Dipeptidyl- Peptidase 4
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
FDA	Food and Drug Administration (englisch) US-amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel (deutsch)
ggf.	gegebenenfalls
GLP1	Glucagon-like peptide 1
HbA1c	Anteil des glykierten Hämoglobins im Blut [%]
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IFG	Impaired faisting glucose (englisch) gestörte Glukosetoleranz (deutsch)
ITT	Intention to treat
KHK	Koronare Herzkrankheit
Krit.	Kriterium
log.	logarithmiert
logRR	logarithmiertes relatives Risiko
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
RCT	randomised clinical trial (englisch) Randomisierte klinische Studie
RD	Risikodifferenz
RR	Blutdruck [mmHg]
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
VADT	Veteran Affairs Diabetes Trial

vgl.	Vergleich
WHO	World Health Organisation (englisch) Weltgesundheitsorganisation (deutsch)

Nur in Tabellen und Abbildungen verwendet

dm	Diabetes mellitus
SD	standard deviation (englisch) Standardabweichung (deutsch)
SE	standard error (englisch) Standardfehler (deutsch)

Inhaltsverzeichnis

<u>Zusammenfassung deutsch</u>	<u>I</u>
<u>Zusammenfassung englisch</u>	<u>II</u>
<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	<u>III</u>
<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>V</u>
<u>1 Einleitung</u>	<u>1</u>
1.1 Typ 2-Diabetes	1
1.1.1 Klassifikation	1
1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.3 Pathogenese	2
1.1.4 Mögliche Ursachen: Das metabolische Syndrom	3
1.1.5 Klinik und Diagnostik	4
1.1.6 Komplikationen	5
1.1.7 Therapie	7
1.2 Der HbA1c-Wert	8
1.2.1 Grundlagen	9
1.2.2 Der HbA1c-Wert im klinischen Alltag	9
1.2.3 Der HbA1c-Wert als Surrogatparameter	10
1.2.4 Aktuelle Studienlage	11
1.3 Ziel der Arbeit	16
<u>2 Material und Methoden</u>	<u>17</u>
2.1 Aufbau des Tabellenanhangs von Palmer et al.	17
2.2 Generierung des spezifischen Datensatzes	20
2.3 <i>Follow-up</i>-Suche	23
2.3.1 E-Mail- und Internetrecherche	25
2.3.2 Sichten der Zitationen	27
2.4 Statistische Methoden	27
2.4.1 Surrogatparameterkriterien	27
2.4.2 Vorbereitung der Regressionsanalyse	29
2.4.3 Bildung der Effektschätzer	29
2.4.4 Ablauf und Gewichtung der Regressionsanalyse	30
<u>3 Ergebnisse</u>	<u>32</u>
3.1 Suchergebnisse der <i>follow-up</i>-Studien	32
3.2 Regressionsanalyse	34
3.2.1 Zielparameterangaben	34
3.2.2 Effektschätzer	37
3.2.3 Ergebnisse der gewichteten linearen Regression	39
3.2.4 Interpretation der gewichteten linearen Regression	40

<u>4</u>	<u>Diskussion</u>	<u>42</u>
4.1	Methodendiskussion	42
4.2	Ergebnisdiskussion	44
4.3	Evaluierung des HbA1c-Wertes	45
4.3.1	Vor- und Nachteile	45
4.3.2	Schlussfolgerungen	48
<u>5</u>	<u>Literatur- und Quellenverzeichnis</u>	<u>52</u>
<u>6</u>	<u>Anhang</u>	<u>59</u>
6.1	Tabellenverzeichnis	59
6.2	Abbildungsverzeichnis	59

1 Einleitung

Mit weltweit 451 Millionen Diabetikern älter als 18 Jahre (Stand 2017), ist Diabetes eine der größten und aufstrebenden Volkskrankheiten weltweit [1].

Die Prävalenz ist vor allem in den westlichen Ländern in den letzten Jahren steigend; seit den 1970er Jahren hat sich die Zahl der Erkrankten verdoppelt, besonders der Typ 2- Diabetes ist betroffen [2].

Ebenfalls steigt die Anzahl der mit dem Diabetes assoziierten Erkrankungen, wie Adipositas und das metabolische Syndrom [3].

Mit steigenden Prävalenzen gewinnen die Diagnostik und die Therapie des Diabetes zunehmend an Bedeutung.

Zentraler Bestandteil ist dabei der HbA1c-Wert. Er wird in der Diagnostik, der Therapie und in der medizinischen Forschung zur Medikamentenzulassung eingesetzt [4–8].

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Verwendung des HbA1c-Wertes in der diabetischen Diagnostik, Therapie und Forschung dargestellt und sein Stellenwert analysiert und bewertet.

Bevor genauer auf den HbA1c-Wert eingegangen wird, lohnt es sich aus Verständnisgründen zunächst einige Begrifflichkeiten näher zu erläutern.

1.1 Typ 2-Diabetes

1.1.1 Klassifikation

Diabetes mellitus beschreibt eine Gruppe heterogener Erkrankungen mit dem Leitsymptom der chronischen Hyperglykämie [9]. Eine Hyperglykämie ist definiert als ein Nüchtern-Plasma-Glukosewert ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) [4].

Diabetes mellitus wird umgangssprachlich, als auch wissenschaftlich in seiner Kurzform, Diabetes genannt.

Auch in der vorliegenden Arbeit wird nur die Kurzform Diabetes verwendet.

Anhand der Ätiologie der Erkrankung wird nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Amerikanischen

Diabetesgesellschaft (ADA) von 1997 in drei Kategorien eingeteilt: Typ 1-Diabetes, Typ 2-Diabetes und andere Diabetesformen[4]. Begriffe wie Diabetes Typ 1 oder Diabetes Typ 2 werden synonym verwendet. In der vorliegenden Arbeit werden sie als Typ 1- Diabetes und Typ 2- Diabetes bezeichnet.

Die häufigste Form ist mit über 90% der Typ 2- Diabetes [10], an zweiter Stelle folgt der Typ 1- Diabetes mit unter 10% [4].

Die vom Diabetes betroffenen Patienten werden Diabetiker genannt, als Plural für männliche, weibliche und diverse Patienten.

1.1.2 Epidemiologie

Wie bereits eingangs beschrieben ist Diabetes eine der größten Volkskrankheiten weltweit, und die Zahl der Diabetiker nimmt kontinuierlich zu: 2014 wurde die Zahl der Diabetiker auf ca. 422 Millionen geschätzt, 2017 waren es schon ca. 451 Millionen. [1, 11].

Auch in Deutschland zeigt sich der internationale Trend: 2009 lag die Prävalenz der Typ 2- Diabetiker bei 6,9%, 2010 bereits bei 7,1% [12].

Nach Schätzungen des Deutschen Gesundheitsberichtes Diabetes 2019 gibt es in Deutschland mindestens 6,9 Millionen Diabetiker, dies entspricht einer Prävalenz von ca. 8%, dabei sei bei 2 Millionen Erwachsenen der Diabetes noch unentdeckt [13].

1.1.3 Pathogenese

Während der Typ 1-Diabetes autoimmun bedingt zu einer Destruktion der β -Zellen des Pankreas und somit zu einem absoluten Insulinmangel bei vorwiegend jungen Patienten führt, zeigt sich beim Typ 2-Diabetes ein multifaktorielles Geschehen mit vorherrschender Insulinresistenz [4].

Pathophysiologisch zeigen sich vier Merkmale:

1. eine gestörte Insulin- und Glukagonsekretion,
2. eine Apoptose der β -Zellen,
3. eine herabgesetzte Insulinwirkung (Insulinresistenz), sowie
4. eine verminderte Inkretinsekretion,

welche alle zu einer Hyperglykämie führen [4].

Das metabolische Syndrom wird als Hauptursache für den raschen Anstieg der Typ 2- Diabetiker angesehen [10, 14].

Rund 80% der Typ 2- Diabetiker ist übergewichtig [4]. Bei 74,5% der Typ 2- Diabetiker liegt auch ein Metabolisches Syndrom vor [15].

Umgekehrt steigt mit der Diagnose des metabolischen Syndroms das Risiko an einem Typ 2- Diabetes zu erkranken, um das Doppelte an [14].

1.1.4 Mögliche Ursachen: Das metabolische Syndrom

Das metabolische Syndrom ist ein Oberbegriff für fünf Risikofaktoren, von denen mindestens drei für die Diagnosestellung des metabolischen Syndroms vorliegen müssen [4, 16].

Die fünf Risikofaktoren sind:

1. Viszerale Adipositas mit Bauchumfängen bei Männern von $\geq 94\text{cm}$ und bei Frauen von $\geq 80\text{cm}$,
2. Gestörte Glukosetoleranz (IFG) mit einem 2h-Wert des OGTT bei 140-199mg/dl oder einem Nüchtern glukosewert von $>110\text{mg/dl}$,
3. Hypertriglyzeridämie mit Nüchtern triglyzerid-Werten $>150\text{mg/dl}$,
4. Hypercholesterinämie mit erniedrigtem HDL-Cholesterin $<50\text{mg/dl}$ bei Männern und $<40\text{mg/dl}$ bei Frauen und
5. Arterielle Hypertonie mit Blutdruckwerten von RR $>135\text{mmHg}/85\text{ mmHg}$ [4, 16, 14].

Im Volksmund wird das metabolische Syndrom auch als „Wohlstandssyndrom“ bezeichnet, da es sich auf Grundlage der heutigen Lebensbedingungen der Industrienationen entwickelt.

Nahrung ist aktuell nicht mehr von Mangel betroffen, im Gegenteil es gibt ein großes Angebot an Lebensmitteln, von denen viele den Charakter eines Genussmittels haben: bei vielen Menschen beliebt, aber oftmals hochkalorisch mit viel Zucker und viel Fett [4, 17].

Gemeinsam mit einem Mangel an Bewegung werden so optimale Grundlagen für das Auftreten des metabolischen Syndroms geschaffen.

Die Gefahr des metabolischen Syndroms liegt besonders in dem begleitenden erhöhten Risiko für Typ 2- Diabetes und für kardiovaskuläre Erkrankungen [14, 18].

1.1.5 Klinik und Diagnostik

Klinisch bleibt der Typ 2- Diabetes oft lange Zeit unauffällig [4]. Anders als beim Typ 1- Diabetes kommt es beim Typ 2- Diabetes zu einem schleichenden Beginn, sodass initial nicht die klassischen Symptome eines absoluten Insulinmangels mit Polyurie und Polydipsie im Vordergrund stehen, sondern eher unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit [19]. Auch komplett asymptomatische Verläufe über Jahre sind möglich [4]. In vielen Fällen liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon eine Spätkomplikation vor [19]. Diagnostiziert wird der Typ 2-Diabetes anhand des HbA1c-Wertes ($\geq 6,5\%$ ($\geq 48\text{mmol/mol}$)), an unterschiedlichen Tagen gemessenen Nüchternglukosewerten $\geq 126\text{mg/dl}$ ($\geq 7,0\text{mmol/l}$), eines venösen OGTT-2-h-Wert $\geq 200\text{mg/dl}$ ($\geq 11,1\text{mmol/l}$) und/oder eines Gelegenheitsglukosewertes $\geq 200\text{mg/dl}$ ($\geq 11,1\text{mmol/l}$) [9].

Klinisch ist vor allem die Nüchternglukose, aus venösem Plasma, ein entscheidender Parameter [4].

Aufgrund der chronischen Entwicklung der Hyperglykämie ist zu beachten, dass die Nüchternglukose und die Spontanglukose zu unterschiedlichen Zeitpunkten divergente Werte anzeigen [20]. Bei abweichenden Ergebnissen und bestehendem klinischem Verdacht sollte daher ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) oder eine HbA1c-Wert-Bestimmung durchgeführt werden [20]. Mit dem OGTT kann zudem eine gestörte Glukosetoleranz (IFG) im Vorfeld eines manifesten Diabetes diagnostiziert werden [21].

Bei einem HbA1c-Wert $< 5,7\%$ kann ein Diabetes ausgeschlossen werden [21].

Bei HbA1c-Werten von $5,7\text{--}6,4\%$ sollte aufgrund eines erhöhten Diabetesrisikos ebenfalls eine weiterführende Diagnostik mittels OGTT und Bestimmung der Nüchternglukose durchgeführt werden [20].

Genauere Ausführungen bezüglich des HbA1c-Wertes sind in *Kapitel 1.2 Der HbA1c-Wert*, S.8 beschrieben.

1.1.6 Komplikationen

Da bei Diagnosestellung des Typ 2- Diabetes häufig bereits eine Komplikation vorliegt, sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen von besonderer Wichtigkeit [19]. Klassifiziert werden die Komplikationen anhand ihrer Ätiologie in mikro- und makroangiopathische bzw. mikro- und makrovaskuläre Komplikationen [4]. Beide Begrifflichkeiten werden synonym verwendet, in der vorliegenden Arbeit werden diese als makro- bzw. mikrovaskuläre Komplikationen bezeichnet.

Die mikrovaskulären Schäden sind diabetesspezifisch und werden durch Verdickungen der kapillären Basalmembranen, aufgrund der chronischen Hyperglykämie, verursacht [4]. Ihnen werden die diabetische Nephropathie, die diabetische Retinopathie, die diabetische Neuropathie, das diabetische Fußsyndrom und die *small vessel disease*, ein Befall der kleinen Koronararterien, zugeordnet [4].

29% der Diabetiker weisen mikrovaskuläre Folgeschäden auf, die häufigste Form ist die diabetische Neuropathie [22].

Ca. 50% der Diabetiker entwickeln nach 10 Erkrankungsjahren eine diabetische Neuropathie [4]. In 80% der Fälle liegt eine periphere sensomotorische Polyneuropathie mit strumpfförmigen, distal betonten Parästhesien und Paresen vor [4]. Schmerz als Symptom einer Verletzung oder einer Ischämie in den betroffenen Arealen fehlt oftmals, sodass Begleiterkrankungen wie bspw. die Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) erst im Spätstadium durch trophische Hautveränderung auffällig werden, während Frühstadien, die sich durch die typische Claudicatio intermittens manifestieren, unbemerkt bleiben [4, 23].

Neben der schmerzlosen Form ist auch eine chronisch-schmerzhafte Manifestation häufig [23]. Selten ist auch eine akut-schmerzhafte Variante zu finden [23].

Ebenfalls wichtig ist mit 10% die autonome diabetische Neuropathie (ADN) [4, 24]. Die ADN ist eine Neuropathie des vegetativen Nervensystems und kann sowohl sympathische, als auch parasympathische Neurone befallen [4, 23]. Typische Manifestationsorte sind das kardiovaskuläre System, der Magen-Darm-Trakt, das Urogenitalsystem und das neuroendokrine System [4].

Die kardiovaskuläre ADN tritt bereits bei 15% der Patienten bei Diagnosestellung auf, nach 20 Jahren sind 50% der Patienten erkrankt [4]. Die Mortalität ist aufgrund von Herzrhythmusstörungen und eines vermehrten Auftretens eines plötzlichen Herztodes um das 3,5-bis 4-fache erhöht [4, 24].

Wie bei der peripheren sensomotorischen Polyneuropathie ist bei der ADN auch das Schmerzempfinden reduziert. So werden bspw. Ischämieschmerzen nicht bemerkt und ein Myokardinfarkt verläuft stumm [4, 25].

Insgesamt geht die ADN mit einem erhöhten Risiko für Endorganschäden, sowie einer verminderten Lebensqualität und -erwartung einher [23, 25].

Die makrovaskulären Komplikationen ergeben im Gegensatz zu den mikrovaskulären Komplikationen keinen histologischen Hinweis auf eine diabetesspezifische Veränderung [26].

Vermutet wird, dass es durch die bestehende Insulinresistenz zu einer schnelleren Entwicklung einer Arteriosklerose mit Ausbildung einer endothelialen Dysfunktion kommt [4, 27].

Zu den makrovaskulären Schäden zählen die Koronare Herzkrankheit (KHK), die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), sowie die arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien und Hirnischämischen Infarkten [4].

34,6% der Diabetiker sind an makrovaskulären Folgeschäden erkrankt, in erster Linie an der KHK [22].

Besonders Diabetiker, die zusätzlich an einem metabolischen Syndrom erkrankt sind, sind einer Hochrisikogruppe bezüglich kardiovaskulärer Komplikationen zuzuordnen [4, 28].

Im Vergleich von Diabetikern zu Nicht-Diabetikern haben Diabetiker ein 2fach erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt, eine 2fach erhöhte Reinfarktrate, sowie eine 3,7fache Erhöhung des relativen Risikos einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden [26, 29].

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie liegt das Risiko, in den nächsten zehn Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, bei 20-30% [4]. Tritt zusätzlich eine diabetische Nephropathie auf steigt das Risiko auf >30% in zehn Jahren [4].

Insgesamt versterben 55% der Diabetiker an einem Myokardinfarkt und 75% an kardiovaskulären Komplikationen [4].

1.1.7 Therapie

Die Therapie eines Typ 2- Diabetes ist eine Eskalationstherapie:

Zu Beginn eines Diabetes bzw. bei diagnostizierter IFG stehen Gewichtsreduktion und regelmäßige körperliche Aktivität therapeutisch im Vordergrund, da dadurch die Manifestation des Typ-2-Diabetes aufgehalten werden kann [4].

Die zweite Stufe einer Therapie stellen die Gaben von Antidiabetika dar, zunächst in Mono-, danach in Kombitherapie mehrerer verschiedener Antidiabetika [4].

Monotherapie bedeutet, dass nur ein Medikament eingesetzt wird.

Tabelle 1 bietet einen Überblick über die wichtigsten Substanzklassen der Antidiabetika und nennt einen beispielhaften Vertreter jeder Substanzklasse, sowie die Applikationsart [4, 19].

Die dritte Therapiestufe ist die Kombination von Antidiabetika- und Insulintherapie, selten ist auch eine alleinige Therapie mit Insulin möglich [4].

Tabelle 1: Antidiabetika

Substanzklasse	Wirkstoff (Beispiel)	Applikationsart
Biguanide	Metformin	oral
α -Glukosidasehemmer	Acarbose	oral
Glitazone	Pioglitazon	oral
SGLT2-Hemmer (Gliflozine)	Dapagliflozin	oral
Sulfonylharnstoffe	Glibenclamid	oral
Sulfonylharnstoffanaloge (Glinide)	Repaglinid	oral
DDP4-Inhibitoren (Gliptine)	Sitagliptin	oral
GLP1-Rezeptorantagonisten (Glutide)	Liraglutid	subcutan

Übersicht der Antidiabetika nach Substanzklasse, Wirkstoff und Applikationsart.

Die Einnahme aller oralen Antidiabetika erfolgt täglich, bei Bedarf auch mehrfach. Die subcutan einzusetzenden GLP1- Rezeptorantagonisten werden einmal wöchentlich gespritzt.

Während Ende der 1990er Jahre Sulfonylharnstoffe als häufigstes Antidiabetikum eingesetzt wurden (47,3%), gilt heute Metformin international als Mittel der 1. Wahl [30–32].

1.2 Der HbA1c-Wert

Der HbA1c-Wert wird, wie bereits im vorangehenden Kapitel erwähnt, in der Diagnostik, Therapie und Forschung des Diabetes eingesetzt.

HbA1c ist die Abkürzung von Hämoglobin A1c und wird auch Glucohämoglobin genannt [4–6]. In der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich die Bezeichnung HbA1c-Wert verwendet.

1.2.1 Grundlagen

Glucose wird abhängig von seiner Konzentration im Blut, genannt Blutzuckerspiegel, enzymunabhängig an das Hämoglobin gebunden [5, 6]. Je höher dabei der Blutzuckerspiegel liegt, desto mehr Glucose ist gebunden und der HbA1c-Wert steigt [5, 6].

Glykierte Hämoglobine als Indikatoren für die Qualität der Stoffwechseleinstellung von Diabetikern zu nutzen geht zurück auf Arbeiten von Trivelli et al. [33], Koenig et al. [34] und Gonen und Rubinstein [35]. Diese Forschergruppen zeigten in den 1970iger Jahren die Unabhängigkeit des HbA1c-Wertes von kurzfristigen Hyperglykämien, den Zusammenhang zur Erkrankung Diabetes, und entwickelten erste säulenchromatografische Analysenverfahren zur Messung und Bestimmung dieses Wertes [36].

In der aktuellen labortechnischen Praxis gibt es unterschiedliche Methoden zur Messung des HbA1c-Wertes [37].

Beispiele für gängige Verfahren sind die Ionenaustausch-Chromatographie und die Bestimmung mittels Immunoassay [37].

Der HbA1c-Wert wird angegeben als Anteil des glykierten Hämoglobins an der Gesamtkonzentration des Hämoglobins im Blut in der physikalischen Einheit Prozent, wobei im klinischen Alltag häufig auch nur sein Zahlenwert verwendet wird [4–6].

1.2.2 Der HbA1c-Wert im klinischen Alltag

Ein HbA1c-Wert $<5,7\%$ gilt als normwertig, bei einem HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ besteht dringender Verdacht auf einen Diabetes mellitus [4]. Bei HbA1c-Werten zwischen $5,7\%$ und $6,5\%$ ist eine weiterführende Diagnostik indiziert [20].

Bei bereits diagnostiziertem Typ 2- Diabetes wird als Therapieziel ein HbA1c-Wert zwischen $6,5\%$ und $7,5\%$ empfohlen; je nach Komorbiditäten ist eine individuelle Anpassung erforderlich [38].

Da Hämoglobin ausschließlich in Erythrozyten vorkommt, ist seine Lebenszeit nur von der Halbwertszeit (sechs bis acht Wochen) eben dieser abhängig [5].

Aufgrund dieser langen Halbwertszeit kennzeichnet der HbA1c-Wert die Qualität der Stoffwechseleinstellung über die letzten sechs bis acht Wochen [4, 5]. In der Therapie des Diabetes bildet der HbA1c-Wert deswegen die

Grundlage für Therapieentscheidungen. Befindet sich der HbA1c-Wert nicht im Zielbereich ist der Patient nicht optimal therapiert und die Therapie wird ausgeweitet; zumeist wird dafür ein neues Antidiabetikum verordnet [39].

1.2.3 Der HbA1c-Wert als Surrogatparameter

In der klinischen Forschung fungiert der HbA1c-Wert in erster Linie als Surrogatparameter in der Medikamentenzulassung.

Surrogatparameter bedeutet Ersatz- oder Vorhersagewert [40]. Synonyme sind Surrogat-Parameter oder Surrogat-Endpunkt. In dieser Arbeit wird ausschließlich der Begriff Surrogatparameter verwendet.

Ein Surrogatparameter wird in klinischen Studien eingesetzt als Ersatz für klinisch relevante Endpunkte, bspw. die Gesamtmortalität [40]. Er soll den Nutzen oder Schaden der Therapie in Bezug auf den klinisch relevanten Endpunkt voraussagen [40].

Die ICH (*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) hat Empfehlungen ausgesprochen, die ein Surrogatparameter erfüllen sollte, um als solcher fungieren zu können [41]:

1. Der Surrogatparameter ist ein prognostischer Marker für klinische Endpunkte in epidemiologischen Studien,
2. Behandlungseffekte, welche durch den Surrogatparameter festgestellt wurden, müssen verlässliche Behandlungseffekte für die klinischen Endpunkte voraussagen.

Weitere Ausführungen sind in *Kapitel 2.4 Statistische Methoden*, S.27 aufgeführt.

Zwischen 2002 und 2012 wurden 26 neue Antidiabetika anhand des Surrogatparameters HbA1c-Wert von der *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen [8].

In sieben der 26 Zulassungsstudien wurde die Nutzung des HbA1c-Wertes als Surrogatparameter kritisch hinterfragt [8].

Begründungen für die Nutzung des HbA1c-Wertes waren unter anderem die Ergebnisse der UKPDS-Studie (weitere Ausführungen im *Kapitel 1.2.4 Aktuelle*

Studienlage, S.11) und die Empfehlungen der FDA, basierend auf der Annahme, dass der HbA1c-Wert direkt Verbesserungen in der Blutzuckereinstellung reflektiere und ein gut validierter Surrogatparameter für Hyperglykämien und mikrovaskuläre Komplikationen sei [8, 42].

Dem gegenüber stehen Zulassungsrücknahmen, meist aufgrund retrospektiv entdeckter schwerwiegender Nebenwirkungen, deren Schaden größer ist, als der Nutzen des Medikamentes.

Ein Beispiel ist das Antidiabetikum „Rosiglitazon“: In der Zulassungsstudie konnte eine ausreichende Reduktion des HbA1c-Wertes beobachtet werden, sodass Rosiglitazon 1999 zugelassen wurde [43]. Die Größe und Dauer der Studie waren jedoch nicht ausreichend, um einen Einfluss auf mikro- und makrovaskuläre Komplikationen zu untersuchen [43].

In Studien von Nissen et al. 2007 und 2010 [43, 44], zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko von kardiovaskulären Ereignissen unter Rosiglitazon. Daraufhin wurde Rosiglitazon zurückgerufen.

Nach diesem Vorfall entschied die FDA, dass für neue Medikamente zur Therapie des Typ 2- Diabetes vor der Zulassung zusätzlich der Einfluss des Medikamentes auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse evaluiert werden muss [42].

1.2.4 Aktuelle Studienlage

Aufgrund der oben genannten Ereignisse wird der Einsatz des HbA1c-Wertes, insbesondere in der Medikamentenzulassung, zunehmend und kritisch diskutiert. Es stellt sich die Frage, ob eine intensive Senkung des HbA1c-Wertes in einer Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte (Komplikationsrate, Mortalität und kardiovaskuläre Mortalität) resultiert.

Während verschiedene Studien in ihren Ergebnissen übereinstimmen, dass sich eine intensive Blutzuckereinstellung protektiv auf die mikrovaskulären Folgeerkrankungen auswirkt, ist die Studienlage bezüglich der makrovaskulären Komplikationen ambivalent [26]. Auch der Einfluss des HbA1c-Wertes auf die patientenrelevanten Endpunkte wird zunehmend diskutiert [45].

Zu den patientenrelevanten Endpunkten gehören bspw. die Mortalität und die Lebensqualität [46].

1998 und 2008 wurden vier groß angelegte multizentrische Studien publiziert, welche die Blutzuckereinstellung und ihren Zusammenhang mit möglichen Folgekomplikationen und patientenrelevanten Endpunkten thematisierten. 2015 folgte die Publikation einer Metaanalyse [47].

Die vier Studien sind:

1. die *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) von 1998 [48],
2. die *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) von 2008 [49],
3. die *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group* (ACCORD) von 2008 [50] und
4. die *Veteran Affairs Diabetes Trial* (VADT) von 2008 [51].

Insgesamt wurden über 27.000 Personen in all diesen Studien untersucht, wobei die Ergebnisse der einzelnen Studien deutliche Unterschiede zueinander aufwiesen.

UKPDS-Studie

Wie bereits zu Beginn des Kapitels erwähnt, werden die Ergebnisse der UKPDS-Studie oftmals als Begründung für die Verwendung des HbA1c-Wertes als Surrogatparameter in klinischen Studien genutzt.

1998 war die UKDPS- Studie die erste große und multizentrische Studie, welche den Einfluss des HbA1c-Wertes auf diabetes-assoziierte Komplikationen untersucht hat. Es wurden 3.867 neu diagnostizierte Typ 2-Diabetiker eingeschlossen, an 23 Zentren in Großbritannien [48].

Es wurden zwei Gruppen untersucht und miteinander verglichen; die Gruppe der intensiven Therapie wurde mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin behandelt, die Patienten in der Standardtherapie-Gruppe wurden diätetisch eingestellt.

Primäre Zielparameter zur Evaluierung der beiden Gruppen waren diabetesassoziierte Ereignisse und Tod, sowie die Gesamtmortalität.

Nach 10 Jahren Untersuchungszeitraum lag der HbA1c der Gruppe mit intensiver Therapie bei 7,0%, der HbA1c-Wert der Standardtherapiegruppe bei 7,9%.

Es zeigte sich eine Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen, sowie eine Risikoreduktion für einen Myokardinfarkt, eine Reduktion der Gesamtmortalität konnte nicht beobachtet werden [48].

2008 wurde die 10 Jahres-*follow-up*-Studie publiziert, in welcher unter anderem 3.277 Patienten aus der Originalstudie von 1998 untersucht wurden (*posttrial monitoring*) [52]. Die Studienbedingungen der Original-Studie wurden weitergeführt.

Am Ende der *follow-up*-Studie konnte gezeigt werden, dass nach weiteren 10 Jahren, die beobachtete Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen und des Myokardinfarktrisikos, weiterhin bestand [52].

Langfristig zeigte sich außerdem eine Reduktion der Gesamtmortalität [52].

Diese Ergebnisse der UKPDS-Studie dienten bisher oftmals als Begründung, warum der HbA1c-Wert als Surrogatparameter in klinischen Studien verwendet wird. Des Weiteren bilden die Ergebnisse die Grundlage für das breite Einsatzgebiet des HbA1c-Wertes in der diabetischen Diagnostik, Therapie und Forschung [45].

ADVANCE-Studie

Mit 11.140 Patienten ist die ADVANCE-Studie von 2008 die Größte der vier genannten Studien [49].

Die ADVANCE-Studie ist eine internationale Studie mit 215 Zentren in 20 Ländern in Asien, Australien, Europa und Nordamerika. Alle Daten wurden im *George Institute for International Health* der Universität Sydney in Australien gesammelt.

Über 5 Jahre wurden zwei Gruppen miteinander verglichen: Eine Gruppe wurde nach dem entsprechenden Standard auf einen HbA1c-Wert von 7,3% eingestellt (*standard-control group*), die andere Gruppe erhielt eine intensive Therapie mit dem Ziel eines HbA1c-Wertes <6,5% (*intensive-control group*).

Primäre Zielparameter waren das Auftreten der makro- und mikrovaskulären Komplikationen, sowohl in Kombination, als auch singulär, in Bezug auf den HbA1c-Wert.

Nach 5 Jahren konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von Komplikationen in der *intensive-control group* deutlich geringer war als in der *standard-control group*, welches vor allem durch einen Rückgang der diabetischen Nephropathie bedingt wird.

Es konnte kein positiver Einfluss des geringeren HbA1c-Wertes auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen, die kardiovaskuläre Mortalität oder die Gesamtmortalität gezeigt werden [49].

ACCORD-Studie

Die zweitgrößte Studie bildet die ACCORD-Studie von 2008 mit 10.251 Patienten [50].

Diese multizentrische Studie wurde von der ACCORD-Studien-Gruppe mit 77 Zentren in den USA und Kanada durchgeführt.

Analog zu dem Vorgehen der UKPDS- und ADVANCE-Studie wurden auch hier zwei Gruppen miteinander verglichen. Eine Gruppe mit intensiver Therapie (*intensive-therapy group*) mit dem Zielwert des HbA1c <6%, die andere Gruppe nach Standardtherapie, mit einem HbA1c-Wert zwischen 7,0% und 7,9%.

Primärer Zielparameter war das Auftreten von makrovaskulären Komplikationen.

Nach 3,5 Jahren gab es auch hier keinen Hinweis auf eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse oder der kardiovaskulären Mortalität in der *intensive-therapy group*, jedoch eine Zunahme der Gesamtmortalität [50]. Als Grund für diesen unerwarteten Anstieg wird angenommen, dass die Compliance der *intensive-therapy group* im Verlauf der Studie abgenommen hat und somit keine protokollgetreue Medikamenteneinnahme stattfand [50].

VADT-Studie

Die dritte Studie aus 2008 ist die VADT-Studie.

Diese multizentrische Studie wurde von der VADT-Studien-Gruppe mit 20 Zentren in den USA durchgeführt [51]. Es wurden 1.791 Patienten im Durchschnitt 5,6 Jahre lang untersucht.

2015 wurde die *follow-up*-Studie publiziert, welche 77,7% der Patienten umfasste und nahezu 10 Jahre Beobachtungszeit aufwies (durchschnittliche Beobachtungszeit 9,8 Jahre) [53]. Die Studienbedingungen wurden im Vergleich zur Original-Studie nicht verändert.

Zielwerte des HbA1c waren bei der Gruppe mit intensiver Therapie, *intensive glycaemic control group*, HbA1c <6,0% und bei der Gruppe mit Standardtherapie, *improved standard control group*, HbA1c 8%-9% [51].

Primäre Zielparameter der *follow-up*-Studie waren die Zeit bis zum Auftreten des ersten kardiovaskulären Ereignisses, sekundäre Zielparameter waren die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität [53].

Nach nahezu 10 Jahren Beobachtungszeit hatten die Patienten der intensiv therapierten-Gruppe ein geringeres Auftreten von erstmaligen kardiovaskulären Ereignissen, jedoch gab es keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität [53].

Die beschriebenen divergenten Studienergebnisse warfen die Frage auf, wie valide der HbA1c-Wert als Surrogatparameter für die patientenrelevanten Endpunkte ist.

In einem kleineren Rahmen ist dies 2015 bereits von Bejan-Angoulvant et al. in einer Metaanalyse aus acht Studien mit 33.396 Beobachtungen untersucht worden und die Studienergebnisse ergaben erste Hinweise darauf, dass der HbA1c-Wert als Surrogatparameter nicht valide sein könnte [47]. Es wird jedoch betont, dass die Analyse, aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Studien, keine definitiven Rückschlüsse erlaubt und weitere Untersuchungen notwendig sind.

1.3 Ziel der Arbeit

Hinsichtlich der weltweiten Zunahme an Typ 2- Diabetes, sollte dem Verständnis der Erkrankung, sowie der optimalen Patientenversorgung besondere Bedeutung zukommen.

Den Mittelpunkt in Diagnostik, Therapie und Forschung bildet der HbA1c-Wert. Im Besonderen wird er als Surrogatparameter in der Medikamentenzulassung verwendet.

Mehrere Studien stellen jedoch die Hypothese auf, dass der Einfluss des HbA1c-Wertes auf patientenrelevante Endpunkte geringer ist, als bisher vermutet [47, 54]. Auch die Verwendung des HbA1c-Wertes als Surrogatparameter in der Medikamentenzulassung wird zunehmend diskutiert[45]. In Ergänzung zu vermehrten Zulassungsrücknahmen, wie bei Rosiglitazon [43, 44], stellt sich die Frage, ob die Nutzung des HbA1c-Wertes als Surrogatparameter weiterhin gerechtfertigt ist.

Eine genaue Evaluierung dieser Fragestellung steht noch aus.

In dieser Arbeit wird der Gebrauch des HbA1c-Wertes im klinischen Alltag thematisiert, sowie sein Stellenwert in der klinischen Forschung kritisch diskutiert.

Ziel der Arbeit ist die Validierung des HbA1c-Wertes als Surrogatparameter für die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität bei Typ 2- Diabetikern.

2 Material und Methoden

In dieser Arbeit wird die 2016 publizierte Metaanalyse „*Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis*“ von Palmer et al [55] als Grundlage für die Generierung eines spezifischen Datensatzes verwendet.

In dem Tabellenanhang der Metaanalyse von Palmer et al., welcher im Folgenden stets als Tabellenanhang bezeichnet wird, sind die 301 randomisierten klinischen Studien (RCTs) aufgelistet, welche von Palmer et al. untersucht wurden.

Auf Grundlage des Tabellenanhangs wurden die Volltexte der RCTs studiert und ein neuer spezifischer Datensatz für die Fragestellung dieser Arbeit, in Form einer Excel-Tabelle, generiert.

Während in der Metaanalyse von Palmer et al. [55] der HbA1c-Wert als Bezugsgröße für die therapeutische Qualität der eingesetzten Medikation dient, steht in dieser Dissertationsarbeit das Potential des HbA1c-Wertes selbst, für einen möglichen Zusammenhang zwischen ihm und der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität, zur Diskussion.

2.1 Aufbau des Tabellenanhangs von Palmer et al.

Palmer et al. [55] untersuchten in der Metaanalyse 301 RCTs, beginnend mit der Nr.15 und endend mit der Nr.315, in denen Medikamente für mindestens 24 Wochen gegeben wurden.

Verwendete Medikamentengruppen waren:

1. Metformin,
2. Sulfonylharnstoffe,
3. Glitazone,
4. DPP-4-Hemmer,
5. SGLT-2-Hemmer,
6. GLP-1-Rezeptorantagonisten,
7. Basalinsulin,
8. Glinide und

9. Glukosidaseinhibitoren.

Der originale Tabellenanhang der Metaanalyse von Palmer et al. umfasst 785 Zeilen und 12 Spalten.

In den Zeilen sind die RCTs geordnet, in den Spalten die untersuchten Parameter; der Aufbau ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Tabellenanhang der Metaanalyse von Palmer et al.

Study	Trial registration	Drug comparison(s)	Drug	Dose	N	Duration of diagnosed diabetes, years	Mean age, years	Proportion of men, %	Mean HbA1C, %	Mean body weight, kg	Duration of treatment, months
Chakraborty 2011 ¹⁵	Not provided	MET v PCO	Metformin	850-2000 mg daily	127			55.5	8.7		5.5
			Placebo		123			45.9	8.7		5.5

Originalaufbau des Tabellenanhanges der Metaanalyse von Palmer et al. [55] am Beispiel der Studie Nr.15.

Zeilensortierung

Palmer et al. sortieren die RCTs in drei Abschnitte:

1. *eTable 2: Gabe der Medikamente als Monotherapie (eTable 2. Description of Included Clinical Trials Evaluating Drug Classes Given as Monotherapy)*
2. *eTable 3: Gabe der Medikamente als Doppeltherapie in Kombination mit Metformin (eTable 3. Description of included clinical trials evaluating drug classes given as dual therapy added to metformin)*
3. *eTable 4: Gabe der Medikamente als Trippeltherapie in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen (eTable 4. Description of included clinical trials evaluating drug classes given as triple therapy added to metformin plus sulfonylurea).*

Die Monotherapie in der Metaanalyse umfasst sowohl die Gabe von Antidiabetika in oraler und subkutaner Applikationsform, als auch die alleinige Insulintherapie.

Auch in der Doppel- und Trippeltherapie der Metaanalyse von Palmer et al. werden Antidiabetika und/oder Insulin als Zusatz zu Metformin, bzw. zu Metformin und Sulfonylharnstoffen eingesetzt.

In 177 RCTs der 301 RCTs der Metaanalyse von Palmer et al. [55] wurden Medikamente in Monotherapie gegeben, in 109 RCTs in Doppeltherapie zu Metformin und in 29 RCTs als Trippeltherapie zu Metformin und Sulfonylharnstoffen.

In der ursprünglichen Sortierung von Palmer et al. [55] wurden 14 RCTs in den Behandlungsarmen nochmals aufgesplittet und die unterschiedlichen Behandlungsarme den drei Darreichungsformen (Mono-, Doppel- oder Trippeltherapie) zugeordnet. Dadurch sind nominell nicht 301, sondern 315 RCTs untersucht worden.

Für den neu generierten Datensatz wurden die aufgesplitteten Behandlungsarme zusammengeführt.

Spaltensortierung

Die Spalten des Tabellenanhanges enthalten Angaben zu folgenden Parametern (vgl. Tabelle 2):

1. Studie (*Study*),
2. Registrierung (*Trial registration*),
3. Medikamentenvergleich (*drug comparison(s)*),
4. Medikament (*Drug*),
5. Dosis (*Dose*),
6. Anzahl der Teilnehmer der Studie (n),
7. Durchschnittliche Jahre seit Diagnose des Typ 2- Diabetes (*duration of diagnosed diabetes [years]*),
8. Durchschnittsalter der Teilnehmergruppe in Jahren (*mean age [years]*),
9. Anteil der männlichen Teilnehmer in Prozent (*Proportion of men [%]*),
10. Durchschnittlicher HbA1c-Wert in Prozent (*mean HbA1C [%]*),
11. Durchschnittliches Körpergewicht in Kilogramm (*mean bodyweight [kg]*)
und
12. Dauer der Studie in Monaten (*duration of treatment [months]*).

Für den neu generierten Datensatz wurden weitere Parameter ergänzt.

2.2 Generierung des spezifischen Datensatzes

Da die Metaanalyse von Palmer et al. [55] nur in Papierformat bzw. als geschützte pdf-Datei vorlag, bestand der erste Schritt in der digitalen Übertragung des Tabellenanhangs in eine Excel-Tabelle.

Danach wurde Einsicht in die Volltexte der RCTs genommen und die Zielparameter extrahiert.

Die Zielparameter waren der Baseline-Wert des HbA1c-Wertes, der HbA1c-Wert nach der Therapie, sowie die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität.

Zusätzlich wurden weitere Baselineparameter, zu den vorhandenen aus der Metaanalyse von Palmer et al., ergänzt.

Eine graphische Darstellung der Baselineparameter aus dem neu generierten Datensatz ist in Tabelle 3 dargestellt, die Spaltenüberschriften werden in Tabelle 4 erklärt.

Die erste Spalte des Originaltabellenanhangs der Metaanalyse von Palmer et al. [55] (vgl. Tabelle 2 und Tabelle 3) wurde in drei Spalten aufgeteilt, die Studiennummer, der Autor und das Jahr wurden getrennt. Statt der *Trial registration* wurde die pubmed_ID bestimmt. Zusätzlich zu der Anzahl der Probanden, die die Studie gestartet haben (n_{ITT}), wurden auch die Anzahl der Probanden erhoben, die die Studie beendet haben ($n_{completed}$).

Ergänzend zum Alter der Probanden wurde die Standardabweichung bzw. der Standardfehler mit erhoben. Dies wurde auch beim Baseline-HbA1c-Wert und dem BMI-Wert gemacht.

Als weiterer Baselineparameter wurde der BMI-Wert aus den Volltexten der RCTs ausgelesen.

In den Volltexten der RCTs wird zudem die Studiendauer in Wochen angegeben. Daher wurde bei der Neugenerierung der Tabelle für den spezifischen Datensatz, dort wo Palmer et al. die Studiendauer in Monaten aufgeführt haben, die Studiendauer in Wochen ergänzt.

Zusätzlich zu den Angaben in den Texten und Tabellen der RCTs wurden Informationen aus den Graphiken des Online-Anhangs von Palmer et al. [55]

verifiziert. Die zusätzlichen Daten aus den Graphiken wurden mit Hilfe des WebPlotDigitizer [56] gewonnen.

Tabelle 3: Tabellenaufbau des neu generierten Datensatzes

study_ nr	pubmed-ID	name	year	drug	daily_ dose	n_ ITT	n_ comple- ted	dm_ years	age_ SD	age_ SE	men	hba1c_ bl	hba1c_ bl_SD	hba1c_ bl_SE	BMI	BMI_ _SD	BMI_ _SE	time_ months	time_ weeks
15	21146883	Chakra borty	2011	MET	850- 2000 mg	127	110				55,5	8,70	1,40		27,0	2,4		5,5	24
15	21146883	Chakra borty	2011	PCO		123	98				45,9	8,70	1,50		27,0	1,3		5,5	24

Aufgeführt sind die Baselineparameter des neu generierten Datensatzes auf Grundlage des Tabellenanhangs von Palmer et al. am Beispiel der Studie Nr. 15

Tabelle 4: Erklärung der Spaltenüberschriften des neu generierten Datensatzes

Spaltenüberschrift	Erklärung
<i>study_nr</i>	Nummer der Studie
pubmed_ID	Identifikationsnummer bei pubmed
<i>name</i>	Name des Autoren
<i>year</i>	Publikationsjahr der Studie
<i>drug</i>	Medikament
<i>daily_dose</i>	Dosis der Medikation
n_ITT	Anzahl der Probanden (<i>Intention to treat</i>)
n_completed	Anzahl der Probanden (Studie beendet)
<i>dm_years [years]</i>	Dauer des Diabetes [Jahre]
<i>age [years]</i>	Durchschnittliche Alter der Probanden [Jahre]
<i>age_SD</i>	Standardabweichung zum Alter
<i>age_SE</i>	Standardfehler zum Alter
<i>men [%]</i>	Anteil der männlichen Probanden [%]
hba1c_bl [%]	HbA1c-Wert zur Baseline [%]
hba1c_bl_SD	Standardabweichung zum HbA1c-Wert zur Baseline
hba1c_bl_SE	Standardfehler zum HbA1c-Wert zur Baseline
<i>weight [kg]</i>	Gewicht [kg]
BMI [kg/m ²]	Body Mass Index [kg/m ²]
BMI_SD	Standardabweichung zum BMI
BMI_SE	Standardfehler zum BMI
<i>time [months]</i>	Dauer der Studie in Monaten
<i>time [weeks]</i>	Dauer der Studie in Wochen

In der linken Spalte sind die Überschriften des neu generierten Datensatzes aufgeführt, in der rechten Spalte werden sie erklärt.

2.3 Follow-up-Suche

Nach Auslesung der Zielparameter und Festlegung der ergänzenden Baselineparameter aus dem Datensatz von Palmer et al. bestand der nächste

Schritt für die Generierung des neuen Datensatzes in der Suche nach *follow-up*-Studien, um den Beobachtungszeitraum der RCTs auszuweiten.

Der Suchvorgang gliederte sich in drei Schritte:

1. Das Extrahieren der Kontaktdaten in Form von E-Mailadressen aus den vorliegenden Studien, sowie das Anschreiben der Autoren.
2. Eine Internetrecherche nach aktuellen E-Mailadressen der korrespondierenden Autoren, sowie das Anschreiben der Autoren.
3. Die Sichtung der Zitationen der Studien aus dem Web of Science.

Eine detaillierte graphische Darstellung des Suchvorganges wird in Abb. 1 präsentiert.

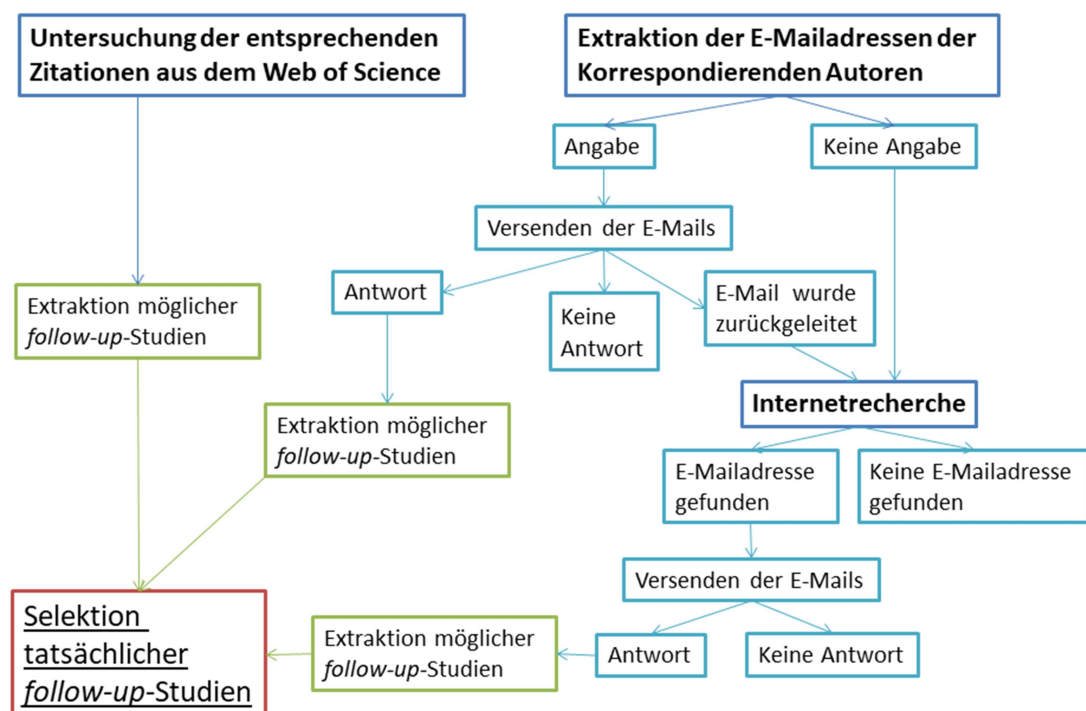


Abb. 1: Vorgehen bei der Recherche der *follow-up*-Studien

Dargestellt ist der dreischrittige Suchvorgang der Suche nach *follow-up*-Studien: E-Mailrecherche, Internetrecherche und Zitationsanalyse. Die drei Schritte sind jeweils in fetter Schrift im dunkelblauen Kasten dargestellt. Alle drei Schritte enden in dem gemeinsamen Schritt, die tatsächlichen *follow-up*-Studien aus den möglichen *follow-up*-Studien zu selektieren.

Die anschließend in Volltext vorliegenden möglichen *follow-up*-Studien wurden mit der Original-RCT bezüglich ihrer Wertigkeit als *follow-up* Studie für die vorliegende Untersuchung, verglichen.

Vergleichspunkte waren:

1. das Übereinstimmen der Untersuchungszeiträume der *follow-up*-Studien mit dem Datum der Publikation der RCT,
2. eine ähnlich große Studienkohorte,
3. Informationen bezüglich der Medikamentengabe und etwaige Veränderungen, sowie
4. ein direkter Bezug auf die Original-RCT.

Ausgeschlossen wurden kleinere Subgruppenanalysen, sowie Metaanalysen. Eingeschlossen wurden Studien mit Veränderung der Medikation bei gleichbleibendem Studienkollektiv.

2.3.1 E-Mail- und Internetrecherche

Der erste Schritt der Suche nach den *follow-up*-Studien war das Extrahieren der Kontaktdaten der korrespondierenden Autoren der einzelnen RCTs.

Da die Kontaktaufnahme zu den korrespondierenden Autoren ausschließlich via E-Mail erfolgte, waren die Kontaktdaten der Studien nur in Form von E-Mailadressen für das weitere Vorgehen verwertbar.

E-Mails wurden an alle Autoren verschickt, deren E-Mailadresse in den Studien hinterlegt waren, inklusive einer Erinnerungs-E-Mail innerhalb einer Zeitspanne von drei bis sieben Wochen.

In dieser E-Mail wurde angefragt, ob dem korrespondierenden Autor Informationen bezüglich einer möglichen *follow-up*-Studie vorlägen und ob in dieser auch Mortalitäten untersucht wurden.

Der genaue Wortlaut der E-Mail ist in Abb. 2: E-Mailtext der E-Mail an die korrespondierenden Autoren dargestellt.

In diesem ersten Zuge der E-Mailrecherche wurden Autoren zu 243 RCTs kontaktiert.

Dear Professor Bhattacharyya,
I am Wiebke Scherler and I am performing a systematic review on randomized trials of glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes as part of my dissertation project. For this work I also included your study “Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients” (Pub-Med ID:21146883) in the analysis sample.

As part of the project we are also collecting follow-up information on the patients in the trials. As such I would be grateful if you could point me to any publications or further analyses (especially with respect to mortality outcomes) of the initial trial population.

Thank you very much.

Yours,
Wiebke Scherler

Abb. 2: E-Mailtext der E-Mail an die korrespondierenden Autoren

Wortlaut der E-Mail an die korrespondierenden Autoren bezüglich Informationen zu *follow-up*-Studien am Beispiel einer RCTs aus dem Analysedatensatz.

Im zweiten Schritt wurde eine Internetrecherche nach einem standardisierten Schema durchgeführt.

Dies wurde für diejenigen RCTs durchgeführt, bei denen entweder keine E-Mailadresse vorlag, oder die versendete E-Mail mit einer Fehlermeldung zurückgeleitet wurde.

Insgesamt wurden 110 RCTs einer tiefergehenden Internetrecherche unterzogen.

Genutzte Internetseiten waren pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) und Google (www.google.de).

Wurde eine aktuelle E-Mailadresse gefunden, wurde analog zum oben genannten Vorgehen die E-Mail mit den Fragen nach *follow-up*-Studien und Mortalitätsuntersuchungen in ebendieser versendet.

2.3.2 Sichten der Zitationen

Der nächste Suchabschnitt befasste sich mit der Untersuchung der Zitationen der einzelnen RCTs.

Dazu sind die Zitate aller RCTs aus dem Web of Science (<http://www.isiknowledge.com>) heruntergeladen und untersucht worden.

Insgesamt lagen zu den 301 RCTs der Metaanalyse von Palmer et al. [55] von 288 RCTs Zitationen aus dem Web of Science vor.

Die entsprechenden Zitationen wurden nach den einzelnen Studien sortiert und die entsprechenden Abstracts nach einem standardisierten Vorgehen mittels der Schlagworte „*follow-up*“ und dem Namen des Erstautoren der Original-RCTs untersucht.

2.4 Statistische Methoden

2.4.1 Surrogatparameterkriterien

Nach den Empfehlungen der ICH [41] sollte ein Surrogatparameter folgende Kriterien erfüllen:

1. Der Surrogatparameter ist ein prognostischer Marker für klinische Endpunkte in epidemiologischen Studien,
2. Behandlungseffekte, welche durch den Surrogatparameter festgestellt wurden, müssen verlässliche Behandlungseffekte für die klinischen Endpunkte voraussagen.

In Anlehnung an Punkt Nr. 2 haben Daniels und Hughes [57] Richtlinien entwickelt, um einen Surrogatparameter hinsichtlich seiner Wertigkeit als solcher statistisch mittels einer Regressionsanalyse zu untersuchen

Für einen guten Surrogatparameter sollen folgende Kriterien erfüllt sein [57]:

- 2a. Die Steigung der Regressionsgeraden sollte ungleich null sein,
- 2b. Der *Intercept* der Regression sollte null sein,
- 2c. Die Korrelation zwischen Surrogatparameter und klinischem Endpunkt sollte eins sein.

Folgende Überlegungen bilden den Hintergrund der genannten Kriterien:

Kriterium 2a) Die Steigung sollte ungleich null sein:

Wenn der HbA1c-Wert ein guter Surrogatparameter für die Gesamtmortalität ist, steigt die Regressionsgerade an, da mit einem höheren HbA1c-Wert, auch die Mortalitätsrate ansteigt. Ist die Steigung null, bleibt die Mortalitätsrate unabhängig vom HbA1c-Wert gleich.

Kriterium 2b) Der *Intercept* sollte null sein:

Der *Intercept* beschreibt den Schnittpunkt der Regressionsgerade mit der y-Achse. Läge der *Intercept* nicht bei null würde dies bedeuten, dass obgleich keine Veränderung des HbA1c-Wertes vorliegt, eine Änderung der Mortalität beobachtet werden könnte.

Ein Zusammenhang zwischen HbA1c-Wert und Gesamtmortalität wäre dann nicht gegeben.

Kriterium 2c) Die Korrelation zwischen Surrogatparameter und klinischem Endpunkt sollte eins sein:

Eine Korrelation von eins beschreibt den perfekten positiven Zusammenhang zwischen dem HbA1c-Wert und der Gesamtmortalität. Eine Änderung des HbA1c-Wertes wäre bei einer Korrelation von eins, direkt auf die Gesamtmortalität übertragbar. Bei einer Korrelation von null läge kein Zusammenhang zwischen dem HbA1c-Wert und der Gesamtmortalität vor.

Ziel der Statistischen Arbeit ist es, anhand der von Daniels und Hughes aufgestellten Kriterien [57] nachzuweisen, ob der HbA1c-Wert ein guter Surrogatparameter für die Gesamtmortalität ist.

2.4.2 Vorbereitung der Regressionsanalyse

In Vorbereitung auf die Regressionsanalyse wurden zunächst Effektschätzer für die Gesamtmortalität und den HbA1c-Wert bestimmt, welche für die Analyse zu Wertepaaren zusammengelegt wurden.

Für den HbA1c-Wert wurde die HbA1c-Differenz gebildet und für die Gesamtmortalität die Risikodifferenz (RD) und das log. Relative Risiko (logRR). Die Effektschätzer geben den Vergleich der untersuchten Gruppe zur Referenzgruppe jeder RCT an.

Als Referenzgruppe definiert wurde jeweils die Behandlungsgruppe, welche nicht das zu untersuchende, experimentelle Medikament erhielt.

In den meisten Fällen war es die Placebo-Gruppe, jedoch gab es auch RCTs in denen die Referenzgruppe anders definiert wurde:

1. der Behandlungsarm mit der niedrigeren Dosierung,
2. der Behandlungsarm mit dem etablierteren oder älteren Medikament oder
3. der Behandlungsarm mit der geringeren Anzahl an Behandlungen für kombinierte Therapien.

Aus einer mehrarmigen RCT können somit mehrere Effektschätzer-Paare gebildet werden.

Für einige RCTs waren *follow-up*-Studien verfügbar. In diesen Fällen wurden immer die *follow-up*-Informationen verwendet und die Ergebnisse der Original-RCTs verworfen, da die Beobachtungszeit der RCTs bei Verwendung der *follow-up*-Informationen länger ist.

2.4.3 Bildung der Effektschätzer

Aufgrund der 21 verschiedenen Präsentationsvarianten des HbA1c-Wertes in den RCTs, mussten für die Bildung des Effektschätzers alle Varianten in ein einheitliches Format überführt werden. Nach Empfehlungen der Cochrane-Kollaboration [58] wurde das Format „HbA1c-Wert mit Standardfehler“ gewählt. Dabei erfolgte eine Adjustierung der Baseline, um potentielle Unterschiede der HbA1c-Werte zur Baseline zu berücksichtigen.

8 % der Werte für den Standardfehler konnten nicht berechnet werden, diese wurden durch einmalige multiple Imputation ergänzt.

Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass durch die einmalige Ausführung einer multiplen Imputation eine Erhaltung der Variabilität der Daten gewährleistet wird.

Der finale Effektschätzer des HbA1c-Wertes, die HbA1c-Differenz, wird als zur Baseline adjustierte Differenz zwischen der untersuchten Gruppe der Studie und der Referenzgruppe angegeben.

Als Effektschätzer der Gesamtmortalität wurde die Risikodifferenz (RD) gewählt. Wie bei der HbA1c-Differenz, bezieht sich die RD auf den Vergleich zwischen untersuchter Gruppe und Referenzgruppe.

Für eine Entzerrung der Werte und übersichtlichere Darstellung, wurde zusätzlich das log. Relative Risiko (logRR) gebildet.

Da in vielen Studien keine Todesfälle beobachtet wurden, wodurch die Gesamtmortalität bei null liegt, ist das relative Risiko in seiner Standardform dort undefiniert.

In diesen Fällen wurde das logRR mit Hilfe eines Schätzverfahrens nach Carter („*median-unbiased estimation principle*“) [59] geschätzt.

Alle Effektschätzer (HbA1c-Differenz, RD und logRR) wurden skaliert, sodass ein negativer Wert einen Vorteil der experimentellen Gruppe zur Referenzgruppe angibt.

Sollte der HbA1c-Wert einen guten Surrogatparameter für die Gesamtmortalität darstellen, wird eine positive Assoziation zwischen den Effektschätzern erwartet (Steigung positiv nach Kriterium 2a der Kriterien nach Daniels und Hughes [57]).

2.4.4 Ablauf und Gewichtung der Regressionsanalyse

Um die Wertigkeit des HbA1c-Wertes als Surrogatparameter zu bestimmen, wurde eine gewichtete lineare Regression mit zufälligem *Intercept* berechnet.

Durch die zufällige Wahl eines *Intercept* wurde die Analyse für mögliche Korrelationen zwischen den Wertepaaren der Effektschätzer aus einer RCT adjustiert.

Die HbA1c-Differenz fungiert in der Analyse als Covariable und die Effektschätzer der Gesamtmortalität als abhängige Variable.

Aufgrund der unterschiedlichen Größen der RCTs wurde die Regressionsanalyse gewichtet; sowohl für die Größe der ITT-Population pro RCT, als auch nach der Inversen-Varianz-Methode.

Durch die Gewichtung der ITT-Population wurde eine große RCT mit vielen Teilnehmern stärker gewichtet, als eine kleine RCT mit sehr wenigen Teilnehmern. Ohne diese Berücksichtigung hätten alle RCTs das gleiche Gewicht, unabhängig von der Teilnehmerzahl.

Die Inverse-Varianz-Methode wird verwendet um Präzisionsunterschiede in der Schätzung der Effektschätzer auszugleichen. Ähnlich wie durch die Gewichtung der Populationsgrößen bekommen so größere RCTs einen größeren Einfluss. In dieser Analyse wurde die Inverse geschätzte Varianz der HbA1c-Differenz als direktes Gewicht verwendet.

Diese Gewichtung wurde nur für die HbA1c-Differenz durchgeführt und nicht für die Effektschätzer der Gesamtmortalität. Grund dafür ist, dass die Angaben bezüglich Gesamtmortalität und die Berechnung der entsprechenden Schätzeffekte auf sehr kleiner Fallzahl basieren. Die einfließenden Gewichte wären extreme Ausreißer und würden die Analyse verfälschen.

Alle Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SAS (Version 9.4) [60] durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Suchergebnisse der *follow-up*-Studien

Follow-up-Studien sind via Email- und Internetrecherche und via Zitationen aus dem Web of Science gesucht worden.

Im ersten Zuge der E-Mailrecherche sind Autoren zu 243 RCTs kontaktiert worden; es wurden 26% der Emails beantwortet (= 63 Antworten).

Davon gab es in 15% der Fälle mögliche *follow-up*-Studien.

180 E-Mails wurden nicht beantwortet.

Eine genaue Auflistung der Rückmeldungen ist in Abb. 3 präsentiert.

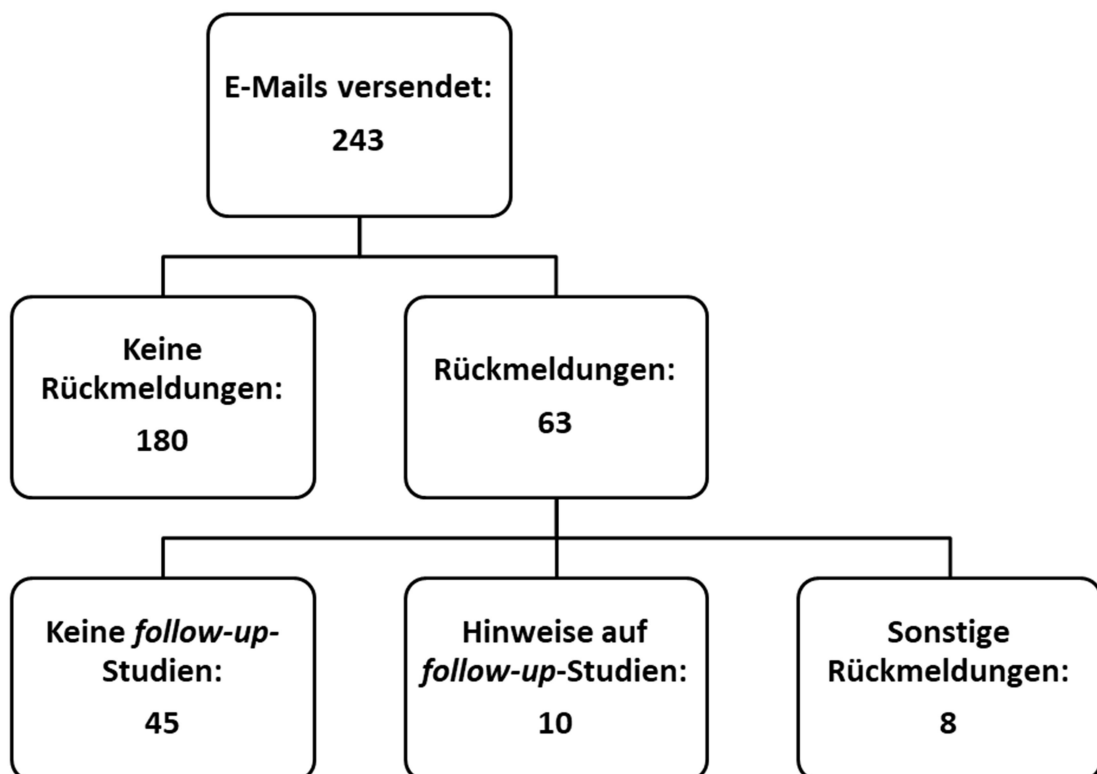


Abb. 3: Hierarchiedigramm der Rückmeldungen der E-Mails an die korrespondierenden Autoren

Verwendet wurden die E-Mailadressen, welche in den RCTs angegeben waren.

Im zweiten Schritt wurden 110 RCTs einer tiefgehenden Internetrecherche unterzogen. Zu 50 RCTs wurde eine neue E-Mailadresse gefunden und entsprechende E-Mails versendet. Trotz intensiver Recherchearbeit und Kontakt zu den Autoren konnte keine weitere *follow-up*-Studie gefunden werden. Eine genaue Darstellung des Vorgehens und der Ergebnisse ist in Abb. 4 präsentiert.

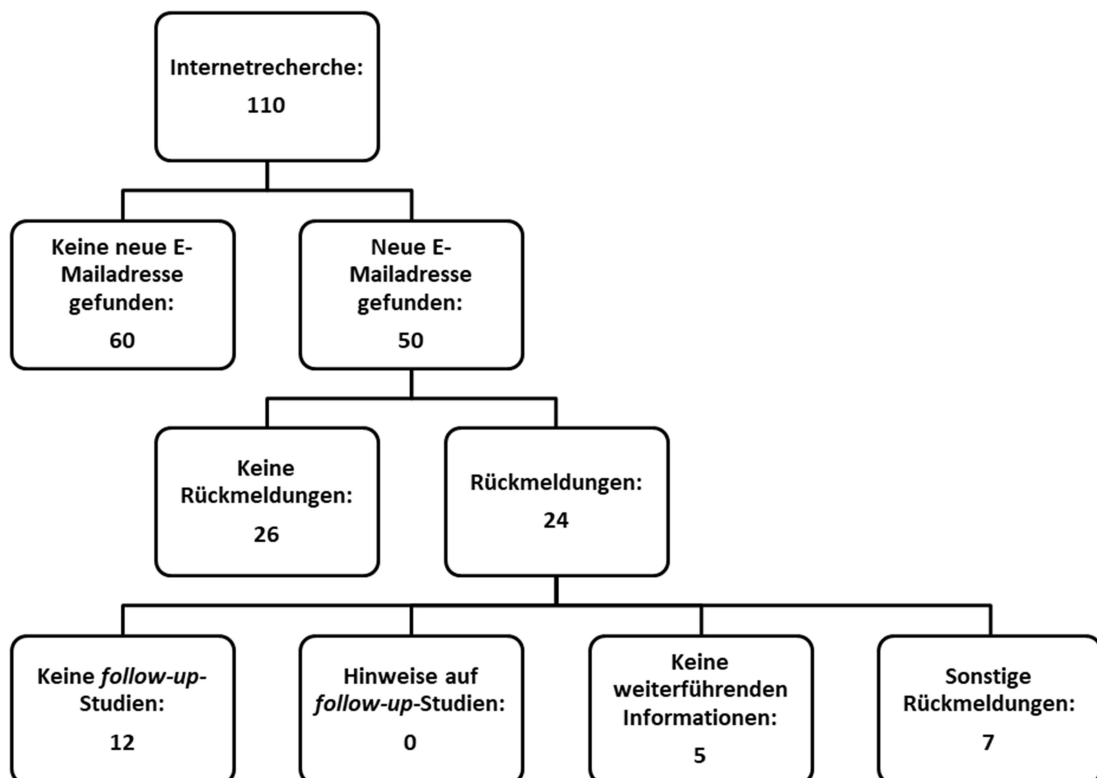


Abb. 4: Hierarchiediagramm der Internetrecherche bezüglich neuer E-Mailadressen der korrespondierenden Autoren

Dargestellt sind der Ablauf, sowie die Ergebnisse der Internetrecherche.

Nach der Befragung der Autoren lagen zehn mögliche *follow-up*-Studien zu sieben RCTs vor, wovon vier Studien als tatsächliche *follow-up*-Studien extrahiert wurden.

Der nächste Suchabschnitt befasste sich mit der Untersuchung der Zitationen der einzelnen RCTs.

Insgesamt lagen zu 288 RCTs, der 301 RCTs der Metaanalyse von Palmer et al. [55], Zitationen aus dem Web of Science vor.

Nach der strategischen Bearbeitung der Zitationen lagen zu 33 RCTs 39 mögliche *follow-up*-Studien vor. Schließlich konnten von den 33 möglichen *follow-up*-Studien 17 Studien als tatsächliche *follow-up*-Studien selektiert werden.

Eine schematische Darstellung ist an Abb. 5 dargestellt.

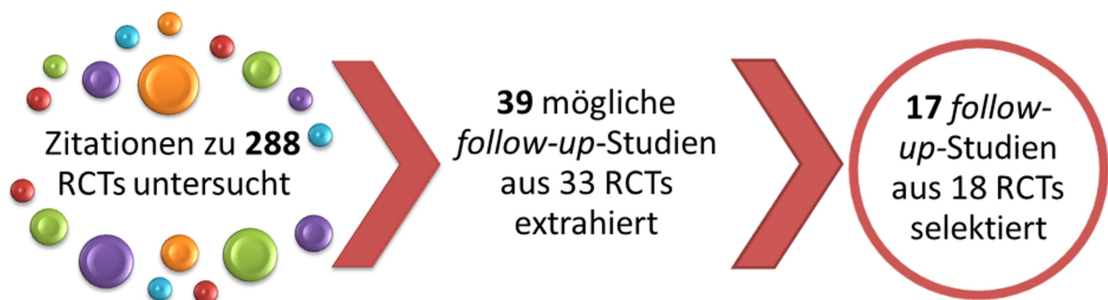


Abb. 5: Verlauf und Ergebnissen der Zitationsanalyse

Dargestellt ist der Ablauf, sowie die Ergebnisse der Zitationsanalyse der Zitationen aus dem Web of Science.

Insgesamt lagen aus allen Suchschritten, aus der E-Mailrecherche, der Internetrecherche und den Zitationen, 22 *follow-up*-Studien vor, von denen 20 für diese Dissertationsarbeit verwendet werden konnten. Zwei *follow-up*-Studien wurden aufgrund mangelnder Angaben zu den Zielparametern ausgeschlossen.

3.2 Regressionsanalyse

3.2.1 Zielparameterangaben

Es konnte in die Volltexte von 297 RCTs der 301 RCTs der Metaanalyse von Palmer et al. [55] Einsicht genommen werden.

Zielwerte für die statistische Auswertung waren die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität, sowie der HbA1c-Wert.

In der Metaanalyse von Palmer et al. [55] wurden nur wenige Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ursachen beobachtet. Daher wurde die kardiovaskuläre Mortalität, aufgrund der kleinen Fallzahl, als primärer Endpunkt dieser Analyse verworfen.

In den RCTs der Metaanalyse von Palmer et al. [55] ist der HbA1c-Wert in 21 verschiedenen Formen präsentiert (bspw. *mean* $\pm$ Standardfehler, als Konfidenzintervall, Abweichung zu Baseline uvm.). Eine Auflistung der verschiedenen Formen ist in Tabelle 5 gegeben.

Tabelle 5: Präsentationsvarianten des HbA1c-Wertes in den RCTs

Form des HbA1c-Wertes
HbA1c-Wert am Ende der Studie
HbA1c-Wert am Ende der Studie mit Standardabweichung
HbA1c-Wert am Ende der Studie mit Standarderror
HbA1c-Wert am Ende der Studie mit 95%-Konfidenzintervall
Least Square-HbA1c-Wert am Ende der Studie mit Standardfehler
Least Square HbA1c-Wert am Ende der Studie mit 95%-Konfidenzintervall
Änderung des HbA1c-Wertes zur Baseline
Änderung des HbA1c-Wertes zur Baseline mit Standardabweichung
Änderung des HbA1c-Wertes zur Baseline mit Standardfehler
Änderung des HbA1c-Wertes zur Baseline mit 95%- Konfidenzintervall
Least Square- Änderung des HbA1c-Wertes zur Baseline
Least Square- Änderung des HbA1c-Wertes zur Baseline mit Standardabweichung
Least Square- Änderung des HbA1c-Wertes zur Baseline mit Standardfehler
Least Square- Änderung des HbA1c-Wertes zur Baseline mit 95%- Konfidenzintervall
Änderung des HbA1c-Wertes zum Placebo oder Vergleichsmedikament
Änderung des HbA1c-Wertes zum Placebo oder Vergleichsmedikament mit Standardabweichung
Änderung des HbA1c-Wertes zum Placebo oder Vergleichsmedikament mit Standardfehler
Änderung des HbA1c-Wertes zum Placebo oder Vergleichsmedikament mit 95%- Konfidenzintervall
Least Square- Änderung des HbA1c-Wertes zum Placebo oder Vergleichsmedikament
Least Square- Änderung des HbA1c-Wertes zum Placebo oder Vergleichsmedikament mit Standardfehler
Least Square- Änderung des HbA1c-Wertes zum Placebo oder Vergleichsmedikament mit 95%- Konfidenzintervall

Aufgeführt sind die 21 verschiedenen Präsentationsvarianten des HbA1c-Wertes der RCTs der Metaanalyse von Palmer et al. [55] in tabellarischer Form.

3.2.2 Effektschätzer

Für die Regressionsanalyse konnten 346 Wertepaare von Effektschätzern, des HbA1c-Wertes und der Gesamtmortalität, aus 205 RCTs verwendet werden (vgl. *Kapitel 2.4.3 Bildung der Effektschätzer, S.29*).

20 Wertepaare der 346 Wertepaare wurden aus 13 follow-up-Studien gebildet. Die 346 Wertepaare der Effektschätzer enthielten Informationen über 361 registrierte Todesfälle aus 122.245 Beobachtungen.

Der Mittelwert der Studiendauer lag bei 41 Wochen (Median: 26 Wochen). 120 Wertepaare entstammen aus RCTs, mit einer Studiendauer von mindestens 1 Jahr (52 Wochen).

Der Effektschätzer des HbA1c-Wertes ist die HbA1c-Differenz, die Effektschätzer der Mortalität sind die RD und das logRR.

Der Mittelwert des HbA1c-Differenz der 346 Wertepaare der Effektschätzer war -0,488 %-Punkte (Median: -0,500 %-Punkte).

277 der 346 errechneten HbA1c-Differenzen waren kleiner als null. Dies deutet darauf hin, dass die untersuchten Therapieansätze im Allgemeinen eine bessere Glukosesenkung aufweisen, als Referenztherapien.

Bei der RD als Effektschätzer der Gesamtmortalität lag der Mittelwert bei 0,001 %-Punkten (Median: 0 %-Punkte), der Mittelwert des logRR war -0,036 (Median: -0,006).

Mittelwerte und Mediane der Effektschätzer sind in Abb. 6 graphisch dargestellt.

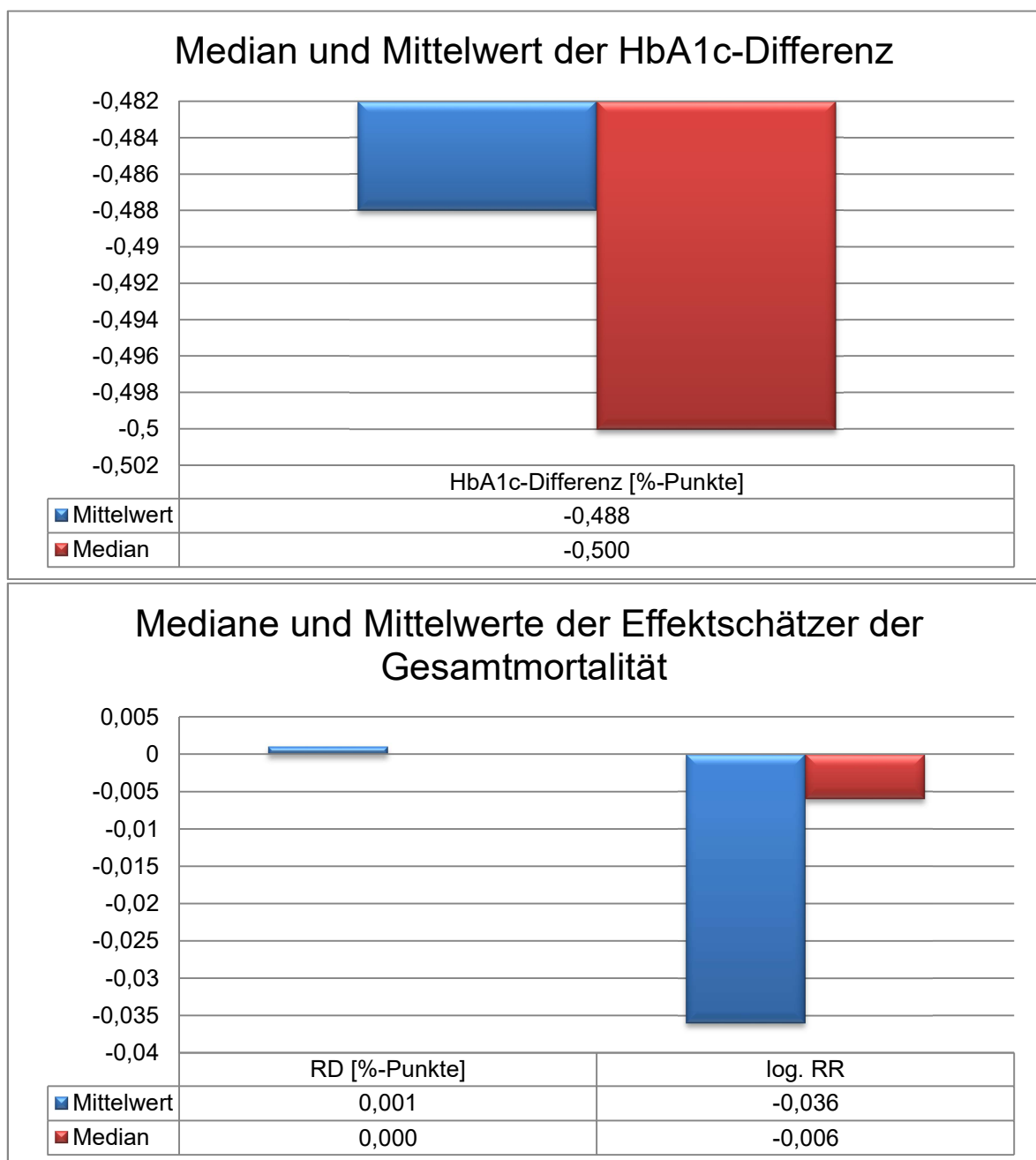


Abb. 6: Mediane und Mittelwerte der Effektschätzer

Gegeben sind die Mediane und Mittelwerte in tabellarischer Form und graphischer Darstellung der Effektschätzer für HbA1c-Wert und Gesamtmortalität.

3.2.3 Ergebnisse der gewichteten linearen Regression

Die Ergebnisse der gewichteten linearen Regression- und Korrelationsanalyse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse der gewichteten linearen Regressions- und Korrelationsanalyse

Parameter	Schätzung	95% - Konfidenzintervall
RD		
Steigung (Krit. 2a)	-0.031 %	[-0.179 %; 0.117%]
<i>Intercept</i> (Krit. 2b)	0.036 %	[-0.076 %; 0.148 %]
Korrelation (Krit. 2c)	-0.089	[-0.232; 0.060]
Log. RR		
Steigung (Krit. 2a)	0.129	[-0.043; 0.302]
<i>Intercept</i> (Krit. 2b)	0.022	[-0.125; 0.170]
Korrelation (Krit. 2c)	-0.01	[-0.145; 0.134]

Gegeben sind die Schätzparameter und die zugehörigen 95%- Konfidenzintervalle. Die genannten Kriterien entsprechen den von Daniels und Hughes entwickelten Surrogatparameterkriterien [57].

Aufgeführt sind jeweils die Schätzparameter aus den Analysen der RD und des logRR, sowie die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle.

Die aufgeführten Kriterien entsprechen den von Daniels und Hughes entwickelten Surrogatparameterkriterien [57] in Erweiterung der Richtlinien der ICH für einen Surrogatparameter (vgl. *Kapitel 2.4.1 Surrogatparameterkriterien*, S.27).

Für einen guten Surrogatparameter gilt:

- 2a. Die Steigung der Regressionsgeraden sollte ungleich null sein,
- 2b. Der *Intercept* der Regression sollte null sein,
- 2c. Die Korrelation zwischen Surrogatparameter und klinischem Endpunkt sollte 1 sein.

Sollte sich der HbA1c-Wert als guter Surrogatparameter für die Gesamtmortalität erweisen, wird aufgrund der Adjustierung eine positive Assoziation, im Sinne einer positiven Steigung der Regressionsgeraden, erwartet.

3.2.4 Interpretation der gewichteten linearen Regression

Betrachten wir zunächst die Ergebnisse der Risikodifferenz anhand der Kriterien von Daniels und Hughes [57]: Der *Intercept* liegt zwar nahe bei 0 (Kriterium 2b), jedoch ist die Steigung der Regressionsgeraden negativ (-0,031 %). Die Korrelation ist ebenfalls negativ. Daraus lässt sich ableiten, dass keine Assoziation zwischen dem HbA1c-Wert und der Gesamtmortalität vorliegt.

Die schmalen Konfidenzintervalle schließen zudem die Möglichkeit einer klinisch sinnvollen Wertigkeit des HbA1c-Wertes als Surrogatparameter für die Gesamtmortalität aus.

Bezüglich der Ergebnisse des logRR zeigen sich leichte Unterschiede.

Es lässt sich, vorwiegend aufgrund der positiven Steigung (0,129) der Regressionsgeraden, eine leichte positive Assoziation feststellen. Aufgrund des großen Konfidenzintervalles ([-0,043; 0,302]) besteht jedoch auch die Möglichkeit einer negativen Assoziation, sodass es keine definitiven Hinweise gibt, dass der HbA1c-Wert einen guten Surrogatparameter für die Gesamtmortalität darstellt.

Unterstrichen wird dies durch die negative Korrelation zwischen HbA1c-Differenz und logRR.

Die abweichenden Vorzeichen von Steigung und Korrelation resultieren aus den unterschiedlichen Modellen der Analyse.

Insgesamt zeigt sich durch die gewichtete lineare Regression der RCTs, dass der HbA1c-Wert kein guter Surrogatparameter für die Gesamtmortalität ist.

Eine graphische Darstellung der Ergebnisse der gewichteten linearen Regressionsanalyse ist in Abb. 7 präsentiert.

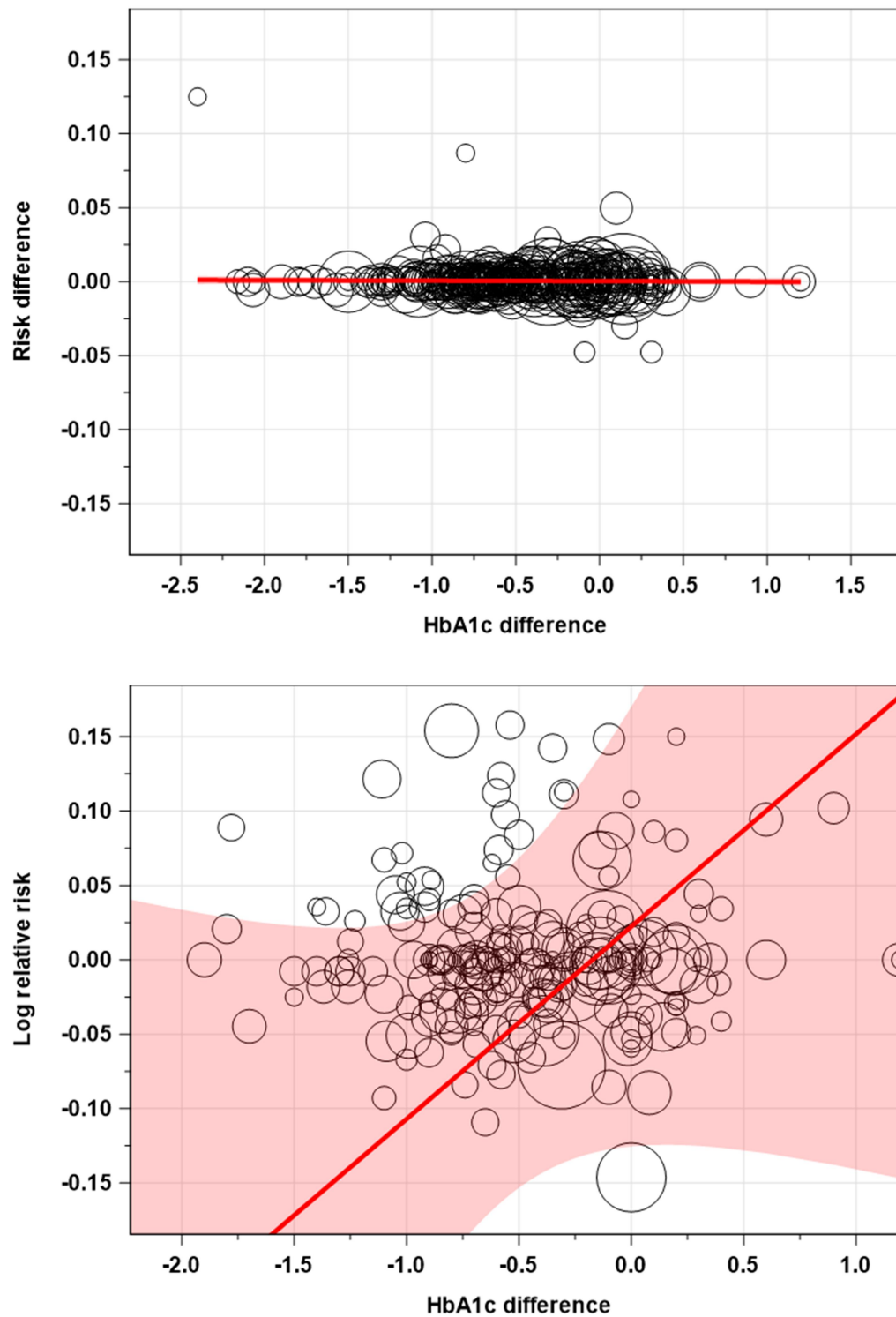


Abb. 7: Streudiagramm der Effektschätzerpaare aus der gewichteten linearen Regression

Auf der x-Achse ist die HbA1c-Differenz aufgetragen, auf der y-Achse der Effektschätzer der Gesamtmortalität. Die Größe der einzelnen Blasen korrespondiert mit der Gewichtung in dem gewichteten linearen Modell. Die schattierte Fläche zeigt die 95%-Konfidenzintervalle an.

4 Diskussion

Der HbA1c-Wert ist kein valider Surrogatparameter für die Gesamtmortalität bei Typ 2-Diabetes.

Das ist das Ergebnis dieser Arbeit, welche Daten aus einer Metaanalyse genutzt und analysiert hat. Es konnten 346 Effektpaare von 205 randomisierten klinischen Studien gebildet und untersucht werden. Die Metaanalyse umfasst über 120.000 Beobachtungen.

Dieses Ergebnis bestätigt die Beobachtung einer kleineren Metaanalyse von 2015 mit ca. 30.000 Beobachtungen [47] und ist mit der aktuellen Studienlage konform [54, 61].

4.1 Methodendiskussion

In dieser Analyse wurde die Gesamtmortalität, aufgrund der unbestrittenen Patientenrelevanz, als einziger Endpunkt verwendet.

Vorteile der Verwendung der Gesamtmortalität sind zum einen die leichte Messbarkeit und zum anderen der Ausschluss einer Beeinflussung durch konkurrierende Risiken, im Gegensatz zu anderen kardiovaskulären Ereignissen, wie bspw. Myokardinfarkte oder Schlaganfälle.

Das Modell der konkurrierenden Risiken beschreibt den Ausschluss des gleichzeitigen Auftretens zweier (oder mehrerer) Ereignisse [62].

In klinischen Studien ist oftmals nicht nur der patientenrelevante Endpunkt „Tod“ interessant, sondern auch eine bestimmte Todesursache, bspw. „Tod durch Myokardinfarkt“.

Wird nun der „Tod durch Myokardinfarkt“ als primärer patientenrelevanter Endpunkt gewählt, so sind andere mögliche Todesursachen konkurrierende Risiken [62].

Da bei dem in dieser Arbeit gewählten patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtmortalität“ die Todesursache nicht von Bedeutung ist, sind keine konkurrierenden Risiken vorhanden.

Die originale Planung dieser Arbeit sah zusätzlich die Verwendung der kardiovaskulären Mortalität als patientenrelevanten klinischen Endpunkt vor; dies wurde aufgrund der geringen Beobachtungen in den RCTs jedoch verworfen.

Der Einschluss kardiovaskulärer Endpunktstudien (CVOTs) wäre für diesen Analysepunkt vorteilhaft gewesen, jedoch sind die Ergebnisse der CVOTs für diese Arbeit nicht aussagekräftig. Zurückzuführen ist dies auf das Studiendesign der CVOTs, welches eine gute HbA1c-Werteinstellung voraussetzt. Zusätzlich besteht die Möglichkeit der antidiabetischen Therapieausweitung durch externe Medikation, sodass die beobachteten Behandlungseffekte, bezüglich der Stoffwechseleinstellung des Diabetes, nicht eindeutig den untersuchten Medikamenten der CVOTs zugeordnet werden können.

Obgleich die Anzahl an eingeschlossenen RCTs und Beobachtungen hoch war, konnte aufgrund der kurzen Beobachtungszeit nur eine geringe Anzahl an Todesfällen ermittelt werden. Es ist nicht auszuschließen, dass sich bei längerem Beobachtungszeitraum ein positiver Zusammenhang zwischen den Effektschätzern von Gesamtmortalität und HbA1c-Wert (vgl. *Kapitel 2.4.2 Vorbereitung der Regressionsanalyse, S.29*) entwickelt.

Eine Ausweitung der Beobachtungszeit sollte durch den Einschluss und die aktive Suche nach *follow-up*-Studien erfolgen. Autoren der RCTs wurden kontaktiert, um Informationen bezüglich *follow-up*-Studien zu erhalten. Die Antwortrate war jedoch geringer als erwartet, sodass nur 22 *follow-up*-Studien gefunden wurden.

Aufgrund der hohen Zahl an Beobachtungen aus über 200 internationalen Studien wurden in dieser Arbeit aggregierte Daten analysiert. Bei groß angelegten, multizentrischen Studien ist die Verwendung aggregierter Daten regelhaft zu beobachten: Ein Großteil der bisher durchgeführten Studien zu dem Thema, wie der HbA1c-Wert patientenrelevante Endpunkte beeinflusst, basiert auf aggregierten Daten [47].

Die ausschließliche Verwendung von aggregierten Daten in der hier präsentierten Analyse geht mit der Gefahr des ökologischen Fehlschlusses

einher. Der ökologische Fehlschluss beschreibt die unzulässige Übertragung von Kollektivergebnissen auf das einzelne Individuum [63].

Würden Individualdaten vorliegen, bestünde die Möglichkeit, dass sich der HbA1c-Wert als guter Surrogatparameter für die Gesamtmortalität erweisen könnte.

In Zukunft könnte es daher sinnvoll sein, bei der Verwendung von aggregierten Daten auch die Individualdaten zu analysieren.

4.2 Ergebnisdiskussion

2008 untersuchten drei große multizentrischen Studien, ACCORD, ADVANCE und VADT [49–51], den Zusammenhang zwischen dem HbA1c-Wert und mikro- und makrovaskulären Komplikationen, sowie der Mortalität; eine Metaanalyse aus acht Studien mit über 30.000 Beobachtungen wurde 2015 von Bejan-Angoulvant et al. [47] publiziert.

In allen Studien konnte keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität bei einer intensiven Glukosesenkung beobachtet werden.

Bejan-Angoulvant et al. betonen außerdem, dass trotz der hohen Beobachtungszahl kein definitives Fazit abgeleitet werden kann.

Die über 120.000 Beobachtungen dieser Arbeit erlauben den Rückschluss, dass der HbA1c-Wert kein guter Surrogatparameter für die Gesamtmortalität ist und bestätigen somit die Hypothese von Bejan-Angoulvant et al.

Ungeachtet der Ergebnisse der großen Studien von 2008, fungiert der HbA1c-Wert seit der Publikation der UKPDS-Studie 1998 weiterhin als „der“ Surrogatparameter des Typ 2- Diabetes. In der UKPDS-Studie wird betont, dass eine verbesserte Blutdruckkontrolle und intensive Senkung des HbA1c-Wertes zu einer Verringerung der Komplikationsrate führt. Die Autoren schlussfolgern, dass somit auch eine Reduktion der Morbidität und Mortalität erfolgt [48].

Am Ende der Studie zeigt sich zwar eine Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen, sowie eine Risikoreduktion des Auftretens eines

Myokardinfarktes, eine Reduktion der Gesamtmortalität kann jedoch nicht beobachtet werden [48].

Nach weiteren 10 Jahren wurde das *follow-up-paper* publiziert, in dem sich eine leichte Reduktion der Gesamtmortalität zeigt [52].

Es stellt sich nun die Frage wie in der UKPDS-Studie eine leichte Reduktion der Gesamtmortalität beobachtet werden konnte, während die Ergebnisse der anderen Studien, diese Arbeit inkludiert, keinen Zusammenhang zwischen intensiver HbA1c-Wertsenkung und einer Reduktion der Gesamtmortalität aufzeigen konnten.

Bejan-Angoulvant et al. stellen die Theorie auf, dass der beobachtete positive Effekt nicht auf die Senkung des HbA1c-Wertes zurückzuführen ist, sondern auf den Einfluss von Begleitmedikation, beispielsweise ACE-Hemmer und Aspirin [47]. Die Effekte, die der intensiven Glukosesenkung zugerechnet werden, könnten aus dem Zusammenspiel der Verbesserung und Ausbreitung der kardioprotektiven und antidiabetischen Therapie entstanden sein [39].

Belege sind unter anderem in der ACCORD- und ADVANCE-Studie publiziert: In beiden Studien zeigt sich eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen, die mit ACE-Hemmern und Aspirin therapiert wurden, im Vergleich zu den anderen Gruppen [64].

Eine Beantwortung der Fragestellung ist jedoch nur exemplarisch möglich, da eine Erhebung der Begleitmedikation nicht regelhaft durchgeführt wird [64].

4.3 Evaluierung des HbA1c-Wertes

Vor dem Hintergrund, dass der HbA1c-Wert kein guter Surrogatparameter für die Gesamtmortalität ist, lohnt es sich den Gebrauch von Surrogatparametern, am Beispiel des HbA1c-Wertes, näher zu betrachten.

4.3.1 Vor- und Nachteile

Die Vorteile in der Verwendung von Surrogatparametern sind vielfältig.

Für den klinischen Alltag bedeutet die Verwendung des HbA1c-Wertes eine leichte Messbarkeit des Therapieerfolges. Er ist sowohl anschaulich, als auch

greifbar und kann dem Patienten gut präsentiert werden. Die abgeleiteten Handlungen sind zudem leicht übertragbar und ermöglichen ein zeit- und kosteneffizientes Arbeiten: Befindet sich der HbA1c-Wert nicht im Zielbereich wird die Therapie ausgeweitet [45].

Auch eine Abschätzung für das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen und eine optimale Blutzuckereinstellung bei Patienten mit mikrovaskulären Komplikationen, sind mit Hilfe des HbA1c-Wertes möglich [26, 49]; denn eine intensive Glukosesenkung mit niedrigem HbA1c-Wert reduziert das Risiko für das Auftreten (weiterer) mikrovaskulärer Komplikationen [49].

In der Medikamentenzulassung ermöglicht die Verwendung des HbA1c-Wertes ebenfalls eine Zeit- und Kosteneinsparung. Zulassungsstudien werden durch die Nutzung von Surrogatparametern kürzer und weniger personelle Kapazitäten werden benötigt, sodass die Studien insgesamt kostengünstiger werden [45].

Nachteile dieser Zeit- und Kosteneffizienz zeigen sich in einem mangelnden Verständnis von Nutzen und Risiken eines Medikamentes, denn dies kann durch die Verwendung von Surrogatparametern nicht gewährleistet werden [8].

Ein Exempel für die Folgen des mangelnden Verständnisses ist das Antidiabetikum Rosiglitazon, welches bereits zu Beginn der Arbeit vorgestellt wurde (vgl. *Kapitel 1.2.3 „Der HbA1c-Wert als Surrogatparameter“, S.10*). Das Medikament wurde zugelassen, da eine ausreichende Reduktion des HbA1c-Wertes vorlag. Das signifikant erhöhte Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurde jedoch, aufgrund ungenügender Größe und Dauer der Zulassungsstudie, nicht identifiziert [43, 44]. Erst 11 Jahre später wurde dies entdeckt und das Medikament zurückgerufen.

Rosiglitazon ist nicht das einzige Beispiel, auch andere Antidiabetika wurden aufgrund unerwarteter Nebenwirkungen zurückgerufen: Muraglitazar wies ebenfalls ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf, bei Troglitazon zeigte sich eine Hepatotoxizität [65, 66].

Eine ausführliche Evaluierung des Nebenwirkungsprofils und etwaiger Medikamenteninteraktionen, ist aufgrund der kurzen Studiendauer der Zulassungsstudien nicht möglich. Statt eine Verlängerung der Studiendauer zu beobachten, zeigt sich jedoch eine gegensätzliche Entwicklung: Der Anteil an Medikamenten, die mittels beschleunigter Zulassung zugelassen werden steigt.

Waren es 2011 noch 5%, stieg der Anteil 2016 schon auf 33% [67]. Medikamente, welche eigentlich keine dringliche Zulassung benötigen, werden vorschnell zugelassen, was die mangelnde Evidenz zur Wirkweise und zu Nebenwirkungen des Medikamentes verstärkt.

Aggraviert wird dies dadurch, dass die Behandlungseffekte, welche durch den Einsatz eines Surrogatparameters beobachtet werden, größer sind, als die Behandlungseffekte der „harten“ Endpunkte; die Ergebnisse sind somit künstlich „aufgebläht“ [45]. Dies zeigt sich unter anderem in einer Subgruppenanalyse der ACCORD-Studie: Bei intensiver Blutglukosesenkung reduziert sich die Inzidenz der Mikroalbuminurie, als Parameter für eine beginnende diabetische Nephropathie, um 21%; hingegen der patientenrelevante Endpunkt, das Nierenversagen im Endstadium, nur um 5% [68].

Dies bedeutet für den Patienten, dass er im Zweifel ein Medikament erhält, welches nur einen minimalen positiven Effekt hat und langfristig, aufgrund seiner Nebenwirkungen, sogar schädlich sein könnte.

Für das Patientenwohl sind dabei nicht ausschließlich die Wirkungseffekte und Nebenwirkungen eines Medikamentes ausschlaggebend, sondern auch das Interaktionspotential und die Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, denn viele Patienten nehmen mehr als einen Wirkstoff pro Tag ein: Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise werden 78% der Patienten mit mehr als 4 Wirkstoffen am Tag therapiert [69].

Ziel dieser Polytherapie ist, durch die Kombination der verschiedenen antidiabetischen Wirkstoffe, einen optimalen Therapieeffekt mit guter HbA1c-Werteinstellung zu erzielen. Medikation begleitender Komorbiditäten, beispielsweise Antihypertensiva bei arterieller Hypertonie, werden ergänzend und unabhängig verordnet.

Aus dem Zusammenwirken mehrerer Medikamente unterschiedlicher Wirkstoffgruppen können sich unerwartete Medikamenteninteraktionen entwickeln. Diese Interaktionen präsentieren sich zumeist in einem ausgeprägten Nebenwirkungsprofil, welches einen größeren Schaden verursachen könnte, als die Erkrankung mit ihren Folgen selbst [70].

Verstärkt wird die beschriebene Polytherapie durch die Fokussierung auf den HbA1c-Wert: Liegt der HbA1c-Wert nicht im Zielbereich, wird ein neues

Antidiabetikum ergänzend verordnet [45]. Primäres Auswahlkriterium ist dabei die glukosesenkende Wirkung des neuen Medikamentes, Komorbiditäten und das Wohlbefinden des Patienten werden oftmals nicht berücksichtigt [39, 70]. Dieses einheitliche Vorgehen ist jedoch nicht für alle Patienten förderlich, denn nicht jeder Patient profitiert von einer intensiven Blutglukosesenkung [54, 70]. Problematisch ist das Hypoglykämierisiko, welches mit sinkendem HbA1c-Wert zunimmt [47]. Mit vermehrten Hypoglykämien erhöht sich das Risiko für Bewusstseinsverluste und Synkopen, verbunden mit Sturzneigung. Vor allem geriatrische Patienten, von denen 25% an Typ 2- Diabetes erkrankt sind, sind durch die Sturzneigung gefährdet [71]. Weist der Patient weitere Komorbiditäten auf, bspw. Osteoporose, oder nimmt er blutverdünnende Medikamente ein, kann ein Sturz durch die Hypoglykämie zu bleibenden Einschränkungen der Lebensqualität führen oder fatal enden.

Insgesamt lässt sich beobachten, dass sowohl in der klinischen Forschung, als auch im klinischen Alltag, der Fokus mehr auf Laborparametern, wie den HbA1c-Wert, gerichtet ist, als auf den Patienten und seine Bedürfnisse. Statt jedoch eine Änderung in dieser „laborwertbezogenen“ Denkweise zu beobachten, scheint es sogar eine Abneigung zu geben, den Therapiefokus auf den Patienten an sich zu zentrieren [70]. Yukdkin et al. [70] argumentieren, dass einer der Gründe für diese Abneigung ein übermäßiges Vertrauen in die Bedeutung des HbA1c-Wertes ist, welches vor allem auf die beobachteten positiven Effekte der HbA1c-Wertreduktion auf die Laborparameter der mikrovaskulären Komplikationen (bspw. Mikroalbuminurie bei diabetischer Nephropathie) zurückzuführen ist. Sie betonen zudem die Wichtigkeit von patientenzentrierten Therapieansätzen unter Berücksichtigung des individuellen Patienten, seiner Komorbiditäten und Bedürfnisse [45].

4.3.2 Schlussfolgerungen

Aufgrund der oben erwähnten Gründe wird die Verwendung der Surrogatparameter, sowohl im klinischen Alltag, als auch in klinischen Studien, zunehmend diskutiert. Eine zu starke Fokussierung auf den HbA1c-Wert, eine

Vernachlässigung der Patientenzentriertheit in der Therapie und zu kurze Zulassungsstudien mit retrospektiven Widerrufen von Zulassungen, lassen vermehrt die Frage aufkommen, ob die Aussagekraft der Surrogatparameter für die „harten“ Endpunkte zuverlässig ist [45].

Definitionsgemäß soll ein Surrogatparameter als Ersatzwert in klinischen Studien den Nutzen oder Schaden der Therapie, in Bezug auf den klinisch relevanten Endpunkt, voraussagen [40]. Dies scheint in den Entwicklungen der letzten Jahre zunehmend in den Hintergrund getreten zu sein. Vielmehr werden Surrogatparameter, wie der HbA1c-Wert, mit den patientenrelevanten Endpunkten gleichgestellt.

Diese Arbeit zeigt deutlich auf, dass der HbA1c-Wert kein guter Surrogatparameter für die Gesamtmortalität ist und unterstreicht somit die Notwendigkeit einer Refokussierung auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Klinische Studien sollten daher mit den realen harten Endpunkten durchgeführt werden [45], damit ein volles Verständnis für die Wirkweise des Medikamentes, mit Kenntnissen der Nebenwirkungen und Interaktionspotentiale, sowie dem Einfluss auf die patientenrelevanten Endpunkte, generiert werden kann.

Zulassungsstudien würden eine längere Beobachtungszeit aufweisen und wären entsprechend kostenintensiver, jedoch würden Medikamente zugelassen, deren Wirkungen, Nebenwirkungen und Endpunktbeeinflussungen bekannt wären.

Vorteilhaft wäre auch der Einschluss von Patienten mit Komorbiditäten und höheren Alters, um ein breit gefächertes Patientenkontinuum zu beobachten und zusätzlich das Interaktionspotential evaluieren zu können [67].

Ein Augenmerk sollte ebenfalls auf einer strengeren Reglementierung der Anträge auf beschleunigte Zulassung liegen: diese sollte wirklich dringlichen Zulassungen vorbehalten sein, und nicht jedem neuen Medikament auf einem prinzipiell gut ausgestatteten Markt zuteil werden. Der mangelnden Evidenz durch vorschnelle Zulassung würde somit vorgebeugt.

Hinsichtlich der Finanzierung des neuen Studiendesigns lohnt sich ein Blick auf die gängigen Finanzierungsverfahren.

Aktuell werden klinische Zulassungsstudien zu 80% von Firmen der Pharmakologischen Industrie finanziert, lediglich 20% werden unabhängig gefördert.

Bei einem Studiendesign mit langer Beobachtungszeit, ist eine Finanzierung durch pharmakologische Unternehmen nicht garantiert [67].

Eine Alternative könnte eine unabhängige Forschungsförderung sein, wie das Förderprogramm „Klinische Studien“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) [72]. Die DFG erhält ihre finanziellen Mittel zu 99% aus staatlichen Quellen, sodass durch diese Art der Finanzierung zusätzlich mehr *Investigator Initiated Trials* mit hoher klinischer Relevanz, jedoch ohne kommerzielles Interesse der pharmakologischen Firmen, durchgeführt werden könnten [72, 73].

Ungeachtet der vielen positiven Effekte, wären jahrelange Studien in jeder Sparte der medizinischen Forschung finanziell und personell nicht tragbar. Auch der medizinische Fortschritt würde auf diese Art und Weise zurückgehalten werden.

Eine Lösung bietet eine festgelegte Mindestlaufzeit einer Zulassungsstudie bis zur Zulassung des Medikamentes, ergänzt durch definierte patientenrelevante Endpunktparameter, welche von allen Zulassungsstudien erfüllt sein müssen. Eine anschließende *follow-up*-Periode mit regelmäßigen Befragungen und Untersuchungen würde das Wissen um die Wirkweise, Nebenwirkungen und Interaktionspotentiale des Medikamentes ausweiten. Eine ambulante Betreuung durch einen niedergelassenen Haus- oder Facharzt in der *follow-up*-Periode wäre denkbar.

Aus dem Zusammenwirken der oben genannten Strategien resultiert ein Zugewinn an Evidenz für den Nutzen und Schaden der neuen Medikamente und darüber hinaus eine Refokussierung auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Dies bildet eine gute Grundlage für die Durchführung einer patientenzentrierten Therapie mit angepasster Medikamentenversorgung.

Eine patientenzentrierte Therapiezielsetzung führt dazu, dass nicht allein die Optimierung des HbA1c-Wertes und eine Reduktion der Komplikationsraten im

Vordergrund stehen, sondern auch die Erhaltung der Lebensqualität als wichtiges Therapieziel wieder aufgenommen wird [39].

Der HbA1c-Wert kann dabei weiterhin als Schätzwert für die mikrovaskulären Komplikationen genutzt werden. Anstatt einer einheitlichen Therapie, können durch eine individuelle Risikobewertung, basierend auf klinischen Merkmalen und Komorbiditäten, transparent und individuell patientenzentrierte Therapieziele entwickelt werden und gleichzeitig Risikopatienten, die eine intensivere Therapie benötigen, zuverlässiger identifiziert und angemessener therapiert werden [39, 74].

Zusammenfassend hat der HbA1c-Wert als „der“ Mittelpunkt in klinischer Forschung, sowie Diagnostik und Therapie des Typ 2- Diabetes ausgedient.

Eine Refokussierung auf patientenrelevante Bedürfnisse im klinischen Alltag, sowie eine Änderung der Zulassungskriterien für neue Medikamente mit Fokus auf patientenrelevante Endpunkte, wird empfohlen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- 1 *Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice* 2018; 138: 271–281
- 2 *Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ.* The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nature reviews. Endocrinology* 2011; 8: 228–236
- 3 *Hanefeld M, Karasik A, Koehler C, Westermeier T, Chiasson J-L.* Metabolic syndrome and its single traits as risk factors for diabetes in people with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *Diabetes & vascular disease research* 2009; 6: 32–37
- 4 *Herold G, Hrsg.* Innere Medizin 2017. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Gerd Herold; 2017
- 5 *Löffler G, Heinrich PC, Petrides PE.* Biochemie und Pathobiochemie. 8. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007
- 6 *Horn F.* Biochemie des Menschen. Stuttgart: Thieme; 2006
- 7 *Committee* TIE.* International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes care* 2009; 32: 1327–1334
- 8 *Yu T, Hsu Y-J, Fain KM, Boyd CM, Holbrook JT et al.* Use of surrogate outcomes in US FDA drug approvals, 2003–2012: a survey. *BMJ Open* 2015; 5
- 9 *Kerner W, Brückel J.* Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2010; 5: S109-S112
- 10 *Hauner H, Scherbaum WA.* Diabetes mellitus Typ 2. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2002; 127: 1003–1005
- 11 *World Health Organisation.* Diabetes (24.04.2020). Im Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>; Stand: 24.04.2020
- 12 *Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß O, Rathmann W.* The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany: An Analysis of Statutory Health

- Insurance Data on 65 Million Individuals From the Years 2009 and 2010. Deutsches Ärzteblatt International 2016; 113: 177–182
- 13 *Jacobs E, Rathmann W.* Epidemiologie des Diabetes. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019 - Die Bestandsaufnahme 2019
 - 14 *Hanefeld M, Schaper F, Ceriello A.* Geschichte und Definition(en) des metabolischen Syndroms. Der Internist 2007; 48: 117–125
 - 15 *Hanefeld M, Koehler C, Gallo S, Benke I, Ott P.* Impact of the individual components of the metabolic syndrome and their different combinations on the prevalence of atherosclerotic vascular disease in type 2 diabetes: the Diabetes in Germany (DIG) study. Cardiovascular diabetology 2007; 6: 13
 - 16 *Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J.* Harrisons Innere Medizin. 19. Aufl. New York, Berlin, Stuttgart: McGraw-Hill Education; ABW Wissenschaftsverlag; Thieme; 2016
 - 17 *Herpertz S.* Adipositas ist mehr als eine Essstörung - die multidimensionale Betrachtung einer Pandemie. Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie 2008; 54: 4–31
 - 18 *DeFronzo RA, Ferrannini E.* Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes care 1991; 14: 173–194
 - 19 *Matthaei S, Häring H.* Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie und Stoffwechsel 2007; 2: 173–177
 - 20 *Roden M.* Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose. Wiener klinische Wochenschrift 2012; 124: 1–3
 - 21 *Nauck M, Petersmann A, Müller-Wieland D, Schleicher E, Müller U et al.* Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie und Stoffwechsel 2018; 13: S90-S96
 - 22 *Böhler S, Lehnert H, Pittrow D, Pieper L, Klotsche J et al.* Versorgungsqualität des Typ-2-Diabetes - erste Ergebnisse aus der DETECT-Studie. Diabetes, Stoffwechsel und Herz 2006: 3–5
 - 23 *Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B, Stracke H, Hollenrieder V et al.* Diabetische Neuropathie. Diabetologie und Stoffwechsel 2007; 2: 150–156
 - 24 *Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J.* Diabetische Neuropathie. Diabetologie und Stoffwechsel 2017; 12: S101-S114

- 25 *Ziegler D, Claus D, Meinertz T, Gries FA.* Klinik, Diagnostik und Therapie der kardiovaskulären autonomen Neuropathie. Deutsches Ärzteblatt International 1996; 93: A-1262–1268
- 26 *Birrer M.* Makroangiopathie bei Diabetes mellitus. VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten 2001; 30: 168–174
- 27 *Kerner W.* Diabetische Makroangiopathie und Insulinresistenz. Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2013; 7-8: 321–324
- 28 *Smith NL, Chen L, Au DH, McDonell M, Fihn SD.* Cardiovascular Risk Factor Control Among Veterans With Diabetes: The Ambulatory Care Quality Improvement Project. Diabetes care 2004; 27: b33-b38
- 29 *Zeyfang A, Bahrmann A, Wernecke J.* Diabetes mellitus im Alter. Diabetologie und Stoffwechsel 2012; 7: S163-S169
- 30 *Hauner H, Köster I, Ferber L von.* Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998-2001. Sekundärdatenanalyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 2003; 128: 2632–2637
- 31 *Schernthaner G, Schernthaner G-H.* The right place for Metformin today. Diabetes research and clinical practice 2019: 107946
- 32 American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes care 2018; 41: S73-S85
- 33 *Trivelli LA, Ranney HM, Lai H-T.* Hemoglobin Components in Patients with Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine 1971; 284: 353–357
- 34 *Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M et al.* Correlation of Glucose Regulation and Hemoglobin A1c in Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine 1976; 295: 417–420
- 35 *Gonen B, Rubenstein AH.* Haemoglobin A1 and diabetes mellitus. Diabetologia 1978; 15: 1–8
- 36 *Hürter P.* Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Klinik, Therapie, Rehabilitation. 5. Aufl. Berlin, New York: Springer; 1997
- 37 *Timper K, Holbro A, Beyrau R, Meienberg F.* Fallstricke bei der Bestimmung von HbA1c. Schweizer Med Forum 12; 2012: 466–469
- 38 *Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft Für Allgemeinmedizin*

- Und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft Für Innere Medizin (DGIM) (Vertreten Durch Die DDG), Verband Der Diabetesberatungs- Und Schulungsberufe Deutschland (VDBD), Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (ÄZQ). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4: Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2013*
- 39 *Lipska KJ, Krumholz HM. Is Hemoglobin A1c the Right Outcome for Studies of Diabetes? JAMA 2017; 317: 1017–1018*
 - 40 Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2001; 69: 89–95
 - 41 *ICH E9 Expert Working Group. Statistical Principles for Clinical Trials: ICH Harmonized Tripartite Guideline. Im Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf; Stand: 24.02.2020*
 - 42 *U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. Im Internet: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071624.pdf>; Stand: 20.01.19*
 - 43 *Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. The New England journal of medicine* 2007; 356: 2457–2471
 - 44 *Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. Archives of internal medicine* 2010; 170: 1191–1201
 - 45 *Yudkin JS, Lipska KJ, Montori V. The idolatry of the surrogate. BMJ* 2012; 344: 22–24
 - 46 *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Patientenrelevante Endpunkte - Das A und O der Nutzenbewertung (02.05.2020). Im Internet: <https://www.iqwig.de/de/presse/mediathek/infografik-patientenrelevante-endpunkte.8885.html>; Stand: 02.05.2020*

- 47 *Bejan-Angoulvant T, Cornu C, Archambault P, Tudrej B, Audier P et al.* Is HbA1c a valid surrogate for macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes? *Diabetes & Metabolism* 2015; 41: 195–201
- 48 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998; 352: 837–853
- 49 ADVANCE Collaborative Group, *Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008; 358: 2560–2572
- 50 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, *Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008; 358: 2545–2559
- 51 *Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N et al.* Glucose Control and Vascular Complications in Veterans With Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2009; 360: 129–139
- 52 *Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW.* 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008; 359: 1577–1589
- 53 *Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ et al.* Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2015; 372: 2197–2206
- 54 *Boussageon R, Pouchain D, Renard V.* Prevention of complications in type 2 diabetes: is drug glucose control evidence based? *The British journal of general practice* 2017; 67: 85–87
- 55 *Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M et al.* Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 313–324
- 56 *Rohatgi A.* WebPlotDigitizer - Extract data from plots, images, and maps (18.04.2019). Im Internet: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>; Stand: 21.04.2020

- 57 *Daniels MJ, Hughes MD*. Meta-analysis for the evaluation of potential surrogate markers. *Statist. Med.* 1997; 16: 1965–1982
- 58 *Higgins JPT, Li T, Deeks JJ*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0, Chapter 6.5.2 Data extraction for continuous outcomes (07.2019). Im Internet: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-06#section-6-5>; Stand: 24.02.2020
- 59 *Carter RE, Lin Y, Lipsitz SR, Newcombe RG, Hermayer KL*. Relative Risk Estimated From the Ratio of Two Median Unbiased Estimates. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C, Applied statistics* 2010; 59
- 60 SAS Visual Statistics (24.04.2020). Im Internet: https://www.sas.com/de_ch/software/visual-statistics.html; Stand: 24.04.2020
- 61 *Gore MO, McGuire DK*. Cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus: regulating glucose and regulating drugs. *Current cardiology reports* 2009; 11: 258–263
- 62 *Schumacher M, Schulgen G, Hrsg.* Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2007
- 63 *Lauf E, Berens H*. Das Risiko ökologischer und individualistischer Fehlschlüsse in der Inhaltsanalyse. *Pub 4x* 2003; 48: 454–469
- 64 *Boussageon R, Supper I, Erpeldinger S, Cucherat M, Bejan-Angoulvant T et al.* Are concomitant treatments confounding factors in randomized controlled trials on intensive blood-glucose control in type 2 diabetes? a systematic review. *BMC Medical Research Methodology* 2013; 13: 1–5
- 65 *Nissen SE, Wolski K, Topol EJ*. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2005; 294: 2581–2586
- 66 *Watkins PB, Whitcomb RW*. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *New England Journal of Medicine* 1998; 338: 916–917
- 67 *Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt*. Experten kritisieren fehlende unabhängige Finanzierung klinischer Studien (25.3.2020). Im Internet:

<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/91597/Experten-kritisieren-fehlende-unabhaengige-Finanzierung-klinischer-Studien>; Stand: 25.3.2020

- 68 *Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J et al.* Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *The Lancet* 2010; 376: 419–430
- 69 *Rottlaender D, Scherner M, Schneider T, Erdmann E.* Multimedikation, Compliance und Zusatzmedikation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2007; 132: 139–144
- 70 *Yudkin JS, Eggleston EM.* 'Hard,' 'soft' and 'surrogate' endpoints in diabetes. *Journal of epidemiology and community health* 2013; 67: 295–297
- 71 *Bahrman A.* Therapie geriatrischer Patienten mit Diabetes (7.3.2020). Im Internet: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11298-019-6904-5>; Stand: 7.3.2020
- 72 *Großmann K, Picht E, Deutsche Forschungsgemeinschaft.* Klinische Studien - Erweitertes Förderprogramm. *Deutsches Ärzteblatt* 2018; 115: 188–189
- 73 *DFG - Deutsche Forschungsgemeinschaft.* Finanzierung (05.05.2020). Im Internet: https://www.dfg.de/dfg_profil/aufgaben/was_ist_die_dfg/finanzierung/index.jsp; Stand: 05.05.2020
- 74 *Timbie JW, Hayward RA, Vijan S.* Variation in the net benefit of aggressive cardiovascular risk factor control across the US population of patients with diabetes mellitus. *Archives of internal medicine* 2010; 170: 1037–1044

6 Anhang

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Antidiabetika	8
Tabelle 2: Tabellenanhang der Metaanalyse von Palmer et al.....	18
Tabelle 3: Tabellenaufbau des neu generierten Datensatzes	22
Tabelle 4: Erklärung der Spaltenüberschriften des neu generierten Datensatzes	23
Tabelle 5: Präsentationsvarianten des HbA1c-Wertes in den RCTs	36
Tabelle 6: Ergebnisse der gewichteten linearen Regressions- und Korrelationsanalyse	39

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vorgehen bei der Recherche der <i>follow-up</i> -Studien	24
Abb. 2: E-Mailtext der E-Mail an die korrespondierenden Autoren.....	26
Abb. 3: Hierarchiediagramm der Rückmeldungen der E-Mails an die korrespondierenden Autoren	32
Abb. 4: Hierarchiediagramm der Internetrecherche bezüglich neuer E- Mailadressen der korrespondierenden Autoren.....	33
Abb. 5: Verlauf und Ergebnissen der Zitationsanalyse.....	34
Abb. 6: Mediane und Mittelwerte der Effektschätzer	38
Abb. 7: Streudiagramm der Effektschätzerpaare aus der gewichteten linearen Regression	41

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Oliver Kuß für die sehr gute Betreuung und Unterstützung. Des Weiteren danke ich Alexander Lang (M.Sc.) und Tim Filla (M.Sc.) für die Hilfe bei der Datenaufbereitung und der statistischen Analyse.

Besonderer Dank gilt außerdem Drs. Judith und Dominik Scherler und Susanne Rastin für das kritische Korrekturlesen des Manuskriptes, sowie meinen Freunden Timo Bornfleth, Kirsten Habbe, Max Rastin, Rebecca Wunsch und Yvonne Zieger für die Ratschläge und die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.