

Aus dem Institut für Biometrie und Epidemiologie des
Deutschen Diabetes-Zentrums (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. sc. hum. Oliver Kuß

Wie zugänglich ist die Behandlung des Typ-2-Diabetes für
die Prinzipien der Präzisionsmedizin?

-

Eine Meta-Regression des Körpergewichts aus
120 randomisierten Studien

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Tobias Rütten

2025

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

gez.: Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. sc. hum. Oliver Kuß

Zweitgutachter: PD Dr. phil. Morten Wahrendorf

Teile dieser Arbeit wurden bereits in folgendem Paper veröffentlicht:

Vargas, K. G., Rütten, T., Siemes, B., Brockmeyer, M., Parco, C., Hoss, A., Schlesinger, S., Jung, C., Roden, M., Kelm, M., Wolff, G., & Kuss, O. (2024). Assessing the potential for precision medicine in body weight reduction with regard to type 2 diabetes mellitus therapies: A meta-regression analysis of 120 randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism*, 26(6), 2139–2146. <https://doi.org/10.1111/dom.15519>

Zusammenfassung

Einleitung: Die Präzisionsmedizin basiert auf der Annahme, dass Patienten unterschiedlich auf identische therapeutische Maßnahmen ansprechen (Behandlungsheterogenität) und dies anhand von molekulargenetischen, klinischen oder anderen Faktoren (Prädiktoren) erklärt werden kann. Nach sehr erfolgreichen klinischen Einsätzen in der Tumorthherapie oder der Therapie des monogenen Diabetes werden die Bestrebungen immer größer, dies auch auf andere Krankheitsentitäten auszuweiten. Ziel dieser Arbeit war die Messung des Potentials des präzisionsmedizinischen Ansatzes in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM).

Methodik: Es wurden Studien aus vier systematischen Reviews eingeschlossen. Aus diesen wurden jene Studien ausgewählt, die über die logarithmierte Standardabweichung des Körpergewichts (Maß für die Behandlungsheterogenität) und klinische Prädiktoren, z.B. Alter, Geschlecht, HbA1c, berichteten. In einem arm-basierten Meta-Regressionsmodell (mit Adjustierung für den Mittelwert des Körpergewichts, Gewichtung durch die Fallzahl und Korrektur für die Korrelation der Zielgröße innerhalb der Studien) wurde anschließend die Variabilität zwischen Placebo- und Therapiegruppe verglichen und der Einfluss möglicher klinischer Prädiktoren untersucht. Eine größere Variabilität in der Therapiegruppe würde hierbei für eine Behandlungsheterogenität sprechen.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 120 randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien eingeschlossen werden. Aus dem Meta-Regressionsmodell ergab sich eine Differenz der Placebo-korrigierten logarithmierten Standardabweichung des Körpergewichts nach Behandlung von $-0,02$ [95% KI: $-0,06$; $0,02$]. In Bezug auf das Vorhandensein klinischer Prädiktoren ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung: Die Studien wiesen keine relevanten Unterschiede in der Variabilität des Körpergewichts zwischen Therapie- und Placebogruppe nach Behandlung auf und zeigten damit ein limitiertes Potential der Präzisionsmedizin in der Therapie des T2DM. Auch die mögliche Erklärung einer Behandlungsheterogenität anhand der untersuchten klinischen Prädiktoren ließ sich nicht finden.

Abstract

Introduction: Precision medicine is based on the assumption that patients respond differently to identical therapeutic measures (treatment heterogeneity) and that this can be explained on the basis of molecular genetic, clinical or other factors (predictors). After very successful clinical applications in tumor therapy or in the therapy of monogenic diabetes, there are increasing efforts to extend this to other disease entities. The aim of this work was to measure the potential of the precision medicine approach in the therapy of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methodology: Studies from four systematic reviews were included. From these, those studies that reported logarithmized standard deviations (Log(SD)) of body weight (measure of treatment heterogeneity) and clinical values, e.g. age, sex, HbA1c (clinical predictors), were selected. An arm-based meta-regression model accounting for treatment means, differing sample sizes, and correlation across treatment from the same trial were used to compare the variability between placebo and treatment groups and to investigate the influence of possible clinical predictors. Greater variability in the treatment group would suggest treatment heterogeneity.

Results: A total of 120 randomized placebo-controlled trials were included. After full adjustment in the meta-regression model the difference in body weight Log(SD)s was -0.02 [95% CI: -0.06; 0.02]. There were also no significant differences regarding the presence of clinical predictors.

Conclusion: No relevant differences in the variability of body weight between verum and placebo groups after treatment were found, thus demonstrating a limited potential of precision medicine in the treatment of T2DM. Also, the possible explanation of treatment heterogeneity based on the clinical predictors studied could not be demonstrated.

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ANDIS	<i>All New Diabetics in Skåne</i>
B1c	<i>Baseline-korrigiert</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
CYP	Cytochrom P450
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
G6PD	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
GADA	Glutamat-Decarboxylase-Antikörper
GCK	Glucokinase
GLP1	<i>Glucagon-like peptid 1</i>
GRS	Genetischer Risikoscore
GWAS	genomweite Assoziationsstudie
HDL	<i>high-density lipoprotein</i>
HER-2	<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>
HNF1A	<i>Hepatocyte nuclear factor 1 A</i>
HNF4A	<i>Hepatocyte nuclear factor 4 A</i>
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
Kg	Kilogramm
Kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
Lbs	<i>Pounds</i>
LOCF	<i>last observation carried forward</i>
Log	Logarithmus
Max	Maximum
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
Min	Minimum
MODY	<i>Maturity-Onset Diabetes of the Young</i>
NBZ	Nüchternblutzucker
NDM	neonataler Diabetes mellitus
NSCLC	nicht-kleinzelliger Lungenkrebs

OCT1	organischer-Kationen-Transporter 1
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
OR	Odds Ratio
Q1	1. Quartile
Q3	3. Quartile
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGLT2	Natrium/Glukose-Cotransporter 2
β	Beta
SSW	Schwangerschaftswoche
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
USA	<i>United States of America</i>
USD	US-Dollar
WHO	<i>World Health Organisation</i>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Hintergrund	1
1.2	Diabetes mellitus.....	3
1.2.1	Definition und Ätiologie	3
1.2.2	Epidemiologie	4
1.2.3	Diagnose	5
1.2.4	Therapie	6
1.2.5	Komplikationen	8
1.3	Präzisionsmedizin.....	9
1.3.1	Vertiefung	9
1.3.2	Bezug zur Diabetestherapie	11
1.3.3	Theoretischer Hintergrund	15
1.4	Ziele der Arbeit	17
2	Methoden und Material.....	19
2.1	Studiendesign	19
2.2	Datenextraktion.....	19
2.2.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	20
2.2.2	Primäre Zielgröße	21
2.2.3	Erste Bedingung: Behandlungsheterogenität	22
2.2.4	Zweite Bedingung: Vorliegen von Prädiktoren	23
2.3	Statistische Analyse.....	23
3	Ergebnisse.....	25
3.1	Deskription des Studien- und Patientenkollektivs	25
3.2	Erste Bedingung: Behandlungsheterogenität.....	31
3.3	Zweite Bedingung: Klinische Prädiktoren.....	33
3.3.1	Alter	34

3.3.2	Geschlecht.....	34
3.3.3	Körpergewicht.....	35
3.3.4	Erkrankungsdauer	35
3.3.5	Behandlungszeitraum	36
3.3.6	HbA1c-Wert.....	36
3.3.7	Studienjahr	37
3.3.8	Medikamentenklasse	37
4	Diskussion	40
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse und Vergleich	40
4.2	Limitationen und Stärken der Studie	41
4.3	Ausblick und Bedeutung	43
5	Tabellenverzeichnis.....	46
6	Abbildungsverzeichnis.....	47
7	Literatur- und Quellenverzeichnis	48
8	Anhang	58
9	Danksagung	65

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

In der Medizin existiert bereits lange die Idee, die Therapie eines Patienten individuell auf diesen auszurichten. Seit dem 20. Jahrhundert werden so zum Beispiel schon Bluttransfusionen spezifisch zugeteilt, in Abhängigkeit der Blutgruppen von Spender und Empfänger (Adams et al., 2016). Zunehmende Aufmerksamkeit erlang diese Thematik vor dem Hintergrund des Humangenomprojekts, welches im Jahre 2003 erfolgreich beendet werden konnte und das Ziel hatte, das menschliche Genom zu entschlüsseln und so Hinweise auf die molekulargenetische Entstehung von Krankheiten zu geben.

Daraus resultierend entwickelte sich die Präzisionsmedizin, welche die entdeckten genetischen Variationen nutzt, um die Entstehung von Krankheiten und deren Therapie klassifizieren und modifizieren zu können. Die Prämisse ist hierbei, dass durch den Nachweis molekulargenetischer Aberrationen zwischen zwei Personen, die Unterschiede in der Wirksamkeit von Medikamenten von einem Individuum zum nächsten erklärt werden können.

Diese Entdeckung und der klinische Einsatz genetischer Biomarker hat in verschiedenen medizinischen Gebieten wie der Tumorthherapie schon lange Einzug gehalten und wird zum Beispiel in der Therapie von Brustkrebstumoren eingesetzt, welche anhand der Oberflächenstrukturen klassifiziert und bei welchen mittels genetischer Risikoscores Behandlungsoptionen berechnet und angepasst werden (Odle, 2017). Dieser Ansatz wird zunehmend auch auf andere Krankheitsentitäten ausgeweitet – auch auf die Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), bei welcher eine große Nachfrage nach einem effektiveren und zielgerichteteren Ansatz besteht.

So führt eine Diabetes-Behandlung, die auf einem homogenen therapeutischen Algorithmus basiert, heutzutage noch häufig zu einem therapeutischen Misserfolg mit verschiedenen diabetischen Komplikationen (Joshi, 2015) und oftmals fehlender Erfüllung der glykämischen Zielwerte (Florez & Pearson, 2022).

Die multifaktorielle Genese des Typ-2-Diabetes und dessen mannigfaltigen klinischen Ausprägungen sind hier eine mögliche Erklärung für das unterschiedliche Ansprechen auf die standardisierten Therapiealgorithmen (Sun et al., 2014). Dies legt nahe, dass angesichts der vielfältigen phänotypischen und genotypischen Merkmale in T2DM-Populationen der Ansatz "one size fits all" ungeeignet erscheint.

Mit dem Fortschritt der Hochdurchsatz-Sequenzierungstechnologien können genetische Daten und Informationen mit klinischen Parametern kombiniert und für personalisierte therapeutische Ansätze genutzt werden (Marín-Peñalver et al., 2016). Die große Anzahl an Antidiabetika und die zahlreichen Wirkmechanismen und deren Effekte in den Patientenkollektiven bieten hier offenkundig eine Option für einen patientenorientierten Ansatz an (Scheen, 2016).

Obwohl genetisch zielgerichtete Interventionen bei monogenem Diabetes in der klinischen Praxis bereits umgesetzt werden, befinden sie sich bei komplexen multifaktoriellen Erkrankungen wie dem T2DM noch in der Anfangsphase (Hattersley & Patel, 2017).

Zur Validierung und dem Einsatz der Präzisionsmedizin in der Diabetes Therapie müssen zwei Bedingungen erfüllt werden. Als erste Bedingung muss eine Behandlungsheterogenität nachgewiesen werden, welche bedeutet, dass unterschiedliche Patienten in ihrem Ansprechen auf die gleiche Therapie variieren müssen und von der Behandlung mehr oder weniger profitieren als zum Beispiel die in den klinischen Studien ermittelten Durchschnittswerte (Kuss et al., 2023). Jene Differenzen in dem klinischen Outcome werden als Behandlungsheterogenität bezeichnet (Gabler et al., 2009). Als zweite Bedingung müssen abseits des Vorhandenseins einer echten Behandlungsheterogenität klinische Prädiktoren (z.B. Biomarker oder klinische Charakteristika) gefunden werden, welche Hinweise auf eben jene Behandlungsheterogenität geben und damit ein unterschiedliches Ansprechen der Patienten validieren können (Kuss et al., 2023; Winkelbeiner et al., 2019).

1.2 Diabetes mellitus

1.2.1 Definition und Ätiologie

Diabetes mellitus umfasst im Wesentlichen vier Subtypen: Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM), Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), monogene Diabetesformen und Gestationsdiabetes (American Diabetes Association, 2020; Mohan & Radha, 2019).

T1DM ist eine Autoimmunerkrankung mit fortschreitendem Abbau der β -Zellen, welcher durch das Vorhandensein von Inselzell-Autoantikörpern charakterisiert ist (Mohan & Radha, 2019). T2DM umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die in erster Linie auf eine Insulinresistenz und einen gewissen Grad eines Insulinsekretionsdefekts zurückzuführen sind (American Diabetes Association, 2020). Weiter gibt es mehrere Formen von monogenem Diabetes, die durch hochpenetrante einzelne Gendefekte verursacht werden; die drei Haupttypen sind der Reifungsdiabetes bei Jugendlichen (MODY), der neonatale Diabetes mellitus (NDM) und der kongenitale Hyperinsulinismus (Mohan & Radha, 2019). Nicht zuletzt existiert noch der Gestationsdiabetes, welcher im Rahmen der Schwangerschaft bei werdenden Müttern auftritt, frühestens aber ab der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) als solcher auch zu werten ist und im Zusammenhang mit dem veränderten Hormonspiegel, unter anderem von Progesteron, Östrogen und Kortisol, steht (Schafer-Graf et al., 2021). Dieser ist meist selbstlimitierend und endet nach erfolgter Geburt und Normalisierung der Hormone wieder (Schafer-Graf et al., 2021). Die Tabelle 1 zeigt noch einmal die Klassifikation der *American Diabetes Association* (ADA) zur besseren Übersicht.

Tabelle 1: Klassifikation des Diabetes mellitus nach ADA

1.	Diabetes mellitus Typ 1 (Zerstörung der β -Zellen des Pankreas, normalerweise mit einem absoluten Insulinmangel assoziiert) A. Immunologisch B. Idiopathisch
2.	Diabetes mellitus Typ 2 (von Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz)
3.	Andere spezifische Typen A. Genetische Defekte der Betazellfunktion (z.B. MODY) B. Genetische Defekte der Insulinwirkung C. Erkrankungen des exokrinen Pankreas D. Endokrinopathie E. Substanzvermittelt oder chemisch-induziert F. Infektionen G. Seltene Formen des autoimmun-vermittelten Diabetes H. Andere genetische Syndrome
4.	Gestationsdiabetes

MODY: *Maturity-Onset Diabetes of the Young* (American Diabetes Association, 2014)

1.2.2 Epidemiologie

Diabetes mellitus ist bereits jetzt eine der Hauptursachen für Tod und Krankheit weltweit. Mehr als eine Million Menschen sterben jährlich an den Folgen und Komplikationen der Erkrankung, welche aktuell zur neunt häufigsten Todesursache global zählt und deren Prävalenz weiter steigt (M. A. B. Khan et al., 2020). Aktuelle Prognosen gehen davon aus, dass im Jahr 2030 fast 578 Millionen Menschen an Diabetes erkranken und es bis 2045 fast 700 Millionen sein werden (Saeedi et al., 2019). Schätzungsweise 462 Millionen Menschen sind hierbei aktuell von T2DM betroffen, also über 85% aller Diabeteserkrankungen, beziehungsweise 6,28% der gesamten Weltbevölkerung (4,4 % der 15- bis 49-Jährigen, 15 % der 50- bis 69-Jährigen und 22 % der über 70-Jährigen), was einer Prävalenzrate von 6059 Fällen pro 100.000 Einwohner entspricht (M. A. B. Khan et al., 2020). Unter den Betroffenen leben über 80% in

Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen und ein Großteil im asiatisch-pazifischen Sektor (Nanditha et al., 2016). In einer landesweiten Umfrage in China aus dem Jahre 2013 berichteten 11,3% aller Erwachsenen über 18 Jahre, dass sie an Diabetes erkrankt sein, das heißt jeder neunte Chinese war betroffen (Chan et al., 2014; Xu et al., 2013).

Durch die steigende Prävalenz kommt es aber auch zu immer zunehmenden wirtschaftlichen Kosten. Aufgrund der multifaktoriellen Genese des Diabetes mellitus und der komplexen Ätiologie, sind Erkrankte oft lebenslange Nutzer des Gesundheitssystems und leiden zunehmend auch an Folgeerkrankungen und therapierefraktären Ansätzen (Xie et al., 2018). Dies führt zu enormen Belastungen, sowohl in finanzieller als auch sozialer Hinsicht für das familiäre Umfeld und den Gesundheitssektor. In diesem Zusammenhang wurden die Kosten für die Behandlung des Diabetes im Jahr 2017 auf etwa 850 Milliarden US-Dollar geschätzt und werden bis 2045 voraussichtlich auf 958 Milliarden US-Dollar ansteigen, wobei der größte Teil davon sehr wahrscheinlich für die Behandlung von Komplikationen verwendet wird (Cho et al., 2018).

1.2.3 Diagnose

Die Diagnose des Diabetes mellitus kann primär durch zwei verschiedene Parameter erfolgen, den Hämoglobin A1c Wert (HbA1c) oder durch Glucose-Werte im Serum des Patienten, entweder als Nüchternblutzucker (NBZ) oder als postprandialer Blutzuckerwert zwei Stunden nach Verabreichung einer 75 Gramm haltigen Glucose-Lösung, dem sogenannten oralen Glucosetoleranztest (oGTT) (American Diabetes Association, 2020). Die einzelnen Testmethoden sind in ihrer Aussagekraft als gleichwertig anzusehen. Doch bedingt durch die hohe Heterogenität des Diabetes mellitus, die Untersucherabhängigkeit der Tests und der multifaktoriellen Genese ist eine mehrmalige Durchführung der Tests notwendig, um eine finale Bestätigung der Diagnose zu tätigen, da die pathologischen Veränderungen in Bezug auf Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörung unterschiedlichen Zeitachsen entsprechen (Roden, 2016). Bei monogenen Diabetesformen wie dem MODY ist des Weiteren eine Sequenzierung der betroffenen Allele möglich, um genetische Aberrationen zu detektieren und autoimmunologisch vermittelte Prozesse des

T1DM können mittels spezifischer Suche nach Antikörpern (z.B. Insulin-Autoantikörper oder zytoplasmatische Inselzell-Antikörper) bei unklarer Abgrenzung eines T1DM von anderen Diabetes-Formen ergänzt werden (American Diabetes Association, 2020; Sanyoura et al., 2018). Tabelle 2 stellt die Grenzwerte zur Diagnose eines Diabetes mellitus durch die ADA dar.

Tabelle 2: Kriterien für die Diagnose des Diabetes mellitus nach ADA

	Diabetes mellitus	Prädiabetes ⁴	Gesund
NBZ ¹	≥ 126 mg/dl	100 - 125 mg/dl	≤ 100 mg/dl
HbA1c ² in %	≥ 6,5 %	6,5 % - 5,7 %	≤ 5,7%
2h Glucose Plasma nach oGTT ³	≥ 200 mg/dl	200 mg/dl – 140 mg/dl	≤ 140 mg/dl

¹NBZ = Nüchternblutzucker, 8h Nahrungskarenz vor Testung, ²oGTT = oraler Glucosetoleranz-Test, Verabreichung von 75 Gramm Glucose und Messung des Plasmaspiegels nach 2h, ³HbA1c = Hämoglobin A1c, enzymatische Glykierung des Hämoglobin, Halbwertszeit von 10 bis 12 Wochen, ⁴Prädiabetes = Vorstufe des Diabetes mellitus (American Diabetes Association, 2020)

1.2.4 Therapie

Die Therapie des Diabetes mellitus ist vielfältig und richtet sich primär nach der Ätiologie beziehungsweise dem Subtyp der Erkrankung. So werden T1DM Erkrankte aufgrund des absoluten Insulinmangels primär immer mit Insulinsubstitution behandelt (Johnson et al., 2020). Patienten, die unter Gestationsdiabetes leiden, wird oft sportliche Aktivität verordnet oder in Ausnahmefällen auch Insulin für den kurzen Zeitraum der Erkrankung, da diese meist selbstlimitierend mit dem Ende der Schwangerschaft verläuft (Schafer-Graf et al., 2021). Bei den Diabetes Formen, welche primär durch singuläre genetische Aberrationen verursacht werden (z.B. MODY), korreliert das Ausmaß der Behandlung stark vom jeweiligen Subtyp. So reicht das therapeutische

Spektrum von Basismaßnahmen, wie körperlicher Betätigung und gesundem Lebensstil, bis hin zur Insulinsubstitution (Broome et al., 2021).

Analog erfolgt die Therapie auch beim T2DM, welcher bekannterweise durch eine Vielzahl an Faktoren verursacht wird und oft mit einer ungesunden Lebensweise und dem metabolischen Syndrom, einer Kombination aus den Risikofaktoren Taillenumfang (Frauen ≥ 88 cm, Männer ≥ 104 cm), NBZ (≥ 126 mg/dl), Triglyceride (≥ 150 mg/dl), HDL (*High-density lipoprotein*; ≤ 50 mg/dl) und Bluthochdruck ($\geq 130/85$ mmHg), vergesellschaftet ist (Johnson et al., 2020; Samson & Garber, 2014). Primäres Ziel ist hier in frühen Stadien mittels energiereduzierter Kost und vermehrter sportlicher Aktivität eine Gewichtsreduktion anzustreben, bei therapierefraktären Ansätzen kann die medikamentöse Behandlung indiziert sein und im Rahmen eines Stufenschemas eskaliert werden (Johnson et al., 2020).

In den aktuellen Richtlinien sind neun orale Antidiabetika-Klassen vorgesehen und eine Reihe von insulinabhängigen und insulinunabhängigen Injektionstherapien sind möglich für die Therapie des T2DM. Aufgrund der Vielzahl an medikamentösen Optionen verfolgt die Therapieempfehlung der ADA einen patienten-zentrierten Ansatz, abhängig von Komorbiditäten, Hypoglykämie-Risiko, Effekt der Gewichtsreduzierung, Nebenwirkungen, Kosten und Patientenpräferenzen (American Diabetes Association, 2020). Metformin stellt hierbei die erste Wahl des Therapieregimes dar, da es das geringste Nebenwirkungsprofil bei guten Effektstärken besitzt. Bei Nichterfolg wird die Therapie in drei- bis sechsmonatigen Intervallen intensiviert.

Tabelle 3: Vereinfachte Darstellung der Stufentherapie des T2DM nach ADA

<p style="text-align: center;">Stufe 1 Basistherapie: Ernährungstherapie, körperliche Aktivität, Alkoholkarenz</p>
<p style="text-align: center;">Stufe 2 Basistherapie + orales Antidiabetikum: 1. Wahl Metformin</p>
<p style="text-align: center;">Stufe 3 Zweifachtherapie: Metformin + orales Antidiabetikum / Metformin + GLP1-Agonist¹</p>
<p style="text-align: center;">Stufe 4 Dreifachtherapie: Metformin + GLP1-Agonist¹ + Insulin</p>
<p style="text-align: center;">Stufe 5 Insulintherapie: Intensivierte Insulintherapie</p>

Der Übersichtlichkeit halber wurde hier nur die jeweils am meisten verschriebene Medikamentenkombination der jeweiligen Stufe genannt, Übergang in die nächste Stufe bei therapierefraktärem Ansatz nach drei bis sechs Monaten, ¹GLP1 = *Glucagon like peptid 1*, Anwendung erfolgt subkutan (American Diabetes Association, 2020)

1.2.5 Komplikationen

Komplikationen aufgrund einer Diabetes Mellitus Erkrankung sind häufig und tragen zeitgleich erheblich zu Morbidität und Mortalität bei. Schätzungsweise 1,2 Millionen Menschen starben 2012 laut Angaben der *World Health Organisation* (WHO) an den Komplikationen einer Diabetes Erkrankung, weitere 2,2 Millionen Menschen durch erhöhten Blutzucker, unterhalb der Diagnosegrenze zum Diabetes, sogenannter Prädiabetes (WHO Global Report on Diabetes, 2016). Die chronischen Komplikationen lassen sich hierbei primär in drei Gebiete aufteilen: Mikrovaskuläre, makrovaskuläre und andere den beiden nicht zuzuordnende Komplikationen. Zu den mikrovaskulären Komplikationen gehören unter anderem Neuropathien, Nephropathien und Retinopathien, während zu den makrovaskulären Komplikationen vor allem Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfälle und periphere arterielle Verschlusskrankheit zählen, der diabetische Fuß stellt hierbei eine Kombinatorik

aus beiden dar (Papatheodorou et al., 2018). Nicht zuletzt gibt es noch die Gruppe der weiteren Komplikationen, welche nicht den mikro- oder makrovaskulären Erkrankungen zugeordnet werden können, wie vermehrte Zahnerkrankungen, ein erhöhtes Infektionsrisiko und im Rahmen des Gestationsdiabetes ein gesteigertes Risiko für Geburtskomplikationen und die embryonale Entwicklung (Deshpande et al., 2008).

1.3 Präzisionsmedizin

1.3.1 Vertiefung

Seit der ersten vollständigen Genomsequenzierungen im Jahre 2003 hat sich die Präzisionsmedizin rasant entwickelt. Kostete die damalige Sequenzierung eines einzelnen Genoms über 95 Millionen US-Dollar, so sind heute schon Sequenzierungen mit Kosten von 1000 US-Dollar pro Test durchführbar, eine magische Schwelle, die den Einsatz routinemäßiger Sequenzierung in den klinischen Alltag erlauben soll (Hayden, 2014). Ermöglicht wurde dies durch Investitionen von über 3 Milliarden US-Dollar in den Bereich der Genomtechnologie (Ramaswami et al., 2018).

Intention der Präzisionsmedizin ist hierbei eine bessere Klassifikation von Krankheiten, das frühzeitige Erkennen von Symptomen, die Identifizierung asymptomatischer Patienten, die bessere Kontrolle des Krankheitsprogresses und eine adäquate und performante Behandlung. Ziel soll dabei eine rechtzeitige und wirksame Therapie sein, die im Optimalfall schon den Ausbruch der Erkrankung verhindert. Folglich legt dies einen Paradigmenwechsel in der medizinischen Behandlung nahe von der Versorgung von Krankheiten hin zu einem kostengünstigeren und effizienteren Gesundheitsmanagement – nicht die Therapie der Erkrankung steht im Vordergrund, sondern die Aufrechterhaltung der Gesundheit des Patienten (Ramaswami et al., 2018).

Der nächste Schritt der Präzisionsmedizin dahingehend ist, ein Datensystem zu erstellen, welches anhand von individuellen klinischen Phänotypen und medizinischen Daten (z.B. apparative Diagnostik und Laborwerten) die adäquate Therapie für den Patienten einleitet. Ziel ist es, eine „neue Taxonomie

menschlicher Krankheiten auf der Grundlage der Molekularbiologie“ zu entwickeln (Council, 2011).

Erste Erfolge verzeichnet die Präzisionsmedizin vor allem in der Behandlung onkologischer Krankheitsbilder. Die Subtypisierung von Tumoren anhand verschiedener molekulargenetischer Marker hat hier bereits Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Ein erfolgreiches Beispiel ist das Screening von Brustkrebspatienten auf das Vorhandensein von *human epidermal growth factor receptor 2* (HER-2-neu), welcher als Wachstumsrezeptor für die Tumorzellen fungiert und als medikamentöser Angriffspunkt gilt. Die Überexpression dieses Faktors ist wegweisend in der Ätiologie des Brustkrebses und wird seit 1998 in den USA und seit 2000 in Europa mittels Trastuzumab, einem monoklonalen Antikörper, welcher spezifisch an den epidermalen Wachstumsrezeptor bindet und so das Tumorwachstum hemmt, therapiert. Studien zeigen, dass die additive Gabe von Trastuzumab zur bestehenden Radiochemotherapie die 10-Jahre-Überlebensrate um 6,8% erhöht hat, im Vergleich zur alleinigen Radiochemotherapie (Cameron et al., 2017).

Ein weiteres Beispiel ist die Überexpression des epidermalen Wachstumsrezeptors (EGFR) bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC). Seit 2015 steht das Medikament Osimertinib zur Verfügung, welches als monoklonaler Antikörper zielgerichtet die Tyrosinkinase des EGFR angreift und, im Vergleich zur aktuellen Standardtherapie, die mediane Progressionsfreiheit von 13,8 Monaten auf 19,1 Monate erhöht hat (Ohe et al., 2019). Dem gegenüber stehen jedoch die immensen Kosten der Therapie. So betragen die durchschnittlichen Kosten für monoklonale Antikörper in den USA 96,371 US-Dollar, in der Therapie onkologischer Erkrankungen sogar über 140,000 US-Dollar, im Vergleich zur klassischen Therapie mit knapp 50,000 US-Dollar. Dies wirft unweigerlich die Frage nach dem Kosten-Nutzen-Faktor auf (Hernandez et al., 2018). Schon länger kritisieren diesbezüglich Gesundheitsträger die intransparente Preispolitik der Pharmafirmen (Light & Kantarjian, 2013).

1.3.2 Bezug zur Diabetestherapie

Der Einzug der Präzisionsmedizin in die Therapie des Diabetes mellitus ist, je nach Subtyp, unterschiedlich stark ausgeprägt. Monogene Diabetesformen, bei denen eine singuläre Veränderung eines Gens beziehungsweise eines Allels vorliegt (z.B. viele Formen des MODY oder neonatalen Diabetes), sind prädestiniert für genetische Analysen und werden, in Abhängigkeit des jeweiligen Defektes, schon heute unterschiedlich therapiert. So wurden durch genomweite Untersuchungen elf Genmutationen bei MODY Erkrankten ausgemacht, welche in unterschiedlicher Ausprägung ursächlich für Fehlfunktionen (z.B. als Transkriptionsfaktoren für die Zellfunktion oder die Glucose-Sensitivität) in den β -Zellen des Pankreas sind, die häufigsten davon in den Genen GCK (Glucokinase), HNF1A (*Hepatocyte nuclear factor 1 A*), und HNF4A (*Hepatocyte nuclear factor 4 A*) (Thanabalasingham & Owen, 2011). Daraus ableitend besteht die Therapie für HNF1A (MODY3) und HNF4A (MODY1) Erkrankte, aufgrund der erhöhten Sensitivität, aus einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Patienten mit einer Mutation im GCK Gen wiederum bedürfen, in Anbetracht des selbstlimitierenden Verlaufs, keiner klinischen Therapie (Tuomi et al., 2014). Dies stellt sehr eindrucksvoll dar, wie durch genetische Analysen monogene Diabetesformen diagnostiziert und effizient und individuell therapiert werden können.

Dieser Wissenstransfer kann nicht gleichermaßen auf Patienten, die an T2DM erkrankt sind, erfolgen, handelt es sich hierbei doch um eine multifaktorielle Erkrankung. Studien von Cook aus dem Jahre 2004 (Cook et al., 2007) und Jiang aus dem Jahre 2016 (Jiang et al., 2016) haben untersucht, wie lange suffiziente Monotherapien mit Sulfonylharnstoffen oder Metformin bei T2DM Erkrankten anhalten, bis diese die ausgelegten Grenzkorridore des HbA1c von 7% beziehungsweise 7,5% überschritten. Die mediane Zeit vom Beginn der Monotherapie bis zum Versagen der Behandlung betrug 3,0 [Interquartilbereich (IQR): 1,8-5,4] Jahre bei den Metformin-Anwendern, gegenüber 1,8 [IQR: 0,94,1] Jahren bei den SU-Anwendern (Jiang et al., 2016). Eine kurze Zeit gemessen an der chronisch verlaufenden Erkrankung, die sich meist über Jahrzehnte bis an das Lebensende der Patienten zieht, mit zunehmenden Komplikationen und Gesundheitskosten im Laufe der Erkrankung

einhergeht und deutlich den Handlungsbedarf nach einer individuelleren und suffizienteren Therapie aufzeigt.

So werden weltweit Anstrengungen unternommen, um genetische Varianten zu entdecken, die mit der Entwicklung von T2DM in Verbindung stehen. Im Rahmen genomweiter Untersuchungen an T2DM Erkrankten konnten dazu bislang über 128 verschiedene Signale an 113 Loci (Position eines Gens im Genom) mit T2DM assoziiert werden, ein Großteil davon Punktmutationen (Austausch einer Nukleinbase), die mit der β -Zellfunktion, der Glucose-Sensitivität, der Insulinausschüttung oder den Signalwegen assoziiert sind (Kaul & Ali, 2016). Eine von Mahajan et al. (Mahajan, Wessel, et al., 2018) angelegte Studie untersuchte vierzig dieser Gen-Loci und stellte schwache Effektstärken dar. Anhand dieser Mutationen ließe sich nur ein kleiner prozentualer Anteil der Ätiologie der Erkrankung festlegen, die Effektstärken für den Einfluss auf die Entstehung des T2DM bei Trägern dieser Mutationen lagen je Allel/Mutation zwischen 1,02–1,36 Odds Ratio (OR) (Mahajan, Wessel, et al., 2018).

Weitere Versuche wurden unternommen, nicht die Effektstärken einzelner Mutationen zu untersuchen, sondern die Kombination mehrerer Mutationen und deren Einfluss auf die Entstehung des T2DM zu bestimmen, sogenannte genetische Risikoscores (GRS). Hierbei wurde in einer von Meigs et al. (Meigs et al., 2008) angelegten Studie der Einfluss von 18 Hochrisikomutationen auf die Entstehung des T2DM nachgewiesen (OR 1,12 pro Varianten-Allel), bei welcher Probanden in der höchsten der drei Risikogruppen eine OR von 3 gegenüber der niedrigsten Risikogruppe aufzeigten (Floyd & Psaty, 2016; Mahajan, Wessel, et al., 2018).

Leider wiesen diese GRS aber nicht einen besseren Vorhersagewert auf die Entstehung eines T2DM gegenüber den nichtgenetischen klinischen Prädiktoren (z.B. Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Diagnose, Laborparameter) auf, und auch eine Kombination von klinischen und genetischen Scores zeigte keinen signifikanten Vorteil gegenüber einer singulären Betrachtung rein klinischer Parameter (Chung et al., 2020). Dennoch könnte eine Beurteilung des Entstehungsrisikos von T2DM mit GRS sinnvoll sein, besteht die Möglichkeit bei

Hochrisikopatienten frühzeitige Lebensstilmodifikationen und Basistherapien vorzunehmen und so präventiv der Entstehung entgegenzuwirken. Die vorselektierte Auswahl anhand von GRS kann so die Präventionsprogramme effizienter und effektiver auf die Zielgruppe zuschneiden (Xie et al., 2018).

Ein anderer Ansatz ist der Versuch, präzisionsmedizinische Therapien nicht anhand von molekulargenetischen Parametern auszuwählen, da diese aufgrund der multifaktoriellen Genese der Erkrankung nur unzureichend sind, sondern vielmehr klinische Parameter zu finden, welche eine Subtypisierung der an T2DM Erkrankten erlauben würden. In einer im Jahre 2008 begonnenen Studie *All New Diabetics in Skåne* (ANDIS) von Prasad und Groop wurden über 18500 an T2DM Erkrankte anhand von sechs klinischen Variablen (Alter bei Erstdiagnose, *Body mass index* (BMI), HbA1c, C-Peptid/Glukose Ratio, Glutamat-Decarboxylase-Antikörper (GADA) und *Homeostasis Model Assessment* (HOMA)) in fünf verschiedene Cluster-Gruppen eingeteilt (Prasad & Groop, 2019). Anhand dieser fünf Cluster können, laut Prasad und Groop, individuell angepasste Therapieregime entwickelt werden, so dass Patienten, die den Clustern 1 bis 3 angehören, einer intensivierten Therapie bedürften, während Patienten der Cluster 4 und 5 nicht mehr als einmal jährlich den Arzt konsultieren sollten und mit einer Basaltherapie sowie Metformin effizient therapiert werden könnten (Prasad & Groop, 2019).

Tabelle 4: Übersichtliche Darstellung der fünf Cluster nach Prasad & Groop

Cluster	Charakteristika
Schwerer Autoimmundiabetes (SAID, 7-10%)	GADA positiv, geringe Insulinsekretion, schlechter Stoffwechsel
Schwerer Insulinmangeldiabetes (SIDD, 15-20%)	Geringe Insulinsekretion, schlechter Stoffwechsel, erhöhtes Risiko Retinopathie
Schwerer insulinresistenter Diabetes (SIRD, 12-15%)	Schwere Insulinresistenz, Fettleibigkeit, später Beginn, erhöhtes Risiko Nephropathie
Leichter fettleibigkeitsbedingter Diabetes (MOD, 20%)	Fettleibigkeit, früher Beginn, guter Stoffwechsel
Leichter altersbedingter Diabetes (MARD, 40%)	Später Beginn, guter Stoffwechsel

Numerisch absteigend, Cluster 1 bis 5, (Prasad & Groop, 2019)

Weiterhin gibt es den Ansatz der Pharmakogenomik, bei welchem nicht die genetischen Prädispositionen für die Entstehung des T2DM im Vordergrund stehen, sondern der Einfluss genetischer Erbanlagen auf die pharmakologische Wirksamkeit der Medikamente. Kurz gesagt: Welche Gene interferieren mit welchen Medikamenten und deren Wirkung. Studien, die diese Interaktionen beschrieben haben, beziehen sich vor allem auf die zwei am häufigsten eingesetzten Antidiabetika, Metformin und Sulfonylharnstoffe.

So konnte bei Sulfonylharnstoffen, welche über das Cytochrom P450-System (CYP) metabolisiert werden und dadurch Einfluss auf den Abbau der Sulfonylharnstoffe haben, eine Mutation, die zu einer Fehlfunktion des CYP2C9 Gens führte, ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämie und einer erhöhten Halbwertszeit (Zeit, bis der Wirkspiegel des Medikaments im Blut sich halbiert hat) nachgewiesen werden (Zhou et al., 2010). Ein weiteres Beispiel stellen genomweite Assoziationsstudien (GWAS) in Bezug auf das Ausmaß der genetischen Vererbung und des unterschiedlichen Therapieeffekts unter

Metformin-Therapie dar, welche eine Vererblichkeit von bis zu 34% als ursächlich ansahen (Pearson, 2009). Ein unterschiedliches Therapieansprechen bei Metformin wird hier zum Beispiel mit Mutationen im organischen-Kationen-Transporter 1 (OCT1) assoziiert, der die Aufnahme von Metformin in die Leber beeinflusst (Reitman & Schadt, 2007). Laut Reitman und Schadt stellt diese Entdeckung die Weichen für die Präzisionsmedizin und die Antwort auf die Frage, ob Metformin prinzipiell als Leitmedikament eingesetzt werden sollte oder eben nur bei genetisch geeigneten Personen (Reitman & Schadt, 2007).

Nichtsdestotrotz muss erwähnt werden, dass diese nachgewiesenen Mutationseffekte in Folgestudien mitunter nur sehr geringe Replikationsraten von ein bis drei Prozent zeigten und/oder auch schwache Effektstärken aufwiesen und nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein Teil der Heterogenität im Ansprechen auf die Therapie auch mit klinischen Phänotypen assoziiert sein könnten (Aslibekyan et al., 2013). Pearson legt deshalb nahe, dass in Zukunft eine Kombination aus klinischen Phänotypen und molekulargenetischen Untersuchungen zur Bewertung von Risiko und Therapieansprechen genutzt werden sollte, nicht zuletzt vor dem Hintergrund, dass in Zukunft möglicherweise weitere Hochrisiko-Allele und Mutationen gefunden werden könnten (Pearson, 2019).

1.3.3 Theoretischer Hintergrund

Die Festlegung von Therapieleitlinien erfolgt heutzutage mit Hilfe der evidenzbasierten Medizin und anhand von randomisiert kontrollierten Studien. Zentrale Annahme ist hierbei, dass die Unterschiede in den Mittelwerten der allgemeinen Behandlungseffekte zwischen Placebo- und Therapiegruppe, die Effektivität des jeweiligen Medikaments quantifiziert, und zwar für alle behandelten Personen in gleichem Maße (Plöderl & Hengartner, 2019). Dieser Ansatz lässt sich jedoch nicht auf die Präzisionsmedizin übertragen, da dort die Unterschiede zwischen Behandlungen innerhalb eines Patienten betrachtet werden. Aus methodischer Sicht muss zur Validierung der Präzisionsmedizin also die Therapie-Patienten-Interaktion untersucht werden (Cortés et al., 2018).

Die Abwesenheit einer solchen Interaktion würde bedeuten, dass alle Patienten gleichermaßen auf die Therapie ansprechen und dementsprechend der allgemeine Behandlungseffekt als individueller Behandlungseffekt interpretiert werden kann (Cortés et al., 2018).

Um die Annahme eines konstanten Behandlungseffekts zu validieren, müsste die Varianz, gemessen als Standardabweichung (des Körpergewichts in dieser Arbeit), in der Therapie- und Placebogruppe identisch sein (Cortés et al., 2018). Andersherum würde eine abweichende Varianz in der Therapiegruppe gegenüber der Placebogruppe für einen variablen individuellen Behandlungseffekt sprechen und damit die Möglichkeit eines präzisionsmedizinischen Therapieansatzes aufzeigen. Die folgende Abbildung 1 soll hierbei illustrieren, inwieweit die Varianz einen Hinweis auf eine mögliche Patienten-Therapie-Interaktion darstellt.

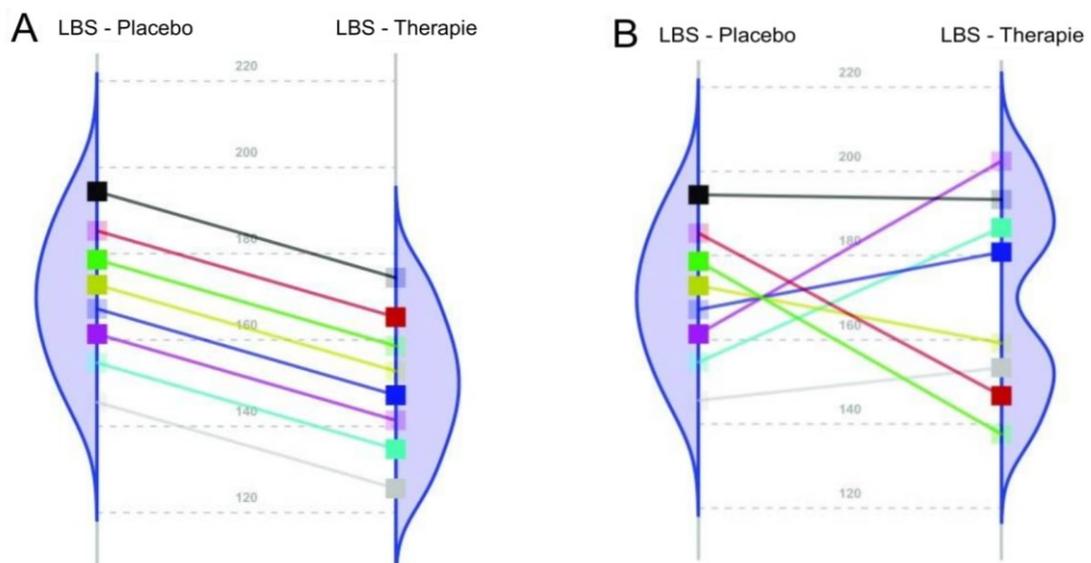


Abb. 1: Fiktive Szenarien zur Darstellung unterschiedlicher Therapieansprechen nach Cortés et al.

Darstellung einer Placebo- und einer Therapiegruppe, die Steigung der Linie gibt den individuellen Patienten-Therapie-Effekt an, Varianz blau straffiert, LBS = Pfund

Bild A: Szenario eines konstanten Behandlungseffekts, alle Patienten reagieren gleichermaßen, die Varianz ist sowohl im Placebo- als auch im Therapiearm identisch

Bild B: Szenario eines variablen Behandlungseffekts, die Varianz ist größer im Therapie- als im Placeboarm, Möglichkeit eines individuellen Therapieansatzes, da die

Patienten im Therapiearm ein unterschiedliches Therapieansprechen / Behandlungsheterogenität aufzeigen (Cortés et al., 2018)

Die Vorgängerarbeit von Kuss et al. (Kuss et al., 2023) untersuchte vor dem Hintergrund dieses methodischen Ansatzes eine mögliche Behandlungsheterogenität in der Therapie des T2DM anhand der klinischen Zielgröße des HbA1c. Dabei konnten nur geringfügige Varianzunterschiede zwischen der Placebo- und Therapiegruppe festgestellt werden.

1.4 Ziele der Arbeit

Die steigende Prävalenz, die zunehmende Anzahl an Komplikationen und die vermehrten therapierefraktären Ansätze in der Behandlung des T2DM werfen die Frage auf, inwiefern die Therapie des Diabetes verbessert werden kann – auch im Hinblick auf einen präzisionsmedizinischen Ansatz. Der aktuelle Stand zeigt eindrucksvoll, dass bis dato noch keine finale Antwort auf die Eignung der Therapie des T2DM für die Präzisionsmedizin gegeben werden kann und die Frage, ob und an welchen Prädiktoren man sich im klinischen Alltag orientieren sollte, größtenteils unbeantwortet bleibt.

Das Ziel dieser Arbeit ist es aufzuzeigen, inwiefern ein präzisionsmedizinischer Ansatz für die Therapie des T2DM geeignet scheint und eine mögliche Replikation der vorherigen Auswertung von Kuss et al. (Kuss et al., 2023) mit der neuen klinischen Zielgröße, dem Körpergewicht, zu untersuchen. Zentraler Grundgedanke hierbei ist, dass eine Behandlungsheterogenität vorliegen muss, Patienten also unterschiedlich auf die jeweiligen Medikamente beziehungsweise Antidiabetika ansprechen müssen. Um diese Behandlungsheterogenität nachzuweisen, wird die Variabilität des Körpergewichts nach Behandlung in den Placebo- und Therapiegruppen verglichen. Eine größere Variabilität, gemessen als logarithmierte Standardabweichung des Körpergewichts nach Behandlung, in den Therapiegruppen gegenüber den Placebogruppen, würde dementsprechend einen Hinweis auf eine größere Streuung der Werte geben und damit die Möglichkeit aufzeigen, dass Patienten verschiedenartig auf die Therapie ansprechen (siehe Abbildung 1 - Bild B). Dies wäre ein Hinweis auf eine mögliche Patienten-Therapie-Interaktion.

Des Weiteren ist es wichtig, falls eine Behandlungsheterogenität vorliegen würde, klinische Parameter zu finden, mit deren Hilfe man sowohl die Behandlungsheterogenität als auch die Interaktion erklären könnte und damit eine Integration in den klinischen Alltag ermöglichen könnte (klinische Prädiktoren). Dazu wurden acht (klinische) Parameter untersucht und deren Einfluss auf die Variabilität des Körpergewichts betrachtet.

2 Methoden und Material

2.1 Studiendesign

Im Rahmen der durchgeführten Meta-Regressionsanalyse wurden alle randomisiert kontrollierten Studien (RCT) aus vier neueren systematischen Reviews von Palmer et al. aus dem Jahre 2016 (Palmer et al., 2016) und 2021 (Palmer et al., 2021) und Tsapas et al. aus dem Jahre 2020 (Tsapas et al., 2020) und 2021 (Tsapas et al., 2021) untersucht, welche mindestens eine Placebogruppe mit einer oder mehreren Therapiegruppen verglichen und über das Körpergewicht berichtet haben. Diese vier systematischen Reviews wurden anhand der Größe der inkludierten Studien (mindestens 300 Studien pro Review) und der Aktualität (Reviews sollten nicht älter als fünf Jahre zu Beginn der Auswertung sein) ausgewählt.

Für das Promotionsvorhaben wurde kein Ethikvotum benötigt, da ausschließlich mit anonymisierten Daten aus den systematischen Reviews der oben genannten Autoren gearbeitet wurde und keine Rückschlüsse auf Daten einzelner Personen möglich waren.

2.2 Datenextraktion

Die Datenextraktionen wurden zeitgleich von Tobias Rütten und Benedikt Siemes durchgeführt und die ausgewerteten Studien wurden dabei gegenseitig validiert und besprochen. Außerdem fand ein regelmäßiger Austausch mit Prof. Oliver Kuß statt zur Klärung strittiger Fragen und zur Supervision der Auswertung.

Die Datenextraktion der basalen Studienangaben und sekundären Variablen (Größe der Population, Therapiedauer, Studienarme und sekundäre Parameter) für die Reviews von Palmer (Palmer et al., 2016, 2021) und Tsapas (Tsapas et al., 2020) wurden durch die Vorgängerarbeit von Kuss et al. (Kuss et al., 2023) freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Diese wurden von zwei unabhängigen Gutachtern extrahiert. Für die statistische Auswertung wurden überdies Teile des statistischen Ansatzes von Kuss et al. (Kuss et al., 2023) übernommen.

2.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Es wurden alle randomisiert kontrollierten Studien eingeschlossen, welche über das Körpergewicht und dessen Variabilität (gemessen als $\text{Log}(\text{SD})$) berichteten und diese sowohl zum Zeitpunkt des Beginns der Studie als auch zum Studienende berichteten. Es wurde keine Exklusion einer Studie durchgeführt, wenn diese nicht alle Charakteristika der zweiten Bedingung (klinische Prädiktoren) aufwies. Das Vorhandensein der primären Zielgröße ($\text{Log}(\text{SD})$ des Körpergewichts), als Maß für die erste Bedingung, die Behandlungsheterogenität, war wiederum obligatorisch für den Einschluss. Bei mehreren berichteten Zeiträumen innerhalb einer Studie wurde stets der längste Zeitraum in die Auswertung aufgenommen. Bezüglich der Fallzahl als auch der Endpunkte wurden diejenigen aus den *Intention-to-treat* (ITT)-Auswertungen betrachtet. Es wurden auch die Studienendpunkte von Teilnehmern aufgenommen, welche verfrüht aus der Studie ausgeschieden sind. Zudem wurden auch alle Studien inkludiert, die nach dem *last observation carried forward* (LOCF)-Prinzip arbeiteten, also den letzten gemessenen Beobachtungszeitpunkt für das Körpergewicht weiter fortführten, trotz Exklusion des Probanden vom weiteren Studienverlauf. Hierbei wurde die Fallzahl der Studienteilnehmer zu Beginn der Studie auch für das Studienende angenommen. Außerdem mussten die Studien Angaben zu Zeitraum, Größe der jeweiligen Studienarme und mindestens einen Placeboarm aufweisen.

Bezüglich der verwendeten Sprache wurde keine Eingrenzung vorgenommen und der Zeitraum in welcher die Studien durchgeführt und verfasst wurden, war nicht begrenzt. Ausgeschlossen wurden alle Studien, welche adjustierte Werte für die $\text{Log}(\text{SD})$ enthielten. Dies umfasste unter anderem Modelle wie ANCOVA (*analysis of covariance*) oder lineare Regressionsmodelle, bei welchen die Ergebnisse unter Einschluss weiterer Kovariablen berechnet oder verändert wurden. Bezüglich der Art der Therapie (medikamentös, Aktivitätszunahme, Ernährung etc.) wurde keine Limitierung vorgenommen und alle gleichermaßen als Therapiearm interpretiert. Weiterhin kam es auch zu keinem Ausschluss, wenn zu einer bestehenden (medikamentösen) Diabetesbehandlung ein weiteres Medikament ergänzt und anschließend als Therapiearm gewertet wurde.

2.2.2 Primäre Zielgröße

Als primäre Zielgröße dieser Arbeit wurde die logarithmierte Standardabweichung (Log(SD)) des Körpergewichts nach erfolgter Behandlung in den Therapie- und Placebogruppen verwendet. Da die primäre Zielgröße oftmals in unterschiedlichen Variabilitätsmaßen oder Skalen angegeben war, wurden verschiedene Umrechnungsformeln angewendet, um zu dem gewünschten Ergebnis zu geraten:

- Wenn das Körpergewicht nach Behandlung nur auf der lbs-Skala erfasst wurde, wurde die Formel $m(\text{kg}) = m(\text{lbs}) \times 0,45359237$ genutzt, um auf Kilogramm-Werte für das Körpergewicht zu gelangen.
- Wenn nur der Standardfehler (SE) angegeben war, wurde die Standardabweichung (SD) mittels der Formel $(SE = SD / \sqrt{n})$ berechnet.
- Wenn nur 95%-Konfidenzintervalle existierten, wurde mit Hilfe der Formel $(x \pm 1,96 \times SE)$ die Standardabweichung bestimmt.
- Wenn nur der Median und das obere/untere Quartil und/oder Minimum/Maximum vorlagen, wurde mittels der Methoden von Luo et al. (Luo et al., 2018) oder McGrath et al. (McGrath et al., 2020) der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt.

Unter der Annahme, dass die Körpergewichtswerte in den Studien gleichmäßig und symmetrisch verteilt waren, wurden auch Studien aufgenommen, welche den Mittelwert und/oder das obere/untere Quartil und/oder Minimum/Maximum angegeben hatten und setzten den Mittelwert dem Median gleich. Wenn aus den angegebenen Log(SD)-Werten der Streuungsparameter (SD oder SE) nicht ersichtlich wurde, wurde das Streuungsmaß angenommen, welches plausibler war.

Die Angabe der Veränderung der primären Zielgröße in Prozent oder der Vergleich der primären Zielgröße zwischen zwei Studienarmen und die Angabe derer Differenzen konnte nicht berücksichtigt werden. Es wurden ausschließlich die Variabilitätsmaße umgerechnet, welche die Variabilität innerhalb eines Studienarmes angegeben hatten.

Weiterhin fand, wenn die primäre Zielgröße als Standardabweichung rekonstruiert werden konnte, eine Logarithmierung statt. Diese hat den Vorteil, dass unter Annahme einer Normalverteilung des Körpergewichts auch die Log(SD)s approximativ normalverteilt sind und zusätzlich die Varianz stabilisiert wird (Raudenbush & Bryk, 2016). Des Weiteren resultiert daraus eine simple Formel für die Verzerrungskorrektur und den Standardfehler der geschätzten Log (SD).

In den erfassten Studien wurde die primäre Zielgröße in zwei Formen dargestellt. Zum einen wurde sie als rohe logarithmierte Standardabweichung des Körpergewichts dargestellt, bei welcher rein deskriptiv das Körpergewicht nach Behandlung in den jeweiligen Placebo- und Therapiegruppen angegeben wurde. Zum anderen wurde sie als *Baseline*-korrigierte logarithmierte Standardabweichung des Körpergewichts abgebildet, bei welcher vom Endwert (nach Therapie) eines jeden Probanden der Wert vor Beginn der Therapie (*Baseline*) bereits subtrahiert wurde. Es handelte sich dementsprechend lediglich um die Betrachtung der Differenz der zwei unterschiedlichen Messpunkte (nach Behandlung - vor Behandlung).

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im folgenden Ergebnisteil lediglich von den rohen Log(SD)s berichtet. Mithilfe der Exponentialfunktion fand weiterhin auch eine Entlogarithmierung zur besseren Veranschaulichung der primären Zielgröße statt. Eine genauere Betrachtung und Auswertung der *Baseline*-korrigierten Log(SD)s finden sich im Anhang (Kapitel 8).

2.2.3 Erste Bedingung: Behandlungsheterogenität

Zur Prüfung der ersten Bedingung, die Behandlungsheterogenität, wurde die primäre Zielgröße dieser Arbeit, die logarithmierte Standardabweichung des Körpergewichts nach Behandlung, zwischen der Placebo- und Therapiegruppe verglichen. Eine Differenz (Zielgröße Therapie – Zielgröße Placebo) größer 0 würde hierbei für eine größere Variabilität in der Therapiegruppe und damit für ein unterschiedliches Therapieansprechen und eine Behandlungsheterogenität sprechen.

2.2.4 Zweite Bedingung: Vorliegen von Prädiktoren

Zur Prüfung der zweiten Bedingung, dem Vorliegen von klinischen Prädiktoren für die Behandlungsheterogenität wurden die Medikamentenklasse, das Jahr der Studie und die Dauer der Studie (in Monaten) betrachtet. Weiterhin wurde der HbA1c-Wert (gemessen in %), das mittlere Alter der Studienteilnehmer (in Jahren), der Anteil männlicher Probanden (gemessen in %) und die Dauer der Erkrankung (in Jahren) begutachtet. Ergänzt wurden die Endpunkte um die Beobachtung von rein deskriptiven Werten des Körpergewichts (gemessen in kg). Auch hier wurde das Körpergewicht, wenn diese auf der lbs-Skala angegeben wurden, nach der genannten Formel aus Kapitel 2.2.2 umgerechnet.

War die Dauer der Studie oder die Dauer der Erkrankung in einer anderen Zeiteinheit angegeben, wurde diese in die entsprechende Einheit (Monat oder Jahr) umgerechnet. Ebenso verhielt es sich mit den HbA1c-Werten, welche auf der mmol/mol Skala angegeben wurden und mittels der Formel $\text{HbA1c (\%)} = \text{HbA1c (mmol/mol)} \times 0,0915 + 2,15$ in Prozent-Angaben umgerechnet wurden. All jene Daten wurden im Zusammenhang mit einer möglichen Aussagekraft als klinische Prädiktoren für eine Behandlungsheterogenität beziehungsweise ein unterschiedliches Therapieansprechen untersucht.

2.3 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse der ersten und zweiten Bedingung wurde ein arm-basiertes Modell von Nakagawa et al. (Nakagawa et al., 2015) verwendet. Es wurde ein gewichtetes Meta-Regressionsmodell mit dem verzerrungskorrigierten Ergebnis $(\text{Log(SD)}\text{Körpergewicht} + 1/(2n-1))$, bei welchem n die Stichprobengröße im jeweiligen Studienarm wiedergibt und $1/(2n-1)$ die Verzerrungskorrektur darstellt, genutzt (Kuss et al., 2023; Nakagawa et al., 2015). Bei diesem Modell wurde jeder Therapiearm einer Studie singular betrachtet und gewichtet. Hierfür wurde für jede Behandlungsgruppe (Placebo oder Therapie) eine eigene Zeile im Datensatz erstellt und die Behandlung über eine kategoriale Variable (primäre Analyse: Placebo ja/nein) modelliert. Durch

diesen Ansatz wurde die mehrmalige Betrachtung des Placeboarmes und dessen Pseudoinflation vermieden.

Die erste Bedingung, das Vorhandensein einer Behandlungsheterogenität gemessen mittels der primären Zielgröße (logarithmierte Standardabweichung des Körpergewichts nach Behandlung), wurde in oben genanntem Modell mittels zwei fester Kovariablen und zwei Korrekturtermen berechnet. Zu den festen Kovariablen zählte der Behandlungseffekt (gemessen als Log(Mittelwert) des Körpergewichts) und die Zuordnung in die jeweilige Behandlungsgruppe (Placebo oder Therapie). Als Korrekturterme wurde ein zufälliges Intercept verwendet, um etwaige Korrelationen der einzelnen Arme innerhalb einer Studie auszugleichen und mittels inverser Varianzgewichtung wurden die unterschiedlichen Stichprobengrößen in den Studienarmen adäquat berücksichtigt.

Die zweite Bedingung, der Nachweis klinischer Prädiktoren, wurde analog zu dem statistischen Modell der ersten Bedingung geprüft, lediglich um eine zusätzliche feste Kovariable, den Interaktionsterm zwischen dem klinischen Prädiktor (Alter, Anteil männlicher Probanden, Körpergewicht vor Beginn der Behandlung, Erkrankungsdauer, Dauer der Behandlung, HbA1c-Wert vor Beginn der Behandlung, Studienjahr und Medikamentenklasse) und der jeweiligen Behandlung (Placebo oder Therapie), ergänzt.

Zur Auswertung und Datenverwaltung beziehungsweise -analyse wurde das Programm SAS Studio (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), Version 9.4, verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskription des Studien- und Patientenkollektivs

Aus den vier systematischen Reviews von Palmer (Palmer et al., 2016, 2021) und Tsapas (Tsapas et al., 2020, 2021) konnten insgesamt 1942 Studien extrahiert werden. Hierbei wurden 1519 Studien aufgrund von Duplikationen, vier wegen mangelnder Volltexte und eine angesichts eines fehlenden Placeboarmes entfernt. Die verbliebenen 418 Studien wurden auf das Vorhandensein der Zielparame-ter des Körpergewichts als rohe oder *Baseline*-korrigierte Standardabweichung (oder deren Streuungsmaßkorrelaten) am Ende der Behandlung, Angaben zum Studienzeitraum, Größe der jeweiligen Studienarme und mindesten einen Placeboarm untersucht. Hierbei ergaben sich vier Ausschlussgründe, welche sich auch überschneiden und zu jeweiligen Mehrfachnennungen in der Exklusion führten: So besaßen 193 Studien keine Angaben zum Log(SD) des Körpergewichts nach Behandlung, 89 Studien enthielten ausschließlich Informationen über das adjustierte Ergebnis Log(SD) des Körpergewichts nach der Behandlung, zwölf Studien machten keine Angaben zum Durchschnittsgewicht und vier Studien keine Angaben zur Stichprobengröße. So ergaben sich insgesamt 120 Studien, die weitergehend ausgewertet wurden und auf das Vorhandensein einer möglichen Behandlungsheterogenität und möglicher klinischer Prädiktoren zur Erklärung eben jener untersucht wurden. Zur besseren Visualisierung wurde dies auch noch einmal in Abbildung 2 dargestellt.

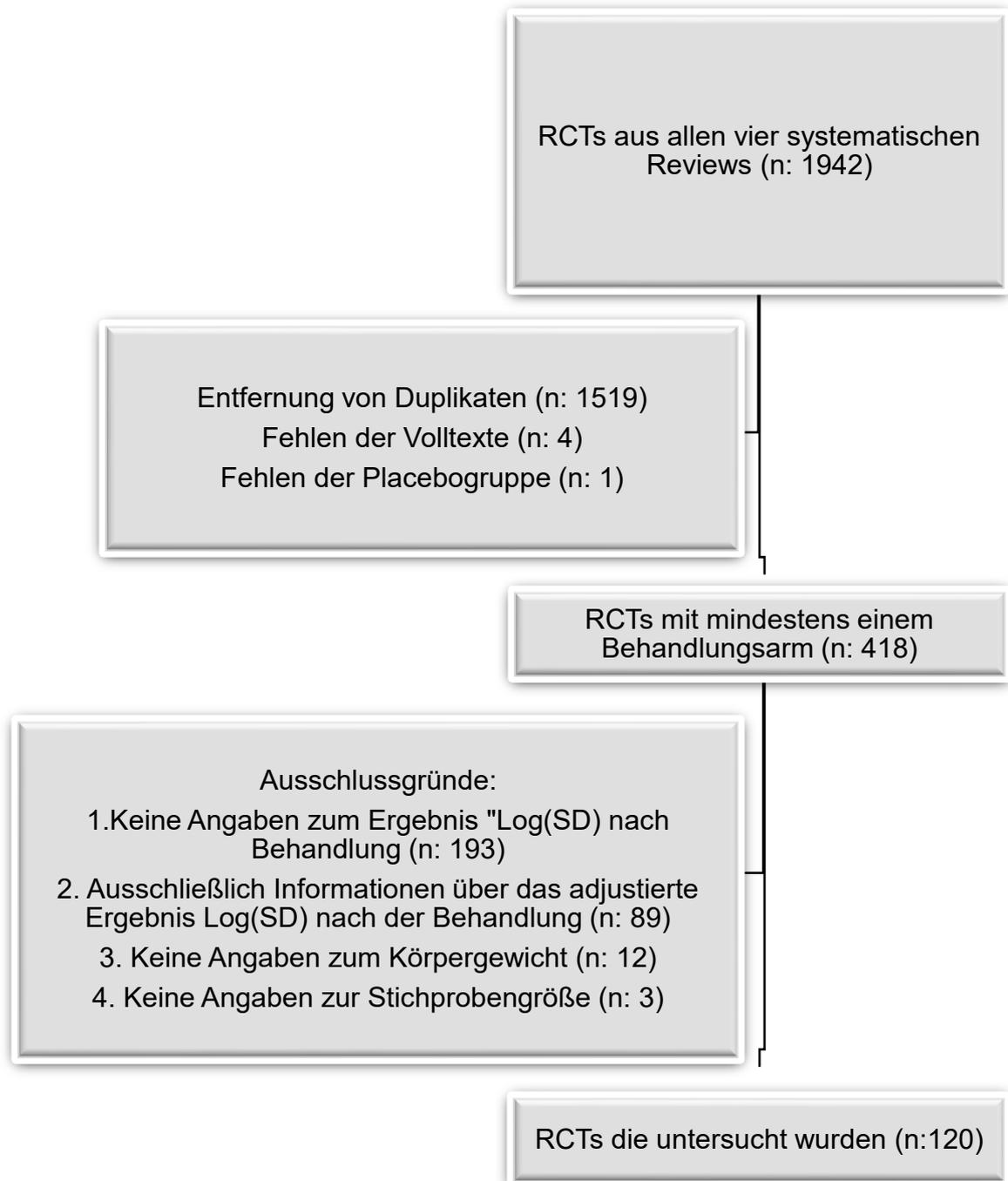


Abb. 2: Systematische Darstellung der Exklusionsgründe der Studien

RCT: randomisiert kontrollierte Studie, Ausschlussgründe mitunter mehrfach,

n: Stichprobengröße

Die 120 ausgewählten Studien wurden hinsichtlich der zu untersuchenden logarithmierten Standardabweichung (Log (SD)) des Körpergewichts nach der Behandlung in rohe (direkte Angabe des Körpergewichts nach Behandlung) oder *Baseline*-korrigierte (Differenz des Körpergewichts vor und nach Behandlung)

unterteilt. Es wurden 73 Studien mit rohen Log (SD) des Körpergewichts und 47 Studien mit *Baseline*-korrigierten Log (SD) des Körpergewichts identifiziert. Dies ergab eine Gesamtzahl von 102 Therapiearmen / 17963 Teilnehmern und 75 Placeboarme / 14356 Teilnehmer in den Studien mit den rohen Log (SD) des Körpergewichts und 69 Therapiearme / 3751 Teilnehmer und 47 Placeboarme / 7603 Teilnehmer in den Studien mit den *Baseline*-korrigierten Log (SD) des Körpergewichts. In Summe resultierte daraus eine Teilnehmerzahl von 43663. In Abbildung 3 wird dies noch einmal graphisch dargestellt.

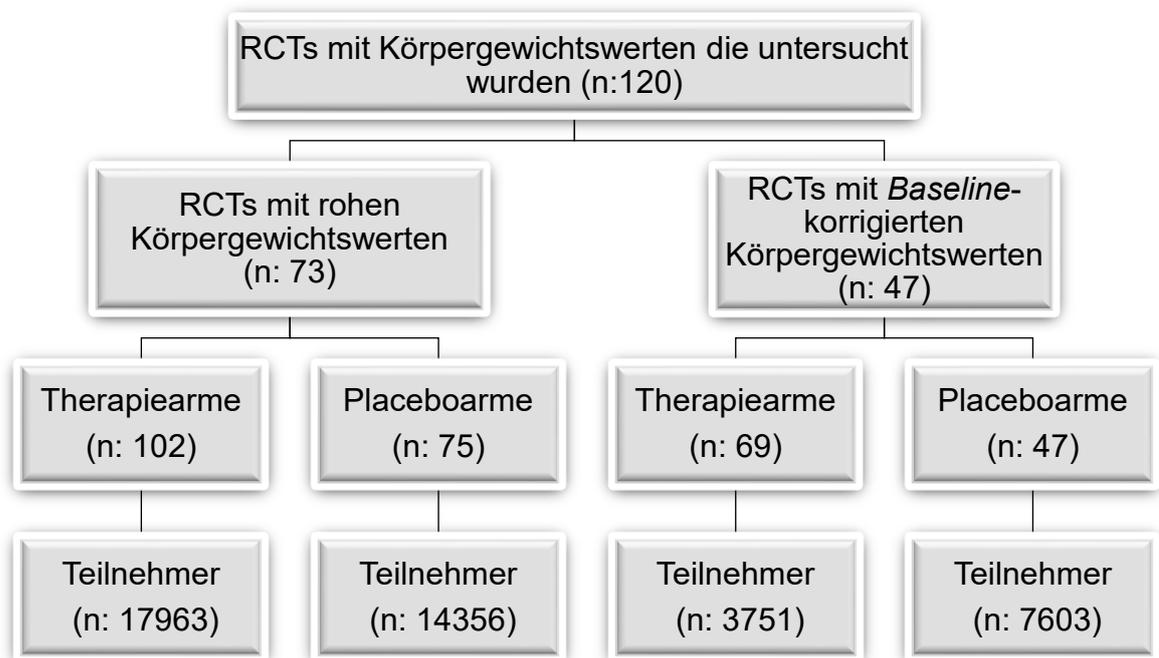


Abb. 3: Deskription der eingeschlossenen Studienkollektive

RCT: randomisiert kontrollierte Studie, n: Stichprobengröße

Im weiteren Verlauf wird aus Gründen der Übersichtlichkeit nur noch von den Studien, welche die rohen Log (SD) des Körpergewichts enthielten, berichtet. Weitere Angaben zu den Studien mit *Baseline*-korrigierten Log (SD) des Körpergewichts und deren Ergebnisse finden sich im Anhang (Kapitel 8).

Tabelle 5: Charakteristika der Studienpopulationen

Parameter	N	Median	Minimum	Q1	Q3	Maximum
Vor Behandlung						
Mittleres Alter (Jahre)	71	57,20	44,00	54,30	59,80	74,40
	98	56,10	47,61	53,80	59,00	74,00
Anteil männlich (%)	68	54,45	21,21	48,73	63,10	100,00
	93	55,00	19,00	48,30	63,00	100,00
Körpergewicht (kg)	75	86,80	60,80	76,00	91,10	117,80
	102	86,55	60,70	78,40	93,00	119,30
Erkrankungsdauer (Jahre)	54	7,94	0,45	6,00	10,00	18,00
	70	7,85	0,48	4,60	9,40	16,30
HbA1c (%)	75	8,10	6,12	7,60	8,50	11,80
	102	8,10	6,13	7,64	8,50	11,70
Studienjahr (Jahre)	75	2013	1988	2007	2015	2020
	102	2013	1988	2007	2015	2020
Dauer der Studienbehandlung (Monate)	75	24	24	24	52	260
	102	24	24	24	52	260
Anzahl behandelter Patienten	75	54	7	25	108	7998
	102	67	9	25	130	8078
Nach Behandlung						
Mittelwert Körpergewicht (kg)	75	85,20	60,00	75,10	9,00	117,80
	102	86,20	59,90	77,00	93	119,30
Logarithmierter Mittelwert des Körpergewichts (kg)	75	4,45	4,09	4,32	4,51	4,77
	102	4,46	4,09	4,34	4,53	4,78
Standardabweichung des Körpergewichts (kg)	75	16,28	4,33	11,61	19,22	38,01
	102	16,87	3,62	12,07	19,46	39,39
Logarithmierte Standardabweichung des Körpergewichts	75	2,79	1,47	2,45	2,96	3,64
	102	2,83	1,29	2,49	2,97	3,67

Die einzelnen Parameter wurden in zwei Zeilen unterteilt, die obere Zeile (blau) stellt die Placebogruppe, die untere die Therapiegruppe dar, kg: Kilogramm, %: Prozent

Die Tabelle 5 zeigt die deskriptiven Daten der klinischen Prädiktoren und Patientencharakteristika aus den Studien. Das Alter betrug im Median 57,2 Jahre [Q1 54,3; Q3 59,8] in den Placebogruppen und 56,1 Jahre [Q1 53,8; Q3 59,8] in den Therapiegruppen. Der Anteil männlicher Patienten war in beiden Gruppen größer als der weibliche Anteil (im Median 54,5 Prozent in den Placebogruppen und 55,0 Prozent in den Therapiegruppen). Die Patienten waren im Schnitt knapp acht Jahre an T2DM erkrankt (im Median 7,9 Jahre in den Placebogruppen und 7,8 Jahre in den Therapiegruppen). Weiterhin wiesen die Patienten einen HbA1c-Wert von knapp über acht Prozent auf (im Median sowohl 8,1 Prozent in den Placebogruppen als auch in den Therapiegruppen) und wogen knapp 87 Kilogramm (im Median 86,8 Kilogramm in den Placebogruppen und 86,6 in den Therapiegruppen). Die Verteilung der Werte zwischen Placebogruppen und Therapiegruppen lagen folglich sehr nah aneinander und wiesen auf die erfolgreiche Randomisierung der Kollektive vor Studienbeginn hin. Die durchschnittliche Studien- beziehungsweise Therapiedauer betrug im Median 24 Monate in beiden Gruppen.

Das Körpergewicht nach der Behandlung betrug in den Placebogruppen im Median 85,2 Kilogramm und in den Therapiegruppen 86,2 Kilogramm. Dies zeigte eine stärkere Gewichtsreduktion in den Placebogruppen im Vergleich zu den Therapiegruppen [-1,6 kg / -0,35 kg].

Der Median der logarithmierten Standardabweichung des Körpergewichts belief sich auf 2,79 in den Placebogruppen verglichen mit 2,83 in den Therapiegruppen. Dies wies auf eine größere Behandlungsheterogenität in der Therapiegruppe hin und war ein erster Hinweis für das Vorliegen eines präzisionsmedizinischen Ansatzes. Bei Betrachtung der vollständigen Verteilung der deskriptiven Werte der Log (SD) des Körpergewichts zwischen Placebo und Therapie zeigte sich ein relativ homogenes Verteilungsmuster in den Placebogruppen [Median 2,79 Min: 1,47 Max: 3,64 Q1: 2,45 Q3: 2,96] und in den Therapiegruppen [Median 2,83 Min: 1,29 Max: 3,67 Q1: 2,49 Q3: 2,97]. Zur besseren graphischen Darstellung hierzu Abbildung 4.

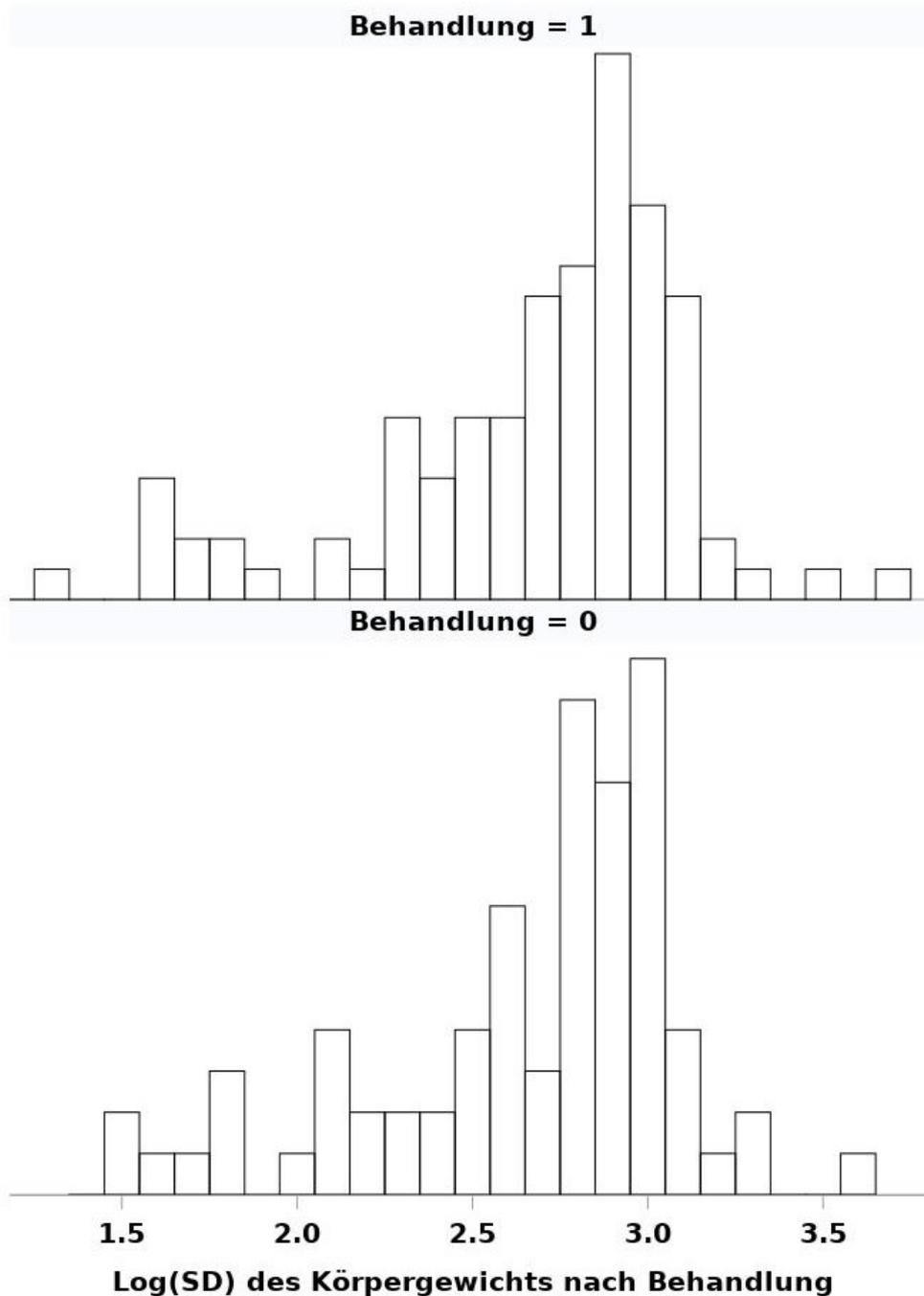


Abb. 4: Histogramm für die logarithmierte Standardabweichung des Körpergewichts nach Behandlung aufgeteilt in Therapie und Placebo

Behandlung 0: Placebogruppe, Behandlung 1: Therapiegruppe, Log (SD): logarithmierte Standardabweichung, keine Adjustierung für das mittlere Körpergewicht, die Stichprobengröße oder die Korrelation innerhalb der Studien

Die am häufigsten eingesetzten Medikamentenklassen in den Therapiegruppen waren Thiazolidindione mit 21 Applikationen (20,6%), SGLT2-Inhibitoren mit 19 (18,6%) und mit je 18 (17,7%) und 17 (16,7%) die DPP4-Inhibitoren und GLP1-

Rezeptorantagonisten. Auffällig war hierbei, dass Metformin, welches die Erstlinienmedikation in der Behandlung des T2DM darstellt, nur zehnmal (9,8%) eingesetzt wurde. Weitere Medikamentenklassen und deren Häufigkeit finden sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Häufigkeit der Medikamentenklassen in den Therapiearmen

Medikamentenklasse	Anzahl (n: 102)	Prozent
Alpha-Glucosidasehemmer	9	8,8
DPP4-Inhibitor ¹	17	16,7
GLP-1-Rezeptorantagonist ²	18	17,7
Metformin	10	9,8
SGLT2-Inhibitor ³	19	18,6
Sulfonylharnstoffe	2	1,9
Thiazolidindione	21	20,6
Kombinationstherapie	3	2,9
Andere	3	2,9

¹DPP4: Dipeptidylpeptidase IV, ²GLP-1: *Glucagon-like Peptid 1*, ³SGLT2: *Sodium glucose linked transporter 2*

3.2 Erste Bedingung: Behandlungsheterogenität

Für die erste Bedingung, den Nachweis einer Behandlungsheterogenität, wurde die primäre Zielgröße, die logarithmierte Standardabweichung des Körpergewichts nach Behandlung und deren Differenz zwischen Placebogruppen und Therapiegruppen, betrachtet. Die deskriptive Verteilung der Log (SD) Werte wurde bereits in Abbildung 5 dargestellt und in Kapitel 3.1 ausführlicher erläutert. Zur kurzen Rekapitulation ließ sich hier eine größere Behandlungsheterogenität in den Therapiegruppen mit einer logarithmierten Standardabweichung im Median von 2,83 gegenüber den Placebogruppen mit 2,79 nachweisen [Differenz Placebo-korrigiert 0,04]. Unter Hinzunahme des primären statistischen Modells mit der Gewichtung der Effektstärken des Behandlungseffekts (über Log(Mittelwert)), der Korrelationen der Arme innerhalb der Studie und der unterschiedlichen Stichprobengrößen in den Studienarmen, ergab sich eine Placebo-korrigierte logarithmierte Standardabweichung des

Körpergewichts nach Behandlung von -0,02 [95% KI:0,06; 0,02] (siehe Abbildung 5).

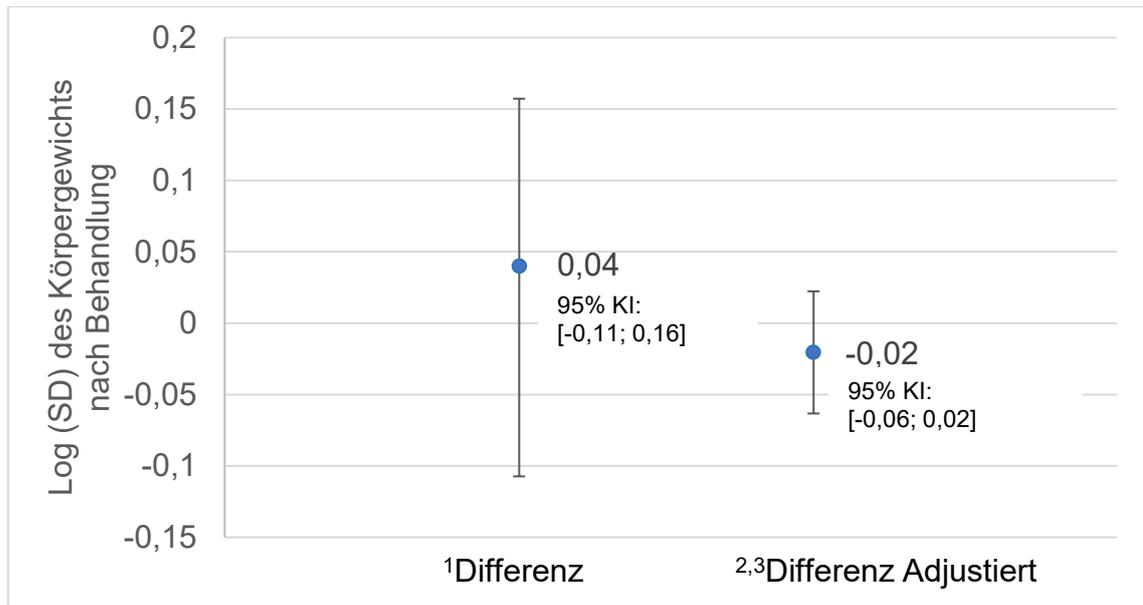


Abb. 5: Übersicht der primären Zielgröße deskriptiv versus adjustiert

¹Median der logarithmierten Standardabweichung Placebo-korrigiert nach Therapie

²Mittelwert der logarithmierten Standardabweichung Placebo-korrigiert nach Therapie

³Adjustiert: zusätzliche Berücksichtigung der Korrelation der Studien, der Behandlungstärke und der Stichprobengröße

Es bestand also nach Adjustierung eine größere Behandlungsheterogenität in der Placebogruppe gegenüber der Therapiegruppe. Dies war genau konträr zu den nicht adjustierten Werten, bei denen noch eine größere Behandlungsheterogenität in der Therapiegruppe nachgewiesen wurde [0,04 zu -0,02] (siehe Abbildung 5). Um diese Werte besser zu veranschaulichen, wurde eine Exponentialfunktion angewendet, welche die Ergebnisse entlogarithmierte. Der Median der logarithmierten Standardabweichung des Körpergewichts nach Behandlung betrug 2,79 in der Placebogruppe $\exp(2,79) = 16,28$ SD-Einheiten. Unter Ergänzung der Placebo-korrigierten Ergebnisse ergab sich im Median eine Standardabweichung nach Behandlung in der Therapiegruppe von $\exp(2,79 - 0,02) = 15,95$ SD. Diese Veränderungen waren marginal [-0,33] und zeigten vor allem noch einmal deutlich, dass keine größere Behandlungsheterogenität in den Therapiegruppen vorlag und damit auch kein vordergründiger Hinweis auf die Möglichkeit eines

präzisionsmedizinischen Ansatzes in der Therapie des T2DM unter Hinzunahme des statistischen Modells und dessen Adjustierung.

3.3 Zweite Bedingung: Klinische Prädiktoren

Als zweite Bedingung wurden die klinischen Prädiktoren (Alter, Anteil männlicher Probanden, Körpergewicht vor Beginn der Behandlung, Erkrankungsdauer, Dauer der Behandlung, HbA1c-Wert vor Beginn der Behandlung, Studienjahr und Medikamentenklasse) betrachtet und deren Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Behandlungsheterogenität untersucht. Die im Folgenden dargestellten Streudiagramme sollen hierbei die Interaktion zwischen dem klinischen Prädiktor und der jeweiligen Behandlungsgruppe (Placebo oder Therapie) aufzeigen. Wenn es eine Interaktion geben sollte, müsste die Steigung der zwei Regressionsgeraden für die beiden Gruppen (Placebo oder Therapie) unterschiedlich verlaufen. Die Streudiagramme wurden in diesem Fall für die Gewichtung der unterschiedlichen Stichprobengröße, nicht aber für die Behandlungstärke und die Korrelationen innerhalb der Studien angepasst. Die adjustierten Ergebnisse, welche analog auf Basis des primären statistischen Modells (siehe Kapitel 3.2) erhoben wurden und zusätzlich um den Term der Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und jeweiligem klinischen Prädiktor ergänzt wurden, finden sich in Tabelle 7.

3.3.1 Alter

In der Betrachtung des Alters der Patienten und deren Interaktion mit der Behandlung ergaben sich keine relevanten Unterschiede mit einer adjustierten Placebo-korrigierten Steigungsdifferenz von $-0,006$ [95%-KI: $-0,009$; $0,003$].

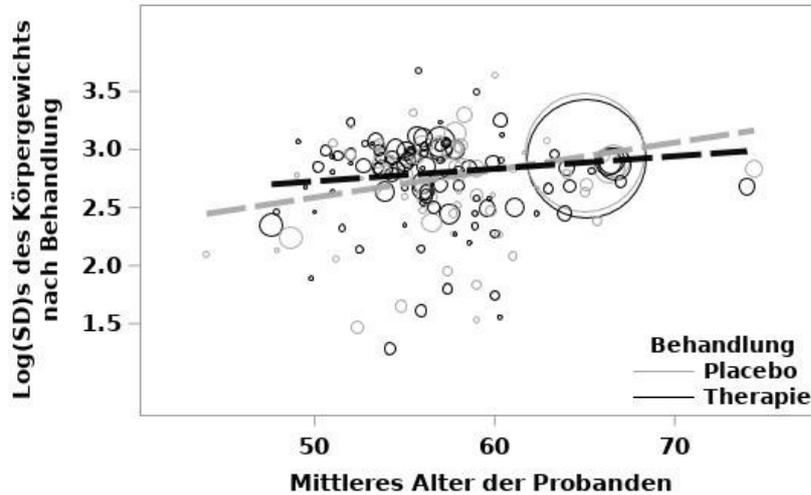


Abb. 6: Streudiagramm der Log(SD)s des Körpergewichts nach Behandlung gegen das Alter als Prädiktor in den jeweiligen Behandlungsarmen

3.3.2 Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechts der jeweiligen Probanden und deren Interaktion mit den Behandlungsgruppen ergab ebenfalls keine maßgebliche Differenz. Die adjustierte Placebo-korrigierte Steigungsdifferenz betrug $-0,001$ [95% KI: $-0,003$; $0,0007$].

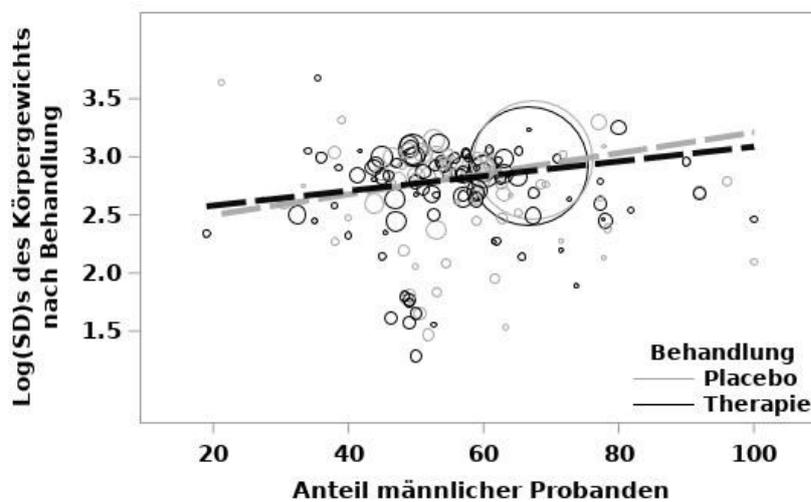


Abb. 7: Streudiagramm der Log(SD)s des Körpergewichts nach Behandlung gegen das Geschlecht als Prädiktor in den jeweiligen Behandlungsarmen

3.3.3 Körpergewicht

Das Körpergewicht als ausschlaggebender klinischer Prädiktor für das Vorliegen einer Behandlungsheterogenität ergab keine wesentlichen Abweichungen. Daraus resultierte eine adjustierte Placebo-korrigierte Steigungsdifferenz von -0,002 [95% KI:-0,004; 0,001].

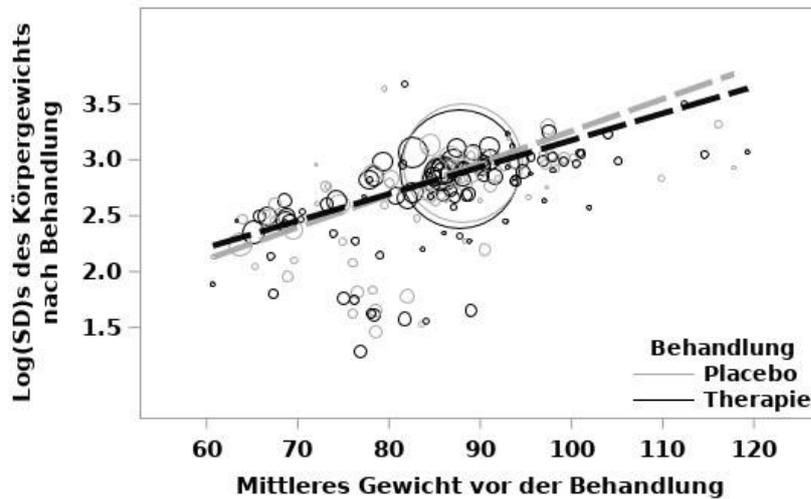


Abb. 8: Streudiagramm der Log(SD)s des Körpergewichts nach Behandlung gegen das Körpergewicht als Prädiktor in den jeweiligen Behandlungsarmen

3.3.4 Erkrankungsdauer

Die Relevanz der Erkrankungsdauer als Einflussfaktor für die Unterschiede in den Behandlungen erwies sich ebenfalls als sehr gering. Die adjustierte Placebo-korrigierte Steigungsdifferenz betrug -0,002 [95%-KI:-0,004; 0,001].

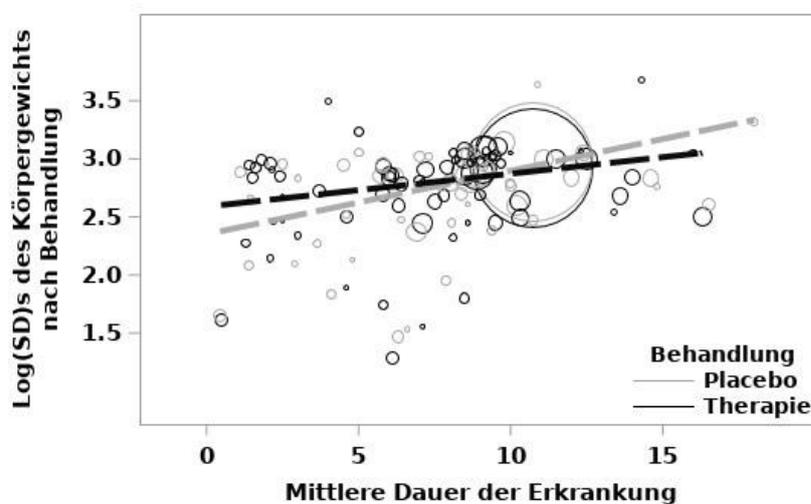


Abb. 9: Streudiagramm der Log(SD)s des Körpergewichts nach Behandlung gegen die Erkrankungsdauer als Prädiktor in den jeweiligen Behandlungsarmen

3.3.5 Behandlungszeitraum

Die Interaktion zwischen Behandlungszeitraum und einer möglichen Erklärung für die Behandlungsheterogenität war ebenso unwesentlich. Die adjustierte Placebo-korrigierte Steigungsdifferenz betrug $-0,002$ [95%-KI: $-0,004$; $0,001$].

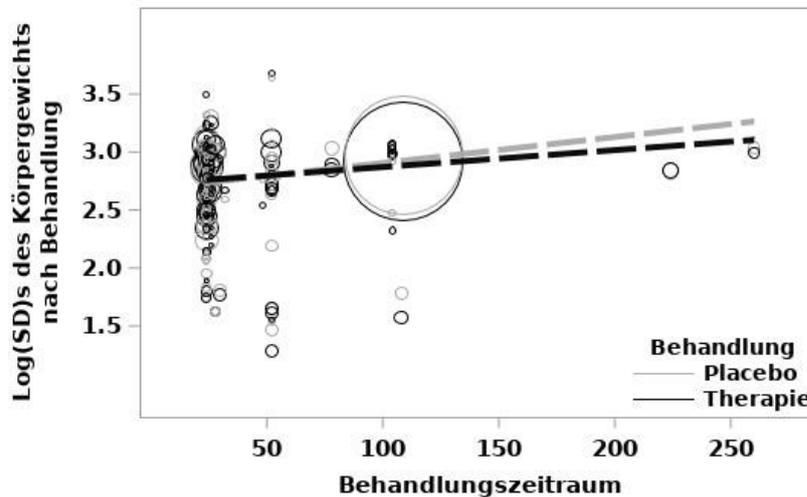


Abb. 10: Streudiagramm der Log(SD)s des Körpergewichts nach Behandlung gegen den Behandlungszeitraum in Monaten als Prädiktor in den jeweiligen Behandlungsarmen

3.3.6 HbA1c-Wert

In der Betrachtung des HbA1c-Wertes der Patienten und deren Interaktion mit der Behandlung resultierten auch keine ausschlaggebenden Unterschiede mit einer adjustierten Placebo-korrigierten Steigungsdifferenz von $0,003$ [95%-KI: $-0,032$; $0,041$].

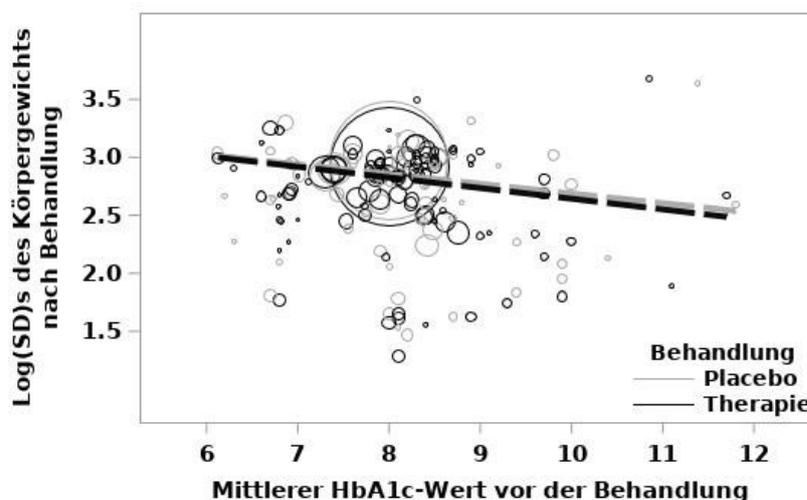


Abb. 11: Streudiagramm der Log(SD)s des Körpergewichts nach Behandlung gegen den HbA1c-Wert als Prädiktor in den jeweiligen Behandlungsarmen

3.3.7 Studienjahr

Das Studienjahr als ausschlaggebender klinischer Prädiktor für das Vorliegen einer Behandlungsheterogenität ergab keine zentralen Unterschiede. Die adjustierte Placebo-korrigierten Steigungsdifferenz betrug $-0,0004$ [95%-KI: $-0,001$; $0,00002$].

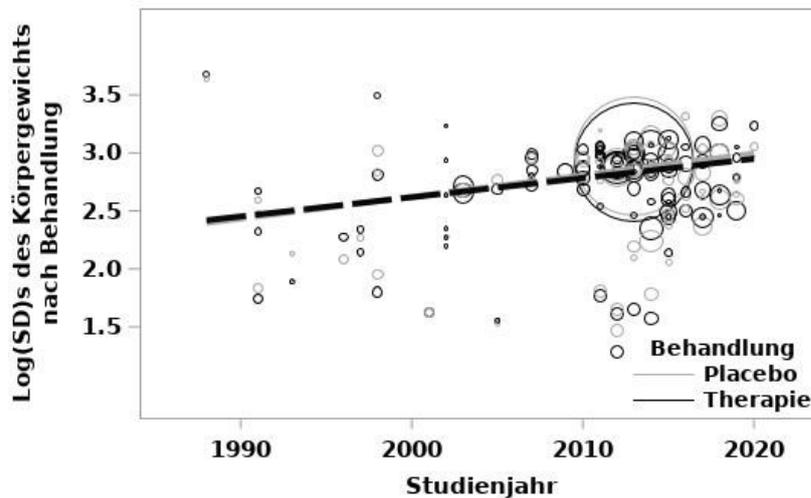


Abb. 12: Streudiagramm der Log(SD)s des Körpergewichts nach Behandlung gegen das Studienjahr als Prädiktor in den jeweiligen Behandlungsarmen

3.3.8 Medikamentenklasse

Auch der Einfluss der Medikamentenklasse, als einziger kategorialer Prädiktor für die Erklärung einer Behandlungsheterogenität, zeigte keine substanziellen Unterschiede. So wiesen häufig eingesetzte Medikamente wie die GLP-1-Rezeptoragonisten einen adjustierten Placebo-korrigierten Wert von 0 [95% KI: $-0,05$; $0,04$], SGLT2-Inhibitoren von $0,02$ [95% KI: $-0,04$; $0,08$] oder Metformin von $0,01$ [95%-KI: $-0,07$; $0,09$] auf und damit kein signifikantes Potential für einen präzisionsmedizinischen Therapieansatz (siehe Abbildung 13).

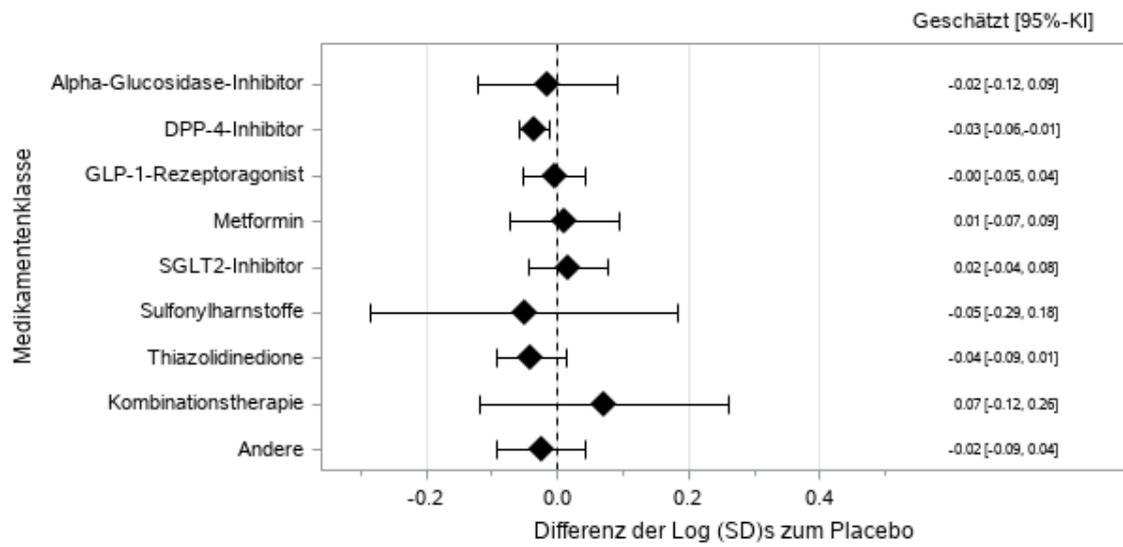


Abb. 13: Forest-Plot zum Einfluss der jeweiligen Medikamentenklassen und deren Effekt auf die Placebo-korrigierten Log(SD)s des Körpergewichts

(Vargas et al., 2024)

Tabelle 7: Übersicht der Interaktion zwischen dem klinischen Prädiktor und der jeweiligen Behandlungsgruppe

Prädiktor	N	Steigung der adjustierten Regressionsgerade [95% KI]		Steigungsdifferenz [95% KI]
Mittleres Alter (in Jahren) vor der Behandlung	169	Placebo	0,006 [-0,005; 0,017]	-0,006 [-0,009; 0,003]
		Therapie	0,0002 [-0,011; 0,011]	
Anteil männlicher Probanden (in %) vor der Behandlung	161	Placebo	0,00003 [-0,003; 0,003]	-0,001 [-0,003; 0,0007]
		Therapie	-0,001 [-0,004; 0,002]	
Mittleres Körpergewicht (in Kilogramm) vor der Behandlung	177	Placebo	0,002 [-0,012; 0,015]	-0,002 [-0,004; 0,001]
		Therapie	0,0002 [-0,013; 0,014]	
Mittlere Erkrankungsdauer (in Jahren) vor der Behandlung	124	Placebo	0,004 [0,018; 0,06]	-0,009 [-0,02; -0,002]
		Therapie	0,03 [0,01; 0,051]	
Mittlerer HbA1c-Wert vor der Behandlung	177	Placebo	-0,003 [-0,08; 0,074]	0,003 [-0,032; 0,041]
		Therapie	-0,0001 [-0,076; 0,081]	
Dauer der Behandlung (in Monaten)	177	Placebo	0,012 [0,0002; 0,023]	0,001 [-0,004; 0,006]
		Therapie	0,012 [0,001; 0,024]	
Studienjahr	177	Placebo	-0,0005 [-0,003; 0,017]	-0,0004 [-0,001; 0,00002]
		Therapie	-0,001 [-0,003; 0,001]	

N: Anzahl aller Studienarme, 95% KI: 95%-Konfidenzintervall, Werte wurden adjustiert

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und Vergleich

Die Ergebnisse und deren Interpretationen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Für die erste Bedingung, den Nachweis einer Behandlungsheterogenität, ergab sich im Mittelwert eine adjustierte Placebo-korrigierte logarithmierte Standardabweichung des Körpergewichts nach Behandlung von $-0,02$ [95% KI: $-0,06$; $0,02$] und daraus resultierend kein Anlass für einen präzisionsmedizinischen Ansatz in der Therapie des T2DM.
- Für die zweite Bedingung, den Nachweis klinischer Prädiktoren zur Erklärung eben jener Behandlungsheterogenität, ließen sich sowohl bei den kontinuierlichen als auch bei dem einzigen kategorialen Prädiktor (Medikamentenklasse) der untersucht wurde, keine finden.

Den Ansatz, die Behandlungsheterogenität oder den Nachweis von klinischen Prädiktoren, anhand der Variabilität zwischen Behandlungs- und Placebogruppen zu detektieren, ist in der Therapie des T2DM kürzlich erstmalig untersucht worden. Die erste Arbeit hierzu wurde von den Kollegen (Kuss et al., 2023) angefertigt und untersuchte den Parameter HbA1c auf eine mögliche Behandlungsheterogenität. Die Studie konnte gleichermaßen nur geringfügige Unterschiede in der Variabilität zwischen Placebo- und Therapiegruppe aufzeigen. Ebenso konnte kein Hinweis auf das Vorhandensein eines eindeutigen klinischen Prädiktors festgestellt werden und stellte somit nur ein begrenztes Potential für die Präzisionsmedizin in der Therapie des T2DM dar. Dieser Ansatz im Allgemeinen war jedoch nicht neu, sondern stammte aus der Psychiatrie und wurde hier erstmals zur Untersuchung der Wirksamkeit antipsychotischer Medikamente in der Präzisionsmedizin eingesetzt (Plöderl & Hengartner, 2019; Winkelbeiner et al., 2019).

Nichtsdestotrotz gab es auch beim T2DM Studien, welche klinische Schätzer untersucht haben und den Einfluss eben jener auf eine mögliche

Behandlungsheterogenität aufgezeigt haben. Anzumerken ist hierbei aber, dass diese Publikationen nicht den Nachweis individueller Therapieansätze aufzeigten, sondern lediglich die Anwesenheit von Subgruppen, welche unterschiedlich auf die Interventionen ansprachen. Weiterhin wurde hier nicht der Ansatz verfolgt, diese Behandlungsheterogenität anhand von Variabilitätsmarkern zu detektieren. So machten Studien deutlich, dass es Untergruppen von Patienten mit T2DM gibt, die unterschiedlich auf Gewichtsmanagement und medikamentöse Intensivierungsmaßnahmen ansprachen. Bei Patienten, die zuvor nicht versucht hatten, Körpergewicht zu verlieren, führte das Gewichtsmanagement zu einer besseren Kontrolle des Blutzuckerspiegels, während bei Patienten, die zuvor versucht hatten, Körpergewicht zu verlieren und einen niedrigeren Cholesterinwert hatten, die Intensivierung der Medikation besser war (Kobe et al., 2021). Weitere Publikationen zeigten den Einfluss einer etablierten kardiovaskulären Erkrankung auf die Wirkung von GLP1-Rezeptoragonisten oder SGLT2-Inhibitoren (D'Andrea et al., 2020).

Die TriMaster-Studie, welche erstmals ein doppelblindes Cross-over-Design verwendete und damit die Nachteile der Betrachtung randomisiert kontrollierter Studien reduzierte (Betrachtung nur allgemeiner Behandlungseffekte – nicht individueller), legte dar, dass klinische Eigenschaften wie BMI oder die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) für Therapieanpassungen geeignet sein könnten. So senkte Pioglitazon den HbA1c stärker als Sitagliptin [-1,5 mmol/mol] in den Gruppen mit einem BMI von $> 30 \text{ kg/m}^2$ und in den Gruppen mit einem BMI ≤ 30 war dagegen Sitagliptin effektiver [-1,4 mmol/mol] (Schumacher, 2021). Dies legt nahe, dass bei Vorhandensein von Subgruppen, nicht ein personalisierter, sondern aktuell ein stratifizierter Therapieansatz, angepasst an die jeweilig vorliegende Subgruppe, beim T2DM verfolgt werden könnte.

4.2 Limitationen und Stärken der Studie

Limitationen dieser Arbeit waren, aus Ermangelung anderer Studiendesigns, die ausschließliche Betrachtung von randomisiert kontrollierten Studien. Diese

besitzen den Nachteil, dass ausschließlich allgemeine Behandlungseffekte und deren Behandlungsheterogenität dargestellt werden können, nicht aber die individuelle Behandlungsheterogenität (Y. A. Khan et al., 2021). Der individuelle Behandlungseffekt kann hierbei nur in wiederholten Cross-over-Studien oder N-of-1-Studien, bei welchem jeder Patient einzeln betrachtet wird und in zufälliger Allokation jeweils die Therapie- und Kontrollintervention erhält, kenntlich gemacht werden (Guyatt et al., 1986). Dabei ist darauf zu achten, dass mindestens eine der Behandlungen mindestens zweimal gegeben wird.

Im Übrigen wurden keine Anstrengungen unternommen, fehlende Daten oder Anhänge bei den Autoren zu erfragen. Außerdem handelte es sich bei der durchgeführten Analyse um eine vorselektierte Auswahl von Studien durch die vier systematischen Reviews. Es wurde dementsprechend keine eigene Studienselektion getätigt, noch war eine Bewertung des *Risk-of-Bias* möglich. Des Weiteren wurden lediglich acht klinische Prädiktoren untersucht und damit ist nicht auszuschließen, dass es weitere Parameter gibt, welche eine Behandlungsheterogenität erklären könnten.

Zuletzt lässt sich sagen, dass es sich bei der Betrachtung und Bewertung der ersten und zweiten Bedingung lediglich um indirekte Evidenz handelte. Das Vorhandensein identischer Varianzen beziehungsweise Standardabweichungen kann nicht gleichbedeutend mit dem Fehlen einer möglichen Behandlungsheterogenität interpretiert werden. Die Autoren um Cortés (Cortés et al., 2018) beschrieben hierbei ein hypothetisches Szenario, in welchem trotz gleicher Varianzen sowohl in der Behandlungs- als auch der Placebogruppe, trotzdem eine Behandlungsheterogenität vorliegen könnte. Diese würde es geben, wenn Subgruppen der Studien genau identisch divergierende Effekte unter Therapie und Placebo aufweisen würden oder eine kleine Fraktion von *Super-respondern* und eine große Fraktion mit gleichen Effektstärken vorliegen würden. Diese Szenarien seien jedoch höchst unwahrscheinlich und zusätzlich müsste es auch bei dem *Super-responder*-Szenario zu einer fehlenden Normalverteilung der Effektstärken kommen (Plöderl & Hengartner, 2019).

Als Vorteile dieser Arbeit wird die ausschließliche Inklusion von nicht adjustierten oder modulierten Körpergewichtswerten gesehen. Aufgenommen wurden nur Körpergewichtswerte, die die untersuchten Zielgrößen rein deskriptiv ohne Einfluss oder Manipulation weiterer zu beachtender Kovariablen oder Faktoren darstellten. Ferner wurde, wie von Winkelbeiner (Winkelbeiner et al., 2019) vorgeschlagen, nicht nur eine mögliche Behandlungsheterogenität untersucht, sondern zusätzlich um die Möglichkeit von Patientencharakteristika zur klinischen Integration ergänzt. Die Auswahl der Studien und deren Ausschluss erfolgte zudem simultan und in Absprache zwischen zwei Reviewern.

Nicht zuletzt ist noch als weitere Stärke dieser Arbeit die Verwendung eines arm-basierten statistischen Modells hervorzuheben, welches von Nakagawa et al. (Nakagawa et al., 2015) vorgeschlagen wurde. Die bisherigen Arbeiten zur Präzisionsmedizin wurden mittels verhältnis-basierten Modellen berechnet. Hierbei wurde bei Studien, welche eine Vielzahl von Therapiearmen aufwiesen, der Placebo-Arm mehrfach gegenübergestellt (Pseudoinflation des Placebo-Arms). Vorteil des arm-basierten Ansatzes wiederum war unter anderem eine singuläre Betrachtung und Gewichtung jedes einzelnen Therapiearmes.

4.3 Ausblick und Bedeutung

Die Zukunft der Präzisionsmedizin hält viele Möglichkeiten und Optionen offen. Sicher lässt sich sagen, dass an die bahnbrechenden Ergebnisse in der Therapie des neonatalen Diabetes nicht analog bei der Therapie des T2DM angeknüpft werden kann. Hierfür ist die Pathologie zu multifaktoriell und lässt sich nicht anhand einzelner Genmutationen determinieren.

Wichtige Schritte sind bereits in der Analyse von Untergruppen mittels Unterteilung anhand von klinischen Parametern erfolgt. Weiterhin hat auch die Ausarbeitung von genetischen Mutationen und Veränderungen der Loci stattgefunden, welche in Assoziation mit erhöhten Risiken an der Erkrankung oder mit Veränderungen der Wirksamkeit von Antidiabetika in Verbindung stehen (Ahlqvist et al., 2018; Mahajan, Taliun, et al., 2018). An diese Erkenntnisse gilt es anzuknüpfen und vor allem eine Integration in den klinischen Alltag zu

ermöglichen. Die klinische Entscheidungsfindung ist zumeist nämlich dichotom – entweder erhält der Patient die Therapie, oder er erhält sie nicht. Die Herausforderung wird sein, diese Vielzahl an Mutationen und klinischen Subgruppen in Verbindung zu bringen und eine zuverlässige Entscheidungsfindung zuzulassen (Merino & Florez, 2018). Auch wenn es heutzutage schon robuste Parameter gibt, so sind diese noch nicht ausschlaggebend genug, um anhand dieser allein eine mögliche Therapieentscheidung zu treffen (Florez & Pearson, 2022).

Bei diesem Prozess könnten in Zukunft klinische Unterstützungssysteme integriert werden, welche die klinischen Daten erheben und anhand derer ein Risikoprofil und die Unterteilung in Subgruppen erfolgen könnte (Prasad & Groop, 2019). Ferner besteht die Möglichkeit, präventive Genotypisierungen durchzuführen, betragen die Kosten heutzutage nicht einmal mehr 30 USD pro Test (Kalina, 2014). So könnte zum einen die Anzahl der möglichen entdeckten Genmutationen erweitert werden und zum anderen mittels Integration in eine große Datenbank ebenfalls einen Effekt auf *data-driven machine learning* erzielt werden, bei welcher mittels künstlicher Intelligenz aus Datensätzen Informationen und Muster bestimmt werden (Kalina, 2014).

Auch wenn in dieser Arbeit keine Anzeichen für klinische Prädiktoren gefunden wurden, lässt sich nicht ausschließen, dass in Zukunft doch noch Marker detektiert werden könnten, welche eine Erklärung für ein heterogenes Therapieansprechen geben könnten. Besonders zu den Fortschritten in der Genomik könnten die weiteren Arten der „Omiks“, zum Beispiel Epigenomik, Proteomik, Metabolomik, Lipidomik, Transkriptomik, Immunomik, untersucht werden (Venkatachalapathy et al., 2021). Vor allem besitzen eben jene Marker den Vorteil, dass diese eine Konstanz aufweisen und im Gegensatz zu klinischen Patientencharakteristika keine starke Variabilität über die Zeit besitzen (Chung et al., 2020).

Ferner ist auch nicht zu missachten, dass neue Antidiabetika Gegenstand aktueller Forschung und Zulassungsanträge sind und diese sehr wohl eine mögliche Behandlungsheterogenität in Zukunft aufweisen könnten (Zeng et al.,

2020). Der Nachweis eben jener Effekte erfordert jedoch abermals ein Umdenken in der aktuellen Ausgestaltung von Studiendesigns. Die Nachteile der Auswertung von randomisiert kontrollierten Studien und deren Aussagekraft über Behandlungsheterogenität und individuelle Patienten-Behandlungs-Interaktionen wurden schon ausgiebig besprochen. Anzumerken ist hierbei noch einmal, dass in Zukunft eine vermehrte Verwendung von N-of-1 Studien oder wiederholten Cross-over-Studien sinnvoll sein könnte, um eine genauere Bewertung durchzuführen.

Nicht zuletzt hilft auch ein Blick auf den Vorreiter in der Präzisionsmedizin, die Tumorthherapie. Trotz aller Anstrengungen, die dort unternommen wurden, zeigen sich auch zwei Jahrzehnte nach der Untersuchung des Humangenoms, kaum Auswirkungen auf die Gesundheit und die Lebenserwartung der Bevölkerung (Joyner & Paneth, 2019). So beläuft sich die Anzahl an US-Patienten, die von einem genombasierten Medikament profitieren, auf unter 7 Prozent (Marquart et al., 2018). Studien von Loos und Janssens (Loos & Janssens, 2017) veranschaulichen sogar, dass die Aussagekraft genetischer Gesundheitsmerkmale nicht den Effekt einfach zu erhebender Parameter wie der Familienanamnese oder den sozioökonomischen Umständen überschreitet. Trotz all dieser Faktoren wird weiter an der Präzisionsmedizin festgehalten – zurecht?

In Zukunft könnte sich hier eventuell ein Umdenken einstellen, ist es doch gar keine Schwäche, wenn eben keine Behandlungsheterogenität vorliegt. Diese Arbeit hat gezeigt, dass der präzisionsmedizinische Ansatz in der Therapie des T2DM nur eine sehr limitierte Möglichkeit zu sein scheint. Aber dies muss kein Nachteil sein. Ein homogenes Ansprechen auf die aktuellen Antidiabetika bedeutet ebenso, dass kein Patient inadäquat therapiert wird. Dies könnte in Zukunft zu Einsparungen führen und zu kostengünstigeren Therapien. Das dort eingesparte Geld kann wiederum in die Prävention des Diabetes, welche aktuell die einzig kurative Option darstellt, investiert oder für die Erforschung anderer Behandlungsmöglichkeiten genutzt werden.

5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des Diabetes mellitus nach ADA.....	4
Tabelle 2: Kriterien für die Diagnose des Diabetes mellitus nach ADA	6
Tabelle 3: Vereinfachte Darstellung der Stufentherapie des T2DM nach ADA ..	8
Tabelle 4: Übersichtliche Darstellung der fünf Cluster nach Prasad & Groop ..	14
Tabelle 5: Charakteristika der Studienpopulationen	28
Tabelle 6: Häufigkeit der Medikamentenklassen in den Therapiearmen	31
Tabelle 7: Übersicht der Interaktion zwischen dem klinischen Prädiktor und der jeweiligen Behandlungsgruppe	39

6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Fiktive Szenarien zur Darstellung unterschiedlicher Therapieansprechen nach Cortés et al.	16
Abb. 2: Systematische Darstellung der Exklusionsgründe der Studien	26
Abb. 3: Deskription der eingeschlossenen Studienkollektive	27
Abb. 4: Histogramm für die logarithmierte Standardabweichung des Körpergewichts nach Behandlung aufgeteilt in Therapie und Placebo	30
Abb. 5: Übersicht der primären Zielgröße deskriptiv versus adjustiert	32
Abb. 6: Streudiagramm der Log(SD)s des Körpergewichts nach Behandlung gegen das Alter als Prädiktor in den jeweiligen Behandlungsarmen.....	34
Abb. 7: Streudiagramm der Log(SD)s des Körpergewichts nach Behandlung gegen das Geschlecht als Prädiktor in den jeweiligen Behandlungsarmen	34
Abb. 8: Streudiagramm der Log(SD)s des Körpergewichts nach Behandlung gegen das Körpergewicht als Prädiktor in den jeweiligen Behandlungsarmen	35
Abb. 9: Streudiagramm der Log(SD)s des Körpergewichts nach Behandlung gegen die Erkrankungsdauer als Prädiktor in den jeweiligen Behandlungsarmen	35
Abb. 10: Streudiagramm der Log(SD)s des Körpergewichts nach Behandlung gegen den Behandlungszeitraum in Monaten als Prädiktor in den jeweiligen Behandlungsarmen	36
Abb. 11: Streudiagramm der Log(SD)s des Körpergewichts nach Behandlung gegen den HbA1c-Wert als Prädiktor in den jeweiligen Behandlungsarmen ...	36
Abb. 12: Streudiagramm der Log(SD)s des Körpergewichts nach Behandlung gegen das Studienjahr als Prädiktor in den jeweiligen Behandlungsarmen	37
Abb. 13: Forest-Plot zum Einfluss der jeweiligen Medikamentenklassen und deren Effekt auf die Placebo-korrigierten Log(SD)s des Körpergewichts.....	38

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Adams, M. C., Kish, L. J., Topol, E. J., Alagoz, O., Durham, D., & Kasirajan, K. (2016). Precision medicine. *Nature* 2016 537:7619, 537(7619), S49–S49. <https://doi.org/10.1038/537s49a>
- Ahlqvist, E., Storm, P., Käräjämäki, A., Martinell, M., Dorkhan, M., Carlsson, A., Vikman, P., Prasad, R. B., Aly, D. M., Almgren, P., Wessman, Y., Shaat, N., Spéigel, P., Mulder, H., Lindholm, E., Melander, O., Hansson, O., Malmqvist, U., Lernmark, Å., ... Groop, L. (2018). Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 6(5), 361–369. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
- American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 37, S81–S90. <https://doi.org/10.2337/DC14-S081>
- American Diabetes Association. (2020). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43, S14–S31. <https://doi.org/10.2337/DC20-S002>
- Aslibekyan, S., Claas, S. A., & Arnett, D. K. (2013). To Replicate or Not to Replicate: The Case of Pharmacogenetic Studies. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 6(4), 412. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.000010>
- Broome, D. T., Pantalone, K. M., Kashyap, S. R., & Philipson, L. H. (2021). Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(1), 237–250. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAA710>
- Cameron, D., Piccart-Gebhart, M. J., Gelber, R. D., Procter, M., Goldhirsch, A., de Azambuja, E., Castro, G., Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Al-Sakaff, N., Lauer, S., McFadden, E., Leyland-Jones, B., Bell, R., Dowsett, M., & Jackisch, C. (2017). 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet (London, England)*, 389(10075), 1195. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2)

- Chan, J. C. N., Zhang, Y., & Ning, G. (2014). Diabetes in China: a societal solution for a personal challenge. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 2(12), 969–979. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70144-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70144-5)
- Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271–281. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2018.02.023>
- Chung, W. K., Erion, K., Florez, J. C., Hattersley, A. T., Hivert, M. F., Lee, C. G., McCarthy, M. I., Nolan, J. J., Norris, J. M., Pearson, E. R., Philipson, L., McElvaine, A. T., Cefalu, W. T., Rich, S. S., & Franks, P. W. (2020). Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 43(7), 1617–1635. <https://doi.org/10.2337/DCI20-0022>
- Cook, M. N., Girman, C. J., Stein, P. P., & Alexander, C. M. (2007). Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with Type 2 diabetes in UK primary care. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 24(4), 350–358. <https://doi.org/10.1111/J.1464-5491.2007.02078.X>
- Cortés, J., González, J. A., Medina, M. N., Vogler, M., Vilaró, M., Elmore, M., Senn, S. J., Campbell, M., & Cobo, E. (2018). Does evidence support the high expectations placed in precision medicine? A bibliographic review. *F1000Research*, 7, 30. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.13490.5>
- Council, N. R. (2011). *Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=vcJABAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR1&ots=-prMDYCW6_&sig=ITzBMmUnCrtJdJOHioWGYLJ4L5K4
- D’Andrea, E., Kesselheim, A. S., Franklin, J. M., Jung, E. H., Hey, S. P., & Paterno, E. (2020). Heterogeneity of antidiabetic treatment effect on the risk of major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 19(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12933-020-01133-1/FIGURES/4>

- Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M., & Schootman, M. (2008). Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical Therapy*, 88(11), 1254–1264. <https://doi.org/10.2522/PTJ.20080020>
- Florez, J. C., & Pearson, E. R. (2022). A roadmap to achieve pharmacological precision medicine in diabetes. *Diabetologia* 2022, 1–9. <https://doi.org/10.1007/S00125-022-05732-3>
- Floyd, J. S., & Psaty, B. M. (2016). The Application of Genomics in Diabetes: Barriers to Discovery and Implementation. *Diabetes Care*, 39(11), 1858–1869. <https://doi.org/10.2337/DC16-0738>
- Gabler, N. B., Duan, N., Liao, D., Elmore, J. G., Ganiats, T. G., & Kravitz, R. L. (2009). Dealing with heterogeneity of treatment effects: Is the literature up to the challenge? *Trials*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-10-43/COMMENTS>
- Guyatt, G., Sackett, D., Taylor, D. W., Ghong, J., Roberts, R., & Pugsley, S. (1986). Determining optimal therapy--randomized trials in individual patients. *The New England Journal of Medicine*, 314(14), 889–892. <https://doi.org/10.1056/NEJM198604033141406>
- Hattersley, A. T., & Patel, K. A. (2017). Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia*, 60(5), 769–777. <https://doi.org/10.1007/S00125-017-4226-2>
- Hayden, E. C. (2014). The \$ 1,000 genome. *Nature*, 507(7492), 294–295. <https://doi.org/10.1038/507294A>
- Hernandez, I., Bott, S. W., Patel, A. S., Wolf, C. G., Hospodar, A. R., Sampathkumar, S., & Shrank, W. H. (2018). Pricing of monoclonal antibody therapies: higher if used for cancer? *The American Journal of Managed Care*, 24(2), 109–112. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461857/>
- Jiang, G., Luk, A. O., Yang, X., Wang, Y., Tam, C. H. T., Lau, S. H., Ozaki, R., Kong, A. P. S., Tong, P. C., Chow, C. C., Chan, J. C. N., So, W. Y., & Ma, R. C. W. (2016). Progression to treatment failure among Chinese patients with type 2 diabetes initiated on metformin versus sulphonylurea monotherapy--The Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 112, 57–64. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2015.11.003>

- Johnson, E. L., Feldman, H., Butts, A., Chamberlain, J., Collins, B., Doyle-Delgado, K., Dugan, J., Leal, S., Rhinehart, A. S., Shubrook, J. H., & Trujillo, J. (2020). Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*, 38(1), 10–38. <https://doi.org/10.2337/CD20-AS01>
- Joshi, S. R. (2015). Diabetes Care in India. *Annals of Global Health*, 81(6), 830–838. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2016.01.002>
- Joyner, M. J., & Paneth, N. (2019). Promises, promises, and precision medicine. *Journal of Clinical Investigation*, 129(3), 946–948. <https://doi.org/10.1172/JCI126119>
- Kalina, J. (2014). Classification methods for high-dimensional genetic data. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 34(1), 10–18. <https://doi.org/10.1016/J.BBE.2013.09.007>
- Kaul, N., & Ali, S. (2016). Genes, Genetics, and Environment in Type 2 Diabetes: Implication in Personalized Medicine. *DNA and Cell Biology*, 35(1), 1–12. <https://doi.org/10.1089/DNA.2015.2883>
- Khan, M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Kaabi, J. al. (2020). Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 10(1), 107. <https://doi.org/10.2991/JEGH.K.191028.001>
- Khan, Y. A., Fan, E., & Ferguson, N. D. (2021). Precision Medicine and Heterogeneity of Treatment Effect in Therapies for ARDS. *Chest*, 160(5), 1729–1738. <https://doi.org/10.1016/J.CHEST.2021.07.009>
- Kobe, E. A., Crowley, M. J., Jeffreys, A. S., Yancy, W. S., Zervakis, J., Edelman, D., Voils, C. I., Maciejewski, M. L., & Coffman, C. J. (2021). Heterogeneity of Treatment Effects Among Patients With Type 2 Diabetes and Elevated Body Mass Index in a Study Comparing Group Medical Visits Focused on Weight Management and Medication Intensification. *Medical Care*, 59(11), 1031–1038. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000001642>
- Kuss, O., Opitz, M. E., Brandstetter, L. V., Schlesinger, S., Roden, M., & Hoyer, A. (2023). How amenable is type 2 diabetes treatment for precision diabetology? A meta-regression of glycaemic control data from 174 randomised trials. *Diabetologia*, 66(9), 1622–1632. <https://doi.org/10.1007/S00125-023-05951-2>

- Light, D. W., & Kantarjian, H. (2013). Market spiral pricing of cancer drugs. *Cancer*, *119*(22), 3900–3902. <https://doi.org/10.1002/CNCR.28321>
- Loos, R. J. F., & Janssens, A. C. J. W. (2017). Predicting Polygenic Obesity Using Genetic Information. *Cell Metabolism*, *25*(3), 535–543. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2017.02.013>
- Luo, D., Wan, X., Liu, J., & Tong, T. (2018). Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Statistical Methods in Medical Research*, *27*(6), 1785–1805. <https://doi.org/10.1177/0962280216669183>
- Mahajan, A., Taliun, D., Thurner, M., Robertson, N. R., Torres, J. M., Rayner, N. W., Payne, A. J., Steinthorsdottir, V., Scott, R. A., Grarup, N., Cook, J. P., Schmidt, E. M., Wuttke, M., Sarnowski, C., Mägi, R., Nano, J., Gieger, C., Trompet, S., Lecoeur, C., ... McCarthy, M. I. (2018). Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nature Genetics*, *50*(11), 1505–1513. <https://doi.org/10.1038/S41588-018-0241-6>
- Mahajan, A., Wessel, J., Willems, S. M., Zhao, W., Robertson, N. R., Chu, A. Y., Gan, W., Kitajima, H., Taliun, D., Rayner, N. W., Guo, X., Lu, Y., Li, M., Jensen, R. A., Hu, Y., Huo, S., Lohman, K. K., Zhang, W., Cook, J. P., ... McCarthy, M. I. (2018). Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fine-mapping in type 2 diabetes. *Nature Genetics*, *50*(4), 559–571. <https://doi.org/10.1038/S41588-018-0084-1>
- Marín-Peñalver, J. J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., & Cañizo-Gómez, F. J. del. (2016). Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, *7*(17), 354. <https://doi.org/10.4239/WJD.V7.I17.354>
- Marquart, J., Chen, E. Y., & Prasad, V. (2018). Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Benefit From Genome-Driven Oncology. *JAMA Oncology*, *4*(8), 1093–1098. <https://doi.org/10.1001/JAMAONCOL.2018.1660>
- McGrath, S., Zhao, X. F., Steele, R., Thombs, B. D., Benedetti, A., Levis, B., Riehm, K. E., Saadat, N., Levis, A. W., Azar, M., Rice, D. B., Sun, Y., Krishnan, A., He, C., Wu, Y., Bhandari, P. M., Neupane, D., Imran, M., Boruff, J., ... Zhang, Y. (2020). Estimating the sample mean and standard

- deviation from commonly reported quantiles in meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, 29(9), 2520–2537. <https://doi.org/10.1177/0962280219889080>
- Meigs, J. B., Shrader, P., Sullivan, L. M., McAteer, J. B., Fox, C. S., Dupuis, J., Manning, A. K., Florez, J. C., Wilson, P. W. F., D'Agostino, R. B., & Cupples, L. A. (2008). Genotype Score in Addition to Common Risk Factors for Prediction of Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 359(21), 2208–2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0804742>
- Merino, J., & Florez, J. C. (2018). Precision medicine in diabetes: an opportunity for clinical translation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1411(1), 140–152. <https://doi.org/10.1111/NYAS.13588>
- Mohan, V., & Radha, V. (2019). Precision Diabetes Is Slowly Becoming a Reality. *Medical Principles and Practice*, 28(1), 1. <https://doi.org/10.1159/000497241>
- Nakagawa, S., Poulin, R., Mengersen, K., Reinhold, K., Engqvist, L., Lagisz, M., & Senior, A. M. (2015). Meta-analysis of variation: ecological and evolutionary applications and beyond. *Methods in Ecology and Evolution*, 6(2), 143–152. <https://doi.org/10.1111/2041-210X.12309>
- Nanditha, A., Ma, R. C. W., Ramachandran, A., Snehalatha, C., Chan, J. C. N., Chia, K. S., Shaw, J. E., & Zimmet, P. Z. (2016). Diabetes in Asia and the Pacific: Implications for the Global Epidemic. *Diabetes Care*, 39(3), 472–485. <https://doi.org/10.2337/DC15-1536>
- Odle, T. G. (2017). Precision Medicine in Breast Cancer. *Radiologic Technology*, 88(4), 401M-424M. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298516/>
- Ohe, Y., Imamura, F., Nogami, N., Okamoto, I., Kurata, T., Kato, T., Sugawara, S., Ramalingam, S. S., Uchida, H., Hodge, R., Vowler, S. L., Walding, A., & Nakagawa, K. (2019). Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 49(1), 29. <https://doi.org/10.1093/JJCO/HYY179>
- Palmer, S. C., Mavridis, D., Nicolucci, A., Johnson, D. W., Tonelli, M., Craig, J. C., Maggo, J., Gray, V., de Berardis, G., Ruospo, M., Natale, P., Saglimbene, V., Badve, S. v., Cho, Y., Nadeau-Fredette, A. C., Burke, M., Faruque, L., Lloyd, A., Ahmad, N., ... Strippoli, G. F. M. (2016). Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in

- Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA*, 316(3), 313–324. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2016.9400>
- Palmer, S. C., Tendal, B., Mustafa, R. A., Vandvik, P. O., Li, S., Hao, Q., Tunnicliffe, D., Ruospo, M., Natale, P., Saglimbene, V., Nicolucci, A., Johnson, D. W., Tonelli, M., Rossi, M. C., Badve, S. v., Cho, Y., Nadeau-Fredette, A. C., Burke, M., Faruque, L. I., ... Strippoli, G. F. M. (2021). Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/BMJ.M4573>
- Papatheodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M., & Edmonds, M. (2018). Complications of Diabetes 2017. *Journal of Diabetes Research*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3086167>
- Pearson, E. R. (2009). Pharmacogenetics in diabetes. *Current Diabetes Reports*, 9(2), 172–181. <https://doi.org/10.1007/S11892-009-0028-3>
- Pearson, E. R. (2019). Diabetes: Is There a Future for Pharmacogenomics Guided Treatment? *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 106(2), 329–337. <https://doi.org/10.1002/CPT.1484>
- Plöderl, M., & Hengartner, M. P. (2019). What are the chances for personalised treatment with antidepressants? Detection of patient-by-treatment interaction with a variance ratio meta-analysis. *BMJ Open*, 9(12). <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2019-034816>
- Prasad, R. B., & Groop, L. (2019). Precision medicine in type 2 diabetes. *Journal of Internal Medicine*, 285(1), 40–48. <https://doi.org/10.1111/JOIM.12859>
- Ramaswami, R., Bayer, R., & Galea, S. (2018). Precision Medicine from a Public Health Perspective. <https://doi.org/10.1146/Annurev-Publhealth-040617-014158>, 39, 153–168. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PUBLHEALTH-040617-014158>
- Raudenbush, S. W., & Bryk, A. S. (2016). Examining Correlates of Diversity: <http://dx.doi.org/10.3102/10769986012003241>, 12(3), 241–269. <https://doi.org/10.3102/10769986012003241>
- Reitman, M. L., & Schadt, E. E. (2007). Pharmacogenetics of metformin response: a step in the path toward personalized medicine. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(5), 1226–1229. <https://doi.org/10.1172/JCI32133>

- Roden, M. (2016). Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 128(2), 37–40. <https://doi.org/10.1007/S00508-015-0931-3/TABLES/2>
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., & Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9 th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2019.107843>
- Samson, S. L., & Garber, A. J. (2014). Metabolic Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(1), 1–23. <https://doi.org/10.1016/J.ECL.2013.09.009>
- Sanyoura, M., Philipson, L. H., & Naylor, R. (2018). Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options. *Current Diabetes Reports*, 18(8), 1–13. <https://doi.org/10.1007/S11892-018-1024-2/TABLES/2>
- Schafer-Graf, U., Laubner, K., Hummel, S., Gembruch, U., Groten, T., Kainer, F., Grieshop, M., Bancher-Todesca, D., Cervar-Zivakovic, M., Hosli, I., Kaltheuner, M., Gellner, R., Kautzky-Willer, A., Buhner, C., Patchev, V., & Nothacker, M. (2021). Gestational Diabetes Mellitus (GDM), Diagnostics, Therapy and Follow-up Care. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 129(S 01), S9–S19. <https://doi.org/10.1055/A-1284-6011>
- Scheen, A. J. (2016). Precision medicine: The future in diabetes care? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 117, 12–21. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2016.04.033>
- Schumacher, B. (2021). “Erster Schritt zur Präzisionsmedizin für Typ-2-Diabetiker.” *Info Diabetologie 2021* 15:5, 15(5), 55–55. <https://doi.org/10.1007/S15034-021-3761-6>
- Sun, X., Yu, W., & Hu, C. (2014). Genetics of type 2 diabetes: insights into the pathogenesis and its clinical application. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/926713>

- Thanabalasingham, G., & Owen, K. R. (2011). Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 343(7828). <https://doi.org/10.1136/BMJ.D6044>
- Tsapas, A., Avgerinos, I., Karagiannis, T., Malandris, K., Manolopoulos, A., Andreadis, P., Liakos, A., Matthews, D. R., & Bekiari, E. (2020). Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 173(4), 278–287. <https://doi.org/10.7326/M20-0864>
- Tsapas, A., Karagiannis, T., Kakotrichi, P., Avgerinos, I., Mantsiou, C., Tousinas, G., Manolopoulos, A., Liakos, A., Malandris, K., Matthews, D. R., & Bekiari, E. (2021). Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 23(9), 2116–2124. <https://doi.org/10.1111/DOM.14451>
- Tuomi, T., Santoro, N., Caprio, S., Cai, M., Weng, J., & Groop, L. (2014). The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet (London, England)*, 383(9922), 1084–1094. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62219-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62219-9)
- Vargas, K. G., Rütten, T., Siemes, B., Brockmeyer, M., Parco, C., Hoss, A., Schlesinger, S., Jung, C., Roden, M., Kelm, M., Wolff, G., & Kuss, O. (2024). Assessing the potential for precision medicine in body weight reduction with regard to type 2 diabetes mellitus therapies: A meta-regression analysis of 120 randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 26(6), 2139–2146. <https://doi.org/10.1111/DOM.15519>
- Venkatachalapathy, P., Padhilahouse, S., Sellappan, M., Subramanian, T., Kurian, S. J., Miraj, S. S., Rao, M., Raut, A. A., Kanwar, R. K., Singh, J., Khadanga, S., Mondithoka, S., & Munisamy, M. (2021). Pharmacogenomics and Personalized Medicine in Type 2 Diabetes Mellitus: Potential Implications for Clinical Practice. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 14, 1441–1455. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S329787>
- WHO Global Report on Diabetes. (2016). Global Report on Diabetes. *Isbn*, 978, 6–86. https://sci-hub.si/https://apps.who.int/iris/handle/10665/204874%0Ahttps://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204874/WHO_NMH_NVI_16.3_eng.pdf?seq

uence=1%0Ahttp://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html
%0Ahttp://www.who.int/about/licens

- Winkelbeiner, S., Leucht, S., Kane, J. M., & Homan, P. (2019). Evaluation of Differences in Individual Treatment Response in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 76(10), 1063. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2019.1530>
- Xie, F., Chan, J. C. N., & Ma, R. C. W. (2018). Precision medicine in diabetes prevention, classification and management. *Journal of Diabetes Investigation*, 9(5), 998–1015. <https://doi.org/10.1111/JDI.12830>
- Xu, Y., Wang, L., He, J., Bi, Y., Li, M., Wang, T., Wang, L., Jiang, Y., Dai, M., Lu, J., Xu, M., Li, Y., Hu, N., Li, J., Mi, S., Chen, C. S., Li, G., Mu, Y., Zhao, J., ... Ning, G. (2013). Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*, 310(9), 948–958. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2013.168118>
- Zeng, Z., Huang, S. Y., & Sun, T. (2020). Pharmacogenomic Studies of Current Antidiabetic Agents and Potential New Drug Targets for Precision Medicine of Diabetes. *Diabetes Therapy 2020 11:11*, 11(11), 2521–2538. <https://doi.org/10.1007/S13300-020-00922-X>
- Zhou, K., Donnelly, L., Burch, L., Tavendale, R., Doney, A. S. F., Leese, G., Hattersley, A. T., McCarthy, M. I., Morris, A. D., Lang, C. C., Palmer, C. N. A., & Pearson, E. R. (2010). Loss-of-Function CYP2C9 Variants Improve Therapeutic Response to Sulfonylureas in Type 2 Diabetes: A Go-DARTS Study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 87(1), 52–56. <https://doi.org/10.1038/CLPT.2009.176>

8 Anhang

In kurzer Zusammenfassung die Ergebnisse der *Baseline*-korrigierten Studien. Die Patienten- und Studienpopulation ist analog zu den rohen Studien gleichermaßen randomisiert worden, so dass es nur geringe Unterschiede in den deskriptiven Parametern zwischen Placebo- und Therapiearm gab (Tabelle 1). Die logarithmierte Standardabweichung des Körpergewichts nach Behandlung betrug 1,08 im Median in der Placebogruppe und 1,22 in der Therapiegruppe mit einer Placebo-korrigierten Differenz von 0,14 [95%-KI:-0,04; 0,24] zugunsten der Therapiegruppe und zeigte damit einen Hinweis auf eine größere Variabilität in den Therapiegruppen und dementsprechend auch die Möglichkeit einer Behandlungsheterogenität. Nach Adjustierung der primären Zielgröße für das statistische Modell ergab sich ein adjustierter Placebo-korrigierter Wert der logarithmierten Standardabweichung des Körpergewichts nach Behandlung im Median von 0,10 [95%-KI:0,03; 0,18] (Abbildung 1). In Bezug auf die zweite Bedingung, den Nachweis klinischer Prädiktoren für eben jene Behandlungsheterogenität, zeigte sich bei den kontinuierlichen Prädiktoren kein signifikanter Nachweis. Die dargestellten Streudiagramme sollen hierbei die Interaktion zwischen dem klinischen Prädiktor und der jeweiligen Behandlungsgruppe aufzeigen. Die Streudiagramme wurden in diesem Fall für die Gewichtung der unterschiedlichen Stichprobengröße, nicht aber für die Behandlungsstärke und die Korrelationen innerhalb der Studien angepasst (Abbildung 2). Die adjustierten Ergebnisse, welche analog auf Basis des primären statistischen Modells erhoben wurden und zusätzlich um den Term der Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und jeweiligem klinischen Prädiktor ergänzt wurden, finden sich in Tabelle 2. Für den einzigen kategorialen Prädiktor, die Medikamentenklasse, ließen sich bei den GLP-1-Rezeptoragonisten mit einer Placebo-korrigierten Differenz von 0,10 [95%-KI:0,02; 0,18] und den Thiazolidindione mit einer Placebo-korrigierten Differenz von 0,23 [95%-KI:0,02; 0,44] zwei relevante Unterschiede, und damit die Möglichkeit eines präzisionsmedizinischen Therapieansatzes, kenntlich machen (Abbildung 3). In Summe zeigen die kleinen Differenzen aber nur ein limitiertes Potential der Präzisionsmedizin in der Therapie des T2DM auf.

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulationen

Parameter	N	Median	Minimum	Q1	Q3	Maximum
Vor Behandlung						
Mittleres Alter (Jahre)	45	57,00	44,00	54,60	59,00	74,90
	64	56,50	52	54,75	58,44	74,90
Anteil männlich (%)	43	52,00	20,00	48,60	59,60	79,10
	62	56,80	28,57	49,00	62,30	84,30
Körpergewicht (kg)	47	90,40	65,40	84,30	93,90	112,40
	69	91,00	64,10	85,00	94,50	109,60
Erkrankungsdauer (Jahre)	34	8,67	2,10	6,40	11,10	17,00
	56	7,50	2,70	5,80	10,20	19,00
HbA1c (%)	47	8,09	6,46	7,80	8,46	10,40
	69	8,10	6,60	7,90	8,39	10,30
Studienjahr (Jahre)	47	2014	1995	2006	2017	2020
	69	2014	1995	2006	2017	2020
Dauer der Studienbehandlung (Monate)	47	26	12	24	30	104
	69	26	12	24	30	104
Anzahl behandelter Patienten	47	57	5	33	113	340
	69	83	8	48	175	348
Nach Behandlung						
Mittelwert Körpergewicht (kg)	47	89,50	65,56	83,80	94,13	118,73
	69	88,50	62,79	83,90	93,60	104,40
Logarithmierter Mittelwert des Körpergewichts (kg)	47	4,49	4,18	4,43	4,54	4,78
	69	4,48	4,14	4,43	4,54	4,65
Standardabweichung des Körpergewichts (kg)	47	2,95	1,43	2,24	3,86	10,12
	69	3,38	1,77	2,68	4,13	12,15
Logarithmierte Standardabweichung des Körpergewichts	47	1,08	0,36	0,81	1,35	2,31
	69	1,22	0,57	0,98	1,42	2,50

Die einzelnen Parameter wurden in zwei Zeilen unterteilt, die obere Zeile (blau) stellt die Placebogruppe, die untere die Therapiegruppe dar, kg: Kilogramm, %: Prozent

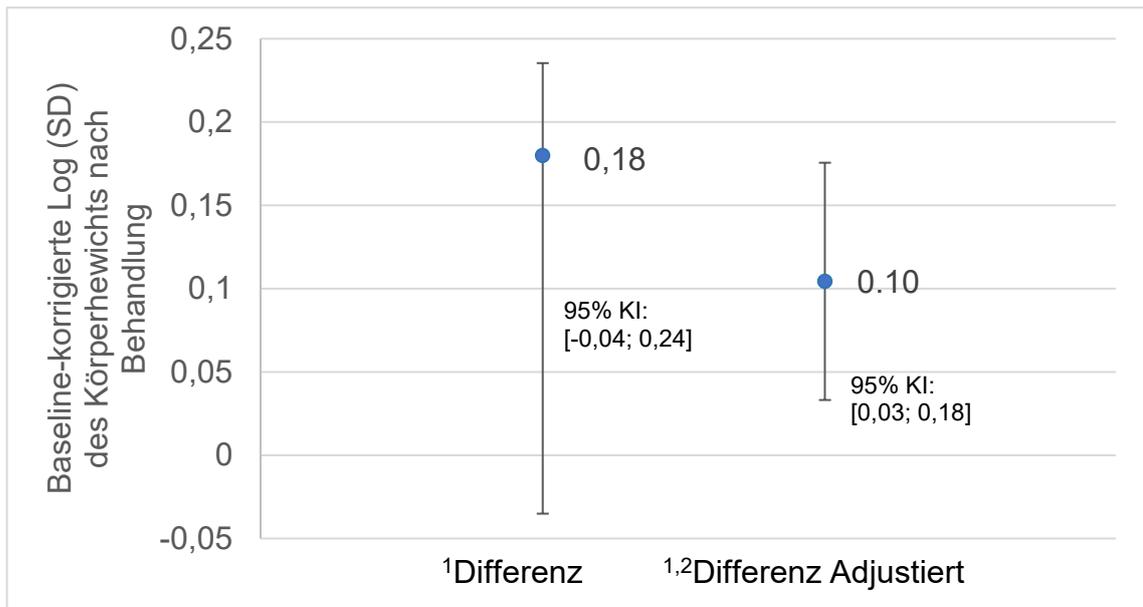
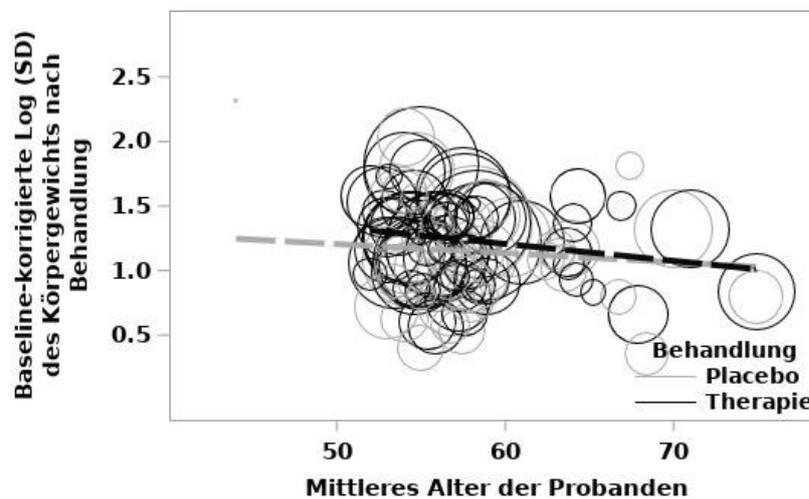
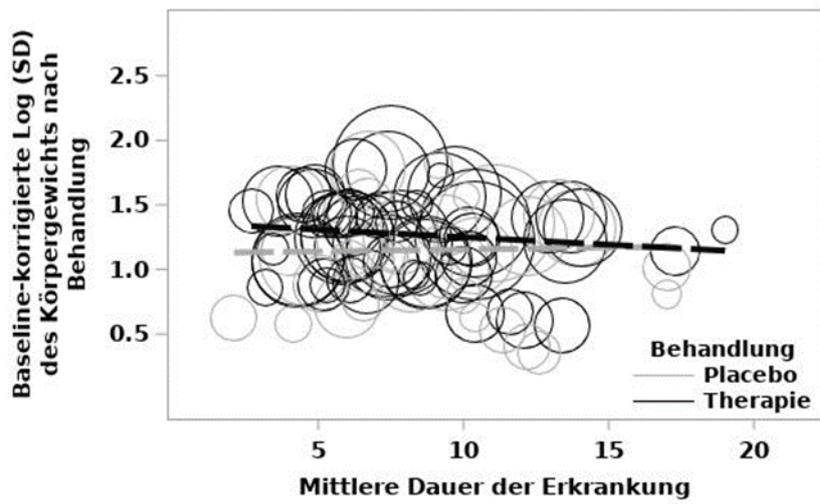
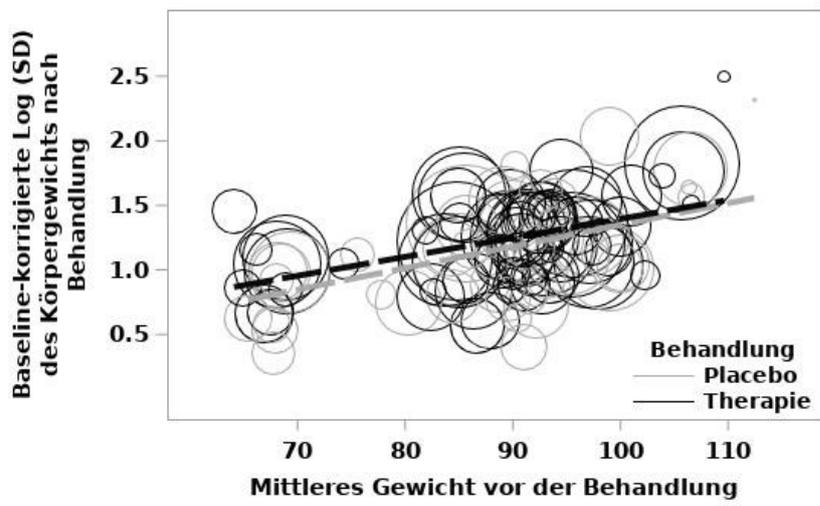
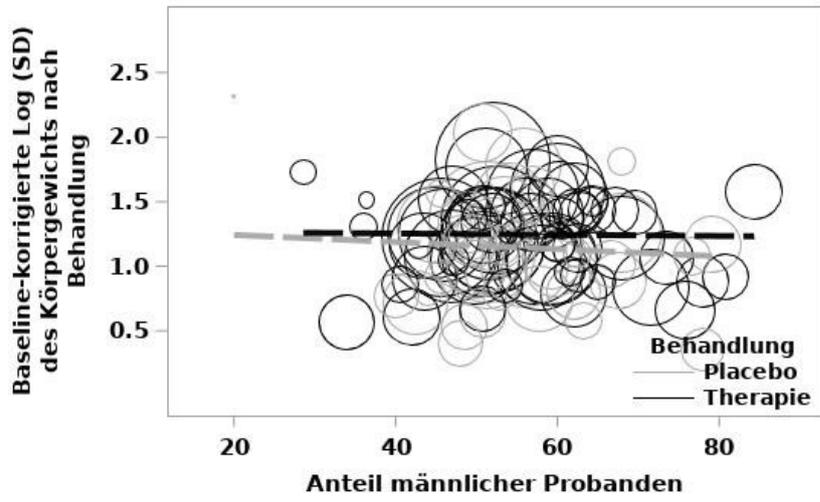


Abb. 1: Übersicht der primären Zielgröße deskriptiv versus adjustiert

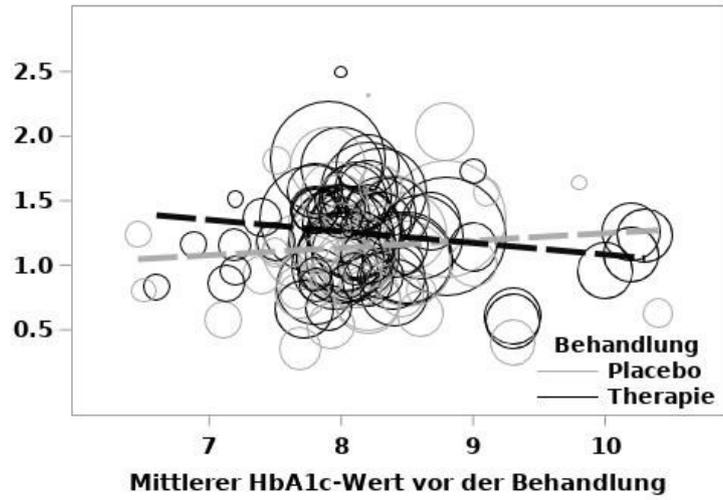
¹Median der *Baseline*-korrigierten logarithmierten Standardabweichung Placebo-korrigiert nach Therapie ²Adjustiert: zusätzlich die Korrelation der Studien, die Behandlungsstärke und die Stichprobengröße berücksichtigt

Abb. 2: Streudiagramme der *Baseline*-korrigierten Log(SD)s des Körpergewichts nach Behandlung gegen die einzelnen klinischen Prädiktoren in den jeweiligen Behandlungsarmen

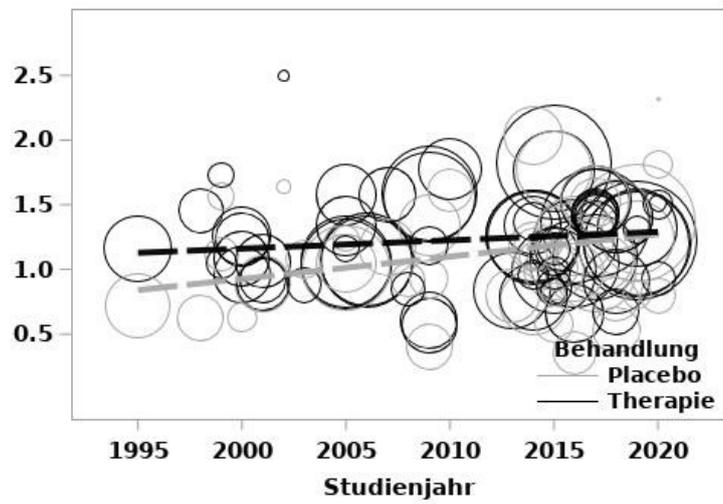




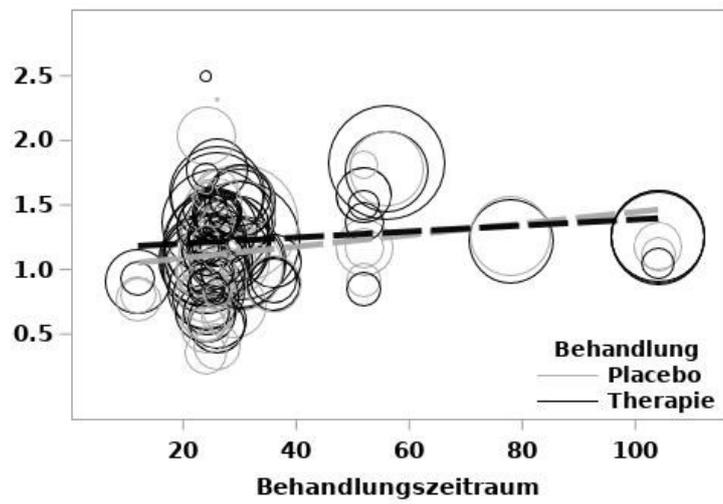
Baseline-korrigierte Log (SD)
des Körpergewichts nach
Behandlung



Baseline-korrigierte Log (SD)
des Körpergewichts nach
Behandlung



Baseline-korrigierte Log (SD)
des Körpergewichts nach
Behandlung



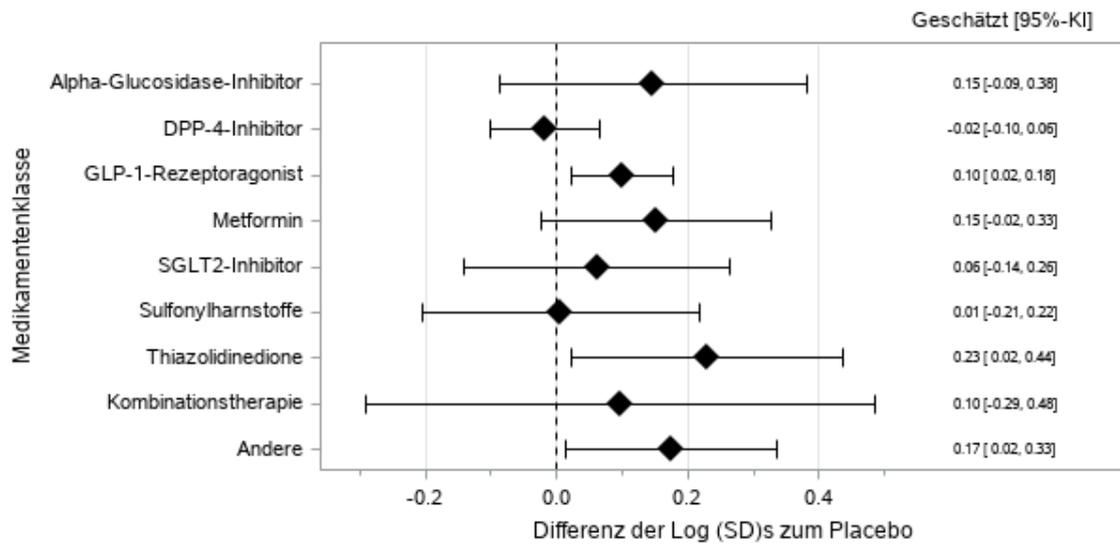


Abb. 3: Forest-Plot zum Einfluss der jeweiligen Medikamentenklassen und deren Effekt auf die Placebo-korrigierten Log(SD)s des Körpergewichts

Tabelle 2: Übersicht der Interaktion zwischen dem klinischen Prädiktor und der jeweiligen Behandlungsgruppe

Prädiktor	N	Steigung der adjustierten Regressionsgerade [95% KI]		Steigungsdifferenz [95% KI]
Mittleres Alter (in Jahren) vor der Behandlung	109	Placebo	-0,009 [-0,025; 0,008]	-0,006 [-0,012; 0,011]
		Therapie	-0,009 [-0,025; 0,006]	
Anteil männlicher Probanden (in %) vor der Behandlung	105	Placebo	-0,002 [-0,01; 0,006]	0,002 [-0,005; 0,008]
		Therapie	-0,001 [-0,007; 0,005]	
Mittleres Körpergewicht (in Kilogramm) vor der Behandlung	116	Placebo	0,021 [-0,03; 0,043]	-0,004 [-0,009; 0,002]
		Therapie	0,016 [-,005; 0,037]	
Mittlere Erkrankungsdauer (in Jahren) vor der Behandlung	90	Placebo	-0,005 [-0,032; 0,022]	-0,009 [-0,03; 0,008]
		Therapie	-0,014 [-0,041; 0,012]	
Mittlerer HbA1c-Wert vor der Behandlung	116	Placebo	-0,017 [-0,16; 0,125]	-0,047 [-0,162; 0,068]
		Therapie	-0,063 [-0,2; 0,074]	
Dauer der Behandlung (in Monaten)	116	Placebo	0,012 [-0,001; 0,024]	-0,013 [-0,021; -0,005]
		Therapie	-0,001 [-0,014; 0,011]	
Studienjahr	116	Placebo	0,003 [-0,002; 0,008]	-0,001 [-0,004; 0,002]
		Therapie	0,002 [-0,002; 0,007]	

N: Anzahl aller Studienarme, 95% KI: 95%-Konfidenzintervall, Werte wurden adjustiert

9 Danksagung

Zuallererst möchte ich Herrn Professor Kuß danken für die Überlassung dieser Promotionsarbeit und die fortwährend hervorragende Betreuung und Unterstützung. Einen besseren Doktorvater hätte ich mir nicht wünschen können.

Weiterhin möchte ich mich auch bei Herrn Benedikt Siemes bedanken, welcher mich während der gesamten Datenextraktion und Anfertigung dieser Arbeit tatkräftig unterstützt hat.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei meiner Familie bedanken, die mich auf diesem Wege begleitet und maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Danke für alles.