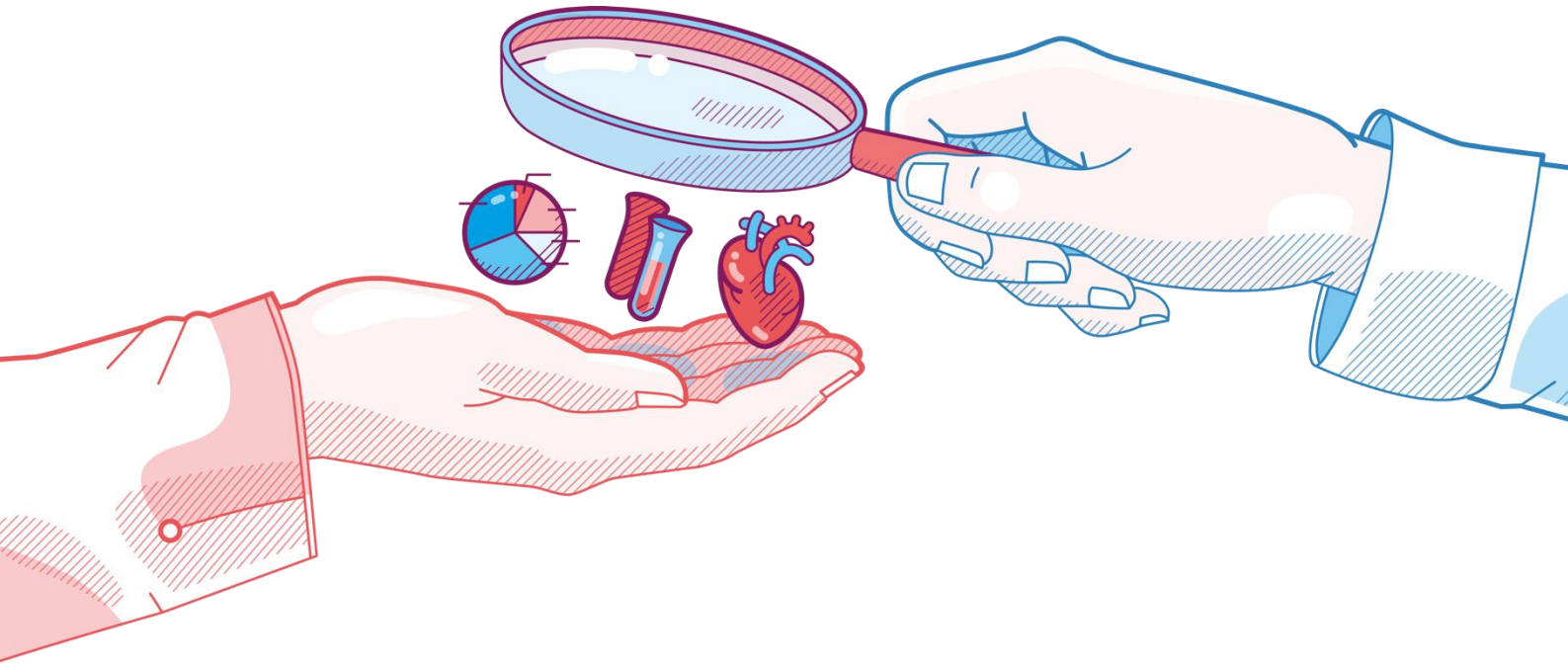
IGeLMonitor
Individuelle Gesundheitsleistungen auf dem Prüfstand

EVIDENZ AUSFÜHRLICH

HbA1c-Bestimmung zur Früherkennung eines Typ-2-Diabetes



Stand: 03.03.2022

Autorinnen

Dr. rer. nat. Sabine Schuster

Ute Hansen, B. Sc.

Dr. sc. hum. Sandra Janatzek

Medizinischer Dienst Bund, Essen

Reviewerin

Dr. med. Michaela Eikermann

Medizinischer Dienst Bund, Essen

Externe Reviewerin

Dr. med. Nicole Lindner, MSc Evidence-Based Healthcare

Philipps-Universität, Marburg

Recherche

Corina Preuß

Medizinischer Dienst Bund, Essen

empfohlene Zitierweise:

IGeL-Monitor. *HbA1c-Bestimmung zur Früherkennung eines Typ-2-Diabetes*. Essen: Medizinischer Dienst Bund; 2022

Herausgeber

Medizinischer Dienst Bund

Medizinischer Dienst Bund (KöR)
Theodor-Althoff-Straße 47
D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0
Telefax: 0201 8327-100
E-Mail: office@md-bund.de
Internet: https://www.md-bund.de

Gliederung

Abbildungsverzeichnis 4

Tabellenverzeichnis 4

Abkürzungsverzeichnis 5

1 Problemstellung 7

1.1 Erkrankung 7

1.2 Epidemiologie 8

1.3 Rationale für die IGeL 10

1.4 Methode 10

1.5 Kosten 11

1.6 Projekthistorie 11

2 Methoden 12

2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien 12

2.2 Recherche 13

2.3 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien 13

2.4 Datenextraktion und -synthese 13

3 Ergebnisse 14

3.1 Ergebnisse der Recherchen 14

3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung 17

3.2.1 Relevante Evidenzsynthesen 17

3.2.2 Relevante Primärstudien 23

3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden 23

4 Zusammenfassung 24

5 Empfehlungen aktueller Leitlinien 25

6 Diskussion 29

7 Fazit 34

8 Literaturverzeichnis 35

Anhang 1: für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur 39

Anhang 2: Recherchestrategien 41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA 15

Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien 16

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess 14

Tabelle 2: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen 17

Tabelle 3: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen 20

Tabelle 4: AMSTAR II Bewertung 22

Tabelle 5: Aktuelle Leitlinienempfehlungen 25

Tabelle 6: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL 34

Abkürzungsverzeichnis

2h-PG 75g-oGTT	Plasmaglukosewert 2 Stunden nach oralem 75 g-Glukosetoleranztest
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
dl	Deziliter
et al.	et alii, und andere
FU	Follow-Up
g	Gramm
GDM	Gestationsdiabetes, Schwangerschaftsdiabetes
ggf.	gegebenenfalls
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GPG	Gelegenheitsplasmaglukose
GKV	Gesetzlichen Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin (irreversible Glukoseverknüpfung am N-terminalen Ende einer oder beider β-Ketten)
HTA	Health Technology Assessment; Medizintechnik-Folgenabschätzung
IFCC	International Federation Clinical Chemistry
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
inkl.	inklusive
KQ	Key question
l	Liter

LADA	Late Autoimmune Diabetes in Adulthood
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
M	Monat
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Headings
mmol	Millimol
n. b.	nicht berichtet
NPG	Nüchternplasmaglukose
PICO	Patient, Intervention, Comparison, Outcome
QoL	Quality of Life
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RoB	Risk of Bias
SR	Systematischer Review
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
WHO ICTRP	World Health Organization-International Clinical Trials Registry Platform
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

1 Problemstellung

Der Text umfasst die Bewertung der individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „HbA1c-Bestimmung zur Früherkennung eines Typ-2-Diabetes“.

Nach Vollendung des 18. Lebensjahres hat jede und jeder gesetzlich Versicherte in Deutschland Anspruch auf eine allgemeine Gesundheitsuntersuchung („Gesundheits-Check-Up“). Im Alter von 18 bis 34 Jahren kann sie einmalig in Anspruch genommen werden [1], hierbei wird unter anderem bei entsprechendem Risikoprofil der Patientin oder des Patienten hinsichtlich eines möglichen Diabetes mellitus Blutplasma auf die Glukosekonzentration untersucht. Ab dem Alter von 35 Jahren kann die Gesundheitsuntersuchung alle 3 Jahre genutzt werden, sie umfasst dann regulär die Bestimmung der Nüchternplasmaglukose und der Glukose im Urin. Ergänzend wird häufig die Bestimmung des HbA1c-Wertes als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten. Ziel der Früherkennung eines Diabetes ist es, diese meist symptomarm verlaufende Erkrankung zu einem früheren Zeitpunkt zu diagnostizieren, als es ohne Untersuchung der Fall wäre und somit auch zu einem früheren Zeitpunkt die Therapie des Diabetes einzuleiten. In der Tat zeigte sich in Langzeitbeobachtungen, dass bei Patientinnen und Patienten mit diagnostiziertem Typ-2-Diabetes eine Glukose-Dysregulation schon 10 Jahre vor Diagnose stattfindet [2]. Die vorgelagerte Therapie soll mögliche Schäden des Diabetes entweder verhindern, bevor sie entstehen können oder diese in ihrer Ausprägung reduzieren.

Eine grundsätzliche Bewertung eines Screenings auf Diabetes mellitus Typ 2 ist nicht Gegenstand dieses Berichtes.

1.1 Erkrankung

Diabetes mellitus, im Volksmund auch „Zuckerkrankheit“ genannt, ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die durch eine Störung der Insulinwirkung und/oder der Insulinproduktion gekennzeichnet ist. Bei Insulin handelt es sich um ein Hormon, das im Blut den Zuckerspiegel senkt. Man unterscheidet verschiedene Krankheitsformen: Diabetes Typ 1 und 2 sowie Gestationsdiabetes („Schwangerschaftsdiabetes“). Darüber hinaus werden unter Typ-3-Diabetes verschiedene seltene Diabetesformen zusammengefasst [3].

Typ-2-Diabetes, auch „Altersdiabetes“ genannt, manifestiert sich mehrheitlich nach dem 40. Lebensjahr und stellt mit über 95 % den größten Anteil der Diabeteserkrankungen dar [4]. Er kann jedoch auch bei jüngeren Personen auftreten. Kennzeichnend ist hier ein relativer Insulinmangel durch eine verminderte Wirkung (Insulinresistenz) oder reduzierte Ausschüttung von Insulin (gestörte Insulinsekretion) [3]. Begünstigt wird die Entstehung von Typ-2-Diabetes durch Risikofaktoren wie u. a. Bewegungsmangel, unausgewogene Ernährung, Übergewicht und genetische Vorbelastung. Die Kombination aus Stoffwechselstörungen (Fett- und Glukosestoffwechsel), Übergewicht, Bluthochdruck und Diabetes ist auch unter dem Begriff „metabolisches Syndrom“ bekannt. Eine Früherkennung von Typ-2-Diabetes ist von Bedeutung, da die Krankheit meist symptomarm beginnt und dadurch häufig jahrelang unentdeckt bleibt [5].

Darüber hinaus gibt es Menschen, bei denen man von einem sogenannten „Prädiabetes“ spricht. Bei den Betroffenen sind die Glukosewerte gegenüber den Normwerten erhöht, erfüllen jedoch noch nicht die Kriterien eines Diabetes mellitus. Man unterscheidet bei Prädiabetes zwischen einer gestörten Glukosetoleranz („*Impaired Glucose Tolerance*“) oder einem erhöhten Nüchternplasmaglukosewert

(„*Impaired Fasting Glucose*“) [6]. In beiden Fällen besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Diabetes mellitus und dessen Folgeschäden [3]. Man geht von einer jährlichen Diabetes-Konversionsrate von 5 - 10 % aus [7]. Umgekehrt ist nach Lebensstil-Veränderungen oder medikamentöser Therapie auch eine Konversion zur Normoglykämie in dieser Personengruppe möglich [7].

Typ-1-Diabetes wird vorwiegend bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen erstmals diagnostiziert und ist durch eine chronisch fehlende Insulinproduktion (absoluter Insulinmangel) charakterisiert. Aus diesem Grund besteht die Notwendigkeit, dem Körper mehrmals täglich oder kontinuierlich Insulin zuzuführen. In der Regel wird der Insulinmangel durch Autoimmunreaktionen des Körpers gegen die Insulin-produzierenden Beta-Zellen des Pankreas (Bauchspeicheldrüse) ausgelöst, jedoch kann dies auch ohne Immunreaktion auftreten. Die genauen Ursachen und der Entstehungsmechanismus für die Entwicklung von Typ-1-Diabetes sind bis heute jedoch weitgehend ungeklärt [5]. Der Anteil von Typ-1-Diabetes an allen Diabetes-Diagnosen beträgt ca. 3 % [4].

Seltene Formen von Diabetes werden unter dem Begriff Typ-3-Diabetes zusammengefasst und machen unter 1 % der Diabeteserkrankungen aus. Diese Form von Diabetes kann durch genetische Störungen der Insulinwirkung, Krankheiten oder Infektionen des Pankreas oder durch Medikamente ausgelöst werden [3]. Zusätzlich kann Diabetes als Begleiterscheinung von anderen Erkrankungen auftreten, beispielsweise bei Zystischer Fibrose (Mukoviszidose) [8] oder genetischen Syndromen wie Trisomie 21 [5]. Als besondere Form ist noch der *Latent Autoimmune Diabetes in Adults* (LADA) zu erwähnen, ein Diabetes, der sich langsam entwickelt und meist im Alter von über 35 Jahren auftritt. Phänotypisch sehr heterogen ähnelt er anfangs meist einem Typ-2-Diabetes, kann jedoch wie Typ-1-Diabetes in Insulinpflichtigkeit münden und zeichnet sich ebenfalls durch Autoimmunantikörper gegen das Pankreas aus [9].

Diabetes kann ebenfalls bei Schwangeren auftreten („Gestationsdiabetes“, GDM) und bildet sich nach der Geburt meist selbstständig zurück. Ein erhöhtes Risiko an Typ-2-Diabetes zu erkranken bleibt jedoch für diese Frauen für den Rest ihres Lebens bestehen [10].

Komplikationen von Diabetes mellitus sind Schäden an kleinen und großen Blutgefäßen (Mikro- und Makroangiopathie), die durch einen dauerhaft erhöhten Blutzuckerwert ausgelöst werden. Mikroangiopathie kann letztendlich zu Erblindung, Nierenversagen oder durch Schäden an den Nerven (Neuropathie) zum diabetischen Fußsyndrom führen [11]. Dieses kann schlimmstenfalls in Fußamputationen münden. Herzinfarkt, Schlaganfall und Durchblutungsstörungen der Beine sind als Folgeschäden der Makroangiopathie bekannt. Zusammenfassend sind chronische Diabeteserkrankungen also mit dem Risiko einer reduzierten Lebensqualität und einer verminderten Lebensdauer assoziiert [3]. Hierbei stellen die Schäden durch Mikro- und Makroangiopathien sowie Neuropathien, die als indirekte Komplikation der Diabetes-Erkrankung entstehen können, insgesamt ein größeres Gesundheitsrisiko dar, als die akuten Symptome des Diabetes.

1.2 Epidemiologie

Der aktuelle Bericht des Versorgungsatlas „Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015“ basiert auf gesamtdeutschen vertragsärztlichen Abrechnungsdaten und verzeichnet einen Anstieg der Diabetes mellitus Krankheitshäufigkeit (Prävalenz) in Deutschland von 8,9 % im Jahr 2009 auf 9,8 % im Jahr 2015 [4]. Der Anstieg ist auf die gesteigerte Rate von Typ-2-

Diabetes von 8,5 % auf 9,5 % im gleichen Zeitraum zurückzuführen, insgesamt machte Typ-2-Diabetes mit 96 % den größten Anteil an Diabetes-Diagnosen im Zeitraum 2009 - 2015 aus.

Im Jahr 2014 betrug die Rate an Diabetes-Neuerkrankungen (Inzidenzen) 1,47 % bei Erwachsenen über 40 Jahren. Dies entspricht etwa 500.000 jährlichen Neudiagnosen von Diabetes mellitus in den Jahren 2012 bis 2014 [4].

Diagnostik/Therapie

Die Diabetes-Erkrankung zeichnet sich dadurch aus, dass der Blutzuckergehalt nicht richtig reguliert wird und nach einer Mahlzeit oder nach einer längeren Essenspause zu hohe Blutzuckerwerte vorhanden sind. Wenn Symptome auftreten, sind diese meist unspezifisch und umfassen beispielsweise Polyurie, Polydipsie, ansonsten unerklärlichen Gewichtsverlust und Nykturie [6].

Als Messgrößen für dysregulierte Blutzuckerwerte eignen sich die Nüchternplasmaglukose, die Gelegenheitsplasmaglukose sowie der HbA1c-Wert [8]. Als „Goldstandard" der Diabetes-Diagnostik gilt die Messung der Plasmaglukose zwei Stunden nach einem 75g-oralen Glukosetoleranztest, dieser hat jedoch wegen des hohen Aufwandes und der geringen Reliabilität in der hausärztlichen Versorgung eine untergeordnete Rolle [12]. Auffällige Werte für eine Diabetes-Diagnose sollen bei Abwesenheit von Symptomen durch eine zweite Messung bestätigt werden, entweder durch Wiederholung der Messung mit dem gleichen Test an einem anderen Tag oder mit einem anderen Test [13]. Die Messung von Plasmaglukose und HbA1c im Rahmen der Diagnostik des Diabetes mellitus sollte nur mit qualitätsgesicherten Labormethoden erfolgen [9].

Bei der Untersuchung der Nüchternplasmaglukose (NPG) im Rahmen des „Gesundheits-Check-Ups" erfolgt die Messung des Zuckergehalts im Blutplasma nach einer acht- bis zwölfstündigen Nahrungspause. Das Testergebnis gibt dann den Wert der NPG zum Zeitpunkt der Blutentnahme an. Erhöhte NPG-Werte im Bereich von 100 - 125 mg/dl (5,6 - 6,9 mmol/l) führen zur Diagnose „Prädiabetes" bzw. „gestörter Nüchternplasmaglukosewert" [6]. Dies bedeutet, dass ein, wenn auch geringes, Risiko besteht, in der Zukunft Diabetes zu entwickeln. Bei NPG-Werten über 126 mg/dl (7,0 mmol/l) erfolgt die Diagnose Diabetes. Idealerweise sollte bei Werten im Grenzbereich eine zweite NPG-Messung an einem anderen Tag oder ein alternativer Test durchgeführt werden [13, 14]. Die Bestimmung der Nüchternplasmaglukose kann verfälscht sein, wenn die Nahrungspause nicht korrekt eingehalten wurde, Stress besteht, Medikamente den Glukosespiegel beeinflussen oder Fehler bei der Verarbeitung der Blutprobe unterlaufen [15].

Zur Diagnose von Diabetes kommt der orale Glukosetoleranztest mit einer Bestimmung der Plasmaglukose vor und 2 Stunden nach Aufnahme von 75 g Glukose (2h-PG 75g-oGTT) zur Anwendung [6]. Er bestimmt, wie effizient der Körper nach Aufnahme einer großen Menge Zucker seine Blutglukosewerte normalisieren kann. Der orale Glukosetoleranztest ist in der Durchführung zeitlich aufwändiger als die Untersuchung der NPG und nicht Teil des „Gesundheits-Check-Ups" und ist in der hausärztlichen Versorgung unüblich [12]. Bei der Bestimmung des 2h-PG 75g-oGTT nimmt man, nachdem man drei Tage eine kohlenhydratreiche Diät zu sich genommen hat und zehn bis zwölf Stunden gefastet hat, innerhalb von fünf Minuten eine Lösung von 75 g Glukose in Wasser zu sich und verbleibt danach in einer sitzenden oder liegenden Position [9]. Der Plasmaglukosewert zwei Stunden nach Trinken der Lösung liegt bei gesunden Personen unter 140 mg/dl (7,8 mmol/l). Ein erhöhtes Risiko für Diabetes liegt bei Plasmaglukose-Werten zwischen 140 und 199 mg/dl (7,8 - 11,0 mmol/l) vor („Prädiabetes" oder „gestörte Glukosetoleranz") und die Diabetes-Diagnose wird bei

Plasmaglukose-Messwerten über 200 mg/dl (11,1 mmol/l) gestellt [16]. Es ist zu bedenken, dass bei der geriatrischen Patientengruppe explizit keine Empfehlung für die Durchführung eines 75 g-oralen Glukosetoleranztests aufgrund „beträchtlicher Nebenwirkungen“ gilt und dieser Test nicht durchgeführt werden sollte [14].

Im Rahmen einer Vorstellung aufgrund von Beschwerden, die auf das Vorliegen eines Diabetes hinweisen (z. B. Polyurie, Polydipsie, ansonsten unerklärlicher Gewichtsverlust, Nykturie, Müdigkeit), wird die Gelegenheitsplasmaglukose (GPG) bestimmt. Hierbei gelten GPG-Werte von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) als Kriterium für eine Diabetes-Diagnose [13, 17].

Zur Therapie des Typ-2-Diabetes gehören im ersten Schritt Lebensstilveränderungen, die durch gesunde Ernährung, mehr Bewegung, Rauchentwöhnung und Gewichtsreduktion eine Kontrolle des Blutzuckerspiegels ermöglichen können [18]. Bei fehlender Wirkung der Lebensstilveränderung bzw. bei sehr hohen Blutzuckerwerten kommt zusätzlich die Pharmakotherapie zum Einsatz, um mit Hilfe von Blutzuckerspiegel senkenden Medikamenten den Blutzucker zu normalisieren. Der HbA1c-Wert wird hierbei zur Verlaufskontrolle eingesetzt und zeigt an, ob der Diabetes gut eingestellt ist oder nicht. Ergänzend dazu kann es notwendig sein, Bluthochdruck oder einen erhöhten Cholesterinspiegel zu therapieren [19].

1.3 Rationale für die IGeL

HbA1c wurde für die Diagnostik des Diabetes als gleichwertiger Test neben NPG, GPG und 2h-PG 75g-oGTT in vielen Leitlinien aufgenommen [6, 8, 20, 21]. In der aktuellen Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft [9] wird aus praktischen Gründen eine gleichzeitige Messung von HbA1c und Glukose (Nüchternplasmaglukose (NPG) bzw. Gelegenheitsplasmaglukose (GPG)) empfohlen. Bei unauffälligen HbA1c- und NPG-Werten erfolgt die Diagnose „kein Diabetes“. Sind beide Werte, HbA1c und NPG/GPG pathologisch erhöht, erfolgt die Diagnose Diabetes. Bei diskrepanten auffälligen Ergebnissen von NPG oder HbA1c, die auf einen Diabetes oder Prädiabetes weisen, soll eine Verifizierung der Ergebnisse mit dem 2h-PG 75g-oGTT erfolgen bzw. eine Wiederholung der NPG- und HbA1c-Messung [9].

Bei einer Versichertenbefragung im Rahmen des IGeL-Reports 2020 wurde die HbA1c-Bestimmung zur Früherkennung eines Diabetes als Leistung genannt, die den Befragten in den vergangenen drei Jahren angeboten wurden oder nach denen sie selbst gefragt haben [22].

1.4 Methode

Die Bestimmung des HbA1c-Wertes als IGeL kann tageszeitunabhängig aus einer Blutprobe ermittelt werden, zudem ist es nicht nötig, hierfür nüchtern zu sein. Gemessen wird eine veränderte Form von Hämoglobin (Hb), das glykierte Hämoglobin. Liegt ein dauerhaft erhöhter Blutzuckerspiegel vor, so kommt es zur Veränderung des Hämoglobins, indem es sich mit der übermäßig vorhandenen Glukose kovalent bindet. Es entsteht das „verzuckerte“ Hämoglobin, genannt HbA1c. Der Anteil an HbA1c dient somit als ein Langzeit-Blutzuckermesser: Ist ein erhöhter Anteil an HbA1c im Blut vorhanden, so lässt sich darauf schließen, dass in den letzten acht bis zwölf Wochen vor der Messung der Blutzuckerwert durchschnittlich erhöht war [23]. Übersteigt der HbA1c-Wert 6,5 % (48 mmol/mol), erfolgt die Diagnose „Diabetes“. Werden Messwerte von 5,7 % - 6,5 % (39 bis 48 mmol/mol) HbA1c erreicht, kann ein erhöhtes, wenn auch geringes Risiko zur Erkrankung an Diabetes („Prädiabetes“) bestehen.

1.5 Kosten

Die Leistung wird nach der Gebührenordnung für Ärzte [24] über die Ziffer 3561 abgerechnet (einfacher Satz: € 11,66). Hierzu können ergänzend noch Kosten für die Beratung (Ziffer 1, einfacher Satz: € 4,66) und die Blutentnahme kommen (Ziffer 250, einfacher Satz: € 2,33).

Der HbA1c-Test als IGeL im Sinne einer Früherkennungsuntersuchung bei asymptomatischen Personen muss abgegrenzt werden gegen den HbA1c-Test als GKV-Leistung zur Verlaufskontrolle bei einem Diabetes mellitus bzw. als Abklärungsuntersuchung bei bestehendem Verdacht auf einen Diabetes mellitus.

1.6 Projekthistorie

Die Erstbewertung des Themas wurde im Januar 2012 veröffentlicht. Das vorliegende Update wurde im Rahmen der regelmäßigen Aktualisierungen erstellt.

2 Methoden

Für die Bewertung der IGeL „HbA1c-Bestimmung zur Früherkennung von Diabetes“ sind die folgenden Vergleiche relevant:

1) Vergleich der Anwendung der **Kombination aus HbA1c und Nüchternplasmaglukose (NPG)** mit der **alleinigen Anwendung** der **NPG-Bestimmung** in der Früherkennung von Diabetes und Prädiabetes. Es gilt die Voraussetzung, dass der Kombinationstest auffällig ist, sobald der HbA1c-Wert **oder** der NPG ein positives Ergebnis hat.

   (Dies ist relevant, wenn im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung ein NPG als Kassenleistung und ergänzend der HbA1c-Test als IGeL genutzt wird. Es wird hierbei sowohl a) die zeitgleiche Testung als auch b) die Anwendung des HbA1c-Tests im Anschluss an ein negatives NPG-Ergebnis (z. B. zur Absicherung des Testergebnisses) betrachtet. Hiermit wird die Frage beantwortet, ob die Diabetes-Früherkennung mittels der Kombination aus NPG- und HbA1c-Bestimmung im Vergleich zur alleinigen NPG-Bestimmung einen größeren Nutzen hat.)

2) Vergleich der **Anwendung des HbA1c-Tests** mit der **alleinigen Anwendung des NPG** zur Früherkennung von Diabetes und Prädiabetes.

   (*Hiermit wird die Frage beantwortet, ob die Diabetes-Früherkennung mittels HbA1c-Bestimmung im Vergleich zur NPG-Messung einen größeren Nutzen hat oder weniger Schäden verursacht.*)

Für die vorliegende Bewertung ist relevant, ob die durch die Screeninguntersuchung unter Anwendung des HbA1c-Tests (alleine oder in Kombination mit der Nüchternplasmaglukosemessung) inklusive der darauf folgenden Therapie im Vergleich zu einer alleinigen Nutzung der Nüchternplasma-glukosemessung zum Screening inklusive Diabetes-Therapie von einem größeren patientenrelevanten Nutzen ist. Hierzu werden **Studien zur gesamten Screeningkette** unter Betrachtung von patientenrelevanten Endpunkten („**Nutzenstudien**“) untersucht.

2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

Folgende Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichtsarbeiten und Studien in die Bewertung wurden festgelegt:

Population: asymptomatische Erwachsene mit und ohne erhöhtes Diabetes-Risiko (beispielsweise Bluthochdruck, Übergewicht, Fettstoffwechselstörung, familiäre Vorbelastung, Gestationsdiabetes (GDM) in der Vergangenheit)

Intervention: Screening mittels HbA1c-Bestimmung (alleine oder in Kombination mit NPG) auf Typ-2-Diabetes inkl. Standardtherapie des Diabetes

(Grenzwerte: alleiniger Bluttest auf HbA1c (HbA1c ≤ 5,7 % (39 mmol/mol): kein Diabetes; 5,7 - 6,4 % (39 - 47 mmol/mol): Prädiabetes; HbA1: ≥ 6,5 % (48 mmol/mol): Diabetes) oder in Kombination mit einer Nüchternplasmaglukose (NPG)-Messung zur Früherkennung von Diabetes mellitus, ggf. erfolgt eine Anschlussdiagnostik an einem anderen Tag zur Bestätigung der Diagnosestellung, ggf. mit

Standardtherapie des Diabetes nach Diagnose (Lebensstilverändernde Maßnahmen, medikamentöse Therapie))

Kontrollintervention: Screening mit Nüchternplasmaglukose-Messung auf Typ-2-Diabetes inkl. Standardtherapie des Diabetes

(Grenzwerte: NPG < 100 mg/dl (5,6 mmol/l): kein Diabetes; NPG 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l): Prädiabetes/„*Impaired Fasting Glucose*“; NPG ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l): Diabetes) ggf. erfolgt eine Anschlussdiagnostik zur Bestätigung der Diagnosestellung, ggf. mit Standardtherapie des Diabetes nach Diagnose (Lebensstilverändernde Maßnahmen, medikamentöse Therapie))

Zielgrößen (Endpunkte): (krankheitsspezifische) Mortalität, (krankheitsspezifische) Morbidität, Lebensqualität, Komplikationen bzw. Schäden, auch durch falsche Ergebnisse der Früherkennung, Überdiagnosen und Übertherapie

Studientypen (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche): randomisierte kontrollierte Studien und nicht randomisierte kontrollierte Studien mit zeitgleicher Kontrollgruppe und adäquater Confounder-Kontrolle

Setting: Bevölkerungsbezogene Screening-Situation, ambulante Versorgung

2.2 Recherche

Die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und *Health Technology Assessments* (HTA) erfolgte am 19./21. November 2021 in den Datenbanken Medline *via* PubMed, Embase *via* Ovid, INAHTA-HTA, Epistemonikos und der *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Es wurde eine ergänzende systematische Recherche nach aktuellen Primärstudien durchgeführt. Diese erfolgte am 16. Juni 2021. Zusätzlich erfolgte eine fokussierte Leitlinienrecherche am 2. August 2021. Die zugrundeliegenden Recherchestrategien sind in „Anhang 2“ dargestellt.

Die systematische Literaturrecherche wurde auf eine Suche ab 2010 begrenzt, da bei einer orientierenden Recherche bereits aktuelle Übersichtsarbeiten identifiziert wurden.

2.3 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien

Die Selektion relevanter systematischer Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien erfolgte durch 2 Autorinnen, Dissens wurde durch Diskussion gelöst.

Zur Bewertung der methodischen Qualität wurden alle relevanten Evidenzsynthesen einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR II–Instrument durch 2 Autorinnen unterzogen, Dissens wurde durch Diskussion gelöst [25].

2.4 Datenextraktion und -synthese

Die Datenextraktion erfolgte durch 1 Person in standardisierten Tabellen. Die Qualitätssicherung der Daten erfolgte durch eine 2. Person.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Recherchen

Durch die Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten und *Health Technology Assessments* (HTA) wurden 525 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess 2 systematische Übersichtsarbeiten und 2 HTA-Berichte verbleiben, die als potenziell relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden (s. Abbildung 1).

Durch die ergänzende Recherche nach Primärstudien wurden 3.431 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess keine Studie verblieb, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurde (s. Abbildung 2).

Tabelle 1: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess

Einschlussgrund		Erläuterung
E1	**Population**	Personen ≥ 18 Jahre, ohne Verdacht auf einen Diabetes oder Diagnose eines Diabetes; ohne vorliegende Schwangerschaft
E2	**Intervention**	Screening auf Typ-2-Diabetes mittels HbA1c alleine oder in Kombination mit NPG inkl. Standardtherapie des Diabetes HbA1-Bestimmung in venösem Blut, Cut-offs zur Typ-2-Diabetes-Diagnose HbA1c ± NPG (HbA1c ≥ 6,5 % (48 mmol/mol): Diabetes; HbA1c ≤ 5,7 % (39 mmol/mol): kein Diabetes; 5,7-6,4 % (39-47 mmol/mol): Prädiabetes, NPG s. u.), keine Point-of-Care-Tests, ggf. Anschlussdiagnostik, ggf. Standard-Therapie von Diabetes nach Diagnose (Lebensstilverändernde Maßnahmen, ggf. medikamentöse Therapie), HbA1c-Messung gemäß qualitätsgesicherter Labormethoden und HbA1c-Standardisierung
E3	**Kontrolle**	Screening auf Typ-2-Diabetes mittels NPG inkl. Standardtherapie des Diabetes NPG-Bestimmung in venösem Plasma, Diagnose gemäß Cut-offs (NPG ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l): Diabetes; NPG 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l): Prädiabetes/ gestörter Nüchternplasmaglukosewert; NPG < 100 mg/dl (5,6 mmol/l): kein Diabetes), ggf. Anschlussdiagnostik, ggf. Standard-Therapie von Diabetes nach Diagnose (Lebensstilverändernde Maßnahmen, ggf. medikamentöse Therapie)
E4	**Outcome**	Mindestens ein berichteter Endpunkt: (krankheitsspezifische) Mortalität, (krankheitsspezifische) Morbidität (u. a. diabetische Nephropathie, diabetische Retinopathie, diabetische Neuropathie, Fußamputationen, Schlaganfall, Herzinfarkt), Lebensqualität, Schäden inkl. Konsequenzen von falschen Screeningergebnissen, Übertherapien und Überdiagnosen
E5	**Studientyp**	RCT, prospektiv vergleichende Studie mit zeitgleicher Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle
E6	**Setting**	Ambulante haus- oder fachärztliche Versorgung oder darauf übertragbares Setting
E7	**Dokument**	Vollpublikation (als Vollpublikation gelten auch Studienberichte, Einträge in öffentliche Studienergebnisregister, Ergebnisse in Behördenunterlagen)
E8	**Inhalt**	Studie oder Systematisches Review

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA

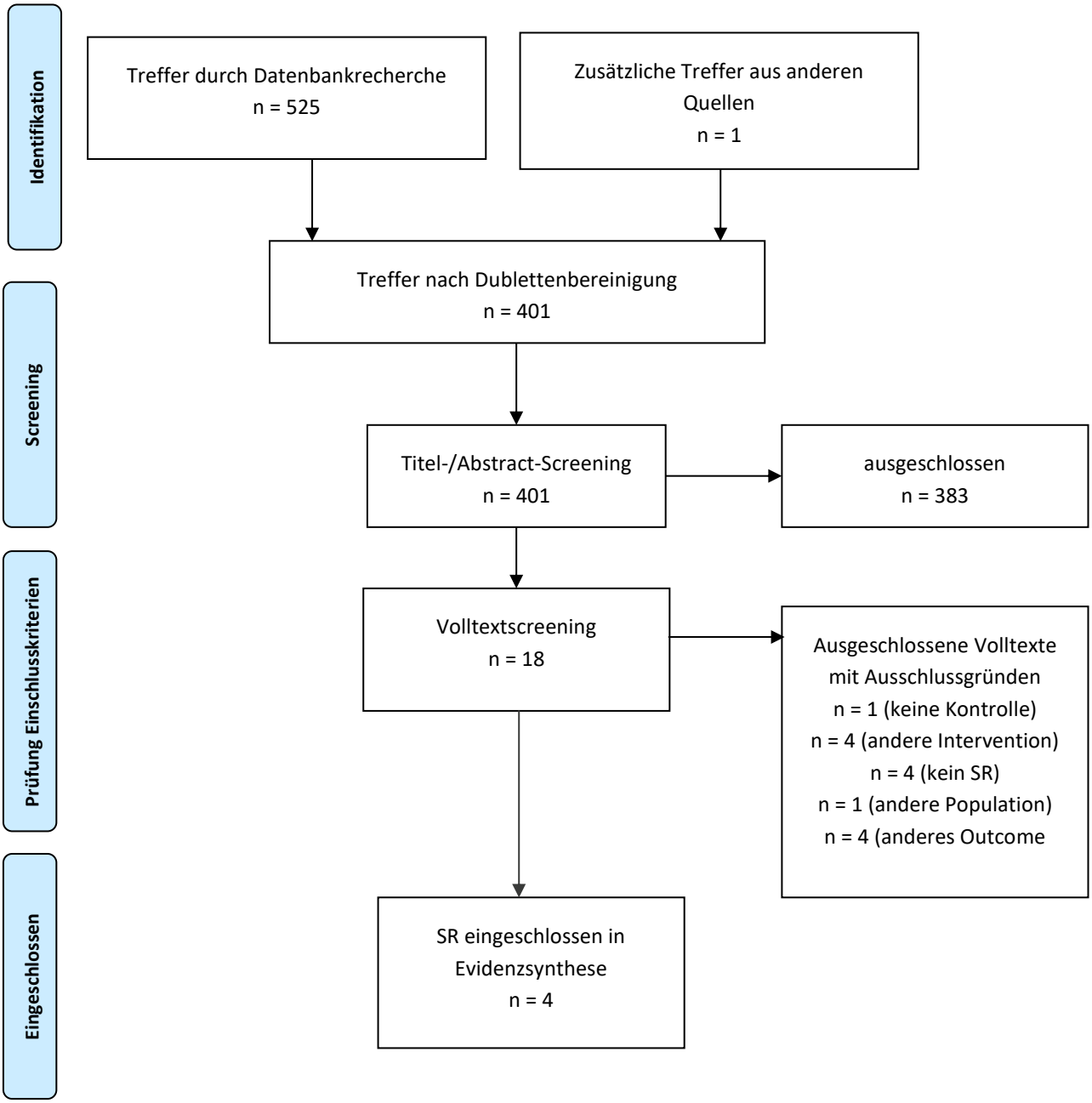
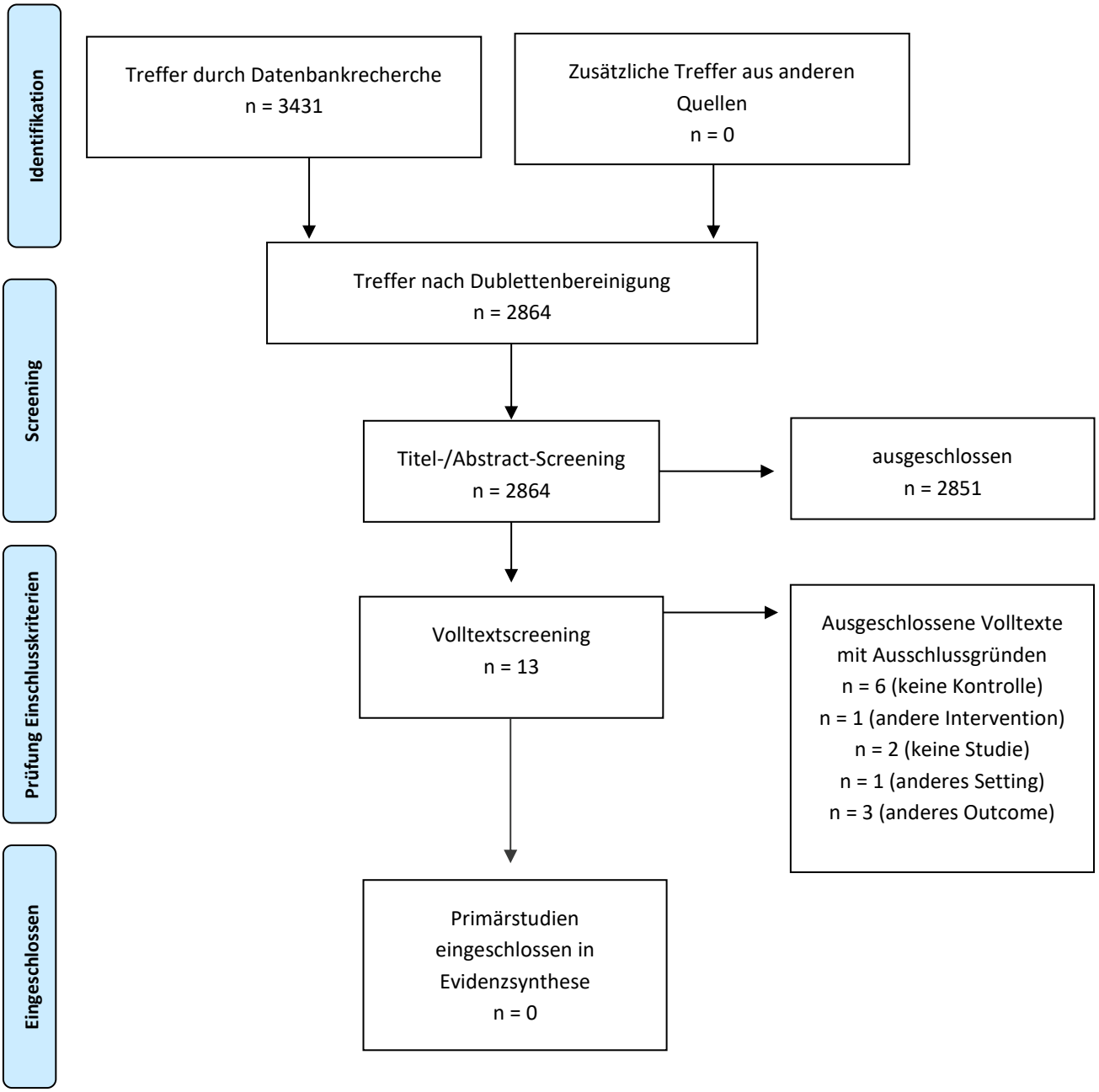


Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien



3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung

3.2.1 Relevante Evidenzsynthesen

Es wurden 4 potenziell relevante Evidenzsynthesen identifiziert (2 systematische Übersichtsarbeiten, 2 HTA-Berichte), die die Grundlage der vorliegenden Bewertung bilden [11, 26, 27, 28]. Die beiden Übersichtsarbeiten, Sherifali 2013 und Parson 2014, werden aufgrund ihres Alters nicht weiter dargestellt. In dem Review von Sherifali et al. wird nur der Literaturrecherchezeitraum 01/2007 - 02/2012 abgedeckt [27]. Der australische HTA-Bericht von Parsons et al. besitzt ein abweichendes PICO-Schema, durch Einbeziehung eines parallelen langfristigen Screenings auf Retinopathie wurden keine Screeningstudien eingeschlossen [28]. Er bildet zudem nur den Literaturrecherchezeitraum von 01/1960 - 09/2013 ab. Die Charakteristika der beiden verbleibenden Evidenzsynthesen sind in Tabelle 2 dargestellt. Der jeweilige Studienpool der 2 potenziell relevanten Evidenzsynthesen ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 2: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
U.S. Preventive Services Task Force (2021) [26]	P: asymptomatische nichtschwangere Erwachsene I: Screening auf Diabetes mit HbA1c, NPG oder 2h-PG 75g-oGTT C: kein Screening oder alternative Screeningstrategie O: Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität (inkl. Myokard-infarkt, Schlaganfall, kongestive Herzinsuffizienz), chronische Nierenerkrankung, Amputation, Hautgeschwüre, Seheinschränkungen (inkl.	Eingeschlossenes Studiendesign: kontrollierte klinische Studien sowie prospektive kontrollierte Kohortenstudien und Fallkontrollstudien für Schäden Einschränkungen bei Studienselektion: Studien mit weniger als 20 Patienten mit relevanten Ereignissen, Studien, bei denen Endpunkt als kombinatorischer Endpunkt berichtet	Quellen: MEDLINE, Cochrane Library, clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, Suche in Referenzlisten von relevanten Treffern, Nennung von Studien in öffentlichen Stellung-nahmeverfahren Einschränkungen Recherche: Sprache: Englisch, Erwachsene, Zeitraum 01/2014 - 09/2019, danach permanente Sichtung über Artikel-*Alerts* und	Bewertung von RCTs und Kohortenstudien über vorabdefinierte, von der USPSTF entwickelte Kriterien, mögliche Ergebnisse; gute, angemessene oder schlechte Qualität Bewertung: 2 unabhängige Autoren, Dissens wurde durch Diskussion gelöst Nur Studien mit guter oder mittlerer Qualität wurden eingeschlossen.	Eine Metaanalyse wurde abhängig von der klinischen und statistischen Heterogenität der Studien sowie einer Studienmindestanzahl durchgeführt. Das geplante statistische Vorgehen ist angegeben. Alle Ergebnisse wurden tabellarisch und narrativ dargestellt.

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	Erblindung), Periodontitis (inkl. Zahnverlust), moderate bis schwere Neuropathie und QoL KQ 2: *Labeling*, Angst, Schäden durch falsch-positive Ergebnisse, Krankheitslast, Unbehagen, Depression und unnötige Diagnostik und Behandlung Setting: im Rahmen der ambulanten Versorgung oder darauf übertragbare Settings, Länder mit hohem oder mittlerem *Human development index* Gibt es direkte Evidenz, dass Screening auf Typ-2-Diabetes und Prädiabetes in asymptomatischen Erwachsenen den Gesundheitszustand verbessert bzw. Schäden verursacht? (KQ1 & KQ2)	wurde, aber nicht einzelne Endpunkte separat genannt wurden, weniger als 6 M FU für Nutzen, Studien mit schlechter Qualität	gezielte Journal-Suchen, Zeitraum vor 2014 über USPSTF-Report 2015 abgedeckt kein Gestationsdiabetes Angabe der kompletten Suchstrategie (MeSH und verschiedene Variationen der Suchbegriffe Screening, Prädiabetes, Diabetes, HbA1c, NPG, 2h-PG 75g-oGTT) Selektion: 2 unabhängige Autoren, Dissens bei Volltextscreening wurde durch Diskussion und Konsens gelöst		
Peer N (2020) [11]	P: Kinder und Erwachsene ohne bekannten Diabetes mellitus I: Diabetes Screening (gezielt, opportunistisch, Massen-screening) mit kapillarem,	Studiendesign: RCT Einschränkungen bei Studienselektion: mindestens 3 M FU, kein	Quellen: CENTRAL, MEDLINE (1946-04/2019), LILACS, clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, Suche in Referenzlisten und	Bewertung über das Cochrane Risk-of-Bias-Tool 2019 Unabhängig von 2 Autoren,	Es wurde nur 1 Studie als Datenbasis eingeschlossen, deshalb erfolgte keine Metaanalyse, eine Metaanalyse war bei

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	venösem Vollblut oder Plasma für Glukose (Gelegenheitsglukose, Nüchternglukose oder nach Glukosebelastung) oder HbA1c oder Uringlukose C: kein Diabetes-Screening O: (krankheitsspezifische) Mortalität, krankheitsspezifische Morbidität, Diabetes-Inzidenz, HbA1c, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene QoL, sozioökonomische Effekte Was ist der Gesundheitseffekt eines Screenings auf Typ-2-Diabetes im Vergleich zu keinem Screening?	Gestationsdiabetes, kein Diabetes insipidus	Kontakt mit Autoren der eingeschlossenen Treffer, Literaturrecherche im Mai 2019, Einschränkungen bei der Recherche: kein Diabetes insidipus, nur RCT Angabe der kompletten Suchstrategie (MeSH und verschiedene Variationen der Suchbegriffe Screening und Diabetes). Selektion: unabhängig von 2 Autoren, Konsensfindung über Reviewberatergruppe	Konsensusfindung über eine 3. Person aus der Reviewberatergruppe	geringer klinischer Heterogenität geplant, das geplante statistische Vorgehen ist angegeben.

2h-PG 75g-oGTT: Plasmaglukosewert 2 Stunden nach oralem 75 g-Glukosetoleranztest; FU: follow-up; KQ: *Keyquestion;* LILACS, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; M: Monat; MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online;* MeSH: *Medical Subject Headings;* NPG: Nüchternplasmaglukose; PICO: *Patient, Intervention, Comparison, Outcome;* RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; QoL: *Quality of Life;* USPSTF: *United States Preventive Services Task Force;* WHO ICTRP: *World Health Organization-International Clinical Trials Registry Platform*

Die identifizierten Evidenzsynthesen basieren auf insgesamt 5 Studien (Ely und ADDITION-Cambridge mit 2 eingebetteten Substudien und einer Pilotstudie) mit 13 Publikationen. Eine detaillierte Auflistung des jeweiligen Studienpools erfolgt in Tabelle 3.

Tabelle 3: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen

Studie	USPSTF 2021[a] (5 Studien, 5 Publikationen)	Peer 2020 (1 Studie, 7 Publikationen)
ADDITION-Cambridge		
Simmons 2012 [29]	x	x
Echouffo-Tcheugui 2015 [30]	x	x
Echouffo-Tcheugui 2009 [31]		x
Griffin 2013 [32]		x
Sandbaek 2008 [33]		x
Simmons 2016 [34]		x
Simmons 2012 [35]		x
ADDITION-Cambridge Pilotphase Park 2008 [36]	x	
ADDITION-Cambridge-Substudie Eborall 2007 [37]	x	
ADDITION-Cambridge-Substudie Paddison 2011 [38]	x	
Ely		
Simmons 2011 [39]	x	
Rahman 2012 [40]	x	
Rahman 2012 [41]	x	
a: Studien zu anderen Fragestellungen der Übersichtsarbeit wurden nicht aufgelistet		

3.2.1.1 Auswahl eines potentiellen Leitreviews

Anhand der Charakteristika-Tabelle der relevanten Evidenzsynthesen lässt sich ablesen, dass der USPSTF-Bericht die Fragestellung des zugrundeliegenden Berichts aufgrund des ähnlichen PICO-Schemas besser beantworten kann als der systematische Review von Peer et al. So wird für den US-amerikanischen HTA-Bericht ein Screening auf Diabetes mit HbA1c, NPG oder 2h-PG 75g-oGTT in der Population von asymptomatischen Erwachsenen im Vergleich zu keinem Screening oder einer

alternativen Screeningstrategie auf Nutzen und Schaden untersucht. In dem Review von Peer et al. wurde der Nutzen und Schaden eines Diabetes-Screenings (gezielt, opportunistisch, Massenscreening) bei Kindern und Erwachsenen ohne bekannten Diabetes mellitus mit keinem Diabetes-Screening verglichen. Folglich wird der USPSTF-Bericht als **Leitreview** der zugrunde liegenden Bewertung ausgewählt [26].

Anhand des Studienpools mit den unterschiedlichen Zahlen an eingeschlossenen Studien spiegeln sich die strengen Einschlusskriterien des Reviews von Peer et al. wider: während hierfür nur RCTs berücksichtigt wurden, konnten für den USPSTF-Bericht neben RCTs auch prospektive kontrollierte Kohortenstudien und Fallkontrollstudien eingeschlossen werden.

Keine der Studien, die in den systematischen Reviews berücksichtig wurden, haben ein Screening mit HbA1c (alleine oder in Kombination mit Nüchternplasmaglukose) mit einem Screening mit alleiniger Nüchternplasmaglukose verglichen. So wird in der Kohorten-Studie Ely der Diabetes-Status im Interventionsarm nach einem 2h-PG 75g-oGTT anhand des Nüchternplasmaglukosewertes und des Plasmaglukosewertes 2 Stunden nach Einnahme einer Glukoselösung bestimmt [39]. Der HbA1c-Wert diente im Rahmen der Studie nur der Bestimmung des kardiovaskulären Risikos. Es wurde gegen die Vergleichsintervention „kein Screening“ verglichen. In der Cluster-RCT ADDITION-Cambridge wurden Personen mit erhöhtem Diabetes-Risiko mit einem komplexeren Diagnose-Algorithmus, bestehend aus Messungen zu Gelegenheitsplasmaglukose, Nüchternplasmaglukose, HbA1c und dem Glukosetoleranztest, gescreent. Verglichen wurde dieses Screening mit keinem Screening [29]. Auch die eingebetteten beiden Substudien und die Pilotstudie von ADDITION-Cambridge nutzten einen analogen Screening-Algorithmus (z. T. ohne HbA1c-Messung).

Folglich ist keine von den in die Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Studien für den zugrundeliegenden Bericht mit dem Vergleich von Screening basierend auf HbA1c (alleine oder in Kombination mit Nüchternplasmaglukose) mit Screening anhand der Nüchternplasmaglukosemessung relevant.

3.2.1.2 Bewertung der methodischen Qualität der Evidenzsynthesen

Der Leitreview USPSTF-Bericht 2021 wurde einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR II-Instrument unterzogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: AMSTAR II Bewertung

Studie	USPSTF 2021
Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes
Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Partial Yes
Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No
Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial Yes
Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes
Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes
Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes
Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes
Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	No
Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No
If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	No meta-analysis conducted
If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	No meta-analysis conducted
Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	No
Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes
If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	No meta-analysis conducted
Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes

Der USPSTF-Bericht weist gemäß der AMSTAR-II-Bewertung einige Mängel auf, die sich zum Teil über die methodischen Standards der USPSTF erklären lassen. So erfolgte keine Begründung für die Wahl des Studiendesigns als Einschlusskriterium, ebenso ist die standardmäßige Einschränkung auf Treffer

in englischer Sprache bei der Literaturrecherche nicht erklärt. Es fehlte die Suche in grauer Literatur (z. B. auf offiziellen Websites der Regierung, HTA-Instituten, in Konferenzabstracts, Dissertationen, etc.). Eine Einschränkung der Literaturrecherche und Folgen für den vorliegenden Bericht werden hieraus nicht abgeleitet, da die Recherche nach grauer Literatur auch nicht dem methodischen Vorgehen im IGeL-Monitor entspricht. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials (RoB) erfolgte für RCTs und nicht-randomisierte kontrollierte Studien anhand des standardisierten methodischen Vorgehens für USPSTF-Berichte ohne Prüfung der Punkte: Verblindung der Patientinnen und Patienten, Selektion von berichteten Ergebnissen von verschiedenen Messungen oder Analysen eines spezifischen Endpunktes sowie Selektionsbias. Auch ist das RoB der Studien nicht in die Diskussion der Ergebnisse des Reviews eingeflossen. Ebenso wurde die Finanzierungsquelle der Studien, die in den Review eingeschlossen wurden, nicht genannt.

Insgesamt leiten wir aus diesen Punkten keine Konsequenzen für die Nutzung der Evidenzsynthese für den vorliegenden Bericht ab, da der USPSTF-Bericht keine relevante Primärstudie zur Fragestellung des Berichts eingeschlossen hat. Wir erwarten, dass die zugrunde liegende Recherche des Berichts umfänglich und von hinreichender Qualität war, um mögliche relevante Studien zu identifizieren, die in englischer Sprache publiziert sind.

3.2.2 Relevante Primärstudien

Es wurden über die in den systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Studien hinaus keine weiteren Primärstudien gefunden, die für die Bewertung relevant waren.

3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

In keiner der 4 identifizierten Übersichtsarbeiten wurden Studien eingeschlossen, die der in Kapitel 2 definierten Fragestellung entsprechen. In einer ergänzenden Literaturrecherche ab 2018 wurde ebenfalls keine relevante Primärstudie für die zugrundeliegende Fragestellung des Berichts identifiziert.

Auf Basis der 4 systematischen Reviews und HTA-Berichte lassen sich somit keine Hinweise für einen Nutzen oder Schaden einer HbA1c-Bestimmung in Kombination mit einer Nüchternplasma-glukosemessung gegenüber einer alleinigen Nüchternplasmaglukosemessung zur Früherkennung eines Diabetes mellitus Typ 2 bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit und ohne Diabetesrisiko ableiten.

Aus demselben Grund lassen sich auch keine Hinweise auf den Nutzen oder Schaden einer HbA1c-Bestimmung gegenüber einer alleinigen Nüchternplasmaglukosemessung zur Früherkennung eines Diabetes mellitus Typ 2 bei asymptomatischen Erwachsenen mit und ohne Diabetesrisiko ableiten.

4 Zusammenfassung

Es besteht **keine direkte Evidenz** zum Nutzen oder Schaden zum Screening mit HbA1c im Vergleich zu einem Screening mit Nüchternplasmaglukose zur Detektion eines Typ-2-Diabetes.

Es besteht **keine direkte Evidenz** zum Nutzen oder Schaden eines Screenings mit HbA1c in Kombination mit der Nüchternplasmaglukose im Vergleich zu einem Screening mit der alleinigen Nüchternplasmaglukose zur Detektion eines Typ-2-Diabetes.

Es wird **keine indirekte Evidenz** für einen Schaden abgeleitet, da bei beiden Screeningmaßnahmen, sowohl mit HbA1c (alleine oder in Kombination mit NPG) als auch mit der alleinigen Messung der Nüchternplasmaglukose, Schäden durch falsche Screeningergebnisse sowie Überdiagnosen und Übertherapien erwartet werden.

5 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurden 6 aktuelle Leitlinien Identifiziert. Eine Synopse der fragestellungsspezifischen Leitlinienempfehlungen ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
Bundesärztekammer. Nationale Versorgungsleitlinie (2014) [6]	Deutsch-land	• Zur Diagnostik eines Diabetes mellitus erfolgt über den „Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus“ und eine „Anamnese und klinische Untersuchung“ Empfehlungsgrad: Statement. *Die Früherkennung von Diabetes oder eine Screeningstrategie wird hier nicht thematisiert.*	Das Kapitel „Epidemiologie, Definition, Diagnostik“ ist in der Teilpublikation der Langfassung aus dem Jahre 2021 nicht enthalten, es wurde noch nicht aktualisiert. Der Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus umfasst HbA1c, NPG, 2h-PG 75g-oGTT und bei Vorhandensein von Symptomen die GPG.
DEGAM. S3-Leitlinie (2017) [42]	Deutsch-land	• Ein generelles Screening auf Diabetes sollte nicht erfolgen. Empfehlungsgrad: B Evidenzlevel: P Ib • Menschen mit erhöhten Blutdruckwerten sollten auf das Vorliegen eines Diabetes untersucht werden Empfehlungsgrad: B Evidenzlevel: I Erläuterung: Für die Diagnose eines Diabetes mellitus wird üblicherweise die Bestimmung der morgendlichen Nüchtern-Plasmaglukose eingesetzt. Erst bei einem positiven Bestätigungs-Test ist die Diagnose Diabetes zulässig. Bei postprandialen Werten unter 110 mg/dl (6.1 mmol/l) ist keine erneute Nüchtern-Bestimmung erforderlich. (kein Empfehlungsgrad) • Die Durchführung des oralen Glukosetoleranztestes (OGTT) sollte nicht routinemäßig in der Hausarztpraxis erfolgen. Empfehlungsgrad: B Evidenzlevel: Ia	Diese LL spiegelt den Stand Stand von Januar 2017, eine Revision ist im Jahr 2022 geplant.

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
DDG. S2k-Leitlinie (2018) [14]	Deutsch-land	• Grundsätzlich sind die diagnostischen Kriterien für Diabetes im Alter nicht anders als bei jüngeren Patienten. Es gelten also die WHO-Kriterien: ▪ Nüchtern-Plasma-Glukose ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) ▪ Zufalls-Plasma-Glukose ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) mit diabetestypischen Symptomen ▪ HbA1c ≥ 6,5 % (48 mmol/mol). • Alle zwei Jahre [Anmerkung: gemeint ist im Rahmen des Vorsorge-Check-up 35, der früher alle 2 Jahre möglich war] kann eine Blutglukose-untersuchung durchgeführt werden. • **Es sollen leicht durchzuführende, nebenwirkungsarme Tests wie z. B. Bestimmung der Plasmaglukose oder Bestimmung des HbA1c bevorzugt werden.** • Der orale Glukosetoleranztest (OGTT) sollte für diese Patientengruppe nicht eingesetzt werden.	deutsche S2k-Leitlinie
Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, et al. (2020) [43]	Europa	• **It is recommended that screening for potential T2DM in patients with CVD is initiated with HbA1c and FPG, and that an OGTT is added if HbA1c and FPG are inconclusive.** GoR I LoE A • It is recommended that an OGTT is used for the diagnosis of IGT. GoR I LoE A • It is recommended that the diagnosis of DM is based on HbA1c and/or FPG, or on an OGTT if still in doubt. GoR I LoE B	**GoR I** – Grade of recommendation class I: Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective **LoE A** – Level of Evidence A: Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses **LoE B** – Level of Evidence B: Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
NICE (2012, last updated 15 September 2017) [44]	Groß-britannien	**Trained healthcare professionals should offer venous blood tests (fasting plasma glucose [FPG] or HbA1c) to adults with high risk scores (stage 2 of the identification process).** They should also consider a blood test for those aged 25 and over of South Asian or Chinese descent whose body mass index (BMI) is greater than 23 kg/m2. The aim is to: • determine the risk of progression to type 2 diabetes (a fasting plasma glucose of 5.5 to 6.9 mmol/l or an HbA1c level of 42 to 47 mmol/mol [6.0 to 6.4 %] indicates high risk) or • identify possible type 2 diabetes by using fasting plasma glucose, HbA1c or an oral glucose tolerance test (OGTT), according to World Health Organization (WHO) HbA1c criteria. • Ensure HbA1c tests, including point-of-care tests, conform to expert consensus reports on appropriate use and national quality specifications (see NHS Diabetes website and WHO guidance on using HbA1c for diagnosing diabetes). The tests should only be carried out by trained staff.	LoE/GoR n. b.
Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, et al. (2021) [45]	USA	• The USPSTF recommends screening for prediabetes and type 2 diabetes in adults aged 35 to 70 years who have overweight or obesity. Clinicians should offer or refer patients with prediabetes to effective preventive interventions. GoR B • **Screening tests for prediabetes and type 2 diabetes include measurement of fasting**	GoR Grade of recommendation B: The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is moderate, or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
		plasma glucose or HbA1c level or an oral glucose tolerance test. GoR n. b.	
n. b.: nicht berichtet; GoR: Grade of recommendation, LoE: Level of Evidence			

6 Diskussion

Zum Nutzen und Schaden eines Diabetes-Screenings mit der HbA1c-Messung (alleine oder in Kombination mit NPG) im Vergleich mit einer alleinigen NPG-Bestimmung ist es aufgrund fehlender relevanter Studien nicht möglich, eine Aussage zu treffen. Nachfolgend werden relevante Informationen zu den beiden Screeningansätzen diskutiert.

Praktische Anwendung

Bezüglich der praktischen Anwendung sind in mehreren Punkten Unterschiede der HbA1c-Messung gegenüber dem NPG-Test festzustellen. Die Nüchternplasmaglukosemessung erfordert eine mindestens achtstündige Nahrungspause und ist einer tagesabhängigen und intrapersonellen Variabilität unterworfen. So können das nicht korrekte Einhalten der Nahrungspause, Sport, bestimmte Medikamente oder Stress kurz vor der Probenentnahme (etwa die Parkplatzsuche vor dem Arztbesuch) den Plasmaglukosewert verfälschen [46]. Auch aus diesen Gründen können Schwankungen zwischen Nüchternplasmaglukosemessungen bei einer Person an verschiedenen Tagen auftreten [15].

HbA1c-Werte hingegen können zu jeder Tageszeit und unabhängig von der Nahrungsaufnahme bestimmt werden. Während der NPG-Wert nur eine Momentaufnahme für den Zeitpunkt der Probenentnahme darstellt, ist der HbA1c-Wert ein Langzeitmesser und spiegelt den durchschnittlichen Blutglukosewert der letzten acht bis zwölf Wochen wider [46]. Aus diesem Grund ist der HbA1c-Wert im Vergleich zur NPG-Bestimmung weniger störanfällig für kurzfristige Variationen [6, 47]. Gleichzeitig besteht aber die Problematik, dass bei einigen Patientinnen und Patienten kurzfristige Blutzucker-entgleisungen, beispielsweise nach Mahlzeiten, nicht erfasst werden, da diese nicht ausreichen, um den gemittelten Blutglukosewerte von mehrere Wochen und somit die HbA1c-Werte über die Normwerte hinaus zu erhöhen [15].

Der HbA1c-Wert kann in bestimmten Fällen nicht korrekt bestimmt werden, etwa wenn Störungen der Bildung roter Blutplättchen (Erythropoese; z. B. durch Vitamin B12-Mangel), Veränderungen des Hämoglobins (z. B. aufgrund genetischer Mutationen), gestörter Glykierung (z. B. durch Alkoholismus, hohe Aspirin-Dosen) oder veränderter Erythrozyten-Halbwertszeit (z. B. nach Splenektomie) auftreten [6, 20]. Auch das Alter kann zu einem Anstieg des HbA1c-Wertes führen [9].

Ein Vorteil des HbA1c-Tests zeigt sich im Fall der vereinfachten präanalytischen Probenverarbeitung. So kann die Blutprobe ohne weitere Prozessierung bis zur HbA1c-Messung im Kühlschrank bei 4°C gelagert werden und ist unter diesen Lagerungsbedingungen bis zu einer Woche stabil [48]. Bei der Bestimmung der Nüchternplasmaglukose besteht die Gefahr, dass die Erythrozyten nach der Blutentnahme die Glukose verwerten und so den Glukosewert im Probenröhrchen und damit auch den Messwert reduzieren. Dies muss entweder im Teströhrchen durch Zugabe von zwei Zusätzen (den Glykolyse-Inhibitoren Citrat und Fluorid) oder durch Abtrennung der Erythrozyten vom Blutplasma mittels Zentrifugation innerhalb von 30 Minuten nach Probenentnahme [9] verhindert werden. Entweder kann die Probe nach der Abtrennung in speziellen Gelröhrchen verbleiben oder das Blutplasma muss anschließend in ein neues Probengefäß überführt werden. Bei der HbA1c-Testung ist so eine Prozedur nicht notwendig.

Standardisierung

Vor einigen Jahren war die Analyse der HbA1c-Testung noch nicht flächendeckend standardisiert. Diese Situation hat sich mittlerweile geändert. Die *International Federation Clinical Chemistry* (IFCC) hat eine Arbeitsgruppe gegründet, die einen internationalen Standard für das HbA1c-Referenzmessverfahren entwickelt hat. Dieses bietet den Vorteil einer Rückverfolgung und einer erhöhten Genauigkeit im Vergleich zu den alten nationalen Standards [49]. Schließlich ist weltweit in vielen Ländern mit einer Übergangsfrist der neue HbA1c-Standard eingeführt worden. In Deutschland ist dieser seit 1. April 2010 gültig [49]. Im Jahr 2011 hat die WHO schließlich, unter der Voraussetzung dieser in Kraft getretenen Qualitätssicherung und Standardisierung, auch die HbA1c-Testung neben der Plasmaglukosemessung (NPG, 2h-PG 75g-oGTT, GPG) in die Diagnosekriterien für Diabetes mellitus aufgenommen [20].

Schäden durch die Testung und falsche Ergebnisse

Der direkte Schaden, der durch die HbA1c- und NPG-Bestimmung an sich entstehen kann, wird von uns als vernachlässigbar gering sowie für beide Parameter identisch eingeschätzt, da bei beiden Testmethoden eine Blutabnahme notwendig ist. Ebenso halten wir die acht- bis zwölfstündigen Nahrungspause, die vor der Abnahme des Nüchternplasmaglukosewertes notwendig ist, für unschädlich.

Generell können Personen in einer Screening-Situation nach Erhalt einer Diabetes-Diagnose kurzfristig im Vergleich zu Personen, die keine Diabetes-Diagnose erhalten haben, beunruhigt werden und dadurch erhöhtem psychischen Stress ausgesetzt sein [26]. Darüber hinaus konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Angst, Depression, Sorge und selbstberichtete Gesundheit zwischen gescreenten und ungescreenten Patientinnen und Patienten festgestellt werden [26]. Aufgrund der Tatsache, dass sowohl mit der HbA1c-Testung als auch der Nüchternplasma-glukosebestimmung eine Screening-Situation vorliegt, ist davon auszugehen, dass die getestete Person unabhängig vom verwendeten Test der gleichen Stresssituation ausgesetzt ist.

Darüber hinaus besitzen Screening-Tests generell die Problematik, dass Kranke fälschlicherweise nicht erkannt werden (**falsch-negative Ergebnisse**) oder Gesunde irrtümlicherweise eine **falsch-positive** Diagnose erhalten. Falsch-positive Ergebnisse bergen die Gefahr von Schäden durch unnötige Folgeuntersuchungen sowie einer unnötigen Therapie inklusive möglicher Nebenwirkungen auf Basis der falschen Diagnose. Bei falsch-negativen Diagnosen besteht die Möglichkeit, dass der Patient oder die Patientin erst verzögert eine geeignete Therapie erhält und dadurch einen Schaden erleidet. Generell ist es möglich, dass Personen eine Diabetes-Diagnose durch das Screening erhalten, die ohne das Screening nie von der Erkrankung erfahren hätten. Sie würden nie einen Schaden durch die Erkrankung erfahren und werden somit auch keinen Nutzen aus der Therapie ziehen. In diesem Fall spricht man von einer **Überdiagnose** und einer **Übertherapie**. Dies ist insbesondere auch bei einer Prädiabetes-Diagnose der Fall, die ja eine geringe jährliche Konvertierungsrate zum Diabetes aufweist bzw. umgekehrt auch eine Entwicklung zum gesunden Glukosestoffwechsel möglich ist. Generell werden bei beiden Screenings sowohl mit HbA1c (alleine oder in Kombination mit NPG) als auch mit der alleinigen Messung der Nüchternplasmaglukose Schäden durch falsche Screeningergebnisse sowie Überdiagnosen und Übertherapien erwartet, folglich wird keine indirekte Evidenz für einen Schaden abgeleitet.

Um diesen Aspekt genau beurteilen zu können, hätten vergleichende Screeningstudien vorhanden sein müssen, die die Raten von falsch-positiven und falsch-negativen Diagnosen, unnötigen

Untersuchungen und Übertherapien nach Screening mittels Nüchternplasmaglukosemessung und HbA1c-Bestimmung vergleichen. Diese wurden im Rahmen des vorliegenden Gutachtens jedoch nicht identifiziert.

Therapievorverlagerungsstudien

Im Rahmen des Evidenzberichts wurde geprüft, ob Therapievorverlagerungsstudien dazu geeignet sind, die Frage zum Nutzen oder Schaden eines Screenings auf Diabetes mittels HbA1c (alleine oder in Kombination mit NPG) im Vergleich zu einem Screening mittels alleiniger NPG-Bestimmung indirekt zu beantworten.

Theoretisch vorstellbar wäre ein Design in Form eines RCTs, in das Personen mit einem diskordanten Screening-Ergebnis zu Diabetes (bzw. Prädiabetes) mittels HbA1c und NPG auf eine Therapie mit einem sofortigen Beginn oder einem Therapiebeginn erst nach Auftreten von klinischen Symptomen randomisiert werden. Das Design für den Vergleich einer Kombination aus NPG und HbA1c (wobei einer der beiden Tests für eine Diabetes-Diagnose positiv sein muss) versus NPG könnte analog dazu eine Randomisierung von Patientinnen und Patienten auf eine direkte Therapie und Therapie erst nach klinischen Symptomen vorsehen, die diskordant auffälligen Werte in der HbA1c-Messung im Vergleich zur unauffälligen NPG-Messung besitzen.

Ebenso könnten theoretisch Studien geeignet sein, die präsymptomatisch diagnostizierte Personen mit Diabetes (bzw. Prädiabetes) auf eine sofortige Therapie und einen Therapiebeginn nach Auftreten von klinischen Symptomen randomisieren. Dies setzt jedoch voraus, dass zumindest bei einigen der Patientinnen und Patienten sowohl eine HbA1c- als auch eine NPG-Messung vor Studieneinschluss erfolgte und außerdem für diese Subgruppe mit diskordantem HbA1c-/NPG-Befunden Ergebnisse für den Therapievergleich präsentiert werden.

Es erscheint jedoch sehr unwahrscheinlich, dass solche Studien durchgeführt wurden, auch weil es gegebenenfalls ethische Vorbehalte gegen dieses Studiendesign gibt. Gestützt wird diese Vermutung dadurch, dass im Rahmen des USPSTF-Berichts [26] keine Studien identifiziert wurden, die die Frage beantworten, ob Interventionen bei Screening-detektierten Personen mit Typ-2-Diabetes bzw. Prädiabetes einen erhöhten Nutzen haben, wenn sie zum Zeitpunkt der Screening-Diagnose im Vergleich zum Zeitpunkt nach klinischer Diagnose begonnen werden. Aus diesem Grund wurde auf eine Aktualisierung der Literaturrecherche zu Therapievorverlagerungsstudien verzichtet.

Testgüte

Die Testgüte-Parameter Sensitivität und Spezifität dienen dazu abzuschätzen, wie gut ein Test Kranke bzw. Gesunde korrekt identifiziert. In der aktuellen Meta-Analyse von Kaur et al. wurde die Testgüte der HbA1c-, Gelegenheits- und Nüchternplasmaglukosemessung für das Screening auf Diabetes bzw. Prädiabetes mit dem 2h-PG 75g-oGTT als Referenzstandard in undiagnostizierten Patienten-populationen analysiert [50]. Bei den 37 eingeschlossenen Studien handelte es sich nur bei 4 um vergleichende Testgütestudien zu den Indextests NPG und HbA1c. Aus 17, größtenteils nicht-vergleichenden Studien ergab sich für HbA1c bei einem Cut-Off von 6,5 % eine gepoolte Sensitivität von 0,502 (95 %-KI: 0,417 - 0,588) und eine gepoolte Spezifität von 0,973 (95 %-KI: 0,953 - 0,984) für die Diagnose von Diabetes aus venösem Blut. Für die Nüchternplasmaglukosemessung wurde bei einem Cut-Off von 126 mg/dl eine gepoolte Sensitivität von 0,594 (95 %-KI: 0,466 - 0,710) und eine gepoolte Spezifität von 0,988 (95 % KI: 0,965 - 0,996) für die Diagnose von Diabetes unter Einbeziehung von 10 Studien beobachtet. Die beobachtete gepoolte Sensitivität der beiden Tests, HbA1c und NPG,

von ca. 50 % für die Diagnose von Diabetes entspricht dem eines Münzwurfs und bedeutet, dass etwa nur die Hälfte aller Menschen mit Diabetes durch einen der beiden Tests korrekt identifiziert wird. Wünschenswert wäre hier eine Analyse von direkt vergleichenden Testgütestudien für die beiden Tests NPG und HbA1c.

Zwar ähneln sich die beobachteten Testgüteparameter Sensitivität und Spezifität der beiden Tests stark, allerdings bleibt anhand der Daten offen, ob in einer Screeningsituation dieselben oder unterschiedliche Personen mit Diabetes über die Anwendung des Screeningtests Nüchternplasmaglukose bzw. HbA1c identifiziert werden. **Folglich bleibt auch unklar, ob die durch ein HbA1c-Screening identifizierten Personen in gleichem Maße von der Therapie profitieren, wie die durch ein NPG-Screening identifizierten Personen**. Hierzu hätten vergleichende Screeningstudien, idealerweise in Form von RCTs, vorhanden sein müssen, die ein Screening mit HbA1c (bzw. der Kombination aus HbA1c und NPG) inklusive Behandlung der Screening-Positiven mit einem Screening mittels NPG vergleichen und patientenrelevante Endpunkte wie Diabetes-spezifische Morbidität und Mortalität sowie falsche Diagnosen und Überdiagnosen betrachten.

In der Meta-Analyse von Barry 2016 wurde analog die Testgüte von Hba1c und NPG für die Diagnose von Prädiabetes untersucht, der 2h-PG 75g-oGTT diente als Referenzstandard [51]. Nur bei 5 der 46 eingeschlossenen Studien handelte es sich um vergleichende Studien mit allen 3 Tests. Nur 4 Studien nutzten Cut-offs für die Diagnose des Prädiabetes, wie sie auch momentan in Deutschland gelten. 54 % der Patientinnen und Patienten erhielten mit einem der drei Tests eine Prädiabetes-Diagnose. Auffällig ist, dass nur eine geringe Konkordanz zwischen den Ergebnissen der 3 Tests bei der Diagnose des Prädiabetes untereinander besteht. So erfolgte in 25,4 % der Fälle die Prädiabetes-Diagnose über den NPG-Wert alleine, in 6,0 % über den 2h-PG 75g-oGTT-Wert alleine und in 22,4 % über den alleinigen HbA1c-Wert. In 7,2 % der Prädiabetes-Fälle stimmten NPG und 2h-PG 75g-oGTT überein, in 26,7 % NPG und HbA1c und in 12,2 % der Fälle HbA1c und 2h-PG 75g-oGTT. Nur in 8,7 % wurde eine übereinstimmende Prädiabetes-Diagnose mit allen 3 Tests erreicht. Würde man eine sehr hohe Konkordanz zwischen den Ergebnissen der HbA1c- und NPG-Ergebnissen sehen, so wäre es plausibel, dass sich das HbA1c-Screening und das NPG-Screening hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte nicht oder nur sehr wenig unterscheiden. Anhand der hohen Konkordanz der Ergebnisse könnte man dann auf einen vergleichbaren Nutzen der beiden Tests beim Prädiabetes-Screening schließen. Da die Daten jedoch eine eher geringe Konkordanz zeigen, sind Studien erforderlich, die das HbA1c-Screening und das NPG-Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vergleichen, um Aussagen zum Nutzen der beiden Tests abzuleiten.

Die Daten zeigen, dass die HbA1c-Messung zusätzlich zur NPG-Messung zu deutlich mehr Prädiabetes-Diagnosen führt als die alleinige NPG-Messung (sofern ein positiver Befund der Kombination dann besteht, wenn mindestens einer der beiden Tests auffällig ist). Ungeklärt ist jedoch die Frage, ob die zusätzlich identifizierten Personen mit Prädiabetes in relevantem Maße von der sofortigen Therapie – im Vergleich zu einem Therapiebeginn nach Auftreten von Symptomen – profitieren. Dies ist von besonderer Relevanz, da beim Prädiabetes nur ein kleiner Anteil der Menschen später einen Diabetes entwickeln wird und mit möglichen Folgeschäden zu kämpfen haben wird. Um dies zu klären, sind Studien erforderlich, die ein Screening mittels HbA1c in Kombination mit NPG mit einem alleinigen NPG-Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte wie Diabetes-spezifische Morbidität und Mortalität sowie falschen Diagnosen und Überdiagnosen vergleichen. Alternativ wären auch Therapiestudien an solchen zusätzlich identifizierten Prädiabetikern geeignet, die die sofortige Therapie mit dem Therapiebeginn nach Auftreten von Symptomen vergleichen. Wie oben dargestellt,

halten wir es aber für unrealistisch, dass es solche Studien gibt und haben deshalb auf die Recherche nach Therapiestudien verzichtet.

Abschließend kann aus den vorliegenden Daten zur Testgüte der beiden Tests alleine keine Aussage zum Nutzen oder Schaden eines Screenings auf Diabetes bzw. Prädiabetes mittels HbA1c-Messung (alleine oder in Kombination mit NPG) im Vergleich zu einer alleinigen Nüchternplasma-glukosebestimmung abgeleitet werden.

7 Fazit

Die derzeitige Studienlage lässt keine evidenzbasierte Beurteilung des Nutzens oder Schadens zum Screening mittels HbA1c-Bestimmung zur Detektion von Diabetes im Vergleich zu einem Screening mit alleiniger Nüchternplasmaglukose zu, da keine relevanten Studien identifiziert worden sind.

Ebenso lassen sich aufgrund der fehlenden Studien der Nutzen oder Schaden des Screenings mit HbA1c-Bestimmung in Kombination mit der Nüchternplasmaglukose zur Detektion von Diabetes im Vergleich zu einem Screening mit alleiniger Nüchternplasmaglukose nicht ableiten.

Screeningmaßnahmen können generell zu Schäden durch falsche Ergebnisse, Überdiagnosen und Übertherapien führen. Bei dem hier gezogenen Vergleich zwischen 2 verschiedenen Screening-Strategien mit HbA1c bzw. NPG wird erwartet, dass bei beiden Maßnahmen diese Schäden auftreten.

Bei einer Kombination beider Tests in der Früherkennung von Prädiabetes (unter der Annahme, dass das positive Ergebnis eines Tests für eine Diagnose ausreicht) ist aufgrund der geringen beobachteten Konkordanz davon auszugehen, dass mehr Menschen die Diagnose Prädiabetes erhalten, als bei einer Früherkennung, basierend auf dem alleinigen Nüchternplasmaglukosewert. Ob die Testkombination im Vergleich zur alleinigen Nüchternplasmaglukosetestung jedoch zu mehr Schäden z. B. durch Überdiagnosen oder falsch-positive Ergebnisse führt oder den Menschen nützt, bleibt jedoch aufgrund fehlender Evidenz unklar.

In internationalen Leitlinien für das Screening auf Diabetes wird keinem der beiden Tests – Nüchternplasmaglukose oder HbA1c – ein Vorzug gegeben, sondern beide Tests werden gleichwertig empfohlen, z. T. zusammen mit dem 2h-75 g-OGTT.

Tabelle 6: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL

	Keine Hinweise auf Nutzen **Unklarer Nutzen aufgrund fehlender Evidenz aus adäquaten Studien**	**Hinweise auf Nutzen**	**Belege für Nutzen**
Keine Hinweise auf Schaden **mögliche Schäden durch Screening-Situation mit HbA1c (± NPG) vergleichbar zum Screening mit NPG**	*unklar*	*tendenziell positiv*	*positiv*
Hinweise auf Schaden	*tendenziell negativ*	*unklar*	*tendenziell positiv*
Belege für Schaden	*negativ*	*tendenziell negativ*	*unklar*

Insgesamt bewerten wir die IGeL „HbA1c-Bestimmung zur Früherkennung eines Diabetes“ als „unklar“.

8 Literaturverzeichnis

[1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie) in der Fassung vom 19. Dezember 2019, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 06.03.2020 B2, in Kraft getreten am 7. März 2020, zuletzt geändert am 20. November 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 11.02.2021 B1), in Kraft getreten am 12. Februar 2021. 2021. Berlin: G-BA; letzter Zugriff: 19.01.2022. https://www.g-ba.de/richtlinien/10/

[2] Sagesaka, H., Sato, Y., Someya, Y., Tamura, Y., Shimodaira, M., et al. Type 2 Diabetes: When Does It Start? J Endocr Soc, 2018; 2 (5): 476-484

[3] Robert Koch Institut. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2015. Berlin: RKI; letzter Zugriff: 26.11.2021. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/GesInDtld_inhalt.html

[4] Goffrier, B., Schulz, M., Bätzing-Feigenbaum, J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009-2015. 2017. Bericht Nr. 17/03; letzter Zugriff: 01.03.2017. http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final.pdf

[5] Robert Koch Institut, Statistisches Bundesamt. Diabetes mellitus. 2005. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 24.

[6] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie. Therapie des Typ-2-Diabetes. 2014. Langfassung, 1. Auflage, Version 4, zuletzt geändert: November 2014.

[7] Tabák, A.G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E.J., Kivimäki, M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet, 2012; 379 (9833): 2279-2290

[8] American Diabetes Association 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care, 2021; 44 (Suppl 1): S15-S33

[9] Nauck, M., Gerdes, C., Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U.A., et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. Diabetologie, 2020; 15 (Suppl 1): S9-S17

[10] Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W., Scheidt-Nave, C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz, 2013; 56 (5-6): 668-677

[11] Peer, N., Balakrishna, Y., Durao, S. Screening for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev, 2020; 5: CD005266

[12] Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Diabetes mellitus Typ 2. 2013. Hamburg: DEGAM; Anwenderversion der NVL.

[13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL), in der Fassung vom 20. März 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2), in Kraft getreten am 1. Juli 2014, zuletzt geändert am 18. März 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 04.08.2021 B1), in Kraft getreten am 1. Oktober 2021. 2021. Berlin: G-BA; letzter Zugriff: 26.11.2021. https://www.g-ba.de/richtlinien/83/

[14] Deutsche Diabetes Gesellschaft. S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. 2018. AWMF-Registernummer: 057-017, 2. Auflage.

[15] Malkani, S., Mordes, J.P. Implications of using hemoglobin A1C for diagnosing diabetes mellitus. Am J Med, 2011; 124 (5): 395-401

[16] Müller-Wieland, D., Petermann, A., Nauck, M., Heinemann, L., Kerner, W., et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie, 2016; 11 (Suppl 2): s78-s81

[17] Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Müdigkeit. S3-Leitlinie. 2017. Hamburg: DEGAM; Leitlinie Nr. 2; AWMF-Register-Nr. 053-002.

[18] Landgraf, R., Aberle, J., Birkenfeld, A.L., Gallwitz, B., Kellerer, M., et al. Therapy of Type 2 Diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019; 127 (S 01): S73-S92

[19] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie. Typ-2-Diabetes. 2021. AWMF-Register-Nr. nvl-001, 2. Auflage, Version 1.

[20] World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of Diabetes mellitus. 2011. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1.

[21] American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes Prevention Program Research Group, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, International Diabetes Federation Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. Diabetes Care, 2007; 30 (9): 2399-2400

[22] Drews, M., Schultheiß, M., Lange, A. IGeL-Report 2020. Ergebnisse der Versichertenbefragung. 2020. letzter Zugriff: 16.08.2021. https://www.igel-monitor.de/presse/materialien.html

[23] Ang, S.H., Thevarajah, M., Alias, Y., Khor, S.M. Current aspects in hemoglobin A1c detection: a review. Clin Chim Acta, 2015; 439: 202-211

[24] n.n. Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ). 2020. letzter Zugriff: 27.10.2021. http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm

[25] Shea, B.J., Reeves, B.C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ, 2017; 358: j4008

[26] Jonas, D.E., Crotty, K., Yun, J.D.Y., Middleton, J.C., Feltner, C., et al. Screening for prediabetes and Type 2 Diabetes mellitus: An evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2021. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; Evidence Synthesis Number 207; AHRQ Publication No. 21-05276-EF-1.

[27] Sherifali, D., Fitzpatrick-Lewis, D., Peirson, L., Ciliska, D., Coyle, D. Screening for type 2 diabetes in adults: an updated systematic review. Open Diabetes J, 2013; 6 (1): 1-13

[28] Parsons, J., Vogan, A., Morona, J., Schubert, C., Merlin, T. HbA1c testing in the diagnosis of diabetes mellitus. 2014. MSAC application no. 1267, Assessment Report, Commonwealth of Australia, Canberra, ACT.

[29] Simmons, R.K., Echouffo-Tcheugui, J.B., Sharp, S.J., Sargeant, L.A., Williams, K.M., et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. Lancet, 2012; 380 (9855): 1741-1748

[30] Echouffo-Tcheugui, J.B., Simmons, R.K., Prevost, A.T., Williams, K.M., Kinmonth, A.L., et al. Long-term effect of population screening for diabetes on cardiovascular morbidity, self-rated health, and health behavior. Ann Fam Med, 2015; 13 (2): 149-157

[31] Echouffo-Tcheugui, J.B., Simmons, R.K., Williams, K.M., Barling, R.S., Prevost, A.T., et al. The ADDITION-Cambridge trial protocol: a cluster -- randomised controlled trial of screening for type 2 diabetes and intensive treatment for screen-detected patients. BMC Public Health, 2009; 9 136

[32] Griffin, S. A single screening for type 2 diabetes in high-risk adults did not reduce mortality over 10 years. Ann Intern Med, 2013; 158: JC4

[33] Sandbaek, A., Griffin, S.J., Rutten, G., Davies, M., Stolk, R., et al. Stepwise screening for diabetes identifies people with high but modifiable coronary heart disease risk. The ADDITION study. Diabetologia, 2008; 51 (7): 1127-1134

[34] Simmons, R.K., Borch-Johnsen, K., Lauritzen, T., Rutten, G.E., Sandbaek, A., et al. A randomised trial of the effect and cost-effectiveness of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with screen-detected type 2 diabetes: the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe) study. Health Technol Assess, 2016; 20 (64)

[35] Simmons, R.K., Echouffo-Tcheugui, J.B., Sharp, S.J., Sargeant, L.A., Williams, K.M., et al. Effect of screening for type 2 diabetes on population mortality over ten years: the ADDITION-Cambridge cluster-randomised controlled trial. Diabetologia, 2012; 55: S81-S82

[36] Park, P., Simmons, R.K., Prevost, A.T., Griffin, S.J. Screening for type 2 diabetes is feasible, acceptable, but associated with increased short-term anxiety: a randomised controlled trial in British general practice. BMC Public Health, 2008; 8: 350

[37] Eborall, H.C., Griffin, S.J., Prevost, A.T., Kinmonth, A.L., French, D.P., et al. Psychological impact of screening for type 2 diabetes: controlled trial and comparative study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomised controlled trial. BMJ, 2007; 335 (7618): 486

[38] Paddison, C.A., Eborall, H.C., French, D.P., Kinmonth, A.L., Prevost, A.T., et al. Predictors of anxiety and depression among people attending diabetes screening: a prospective cohort study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomized control trial. Br J Health Psychol, 2011; 16 (Pt 1): 213-226

[39] Simmons, R.K., Rahman, M., Jakes, R.W., Yuyun, M.F., Niggebrugge, A.R., et al. Effect of population screening for type 2 diabetes on mortality: long-term follow-up of the Ely cohort. Diabetologia, 2011; 54 (2): 312-319

[40] Rahman, M., Simmons, R.K., Hennings, S.H., Wareham, N.J., Griffin, S.J. How much does screening bring forward the diagnosis of type 2 diabetes and reduce complications? Twelve year follow-up of the Ely cohort. Diabetologia, 2012; 55 (6): 1651-1659

[41] Rahman, M., Simmons, R.K., Hennings, S.H., Wareham, N.J., Griffin, S.J. Effect of screening for Type 2 diabetes on population-level self-rated health outcomes and measures of cardiovascular risk: 13-year follow-up of the Ely cohort. Diabet Med, 2012; 29 (7): 886-892

[42] Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. S3-Leitlinie. 2017. Hamburg: DEGAM; Leitlinie Nr. 19; AWMF-Register-Nr. 053-024.

[43] Cosentino, F., Grant, P.J., Aboyans, V., Bailey, C.J., Ceriello, A., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J, 2020; 41 (2): 255-323

[44] National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: prevention in people at high risk. 2012, last updated 15 September 2017. Public health guideline ph38.

[45] Davidson, K.W., Barry, M.J., Mangione, C.M., Cabana, M., Caughey, A.B., et al. Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA, 2021; 326 (8): 736-743

[46] Hayward, R.A., Selvin, E. Screening for type 2 diabetes mellitus. 2021. Letzter Zugriff: 07.06.2021. https://www.uptodate.com/contents/screening-for-type-2-diabetes-mellitus

[47] Higgins, T.N., Tran, D., Cembrowski, G.S., Shalapay, C., Steele, P., et al. Is HbA1c a good screening test for diabetes mellitus? Clin Biochem, 2011; 44 (17-18): 1469-1472

[48] Florkowski, C. HbA1c as a Diagnostic Test for Diabetes Mellitus - Reviewing the Evidence. Clin Biochem Rev, 2013; 34 (2): 75-83

[49] Reinauer, H., Scherbaum, W.A. Neuer Referenzstandard für Hba1c. Dtsch Arztebl, 2009; 106 (17): A805-A806

[50] Kaur, G., Lakshmi, P.V.M., Rastogi, A., Bhansali, A., Jain, S., et al. Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 2020; 15 (11): e0242415

[51] Barry, E., Roberts, S., Oke, J., Vijayaraghavan, S., Normansell, R., et al. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. BMJ, 2017; 356: i6538

Anhang 1: für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur

Keine Kontrolle

Bali, V., Yermilov, I., Koyama, A., Legorreta, A.P. Secondary prevention of diabetes through workplace health screening. Occup Med (Lond), 2018; 68 (9): 610-616

Butler, A.E., English, E., Kilpatrick, E.S., Östlundh, L., Chemaitelly, H.S., et al. Diagnosing type 2 diabetes using Hemoglobin A1c: a systematic review and meta-analysis of the diagnostic cutpoint based on microvascular complications. Acta Diabetol, 2021; 58 (3): 279-300

Shohat, N., Goswami, K., Tarabichi, M., Sterbis, E., Tan, T.L., et al. All Patients Should Be Screened for Diabetes Before Total Joint Arthroplasty. J Arthroplasty, 2018; 33 (7): 2057-2061

Sivaprasad, S., Raman, R., Rajalakshmi, R., Mohan, V., Deepa, M., et al. Protocol on a multicentre statistical and economic modelling study of risk-based stratified and personalised screening for diabetes and its complications in India (SMART India). BMJ Open, 2020; 10: e039657

Tucker, L.A. Limited Agreement between Classifications of Diabetes and Prediabetes Resulting from the OGTT, Hemoglobin A1c, and Fasting Glucose Tests in 7412 U.S. Adults. J Clin Med, 2020; 9 (7): 2207

Yoo, S., Jung, J., Kim, H., Kim, K.Y., Kim, S.K., et al. Predictive Performance of Glycated Hemoglobin for Incident Diabetes Compared with Glucose Tolerance Test According to Central Obesity. Endocrinol Metab (Seoul), 2020; 35 (4): 873-881

Andere Intervention

Barry, E., Roberts, S., Oke, J., Vijayaraghavan, S., Normansell, R., et al. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. BMJ, 2017; 356: i6538

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Diabetes screening for asymptomatic adults: a review of the diagnostic accuracy, cost effectiveness, and guidelines. 2013. letzter Zugriff: 30.03.2017. https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/dec-2013/RB0631%20Diabetes%20Screening%20Final.pdf

Chinnasamy, A., Moodie, M. Prevalence of Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in the Dental Setting: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Dent, 2020; 2020: Article ID 2964020

Gillett, M., Brennan, A., Watson, P., Khunti, K., Davies, M., et al. The cost-effectiveness of testing strategies for type 2 diabetes: a modelling study. Health Technol Assess, 2015; 19 (33)

Khosla, L., Bhat, S., Fullington, L.A., Horlyck-Romanovsky, M.F. HbA(1c) Performance in African Descent Populations in the United States With Normal Glucose Tolerance, Prediabetes, or Diabetes: A Scoping Review. Prev Chronic Dis, 2021; 18: E22

Kein systematischer Review oder keine Studie

Cosentino, F., Grant, P.J., Aboyans, V., Bailey, C.J., Ceriello, A., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J, 2020; 41 (2): 255-323

Dankner, R., Roth, J. The Personalized Approach for Detecting Prediabetes and Diabetes. Curr Diabetes Rev, 2016; 12 (1): 58-65

Gray, L.J., Willis, A., Webb, D., Davies, M.J., Khunti, K. Screening for Diabetes and Prediabetes. In: Diabetes, Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment,

Endocrinology. Bonora, E., DeFronzo, R. (Hrsg.), Heidelberg: Springer International Publishing AG. 2018; 369-400

Peer, N., Balakrishna, Y., Durao, S. Screening for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev, 2020; 5: CD005266[1]

Siu, A.L. Screening for Abnormal Blood Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med, 2015; 163 (11): 861-868

Andere Population

Graham, E.A., Deschênes, S.S., Khalil, M.N., Danna, S., Filion, K.B., et al. Measures of depression and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord, 2020; 265: 224-232

Anderes Setting

Dadwani, R.S., Skandari, M.R., GoodSmith, M.S., Phillips, L.S., Rhee, M.K., et al. Alternative type 2 diabetes screening tests may reduce the number of U.S. adults with undiagnosed diabetes. Diabet Med, 2020; 37 (11): 1935-1943

Anderes Outcome

Hoyer, A., Kuss, O. Meta-analysis for the comparison of two diagnostic tests to a common gold standard: A generalized linear mixed model approach. Stat Methods Med Res, 2018; 27 (5): 1410-1421

Hoyer, A., Kuss, O. Meta-analysis for the comparison of two diagnostic tests-A new approach based on copulas. Stat Med, 2018; 37 (5): 739-748

Hoyer, A., Rathmann, W., Kuss, O. Utility of HbA(1c) and fasting plasma glucose for screening of Type 2 diabetes: a meta-analysis of full ROC curves. Diabet Med, 2018; 35 (3): 317-322

Kaur, G., Lakshmi, P.V.M., Rastogi, A., Bhansali, A., Jain, S., et al. Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 2020; 15 (11): e0242415

Morris, D.H., Khunti, K., Achana, F., Srinivasan, B., Gray, L.J., et al. Progression rates from HbA1c 6.0-6.4% and other prediabetes definitions to type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetologia, 2013; 56 (7): 1489-1493

[1] Der Treffer wurde als systematischer Review eingeschlossen, bei der Suche nach ergänzenden Primärstudien jedoch ausgeschlossen.

Anhang 2: Recherchestrategien

Recherche nach systematischen Reviews in INAHTA-HTA-Datenbank

Datum	09.03.21
Datenbank	HTA (https://database.inahta.org/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	12

Suchstrategie

SuchschrittNummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	"Glycated Hemoglobin A"[mhe]	1
2	hemoglobin a OR haemoglobin a OR hba1 OR hba1c OR a1c OR glycated hemoglobin OR glycated haemoglobin OR glycosylated hemoglobin OR glycosylated haemoglobin	130
3	#2 OR #1	130
4	"Mass Screening"[mh]	564
5	screen*	1233
6	"Early Diagnosis"[mh]	21
7	early diagnosis OR early diagnoses OR early detection	1490
8	"Diagnosis"[mh]	212
9	diagnos* OR detect*	2838
10	#9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4	4047
11	prediab* OR pre-diab* OR impaired glucose tolerance OR impaired fasting glucose OR glucose intolerance OR diabetes mellitus type 2 OR diabetes type 2 OR type 2 diabetes	1977
12	#11 AND #10 AND #3	25
13	(prediab* OR pre-diab* OR impaired glucose tolerance OR impaired fasting glucose OR glucose intolerance OR diabetes mellitus type 2 OR diabetes type 2 OR type 2 diabetes) AND ((diagnos* OR detect*) OR ("Diagnosis"[mh]) OR (early diagnosis OR early diagnoses OR early detection) OR ("Early Diagnosis"[mh]) OR (screen*) OR ("Mass Screening"[mh])) AND ((hemoglobin a OR haemoglobin a OR hba1 OR hba1c OR a1c OR glycated hemoglobin OR glycated haemoglobin OR glycosylated hemoglobin OR glycosylated haemoglobin) OR ("Glycated Hemoglobin A"[mhe])) / 2010-2021 / english/german	13

Recherche nach systematischen Reviews in Epistemonikos

Datum	15.06.21
Institutionen	https://www.epistemonikos.org/de/
Anzahl potentiell relevanter Treffer	6

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(hemoglobin a OR haemoglobin a OR hba1 OR hba1c OR a1c OR glycated hemoglobin OR glycated haemoglobin OR glycosylated hemoglobin OR glycosylated haemoglobin) AND (mass screening OR screen* OR early diagnosis OR early diagnoses OR early detection OR diagnos* OR detect*) AND (prediab* OR pre- diab* OR impaired glucose tolerance OR impaired fasting glucose OR glucose intolerance OR diabetes mellitus type 2 OR diabetes type 2 OR type 2 diabetes) / systematic reviews / 2010-2021	6

Recherche nach systematischen Reviews in PubMed

Datum	09.03.21
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	103

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	hemoglobin a, glycosylated[mesh]	36,216
2	hemoglobin a[tiab] OR haemoglobin a[tiab] OR hba1[tiab] OR hba1c[tiab] OR a1c[tiab] OR glycated hemoglobin[tiab] OR glycated haemoglobin[tiab] OR glycosylated hemoglobin[tiab] OR glycosylated haemoglobin[tiab]	64,703
3	#1 OR #2	74,307
4	mass screening[mesh:noexp]	106,379
5	screen*[ti]	184,064
6	early diagnosis[mesh:noexp]	27,570
7	early diagnosis[tiab] OR early diagnoses[tiab] OR early detection[tiab]	148,597
8	diagnosis[mesh:noexp]	17,413
9	diagnos*[tiab] OR detect*[tiab]	4,643,728
10	(((((#4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9	4,802,064
11	prediab*[tw] OR pre-diab*[tw] OR impaired glucose tolerance[tw] OR impaired fasting glucose[tw] OR glucose intolerance[tw] OR diabetes mellitus type 2[tw] OR diabetes type 2[tw] OR type 2 diabetes[tw]	215,652
12	(((#3) AND #10) AND #11) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))	7,694
13	animals[mesh] NOT humans[mesh]	4,797,405
14	(#12) NOT #13	7,652
15	(#14) AND (("2010"[Date - Publication] : "2021"[Date - Publication]))	5,821
16	#15 AND systematic[sb]	103

Recherche nach systematischen Reviews in Cochrane

Datum	14.06.21
Datenbank(en)	CDSR (http://www.cochranelibrary.com/) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 6 of 12, June 2021
Anzahl potentiell relevanter Treffer	17

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH descriptor: [Glycated Hemoglobin A] explode all trees	5872
2	(hemoglobin a OR haemoglobin a OR hba1 OR hba1c OR a1c OR glycated hemoglobin OR glycated haemoglobin OR glycosylated hemoglobin OR glycosylated haemoglobin):ti,ab	43330
3	#1 OR #2	44692
4	MeSH descriptor: [Mass Screening] this term only	3199
5	screen*:ti	10595
6	MeSH descriptor: [Early Diagnosis] this term only	531
7	(early diagnosis OR early diagnoses OR early detection):ti,ab	13682
8	MeSH descriptor: [Diagnosis] this term only	63
9	(diagnos* OR detect*):ti,ab	224651
10	{or #4-#9}	231956
11	prediab* OR pre-diab* OR impaired glucose tolerance OR impaired fasting glucose OR glucose intolerance OR diabetes mellitus type 2 OR diabetes type 2 OR type 2 diabetes	71627
12	#3 AND #10 AND #11 with Cochrane Library publication date Between Jan 2010 and Jun 2021, in Cochrane Reviews	33

Recherche nach systematischen Reviews in Ovid (Embase)

Datum	14.06.21
Datenbank(en)	https://ovidsp.tx.ovid.com/ Embase 1996 to 2021 Week 23
Anzahl potentiell relevanter Treffer	220

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	exp hemoglobin a, glycosylated/	134240
2	(hemoglobin a or haemoglobin a or hba1 or hba1c or a1c or glycated hemoglobin or glycated haemoglobin or glycosylated hemoglobin or glycosylated haemoglobin).tw.	111601
3	1 or 2	151589
4	mass screening/	42394
5	screen*.ti.	214531
6	early diagnosis/	107738
7	(early diagnosis or early diagnoses or early detection).tw.	187978
8	diagnosis/	656461
9	(diagnos* or detect*).tw.	5370455
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	5550166
11	(prediab* or pre-diab* or impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose or glucose intolerance or diabetes mellitus type 2 or diabetes type 2 or type 2 diabetes).mp.	261890
12	3 and 10 and 11	15747
13	exp animals/ not exp humans/	3215356
14	12 not 13	15629
15	limit 14 to ((english or german) and yr="2010 -Current")	13259
16	limit 15 to (meta analysis or "systematic review")	295

Update-Recherche nach systematischen Reviews in INAHTA-HTA-Datenbank

Datum	22.11.21
Datenbank	HTA (https://database.inahta.org/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	0

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(prediab* OR pre-diab* OR impaired glucose tolerance OR impaired fasting glucose OR glucose intolerance OR diabetes mellitus type 2 OR diabetes type 2 OR type 2 diabetes) AND ((diagnos* OR detect*) OR ("Diagnosis"[mh]) OR (early diagnosis OR early diagnoses OR early detection) OR ("Early Diagnosis"[mh]) OR (screen*) OR ("Mass Screening"[mh])) AND ((hemoglobin a OR haemoglobin a OR hba1 OR hba1c OR a1c OR glycated hemoglobin OR glycated haemoglobin OR glycosylated hemoglobin OR glycosylated haemoglobin) OR ("Glycated Hemoglobin A"[mhe])) / 2021 / english/german	0

Update-Recherche nach systematischen Reviews in Epistemonikos

Datum	22.11.21
Institutionen	https://www.epistemonikos.org/de/
Anzahl potentiell relevanter Treffer	0

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(hemoglobin a OR haemoglobin a OR hba1 OR hba1c OR a1c OR glycated hemoglobin OR glycated haemoglobin OR glycosylated hemoglobin OR glycosylated haemoglobin) AND (mass screening OR screen* OR early diagnosis OR early diagnoses OR early detection OR diagnos* OR detect*) AND (prediab* OR pre- diab* OR impaired glucose tolerance OR impaired fasting glucose OR glucose intolerance OR diabetes mellitus type 2 OR diabetes type 2 OR type 2 diabetes) / systematic reviews / 2021	0

Update Recherche nach systematischen Reviews in PubMed

Datum	19.11.21
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	17

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	hemoglobin a, glycosylated[mesh]	38,318
2	hemoglobin a[tiab] OR haemoglobin a[tiab] OR hba1[tiab] OR hba1c[tiab] OR a1c[tiab] OR glycated hemoglobin[tiab] OR glycated haemoglobin[tiab] OR glycosylated hemoglobin[tiab] OR glycosylated haemoglobin[tiab]	68,670
3	#1 OR #2	78,566
4	mass screening[mesh:noexp]	110,812
5	screen*[ti]	193,145
6	early diagnosis[mesh:noexp]	28,960
7	early diagnosis[tiab] OR early diagnoses[tiab] OR early detection[tiab]	158,171
8	diagnosis[mesh:noexp]	17,482
9	diagnos*[tiab] OR detect*[tiab]	4,855,736
10	(((((#4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9	5,020,451
11	prediab*[tw] OR pre-diab*[tw] OR impaired glucose tolerance[tw] OR impaired fasting glucose[tw] OR glucose intolerance[tw] OR diabetes mellitus type 2[tw] OR diabetes type 2[tw] OR type 2 diabetes[tw]	227,758
12	(((#3) AND #10) AND #11) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))	8,291
13	animals[mesh] NOT humans[mesh]	4,916,948
14	(#12) NOT #13	8,246
15	**(#14) AND (("2021/02"[Date - Publication] : "2021/11"[Date - Publication]))**	670
16	#15 AND systematic[sb]	23

Update-Recherche nach systematischen Reviews in Cochrane

Datum	19.11.21
Datenbank(en)	CDSR (http://www.cochranelibrary.com/) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 11 of 12, November 2021
Anzahl potentiell relevanter Treffer	0

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH descriptor: [Glycated Hemoglobin A] explode all trees	6108
2	(hemoglobin a OR haemoglobin a OR hba1 OR hba1c OR a1c OR glycated hemoglobin OR glycated haemoglobin OR glycosylated hemoglobin OR glycosylated haemoglobin):ti,ab	44832
3	#1 OR #2	46221
4	MeSH descriptor: [Mass Screening] this term only	3294
5	screen*:ti	10932
6	MeSH descriptor: [Early Diagnosis] this term only	545
7	(early diagnosis OR early diagnoses OR early detection):ti,ab	14324
8	MeSH descriptor: [Diagnosis] this term only	65
9	(diagnos* OR detect*):ti,ab	233352
10	{or #4-#9}	240859
11	prediab* OR pre-diab* OR impaired glucose tolerance OR impaired fasting glucose OR glucose intolerance OR diabetes mellitus type 2 OR diabetes type 2 OR type 2 diabetes	73941
12	#3 AND #10 AND #11 with Cochrane Library publication date Between Jun 2021 and Nov 2021, in Cochrane Reviews	0

Update-Recherche nach systematischen Reviews in Ovid (Embase)

Datum	19.11.21
Datenbank(en)	https://ovidsp.tx.ovid.com/ Embase 1996 to 2021 Week 45
Anzahl potentiell relevanter Treffer	25

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	exp hemoglobin a, glycosylated/	139980
2	(hemoglobin a or haemoglobin a or hba1 or hba1c or a1c or glycated hemoglobin or glycated haemoglobin or glycosylated hemoglobin or glycosylated haemoglobin).tw.	115377
3	1 or 2	157944
4	mass screening/	43512
5	screen*.ti.	221187
6	early diagnosis/	110618
7	(early diagnosis or early diagnoses or early detection).tw.	195705
8	diagnosis/	671527
9	(diagnos* or detect*).tw.	5545613
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	5732932
11	(prediab* or pre-diab* or impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose or glucose intolerance or diabetes mellitus type 2 or diabetes type 2 or type 2 diabetes).mp.	270276
12	3 and 10 and 11	16372
13	exp animals/ not exp humans/	3284225
14	12 not 13	16250
15	limit 14 to ((english or german) and yr="2021 -Current")	1176
16	limit 15 to (meta analysis or "systematic review")	52

Recherche nach RCTs in PubMed

Datum	16.06.21
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	818

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	hemoglobin a, glycosylated[mesh]	36,847
2	hemoglobin a[tiab] OR haemoglobin a[tiab] OR hba1[tiab] OR hba1c[tiab] OR a1c[tiab] OR glycated hemoglobin[tiab] OR glycated haemoglobin[tiab] OR glycosylated hemoglobin[tiab] OR glycosylated haemoglobin[tiab]	66,286
3	#1 OR #2	75,971
4	mass screening[mesh:noexp]	107,924
5	screen*[ti]	187,634
6	early diagnosis[mesh:noexp]	28,105
7	early diagnosis[tiab] OR early diagnoses[tiab] OR early detection[tiab]	152,321
8	diagnosis[mesh:noexp]	17,443
9	diagnos*[tiab] OR detect*[tiab]	4,727,093
10	(((((#4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9	4,887,926
11	prediab*[tw] OR pre-diab*[tw] OR impaired glucose tolerance[tw] OR impaired fasting glucose[tw] OR glucose intolerance[tw] OR diabetes mellitus type 2[tw] OR diabetes type 2[tw] OR type 2 diabetes[tw]	220,341
12	(((#3) AND #10) AND #11) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))	7,934
13	animals[mesh] NOT humans[mesh]	4,841,666
14	(#12) NOT #13	7,889
16	randomized controlled trial[pt]	534,607
17	controlled clinical trial[pt]	623,945
18	clinical trials as topic[mesh:noexp]	196,301
19	random*[tiab]	1,231,159
20	placebo[tiab]	225,010
21	trial[ti]	241,615
22	study[ti]	1,475,132
23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	2,966,669
24	(#14 AND #23) AND (("2018"[Date - Publication] : "2021"[Date - Publication]))	818

Suchschritt 23: Medline klinische Studien Suchfilter **sensitivity- and precision-maximizing** (basierend auf Cochrane (Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011) und PubMed)

Recherche nach RCTs in Cochrane

Datum	16.06.21
Datenbank(en)	CCRCT (http://www.cochranelibrary.com/) Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 6 of 12, June 2021
Anzahl potentiell relevanter Treffer	1022

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH descriptor: [Glycated Hemoglobin A] explode all trees	5872
2	(hemoglobin a OR haemoglobin a OR hba1 OR hba1c OR a1c OR glycated hemoglobin OR glycated haemoglobin OR glycosylated hemoglobin OR glycosylated haemoglobin):ti,ab	43330
3	#1 OR #2	44692
4	MeSH descriptor: [Mass Screening] this term only	3199
5	screen*:ti	10595
6	MeSH descriptor: [Early Diagnosis] this term only	531
7	(early diagnosis OR early diagnoses OR early detection):ti,ab	13683
8	MeSH descriptor: [Diagnosis] this term only	63
9	(diagnos* OR detect*):ti,ab	224652
10	{or #4-#9}	231957
11	prediab* OR pre-diab* OR impaired glucose tolerance OR impaired fasting glucose OR glucose intolerance OR diabetes mellitus type 2 OR diabetes type 2 OR type 2 diabetes	71630
12	#3 AND #10 AND #11 with Publication Year from 2018 to 2021, in Trials	1339
13	(pubmed):an	715611
14	#12 NOT #13	1069

Recherche nach RCT in Ovid (Embase)

Datum	16.06.21
Datenbank(en)	https://ovidsp.tx.ovid.com/ Embase <1996 to 2021 Week 23>
Anzahl potentiell relevanter Treffer	1024

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	exp hemoglobin a, glycosylated/	134240
2	(hemoglobin a or haemoglobin a or hba1 or hba1c or a1c or glycated hemoglobin or glycated haemoglobin or glycosylated hemoglobin or glycosylated haemoglobin).tw.	111601
3	1 or 2	151589
4	mass screening/	42394
5	screen*.ti.	214531
6	early diagnosis/	107738
7	(early diagnosis or early diagnoses or early detection).tw.	187978
8	diagnosis/	656461
9	(diagnos* or detect*).tw.	5370455
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	5550166
11	(prediab* or pre-diab* or impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose or glucose intolerance or diabetes mellitus type 2 or diabetes type 2 or type 2 diabetes).mp.	261890
12	3 and 10 and 11	15747
13	exp animals/ not exp humans/	3215356
14	12 not 13	15629
15	limit 14 to ((english or german) and yr="2018 -Current")	4796
16	Randomized controlled trial/	616663
17	Controlled clinical trial/	419754
18	random$.ti,ab.	1541951
19	randomization/	82779
20	intermethod comparison/	263532
21	placebo.ti,ab.	277338
22	(compare or compared or comparison).ti.	424922
23	((evaluated or evaluate or evaluating or assessed or assess) and (compare or compared or comparing or comparison)).ab.	2195661
24	(open adj label).ti,ab.	86400
25	((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blindly)).ti,ab.	197970
26	double blind procedure/	159123
27	parallel group$1.ti,ab.	25483
28	(crossover or cross over).ti,ab.	91546
29	((assign$ or match or matched or allocation) adj5 (alternate or group$1 or intervention$1 or patient$1 or subject$1 or participant$1)).ti,ab.	325076
30	(assigned or allocated).ti,ab.	381516
31	(controlled adj7 (study or design or trial)).ti,ab.	350774
32	(volunteer or volunteers).ti,ab.	209032
33	human experiment/	420403
34	trial.ti.	300618
35	or/16-34	4824990

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
36	(random$ adj sampl$ adj7 (cross section$ or questionnaire$1 or survey$ or database$1)).ti,ab. not (comparative study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or randomly assigned.ti,ab.)	7713
37	Cross-sectional study/ not (randomized controlled trial/ or controlled clinical study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or control group$1.ti,ab.)	266224
38	(((case adj control$) and random$) not randomi?ed controlled).ti,ab.	17623
39	(Systematic review not (trial or study)).ti.	177093
40	(nonrandom$ not random$).ti,ab.	14524
41	Random field$.ti,ab.	2458
42	(random cluster adj3 sampl$).ti,ab.	1320
43	(review.ab. and review.pt.) not trial.ti.	862330
44	we searched.ab. and (review.ti. or review.pt.)	37007
45	update review.ab.	106
46	(databases adj4 searched).ab.	43201
47	(rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset$1).ti. and animal experiment/	748618
48	Animal experiment/ not (human experiment/ or human/)	1555256
49	or/36-48	2892181
50	35 not 49	4263316
51	15 and 50	1544

Suchschritt 50: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying controlled trials in Embase: (2018 revision); Ovid format (Glanville J, Foxlee R, Wisniewski S, Noel-Storr A, Edwards M, Dooley G. Translating the Cochrane EMBASE RCT filter from the Ovid interface to Embase.com: a case study. Health Information and Libraries Journal 2019; 36: 264-277)