



IQWiG-Berichte – Nr. 921

**Proteomanalyse zur
Erkennung einer diabetischen
Nephropathie bei
Diabetes mellitus und
arteriellem Hypertonus**

Rapid Report

Auftrag: D19-02
Version: 1.1
Stand: 02.07.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

19.12.2019

Interne Auftragsnummer

D19-02

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A8 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externer Sachverständiger

- Günther Egidi, Facharzt für Allgemeinmedizin, Bremen

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Konstanze Angelescu
- Tatjana Hermanns
- Corinna Kiefer
- Julia Kreis

Schlagwörter: Proteomik, Diabetische Nephropathien, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

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

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Es handelt sich hierbei um eine Aktualisierung einer Teilfragestellung eines früheren Berichts (D13-01) unter Einbezug der zwischenzeitlich vorliegenden Literatur.

Fazit

Grundlage der Bewertung war eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT), die den Effekt von Spironolacton 25 mg untersuchte bei Personen, denen basierend auf einer Proteomanalyse und Bestimmung des CKD273-Scores ein hohes Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie zugewiesen wurde.

Bezüglich der Endpunkte Gesamtmortalität, chronische Nierenerkrankungen, kardiovaskuläre Morbidität, behandlungsbedürftige Retinopathien, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen Gynäkomastie ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer Proteomanalyse-basierten Spironolacton-Gabe bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und Normoalbuminurie. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor.

Insgesamt ergab sich daher kein Nutzen oder Schaden einer diagnostisch-therapeutischen Strategie mit Anwendung der Proteomanalyse.

Laufende oder geplante Studien wurden nicht identifiziert.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iii
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Methoden	3
4 Ergebnisse	4
4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung	4
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie	4
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	5
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	7
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	7
4.5.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	7
4.5.2 Ergebnisse zu chronischen Nierenerkrankungen.....	7
4.5.3 Ergebnisse zu kardiovaskulärer Morbidität.....	8
4.5.4 Ergebnisse zu behandlungsbedürftigen Retinopathien.....	8
4.5.5 Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen.....	8
4.5.6 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	9
4.6 Landkarte der Beleglage	9
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	10
6 Fazit	13
Details des Berichts	14
A1 Projektverlauf	14
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	14
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	14
A2 Details der Methoden	15
A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	15
A2.1.1 Population.....	15
A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	15
A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	16
A2.1.4 Studientypen	16
A2.1.5 Studiendauer	16

A2.1.6	Publikationssprache	16
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	16
A2.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	17
A2.2	Umfassende Informationsbeschaffung	17
A2.2.1	Informationsquellen.....	17
A2.2.2	Selektion relevanter Studien.....	18
A2.3	Informationsbewertung und Synthese	19
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	19
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	19
A2.3.3	Metaanalysen	20
A2.3.4	Sensitivitätsanalysen.....	21
A2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	21
A2.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	22
A3	Details der Ergebnisse	23
A3.1	Umfassende Informationsbeschaffung	23
A3.1.1	Primäre Informationsquellen	23
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	23
A3.1.1.2	Studienregister	25
A3.1.1.3	Herstellernanfragen.....	25
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	25
A3.1.2.1	Autorenanfragen.....	25
A3.1.2.2	Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente	26
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	27
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	27
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	28
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	28
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	31
A3.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	32
A3.3.1	Gesamtmortalität	32
A3.3.2	Chronische Nierenerkrankungen	32
A3.3.3	Kardiovaskuläre Morbidität.....	33
A3.3.4	Behandlungsbedürftige Retinopathien	33
A3.3.5	(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse	34
A3.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	35
A3.3.7	Sensitivitätsanalysen.....	35
A3.3.8	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	35
A3.4	Ergänzende Endpunkte	36

A3.4.1	Mikro- und Makroalbuminurie.....	36
A3.4.2	eGFR.....	36
A3.4.3	Hyperkaliämien	37
A3.4.4	Retinopathien.....	38
A4	Kommentare.....	39
A4.1	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	39
A4.2	Kritische Reflexion des Vorgehens	39
A4.2.1	Off-Label-Use von Spironolacton	39
A4.2.2	Auswahl der Endpunkte für die Nutzenbewertung.....	40
A5	Literatur	42
A6	Studienlisten	47
A6.1	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	47
A7	Suchstrategien	48
A7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	48
A7.2	Suche in Studienregistern.....	51
A8	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	52
A8.1	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....	52

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	6
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	9
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	17
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	22
Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	25
Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen	26
Tabelle 7: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	26
Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung.....	27
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie	28
Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie	29
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation.....	30
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	31
Tabelle 13: Ergebnisse – Gesamtmortalität	32
Tabelle 14: Ergebnisse – kardiovaskuläre Morbidität.....	33
Tabelle 15: Ergebnisse – Laserbehandlungen wegen Retinopathie	33
Tabelle 16: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse	34
Tabelle 17: Ergebnisse – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Organsystem	35
Tabelle 18: Ergebnisse – Mikro- und Makroalbuminurie (ergänzende Darstellung)	36
Tabelle 19: Ergebnisse – eGFR (ergänzende Darstellung)	36
Tabelle 20: Ergebnisse – Hyperkaliämien (ergänzende Darstellung).....	37
Tabelle 21: Ergebnisse – Retinopathien (ergänzende Darstellung)	38

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DNP	diabetische Nephropathie
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Glykohämoglobin
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UACR	Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio (Albumin-Kreatinin-Ratio)
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Die Proteomanalyse ist eine diagnostische Methode, die dazu dienen soll, eine diabetische Nephropathie (DNP) zu einem sehr frühen Zeitpunkt – früher als mit der konventionellen Diagnostik – festzustellen oder vorherzusagen.

Im Bericht D13-01 [1] wurde eine diagnostisch-therapeutische Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse im Vergleich zu einer diagnostisch-therapeutischen Strategie ohne Anwendung der Proteomanalyse beziehungsweise keiner Diagnostik untersucht. Zielpopulation waren Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie. Neben der Bewertung des Nutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte sollten in derselben Patientengruppe die diagnostische und prognostische Güte der Proteomanalyse bei der Erkennung einer DNP untersucht werden.

Der Nutzen bzw. Schaden einer diagnostisch-therapeutischen Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse zur Erkennung einer DNP blieb aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar. Es wurde jedoch 1 laufende Studie (Proteomic prediction and Renin angiotensin aldosterone system Inhibition prevention Of early diabetic nephropathy In Type 2 diabetic patients with normoalbuminuria; PRIORITY) [2] identifiziert, die zur Beantwortung der Fragestellung beitragen könnte.

In der Folge fasste der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im September 2016 den Beschluss, die Beschlussfassung zur Proteomanalyse bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus auszusetzen. Die Aussetzung erfolgte mit der Maßgabe, dass die im Rahmen der Bewertung des G-BA aufgeworfenen ungeklärten Fragen durch aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen beantwortet werden [3].

Im Dezember 2019 wurde das Bewertungsverfahren wiederaufgenommen. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 19.12.2019 mit der Bewertung des Nutzens der Proteomanalyse bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus, insbesondere unter Berücksichtigung der Ergebnisse der zwischenzeitlich abgeschlossenen PRIORITY-Studie, beauftragt.

Die Pathophysiologie, Epidemiologie und Behandlung der betreffenden Patientengruppe wurden bereits im Bericht D13-01 beschrieben [1].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Es handelt sich hierbei um eine Aktualisierung einer Teilfragestellung eines früheren Berichts (D13-01) unter Einbezug der zwischenzeitlich vorliegenden Literatur.

3 Methoden

Bei dieser Bewertung handelt es sich um eine Aktualisierung der 2015 veröffentlichten Bewertung zur Proteomanalyse [1]. Die vorliegende Bewertung beschränkt sich – im Unterschied zum Bericht D13-01 – auf die Fragestellung der Nutzenbewertung.

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie. Die Prüflintervention bildete eine diagnostisch-therapeutische Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse des Urins. Als Vergleichsintervention galt jede diagnostisch-therapeutische Strategie ohne Anwendung der Proteomanalyse beziehungsweise keine Diagnostik.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität (z. B. terminale Niereninsuffizienz sowie koronare, zerebrovaskuläre und periphere arterielle Morbidität)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens)
- unerwünschte Ereignisse

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und ggf. endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte 1 randomisierte kontrollierte Studie als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Es wurden keine geplanten oder laufenden Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 24.01.2020 statt.

Neben weiteren Informationsquellen wurde im Rahmen einer Autorenanfrage der Sponsor der PRIORITY-Studie um die Übersendung der vollständigen Studiendaten gebeten. Der Sponsor übermittelte daraufhin verschiedene Studiendokumente, die Angaben zur Methodik und zu Ergebnissen enthielten (siehe Tabelle 8), jedoch kein Dokument, das einem Studienbericht gemäß ICH E3 entsprach. Vom Vorliegen eines Studienberichts gemäß ICH E3 kann bei einer Arzneimittelzulassungsstudie ausgegangen werden, die PRIORITY-Studie ist jedoch keine Zulassungsstudie. Eine Nachfrage an den Sponsor, in der unter anderem eine Bestätigung erbeten wurde, dass die Datenlieferung vollständig erfolgte und kein Studienbericht gemäß ICH E3 vorliegt, blieb unbeantwortet. Ob die Datenlieferung vollständig war, blieb daher offen.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie

Die PRIORITY-Studie [4] wird als multizentrische prospektive Kohortenstudie mit eingebetteter doppelblinder RCT bezeichnet. Es wurden 2277 Personen hinsichtlich ihrer Eignung für die Studie untersucht und schließlich 1775 Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Normoalbuminurie und erhaltener Nierenfunktion eingeschlossen und gemäß lokalen Leitlinien behandelt. Bei allen Teilnehmenden wurde eine Proteomanalyse des Urins durchgeführt und damit der CKD273-Score bestimmt. Anhand eines prospektiv festgelegten Grenzwerts wurden die Teilnehmenden mit hohem DNP-Risiko gemäß CKD273-Score ($> 0,154$; $n = 216$) verglichen mit Teilnehmenden mit einem niedrigen DNP-Risiko ($\leq 0,154$; $n = 1559$). 95 % der Personen mit zugewiesenem hohem Risiko wiesen eine arterielle Hypertonie auf [5], und fast 90 % nahmen entweder einen Angiotensin-konvertierendes-Enzym(ACE)-Hemmer oder einen Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) ein. Die Teilnehmenden sollten ihre bereits begonnene Medikation einschließlich der Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren weiterhin einnehmen, sofern von behandelnden Ärztinnen und Ärzten nicht anders empfohlen.

Die PRIORITY-Studie entspricht einer Studie im Hybriddesign. Beim Hybriddesign wird nur eine bestimmte Teilpopulation randomisiert (wie im Anreicherungsdesign), jedoch werden alle Teilnehmenden nachbeobachtet [6]. Es wurden 209 Personen der gemäß CKD273-Score gebildeten Hochrisikogruppe randomisiert zu Spironolacton 25 mg 1-mal täglich beziehungsweise Placebo und die Personen der Niedrigrisikogruppe wurden ebenfalls nachbeobachtet. Die Studie besteht somit aus 2 unterschiedlichen Teilen. Mit dem randomisierten Teil der Studie, im Folgenden als PRIORITY-RCT bezeichnet, sollte die Frage beantwortet werden, ob Patientinnen und Patienten mit zugewiesenem hohem DNP-Risiko von einer frühzeitigen Proteomanalyse-basierten Intervention profitieren. Die RCT untersuchte

damit einen Teilaspekt der Berichtsfragestellung. Daneben enthielt die Studie eine prognostische Fragestellung und betrachtete dazu den Vergleich Hochrisiko- versus Niedrigrisikogruppe gemäß CKD273-Score. Dieser Teil wird im Folgenden als PRIORITY-Prognosestudie bezeichnet. Zur Nutzenbewertung kann die PRIORITY-Prognosestudie jedoch nur unter bestimmten Voraussetzungen beitragen, wobei eine wesentliche Voraussetzung der Nachweis eines Therapieeffekts in der PRIORITY-RCT wäre.

Es wurden Maßnahmen zur Verblindung sowohl der Patientinnen und Patienten als auch der behandelnden Personen getroffen. Primärer Endpunkt der Studie – sowohl in der PRIORITY-RCT als auch in der PRIORITY-Prognosestudie – war eine bestätigte Mikroalbuminurie. Die Teilnehmenden der RCT wurden nach 2 und 13 Wochen und danach alle 13 Wochen untersucht. Die Studie begann im März 2014 (Beginn der Rekrutierung). Zum Studienstart war zunächst geplant, alle Teilnehmenden 3 Jahre zu beobachten. Kurz nach Studienstart wurde in einem Protokoll-Amendment die letzte Datenerhebung und damit das Studienende auf September 2018 festgelegt, woraus sich eine mögliche Nachbeobachtung von bis zu 4,5 Jahren ergab. Das tatsächliche Follow-up bezogen auf die PRIORITY-Prognosestudie (N = 1775) betrug im Median 2,51 Jahre beziehungsweise bezogen auf die PRIORITY-RCT (n = 209) 2,5 Jahre.

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus der eingeschlossenen PRIORITY-RCT. Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden erhoben und waren für die Nutzenbewertung verwertbar: Gesamtmortalität; chronische Nierenerkrankungen (terminale Niereninsuffizienzen); ein kombinierter Endpunkt aus den Komponenten schwerwiegende tödliche und nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität mit berichteten Ereignissen zu ischämischer Herzkrankheit, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität; Laserbehandlungen wegen Retinopathie; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Abbruch wegen Gynäkomastie.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte						LQ
	Mortalität	Morbidität				unerwünschte Ereignisse	
		Gesamtmortalität	Chronische Nierenerkrankungen	Kardiovaskuläre Morbidität	Behandlungsbedürftige Retinopathien		
PRIORITY-RCT	•	• ^a	• ^b	•	•	• ^c	–

•: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
 –: Der Endpunkt wurde nicht erhoben.

a: Verwertbar waren Angaben zu terminalen Niereninsuffizienzen. Die weiteren vorliegenden Operationalisierungen für eine chronische Nierenerkrankung Stadium 3 und 4 sind nicht geeignet, eine dauerhafte Einschränkung der Nierenfunktion von Fluktuationen der eGFR abzugrenzen; sie können daher nicht als patientenrelevant herangezogen werden.

b: Es lagen Ergebnisse zu einem kombinierten Endpunkt bestehend aus schwerwiegenden tödlichen und nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen und Gesamtmortalität vor, sowie zu den aufgetretenen Einzelkomponenten ischämische Herzkrankheit, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität.

c: Verwertbare Daten nur zum Endpunkt Abbruch wegen Gynäkomastie vorhanden. Bei Ereignissen zu weiteren spezifischen Abbruchgründen (Hypotonie, Hyperkaliämie) handelt es sich zumindest teilweise um Therapieunterbrechungen aufgrund definierter Laborparameter, sodass nicht davon ausgegangen werden kann, dass alle Ereignisse eine für Patientinnen und Patienten relevante Schwere aufwiesen. Diese (und ggf. weitere, nicht patientenrelevante) Ereignisse sind auch in der Auswertung zum Endpunkt Abbruch wegen UE (gesamt) enthalten, sodass diese wegen unklarer Patientenrelevanz ebenfalls als nicht für die Nutzenbewertung verwertbar betrachtet wurden.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Die Ergebnisse zu chronischen Nierenerkrankungen Stadium 3 und 4 sowie zu 30 % bzw. 40 % Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) im Vergleich zu Baseline konnten nicht in die Betrachtung der patientenrelevanten Endpunkte einbezogen werden, da die vorliegenden Operationalisierungen nicht geeignet waren, eine dauerhafte Einschränkung der Nierenfunktion von beispielsweise Fluktuationen der eGFR abzugrenzen.

Außerdem wurden die folgenden Endpunkte der PRIORITY-RCT nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da sie als nicht ausreichend valide Surrogatendpunkte betrachtet wurden oder ihre Patientenrelevanz unklar war: Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, Albuminurie-Veränderungen, eGFR-Veränderungen, Hyperkaliämie, Abbruch wegen Hypotonie, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, ein kombinierter Endpunkt aus Laserbehandlungen und / oder Retinopathien, Glykohämoglobin(HbA1c)- und Blutdruckwerte. Erläuterungen hierzu finden sich in Abschnitt A4.2.2.

Ausgewählte nicht patientenrelevante Endpunkte wurden im Bericht ergänzend dargestellt.

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der PRIORITY-RCT wurde endpunktübergreifend als hoch eingestuft. Dies lag am unklaren Patientenfluss. Dieser begründet sich durch diskrepante Angaben zwischen verschiedenen Datenquellen in Bezug auf Studien- bzw. Therapieabbrüche und möglicherweise große Gruppenunterschiede in den Anteilen der Studienabbrecher.

Während die Gesamtzahl der Therapieabbrecher („stopped IMP premature“ [7]) laut dem Statistical Report 58 betrug, wird dieselbe Gesamtzahl in der Ergebnispublikation als Studienabbrecher bezeichnet („withdrew from the study early“ [4], S. 7). Zudem finden sich die im Statistical Report angegebenen 38 von 216 Patientinnen und Patienten mit frühzeitiger Beendigung („early termination“) in den publizierten Daten nicht wieder.

Die Abbruchraten je Gruppe betrugen laut Publikation 36 von 102 (35,3 %) Personen in der Spironolacton- bzw. 22 von 107 (20,6 %) Personen in der Placebogruppe. Damit lagen differenzielle Anteile von Abbrüchen zwischen den Vergleichsgruppen von möglicherweise 14,7 Prozentpunkten vor. Zudem war unklar, wann die Abbrüche stattfanden und ob Patientinnen und Patienten auch nach einem Therapieabbruch nachbeobachtet wurden. Angaben zu Ersetzungsstrategien fehlten.

In der Gesamtschau ergab sich daraus endpunktübergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial. Eine Autorenanfrage, die unter anderem Fragen zur Klärung dieser Aspekte enthielt, blieb unbeantwortet.

Entsprechend wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten bereits wegen des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials als hoch betrachtet.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.5.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Bezüglich der Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Spironolacton 25 mg und Placebo: Hazard Ratio (HR) 1,13, 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,07; 18,1], $p = 0,93$.

Somit ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der frühzeitigen Proteomanalyse-basierten Spironolacton-Gabe.

4.5.2 Ergebnisse zu chronischen Nierenerkrankungen

Die Ergebnisse zu chronischen Nierenerkrankungen Stadium 3 und 4 sowie gemessen als relative (30 % bzw. 40 %) eGFR-Verschlechterung konnten nicht für die Nutzenbewertung

herangezogen werden, weil anhand der Operationalisierungen nicht sicher von Patientenrelevanz auszugehen war.

Terminale Niereninsuffizienzen wurden zwar nicht als Endpunkt präspezifiziert, es findet sich jedoch die Angabe, dass keine Ereignisse auftraten.

Somit ergibt sich für chronische Nierenerkrankungen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der frühzeitigen Proteomanalyse-basierten Spironolacton-Gabe.

4.5.3 Ergebnisse zu kardiovaskulärer Morbidität

Bezüglich kardiovaskulärer Morbidität lagen Ergebnisse zu einem kombinierten Endpunkt bestehend aus schwerwiegenden tödlichen und nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen und Gesamtmortalität vor sowie zu den aufgetretenen Einzelkomponenten ischämische Herzkrankheit, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität. Weder bezüglich des kombinierten Endpunkts (HR 0,57, 95 %-KI [0,17; 1,88], $p = 0,35$) noch für die aufgetretenen Einzelkomponenten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Spironolacton 25 mg und Placebo.

Somit ergibt sich für die kardiovaskuläre Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der frühzeitigen Proteomanalyse-basierten Spironolacton-Gabe.

4.5.4 Ergebnisse zu behandlungsbedürftigen Retinopathien

Zum Endpunkt behandlungsbedürftige Retinopathien lagen Daten zu Laserbehandlungen wegen Retinopathien vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Spironolacton 25 mg und Placebo: HR 4,22, 95 %-KI [0,88; 20,3], $p = 0,073$.

Trotz des auffällig großen numerischen Unterschieds zuungunsten von Spironolacton im Punktschätzer ergibt sich für behandlungsbedürftige Retinopathien kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der frühzeitigen Proteomanalyse-basierten Spironolacton-Gabe, da sowohl der p -Wert das Signifikanzniveau von 0,05 nicht unterschreitet als auch die untere Grenze des zugehörigen 95 %-KI deutlich unterhalb des Nulleffekts liegt.

4.5.5 Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen

Es wurden Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zum Abbruch wegen Gynäkomastie herangezogen. Gynäkomastie ist eine bekannte Nebenwirkung von Spironolacton und stand daher auch im Fokus der PRIORITY-RCT.

Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Spironolacton 25 mg und Placebo: Odds Ratio (OR) 0,82, 95 %-KI [0,40; 1,66], $p = 0,608$.

Bezüglich des Abbruchs wegen Gynäkomastie zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Spironolacton 25 mg und Placebo: $p = 0,065$. In der Interventionsgruppe brachen 3 Männer (4,3 %) die Therapie wegen Gynäkomastie ab, in der Kontrollgruppe 0 (Effektschätzung und KI nicht dargestellt, da nicht informativ).

In Bezug auf (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der frühzeitigen Proteomanalyse-basierten Spironolacton-Gabe. Dies gilt auch für den Endpunkt Abbruch wegen Gynäkomastie, auch wenn Gynäkomastien als Nebenwirkung von Spironolacton hinlänglich bekannt sind [8-10].

4.5.6 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Es lagen keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der frühzeitigen Proteomanalyse-basierten Spironolacton-Gabe.

4.6 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Mortalität	Morbidität					LQ
	Unerwünschte Ereignisse					
Gesamt-mortalität	Chronische Nierenerkrankungen	Kardiovaskuläre Morbidität	Behandlungsbedürftige Retinopathien	SUE	Abbruch wg. UEs	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
(↔)	(↔) ^a	↔ ^b	↔	↔	(↔) ^c	-
<p>↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg (↔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann -: keine (verwertbaren) Daten berichtet</p> <p>a: Basierend auf Daten zu terminalen Niereninsuffizienzen. Die weiteren vorliegenden Operationalisierungen für eine chronische Nierenerkrankung sind nicht geeignet, eine dauerhafte Einschränkung der Nierenfunktion von beispielsweise Fluktuationen der eGFR abzugrenzen; sie können daher nicht als patientenrelevant herangezogen werden. b: basierend auf Daten zum kombinierten Endpunkt bestehend aus schwerwiegenden tödlichen und nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen und Gesamtmortalität (aufgetretene Einzelkomponenten: ischämischer Herzkrankheit, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität) c: basierend auf Daten zum Abbruch wegen Gynäkomastie</p> <p>LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Die PRIORITY-Studie untersuchte erstmals eine auf dem Ergebnis der Proteomanalyse basierende frühzeitige Therapie (Spironolacton 25 mg) bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie und beinhaltet nach Angabe der Autorinnen und Autoren die erste prospektiv geplante Auswertung der prognostischen Güte der Proteomanalyse [4].

Die vorliegenden Informationen deuten nicht auf einen Publication Bias hin.

Zwar blieb offen, ob die Datenlieferung durch den Sponsor vollständig erfolgte, da kein Studienbericht gemäß ICH E3 vorgelegt wurde. Die laut Protokoll geplanten Auswertungen waren jedoch in den übermittelten Daten vorhanden, sodass kein Hinweis auf eine selektive Berichterstattung vorlag.

Einordnung der Ergebnisse der PRIORITY-RCT

Bei den Hochrisikopersonen gemäß CKD273-Score zeigte die PRIORITY-RCT keine Vorteile in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu einer diagnostisch-therapeutischen Strategie ohne Anwendung der Proteomanalyse beziehungsweise keiner Diagnostik.

Auch hinsichtlich des primären Endpunkts, bestätigte Mikroalbuminurie, zeigte die Studie keinen möglichen Vorteil. Die Studie untersuchte daneben eine Reihe weiterer Surrogatendpunkte. Statistisch signifikante Unterschiede, sofern sie vorlagen, zeigten sich jedoch konsistent zuungunsten der Spironolacton-Therapie. Dies betraf die Surrogatendpunkte Hyperkaliämie, eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (in der Studie als chronische Nierenerkrankung Stadium 3 betrachtet) und den kombinierten Endpunkt Retinopathien und / oder Lasertherapie wegen Retinopathie. Wegen der fehlenden (bzw. unklaren) Patientenrelevanz sind diese Ergebnisse zwar nicht als Schaden interpretierbar. Jedoch deutet keiner der untersuchten Endpunkte auf mögliche Vorteile der frühzeitigen Proteomanalyse-basierten Spironolacton-Gabe hin.

Vor diesem Hintergrund ist zu erwähnen, dass die Anwendung von Spironolacton in der PRIORITY-RCT weder von der Zulassung [11,12] noch von Leitlinienempfehlungen [13,14] abgedeckt war. Die Kombination mit ACE-Hemmern bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten ist zudem wegen der Gefahr lebensbedrohlicher Hyperkaliämien potenziell schädlich und wird daher nicht empfohlen [12]. Insgesamt ist die PRIORITY-RCT nicht geeignet, eine Off-Label-Anwendung von Spironolacton im Anwendungsgebiet der Studie zu begründen.

Mit den Ergebnissen der PRIORITY-RCT ist also weiterhin nicht bekannt, welche therapeutische Konsequenz aus dem Testergebnis der Proteomanalyse einen Nutzen für Patientinnen und Patienten bieten könnte.

Es handelte sich bei dem gewählten Studiendesign um eine Studie im Hybriddesign, eine Sonderform des Anreicherungsdesigns. Dieses Studiendesign deckt allerdings nur einen

Teilaspekt der Fragestellung des Berichts ab. Das Studiendesign lässt also lediglich den Schluss zu, inwiefern bei Personen mit zugewiesenem hohem Risiko ein nephroprotektiver Effekt einer Spironolacton-Gabe besteht. Es erlaubt ohne weitere geeignete Daten zur Niedrigrisikogruppe keine Rückschlüsse darauf, ob die Durchführung dieses Tests mit anschließender Behandlung besser ist, als keinen Test durchzuführen, wie auch die Autorinnen und Autoren selbst herausstellen (vgl. [5]).

Einordnung der Ergebnisse der PRIORITY-Prognosestudie

Zunächst ist zu beachten, dass die PRIORITY-Prognosestudie die Einschlusskriterien der Prognosefragestellung des IQWiG-Berichts D13-01 in 2-facher Hinsicht nicht erfüllt hätte. Erstens wurden keine der relevanten Zielgrößen betrachtet und zweitens erfüllten nur 77 % der Studienteilnehmenden das Einschlusskriterium arterielle Hypertonie [5], also etwas weniger als der laut Methodik dieses Berichts festgelegte Mindestanteil von 80 %.

Die Betrachtung der Personen mit hohem versus niedrigem DNP-Risiko gemäß CKD273-Score erlaubt Aussagen zur prognostischen Güte des Tests. Da die Proteomanalyse darauf abzielt, mit einer auf das Testergebnis abgestimmten Therapie manifeste Nierenerkrankungen zu vermeiden, interessiert primär, wie gut sie genau solche Ereignisse vorhersehen kann. Dass in der PRIORITY-Prognosestudie die prognostische Güte nicht in Bezug auf Endpunkte untersucht wurde, die verlässlich eine manifeste chronische Nierenerkrankung anzeigen (z. B. durch mehrfache Feststellung einer eGFR unterhalb bestimmter Grenzwerte in adäquaten Zeitabständen), sondern stattdessen primär die (bestätigte) Mikroalbuminurie, betrachten auch die Autorinnen und Autoren selbst als Limitation der Studie [15]. Als Begründung für dieses Vorgehen führen sie an, dass es bei einer normoalbuminurischen Population bis zu 20 Jahre und damit zu lange dauere, bis Ereignisse in „harten“ renalen Endpunkten aufträten. Dies ändert jedoch nichts daran, dass eine Mikroalbuminurie nur begrenzte Aussagekraft in Bezug auf die Progression zur diabetischen Nephropathie hat [16]. Das bedeutet, dass selbst sehr gute prognostische Eigenschaften in Bezug auf die Entwicklung einer Mikroalbuminurie nicht darauf schließen lassen, wie gut der Test manifeste Nierenerkrankungen vorhersagen kann.

Die Ergebnisse zeigten, dass Personen in der Hochrisikogruppe ein fast 2,5-mal höheres Risiko für eine (bestätigte) Mikroalbuminurie aufwiesen als solche in der Niedrigrisikogruppe (HR 2,48, 95 %-KI [1,80; 3,42], $p < 0,001$; Modell adjustiert für Alter, Geschlecht, HbA1c, systolischen Blutdruck, Retinopathie, eGFR und $\log[\text{UACR}]$). Mithilfe der Proteomanalyse und mit dem CKD273-Score können also Patientinnen und Patienten identifiziert werden, die ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Mikroalbuminurie haben. Gleichzeitig identifizierte die Proteomanalyse nur knapp ein Drittel der Personen, die während des Untersuchungszeitraums eine Mikroalbuminurie entwickelten (Sensitivität: 30,5 %, 95 %-KI [24,5; 37,2]). Sie übersah also einen Großteil der Patientinnen und Patienten, für die nach der Hypothese der Studienautorinnen und -autoren eine intensiviertere Therapie ebenfalls sinnvoll sein könnte. Nur gut ein Viertel der Personen mit zugewiesenem hohem Risiko entwickelte eine Mikroalbuminurie im untersuchten Zeitraum (positiver prädiktiver Wert: 28,2 %, 95 %-KI

[22,7; 34,6]). Der Großteil der Patientinnen und Patienten wird also trotz des ihnen zugeschriebenen erhöhten DNP-Risikos mittelfristig keine Mikroalbuminurie entwickeln.

Aussage zum Potenzial der Proteomanalyse

Auf Basis der dem Institut insgesamt vorliegenden Unterlagen zur Methode lässt sich ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative nicht erkennen.

6 Fazit

Grundlage der Bewertung war eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT), die den Effekt von Spironolacton 25 mg untersuchte bei Personen, denen basierend auf einer Proteomanalyse und Bestimmung des CKD273-Scores ein hohes Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie zugewiesen wurde.

Bezüglich der Endpunkte Gesamtmortalität, chronische Nierenerkrankungen, kardiovaskuläre Morbidität, behandlungsbedürftige Retinopathien, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen Gynäkomastie ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer Proteomanalyse-basierten Spironolacton-Gabe bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und Normoalbuminurie. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor.

Insgesamt ergab sich daher kein Nutzen oder Schaden einer diagnostisch-therapeutischen Strategie mit Anwendung der Proteomanalyse.

Laufende oder geplante Studien wurden nicht identifiziert.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der G-BA hat am 19.12.2019 das IQWiG mit der Bewertung der Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus insbesondere unter Berücksichtigung der Ergebnisse der PRIORITY-Studie beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Auf Basis der Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und anschließend auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vor der Veröffentlichung der Version 1.0 des Rapid Report wurde die Version 1.1 erstellt, in der Spezifizierungen in Kapitel 5, Tabelle 10 und in Abschnitt A4.2.1 erfolgten.

A2 Details der Methoden

Bei dieser Bewertung handelt es sich um eine Aktualisierung der 2015 veröffentlichten Bewertung zur Proteomanalyse [1].

Im Bericht D13-01 wurden 3 Teilfragestellungen untersucht. Neben der Fragestellung zum Nutzen und Schaden sollten darüber hinaus die diagnostische und prognostische Güte der Proteomanalyse bei der Erkennung einer diabetischen Nephropathie in dieser Patientengruppe untersucht werden. Eine Bewertung der diagnostischen Güte der Proteomanalyse war allerdings nicht möglich: Die Proteomanalyse soll die Entwicklung einer DNP Jahre vor der Standarddiagnostik erkennen. Ein zu diesem frühen Zeitpunkt gültiger Referenztest liegt nicht vor, sodass eine diagnostische Querschnittserhebung zur Erfassung der diagnostischen Güte nicht möglich ist. Hingegen war die Untersuchung der prognostischen Güte der Proteomanalyse grundsätzlich möglich. Zur Bewertung der prognostischen Güte der Proteomanalyse wurden im Bericht D13-01 jedoch keine geeigneten Studien identifiziert.

Eine Aussage zum Nutzen einer diagnostischen Methode lässt sich allein auf Basis von Prognosestudien nur in bestimmten Fällen treffen. Eine Voraussetzung dafür ist, dass sich aus dem Ergebnis des zu bewertenden Tests therapeutische Konsequenzen ergeben, über die die diagnostische Methode patientenrelevante Zielgrößen beeinflussen könnte [17]. Ob dies auf die Proteomanalyse zutrifft, ist bislang nicht bekannt.

Auf Basis des Berichts D13-01 ist bekannt, dass mit der PRIORITY-Studie Daten aus mindestens 1 randomisierten Studie vorliegen. Da Studien zur prognostischen Güte für die hier zu bewertende Methode keine darüber hinausgehenden Informationen zum Nutzen bieten können, beschränkte sich die vorliegende Bewertung auf die Fragestellung der Nutzenbewertung.

Diese Bewertung wurde auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [18] erstellt. Die Modifizierungen der Methodik im Vergleich zur vorangegangenen Nutzenbewertung wurden nicht im Einzelnen beschrieben – stattdessen werden im Folgenden die aktuell zum Einsatz gekommenen Methoden beschrieben.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung wurden Studien mit Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie aufgenommen.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention bestand aus einer diagnostisch-therapeutischen Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse des Urins. Als Vergleichsintervention (= „konventionelle diagnostisch-therapeutische Strategie“) kam jede diagnostisch-therapeutische Strategie ohne Anwendung der Proteomanalyse beziehungsweise keine Diagnostik in Betracht.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität (z. B. terminale Niereninsuffizienz sowie koronare, zerebrovaskuläre und periphere arterielle Morbidität)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens)
- unerwünschte Ereignisse

A2.1.4 Studientypen

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

Für alle unter A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht flossen daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen mussten, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: diagnostisch-therapeutische Strategie mit Anwendung der Proteomanalyse (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: diagnostisch-therapeutische Strategie ohne Anwendung der Proteomanalyse beziehungsweise keine Diagnostik (= „konventionelle diagnostisch-therapeutische Strategie“; siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien wie in Abschnitt A2.1.4 formuliert
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [19] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [20] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	

A2.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt waren, wurden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorlagen, die die Einschlusskriterien erfüllten.

A2.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A2.2.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wurde eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten, angeknüpft an die vorangegangene Nutzenbewertung D13-01, durchgeführt. Der Recherchezeitraum für die vorliegende Bewertung wurde auf den Zeitraum seit der letzten bibliografischen Recherche (Datum der damaligen Recherche: 19.08.2015) und der Studienregistersuche (Datum der damaligen Suche: 20.08.2015) eingeschränkt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken wurden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
- Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus dieser Übersicht sollten vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen werden. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, sollten im Bericht des IQWiG veröffentlicht werden. Angefragt wurde bei folgendem Hersteller:

- mosaïques diagnostics and therapeutics AG

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Autorenanfragen

A2.2.2 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen wurden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.3 Informationsbewertung und Synthese

A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergaben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben konnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

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

Die relevanten Ergebnisse wurden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend wurden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter A2.3.3 bis A2.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte in jedem Fall.

Ergebnisse flossen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, größer als 30 % war.

Die Ergebnisse wurden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz

- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wurde das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wurde bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, galt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls fanden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

A2.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [21] untersucht werden. Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wurde davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll war. Im Fall von mindestens 5 Studien sollte die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel erfolgen [22]. Als Ergebnis sollte der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, sollten bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet werden. Dazu mussten die Studien ausreichend ähnlich sein und es durfte keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. War ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, sollte eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), sollte im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt werden. Bei 4 oder weniger Studien sollte eine qualitative Zusammenfassung erfolgen. In beiden Fällen sollte außerdem untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen sollten in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [23] angewendet werden.

A2.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestanden Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, war geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt konnte zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wurde (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollten hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Ziel war es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte sollte die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung sein. In die Untersuchung sollten die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen werden. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Subgruppenanalysen sollten nur durchgeführt werden, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasste und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Typ der Diabeteserkrankung,
- Zeitspanne seit Diagnose der Diabeteserkrankung bzw. der arteriellen Hypertonie,
- Komorbiditäten.

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise konnte der

Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei waren 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 4 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 4: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 23.01.2020 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.1.

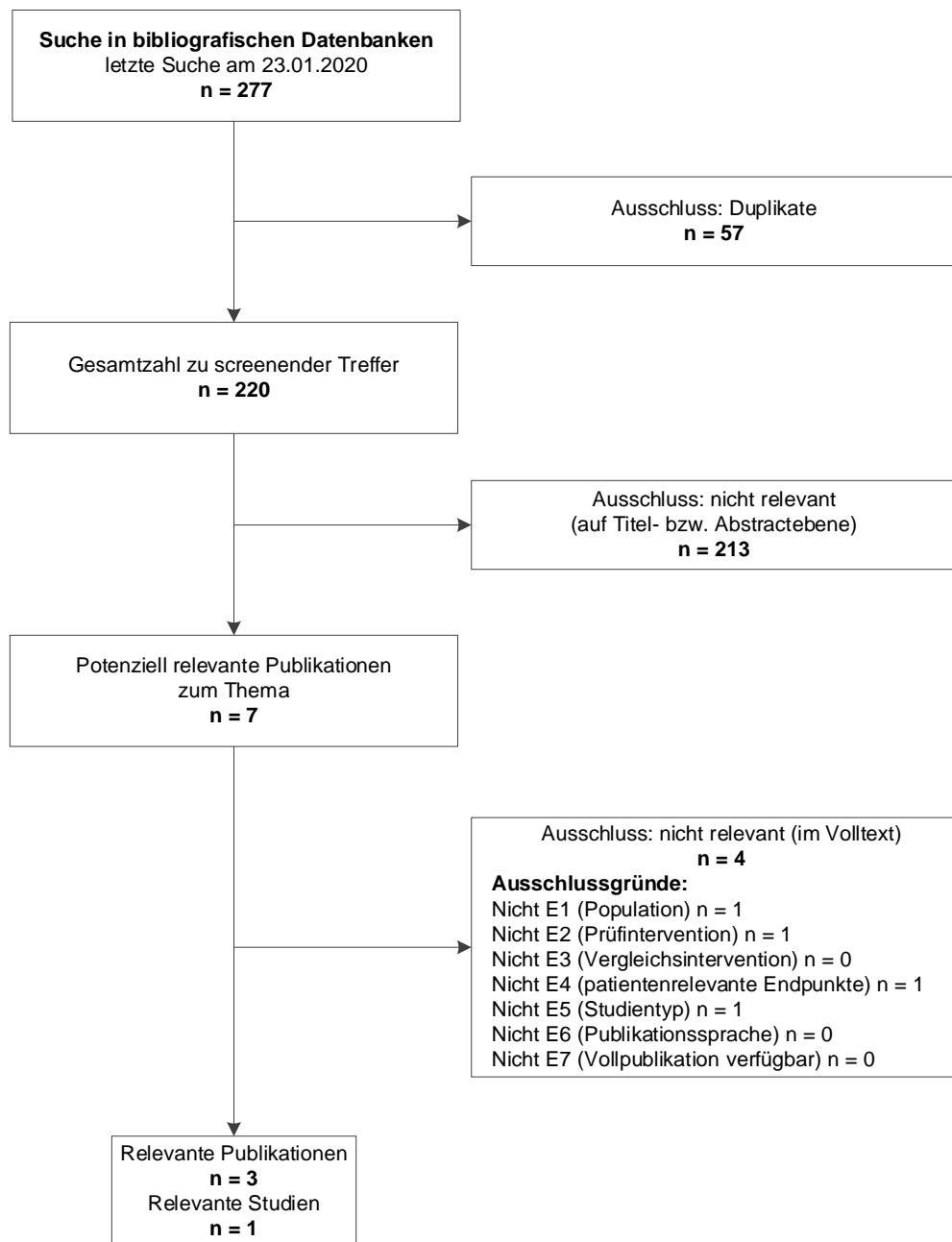


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 5):

Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
PRIORITY	DRKS00008801	Deutsches Register Klinischer Studien [24]	nein
	NCT02040441	ClinicalTrials.gov [2]	nein
	2012-000452-34	EU Clinical Trials Register [25]	nein

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 24.01.2020 statt.

A3.1.1.3 Herstelleranfragen

Der Hersteller mosaïques diagnostics and therapeutics AG unterschrieb die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung nicht.

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.1 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 6). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
PRIORITY	Anforderung vollständiger Studienunterlagen	ja	Übermittelte Dokumente: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Statistical Report^a [7] ▪ ICH-E3-Synopse des Studienberichts [26] ▪ zur Publikation eingereichtes Manuskript [27]
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aufklärung von Unstimmigkeiten bei Ergebnissen zu SUEs ▪ Aufklärung von Unstimmigkeiten bei Ergebnissen zu Retinopathien und Laserbehandlungen ▪ Aufklärung von Unstimmigkeiten bei Studien- und Therapieabbrüchen bzw. beim Patientenfluss ▪ Verfahren zur Berechnung der Follow-up-Zeiten ▪ Häufigkeit von notfallmäßiger Entblindung ▪ Bestätigung, dass Studiendaten vollständig übermittelt wurden und dass kein Studienbericht gemäß ICH E3 vorliegt 	nein	-
a: Bezeichnung laut Dokument. Dieses Dokument stellt keinen Studienbericht gemäß ICH E3 dar, enthält jedoch Angaben zur Methodik und zu Ergebnissen.			
ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

A3.1.2.2 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 7):

Tabelle 7: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Quelle	Verfügbare Dokumente [Zitat]
PRIORITY	kontinuierliche Beobachtung der Studienlage während der Berichterstellung	Ergebnispublikation [4]
	Studienregistereintrag [2]	Studienprotokoll [28]
	Studienregistereintrag [2]	Statistical Analysis Plan [29]

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnte insgesamt 1 relevante Studie identifiziert werden (siehe auch Tabelle 8).

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente					
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)		Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht / öffentlich zugänglich	Studienprotokoll / öffentlich zugänglich	Weitere Dokumente
	Designpublikation	Ergebnispublikation				
PRIORITY	ja [15]	ja [4,5,30]	ja [2,24,25] / nein	ja (Statistical Report [7], ICH-E3-Synopse [26]) / nein	ja (Studienprotokoll [28], SAP [29]) / ja	ja (zur Publikation eingereichtes Manuskript [27])

ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use;
 SAP: Statistical Analysis Plan

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Es wurden keine Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie PRIORITY	Population	Patientenzahl N	Intervention / Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer (Follow-up) MW (Min; Max)	Relevante Endpunkte ^b
Studiendesign		(Hochrisiko / Niedrigrisiko) ^a				
Hybriddesign (Anreicherungs design mit zusätzlicher Beobachtung der nicht randomisierten Personen)	Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Normoalbuminurie und eGFR > 45 ml/min/1,73 m ² <i>Zusätzliches Einschlusskriterium im RCT-Teil: CKD273-Score > 0,154 (entspricht einem hohen DNP- Risiko)</i>	1775 (1559 / 216) ^c <i>randomisiert: 209^d</i>	Spironolacton 25 mg täglich / Placebo <i>Zusätzlich für gesamte Studienkohorte: Behandlung gemäß lokalen Leitlinien</i>	multizentrisch (15 Zentren in 10 europäischen Staaten) Rekrutierung: 03/2014– 08/2016 letzte Datenerhebung: 09/2018)	<i>Gesamte Studienkohorte:</i> 2,57 Jahre (7 Tage; 4,33 Jahre) <i>RCT-Teil:</i> 2,45 Jahre (7 Tage; 4,25 Jahre)	primär: bestätigte Mikroalbuminurie sekundär: Gesamtmortalität, KEP aus schwerwiegenden tödlichen und nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen (berichtet: ischämische Herzkrankheit, Schlaganfall, Herzinsuffizienz) und Gesamtmortalität, chronische Nierenerkrankungen, Laserbehandlungen wg. Retinopathien, SUE, UE
<p>a: gemäß CKD273-Score, Trennwert 0,154</p> <p>b: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c: Nachträglich wurden 2 Personen mit zugewiesenem hohem Risiko aus der Analyse ausgeschlossen, weil ihre Einwilligungserklärungen nicht identifizierbar waren [7]. Diese 2 wurden klassifiziert als Personen mit zurückgezogener Einwilligung und aus der Analyse ausgeschlossen. Die Zahl der insgesamt eingeschlossenen Personen wurde daher in der älteren Publikation [5] mit 1777 und die der Hochrisikopersonen mit 218 angegeben.</p> <p>d: Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten. Die Anzahl der insgesamt mittels CKD273-Score als Hochrisikogruppe identifizierten Patientinnen und Patienten wird mit 216 [4] angegeben.</p> <p>DNP: diabetische Nephropathie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KEP: kombinierter Endpunkt; Max: Maximum; Min: Minimum; min: Minuten; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie

Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 18 und < 75 Jahre ▪ Diabetes mellitus Typ 2 gemäß WHO-Kriterien ▪ bestätigte Normoalbuminurie (mindestens 2 von 3 Messungen der UACR < 30 mg/g) während Run-in-Periode ▪ eGFR > 45 ml/min/1,73 m² <p><u>Zusätzlich für die PRIORITY-RCT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CKD273-Score $> 0,154$ (entspricht einem hohen DNP-Risiko) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mittlerer systolischer Blutdruck < 110 oder > 160 mmHg ▪ mittlerer diastolischer Blutdruck > 100 mmHg ▪ Diabetes mellitus Typ 1 gemäß WHO-Kriterien ▪ HbA1c $< 6,5$ % (48 mmol/mol) <u>und</u> > 5 Jahre bekannte Diagnose des Diabetes mellitus Typ 2 <u>und</u> noch nie mit Antidiabetika behandelt^a ▪ in Behandlung mit mehr als 1 RAAS-Blocker (ACE-Hemmer, ARB oder direkte Reninhemmer) ▪ in Behandlung mit Lithium ▪ derzeitige Einnahme von kaliumsparenden Diuretika ▪ Hyperkaliämie (Plasmakalium $> 5,0$ mmol/l oder Serumkalium $> 5,4$ mmol/l) zum Screeningzeitpunkt ▪ Herzerkrankung: Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III–IV), instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, perkutane transluminale Koronarangioplastie und / oder Koronararterien-Bypass innerhalb der letzten 3 Monate
<p>a: Um das Ausschlusskriterium zu erfüllen, müssen alle 3 Komponenten gleichzeitig erfüllt sein.</p> <p>ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARB: Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; DNP: diabetische Nephropathie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykohämoglobin; min: Minute; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; NYHA: New York Heart Association; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UACR: Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio (Albumin-Kreatinin-Ratio); WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p>	

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie PRIORITY-RCT	Spironolacton 25 mg	Placebo
Charakteristika	N^a = 102	N^a = 107
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (5,8)	63 (6,8)
Geschlecht [w / m], %	32 / 68	27 / 73
Diabetesdauer [Jahre], MW (SD)	14 (7,8)	14 (8,8)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	30 (5,3)	31 (5,6)
systolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	135 (12)	134 (12)
diastolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	79 (8,8)	79 (9,2)
Herzfrequenz, MW (SD)	75 (12)	76 (13)
eGFR [ml/min/1,73 m ²], MW (SD)	81 (15)	82 (19)
UACR [mg/g], Median (IQR)	7 [4; 12] ^b	7 [4; 12] ^b
Serumkalium [mmol/l], MW (SD)	4,3 (0,5) ^b	4,2 (0,4) ^b
Serumkreatinin, MW (SD)	k. A. ^c	k. A. ^c
Serumnatrium [mmol/l], MW (SD)	139 (2,6)	140 (2,5)
HbA1c [mmol/mol], MW (SD)	58 (13)	59 (13)
HbA1c [%], MW (SD)	7,5 (1,2)	7,5 (1,2)
Serumcholesterin [mmol/l], MW (SD)	4,4 (1,1)	4,3 (1,1)
Serum-HDL [mmol/l], MW (SD)	1,2 (0,3)	1,2 (0,4)
Serum-LDL [mmol/l], MW (SD)	2,4 (1,1)	2,3 (1,0)
Serum-Triglyzeride [mmol/l], Median (IQR)	1,8 [1,2; 2,6]	1,7 [1,2; 2,6]
CKD273-Score, MW (SD)	0,4 (0,2)	0,3 (0,2)
derzeitige Raucherinnen und Raucher, n (%)	12 (12)	8 (7)
ACE-Hemmer / ARB, n (%)	90 (88)	93 (87)
diabetische Retinopathie, n (%) ^d		39 (18 ^e)
Hypertonie, n (%) ^d		208 (95)
Dyslipidämie, n (%) ^d		138 (63)
ischämische Herzerkrankung, n (%) ^d		38 (17)
Herzinsuffizienz, n (%) ^d		1 (< 1)
andere Herzerkrankungen, n (%) ^d		24 (11)
Schlaganfall, n (%) ^d		12 (6)
periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%) ^d		7 (3)
Studienabbrecher ^f , n (%)	36 (35,3 ^e)	22 (20,6 ^e)
Follow-up [Jahre], Median (IQR)	2,5 [2,1; 3,0]	2,5 [2,0; 3,1]

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie PRIORITY-RCT	Spironolacton 25 mg	Placebo
Charakteristika	N ^a = 102	N ^a = 107
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Angaben in dieser Tabelle, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet. b: Angaben aus Publikation [4]. Im Statistical Report [7] davon abweichende, un plausible Angaben c: Angaben im Statistical Report [7] unplausibel d: Angabe bezieht sich auf alle ursprünglich als Hochrisikopatientinnen und -patienten Klassifizierten (n = 218) [5] e: eigene Berechnung f: Diskrepante Angaben zwischen der Publikation [4] und der Synopse [26] gegenüber dem Statistical Report [7]. Dargestellt sind die Angaben aus der Publikation bzw. der Synopse. (Laut Statistical Report waren es 38 / 216 Studienabbrecher und 58 / 209 Therapieabbrecher, keine Angaben für die einzelnen Studienarme vorhanden.) ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARB: Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; BMI: Body-Mass-Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykohämoglobin; HDL: High-Density-Lipoprotein; IQR: Interquartilsbereich; k. A.: keine Angabe; LDL: Low-Density-Lipoprotein; m: männlich; min: Minute; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; SD: Standardabweichung; UACR: Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio (Albumin-Kreatinin-Ratio); w: weiblich		

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 12 dargestellt. In der PRIORITY-RCT wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und infolgedessen auch das aller erhobenen Endpunkte als hoch und damit die qualitative Ergebnissicherheit der Endpunkte als mäßig bewertet. Auf eine detaillierte Bewertung und Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurde daher verzichtet.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Verblindung						Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientin / Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	
PRIORITY-RCT	ja	ja	ja	unklar ^a	ja	nein ^b	hoch
a: Es wurden Maßnahmen zur Verblindung und zur notfallmäßigen Entblindung beschrieben, jedoch wurde nicht angegeben, wie häufig notfallmäßige Entblindungen stattfanden. Da die Notfalltherapie, insbesondere bei Hyperkaliämien, von der Studienintervention abhängt, besteht grundsätzlich das Risiko für einen Kointerventionsbias. Es gab jedoch keine konkreten Anzeichen dafür, dass ein Kointerventionsbias vorgelegen haben könnte, wie zum Beispiel Gruppenunterschiede in der Begleitmedikation. b: unklarer Patientenfluss							

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Gesamtmortalität

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 13: Ergebnisse – Gesamtmortalität

Studie	Spironolacton 25 mg			Placebo			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		HR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
PRIORITY-RCT									
Mortalität gesamt	102	1 ^a	1	107	1 ^b	1	1,13	[0,07; 18,1]	0,93

a: berichtete Todesursache: Krebserkrankung
 b: berichtete Todesursache: kardiales Ereignis
 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

A3.3.2 Chronische Nierenerkrankungen

Die Ergebnisse zu chronischen Nierenerkrankungen Stadium 3 und 4 sowie gemessen als relative (30 % bzw. 40 %) eGFR-Verschlechterung konnten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, weil anhand der Operationalisierungen nicht sicher von Patientenrelevanz auszugehen war (siehe Abschnitt A4.2.2). Die Ergebnisse zu eGFR-Messungen sind daher in Abschnitt A3.4.2 ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 19).

Terminale Niereninsuffizienz wurde nicht als Endpunkt definiert. In der Publikation findet sich jedoch die Angabe, dass keine Ereignisse auftraten.

A3.3.3 Kardiovaskuläre Morbidität

Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität

Tabelle 14: Ergebnisse – kardiovaskuläre Morbidität

Studie PRIORITY-RCT	Spironolacton 25 mg			Placebo			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		HR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
KEP: schwerwiegende tödliche und nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität	102	4	4	107	8	7	0,57	[0,17; 1,88]	0,35
ischämische Herzkrankheit	102	4	4	107	3	3	1,45	[0,33; 6,7]	0,60
Schlaganfall	102	0	0	107	4	4	0	[0; 1,59]	0,14
Herzinsuffizienz	102	1	1	107	1	1	1,14	[0,07; 18,2]	0,93
Mortalität gesamt	102	1 ^a	1	107	1 ^b	1	1,13	[0,07; 18,1]	0,93

a: berichtete Todesursache: Krebserkrankung
 b: berichtete Todesursache: kardiales Ereignis

HR: Hazard Ratio; KEP: kombinierter Endpunkt; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

A3.3.4 Behandlungsbedürftige Retinopathien

Ergebnisse zu Laserbehandlungen wegen Retinopathie

Tabelle 15: Ergebnisse – Laserbehandlungen wegen Retinopathie

Studie PRIORITY-RCT	Spironolacton 25 mg			Placebo			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen ^a		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen ^a		HR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Laserbehandlungen wegen Retinopathie	102	9	9	107	2	2	4,22	[0,88; 20,3]	0,073

a: Der Endpunkt wird in den Dokumenten unterschiedlich bezeichnet. Die Formulierung „frequency of laser treatment“ [28] lässt offen, ob sich die Angaben auf die kumulative Anzahl der Ereignisse oder Patientinnen und Patienten mit Ereignis beziehen; vermutlich jedoch auf Letzteres.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

A3.3.5 (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Im Folgenden werden die für die Nutzensaussage herangezogenen Endpunkte SUEs gesamt und Abbruch wegen Gynäkomastie dargestellt.

Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen

Tabelle 16: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse

Studie PRIORITY-RCT	Spirolacton 25 mg		Placebo		Intervention vs. Vergleich		
	N = 102		N = 107				
Unerwünschtes Ereignis	n	(%)	n	(%)	OR^a	[95 %-KI]^a	p-Wert^b
SUE ^c	17	17	21	20	0,82	[0,40; 1,66]	0,608
Abbruch wegen Gynäkomastie ^d	3	4,3 ^a	0	0 ^a	- ^e	-	0,065
Ergänzende Darstellung							
UE gesamt ^f	82	82	86	80	-	-	-
a: eigene Berechnung b: p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [31]]) c: Diskrepante Angaben in der Publikation [4]: Vermutlich wurden dort ereignisbasierte Angaben mit patientenbasierten Angaben vertauscht. Es wird davon ausgegangen, dass die hier dargestellten den tatsächlichen patientenbasierten Angaben entsprechen. d: bezogen auf die eingeschlossenen Männer (Spirolacton-Gruppe: 69; Placebogruppe: 78) e: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ f: Es ist davon auszugehen, dass in diese Auswertung sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante Ereignisse verschiedenster Schweregrade eingehen. Außerdem ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit UE in den Behandlungsgruppen vergleichsweise hoch, sodass von einem Deckeneffekt auszugehen ist. Deshalb wird auf Basis dieser Auswertung keine Aussage zum Nutzen abgeleitet (lediglich ergänzende Darstellung). KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis							

Die Ergebnisse zu SUEs nach Organsystem (ereignisbasierte Auswertung) zeigten keine numerischen Auffälligkeiten im Vergleich der beiden Gruppen (siehe Tabelle 17).

Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach Organsystem

Tabelle 17: Ergebnisse – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Organsystem

Studie PRIORITY-RCT	Spironolacton 25 mg N = 102	Placebo N = 107
Unerwünschtes Ereignis	n^a	n^a
Herzerkrankungen	6	4
Augenerkrankungen	1	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	1
Leber- und Gallenerkrankungen	1	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3	4
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3	4
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	4
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1	2
Erkrankungen des Nervensystems	0	5
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1	5
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1	2
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1	0
chirurgische und medizinische Eingriffe	4	2
gesamt	22	34
a: Diskrepante Angaben in der Publikation zur Anzahl der SUEs je Gruppe. Die hier dargestellten entsprechen den ereignisbasierten Angaben aus Tabelle S4 im Anhang der Publikation [4].		
n: Anzahl Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten		

A3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten berichtet.

A3.3.7 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

A3.3.8 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen lagen nicht vor.

A3.4 Ergänzende Endpunkte

A3.4.1 Mikro- und Makroalbuminurie

Ergebnisse zur Mikro- und Makroalbuminurie

Tabelle 18: Ergebnisse – Mikro- und Makroalbuminurie (ergänzende Darstellung)

Studie PRIORITY- RCT	Spironolacton 25 mg			Placebo			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		HR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Mikro- albuminurie, bestätigt ^a	102	26	25,5	107	35	32,7	0,81	[0,49; 1,34]	0,409
Makro- albuminurie, bestätigt ^b	102	0	0	107	2	2	0	[0; 5,59]	0,52

a: definiert als UACR > 30 mg/g in mindestens 2 von 3 Urinproben (erster Morgenurin) mit ≥ 30 % Zunahme (geometrischer MW) der UACR gegenüber Run-in-Periode oder > 40 mg/g (geometrischer MW)
 b: definiert als UACR > 300 mg/g in 2 von 3 Urinproben (erster Morgenurin)
 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; UACR: Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio (Albumin-Kreatinin-Ratio)

A3.4.2 eGFR

Ergebnisse zur eGFR

Tabelle 19: Ergebnisse – eGFR (ergänzende Darstellung)

Studie PRIORITY-RCT	Spironolacton 25 mg			Placebo			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		HR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
eGFR									
< 60 ml/min/1,73 m ² ^a	90 ^b	33	35,9	92 ^b	15	16,7	2,62	[1,42; 4,84]	0,002
< 30 ml/min/1,73 m ² ^c	102	3	2,9	107	4	3,7	0,83	[0,19; 3,71]	0,806

a: gemäß CKD-EPI; einmalige Messung, als chronische Nierenerkrankung Stadium 3 bezeichnet; gemeint ist vermutlich ≥ 30 und < 60 ml/min/1,73 m²
 b: Nur Teilnehmende mit einer eGFR ≥ 60 zu Baseline sollten laut Studienprotokoll [28] in diese Auswertung eingehen. Abweichend davon wurden in der Publikation [4] die Ereignisse auf jeweils die gesamte Gruppe (Spironolacton bzw. Placebo) bezogen.
 c: gemäß CKD-EPI; einmalige Messung, als chronische Nierenerkrankung Stadium 4 bezeichnet; gemäß Studienprotokoll kein präspezifizierter Endpunkt [28]
 CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

A3.4.3 Hyperkaliämien

Bei Abbrüchen wegen Hyperkaliämien war unklar, ob es sich um Studienabbrüche, Therapieabbrüche oder Therapieunterbrechungen handelte bzw. ob mehrere dieser Ereigniskategorien in die Ergebnisse eingingen. Die zusätzlich vorliegenden ereignisbasierten Angaben ließen erkennen, dass bei manchen Personen mehrfach Ereignisse aufgetreten waren (insgesamt 53 Ereignisse bezogen auf beide Gruppen gemeinsam). Zudem wird beschrieben, dass bei Überschreiten der lokal gültigen Kalium-Referenzwerte die Studienmedikation pausiert und bei Normalisierung weitergeführt wurde. Dies spricht dafür, dass es sich bei den Ereignissen zumindest teilweise lediglich um Therapieunterbrechungen handelte.

Ergebnisse zu Hyperkaliämien

Tabelle 20: Ergebnisse – Hyperkaliämien (ergänzende Darstellung)

Studie PRIORITY-RCT	Spironolacton 25 mg N = 102		Placebo N = 107		Intervention vs. Vergleich		
	n	(%)	n	(%)	OR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
Hyperkaliämien (> 5,5 mmol/l)	13	12,7 ^a	4	3,7 ^a	3,76	[1,18; 11,95]	0,018
Abbruch wegen Hyperkaliämie ^c	9	8,8 ^a	1	0,9 ^a	10,2 6	[1,28; 82,49]	0,008

a: eigene Berechnung
 b: p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [31]])
 c: Therapie wurde pausiert bei > 0,9 mmol/l (Plasma- oder Serumspiegel) oberhalb des oberen Referenzwerts des jeweiligen Studienzentrums
 KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio

A3.4.4 Retinopathien

Ergebnisse zu Retinopathien

Tabelle 21: Ergebnisse – Retinopathien (ergänzende Darstellung)

Studie PRIORITY-RCT	Spironolacton 25 mg			Placebo			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen ^a		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen ^a		HR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Retinopathien und / oder Laserbehandlungen ^{b, c}	102	14	14	107	4	4	2,82	[1,08; 7,4]	0,034
Retinopathien	102	9	9	107	4	4	2,71	[0,84; 8,82]	0,097
Laserbehandlungen wegen Retinopathie	102	9	9	107	2	2	4,22	[0,88; 20,3]	0,073

a: Der Endpunkt wird in den Dokumenten unterschiedlich bezeichnet. Die Formulierung „incidence of retinopathy and frequency of laser treatment“ [28] lässt offen, ob sich die Angaben auf die kumulative Anzahl der Ereignisse oder Patientinnen und Patienten mit Ereignis beziehen; vermutlich jedoch auf Letzteres.

b: Gemäß Studienprotokoll [28] entstammen die Daten zu diesem Endpunkt den selbst berichteten Angaben zu unerwünschten Ereignissen.

c: Daten stammen aus der Publikation [4]. Diskrepante Angaben im Statistical Report [7], die dort angegebenen Ereignisse (9 versus 4) entsprechen den Angaben in der Publikation für Retinopathie allein

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Die einschlägigen deutschen Leitlinien zu Diabetes mellitus befinden sich zurzeit in Überarbeitung und ihre Gültigkeit ist bereits abgelaufen [32,33]. Die Proteomanalyse wurde darin bisher nicht thematisiert. Zu einem Screening auf Mikroalbuminurie mit dem Ziel der frühen Erkennung einer DNP bei Menschen mit Diabetes mellitus beschrieb die Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter [32] einen Dissens zwischen verschiedenen Fachgesellschaften. So sprach sich – im Unterschied zu den anderen Beteiligten – die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) gegen ein generelles Screening aus und verwies unter anderem darauf, dass ein generelles Screening nur dann vertretbar sei, wenn sich daraus eine therapeutische Konsequenz ergeben könne [34]. Dieser Grundsatz lässt sich auch auf eine Untersuchung mittels Proteomanalyse übertragen. Mit den Ergebnissen der PRIORITY-RCT ist weiterhin nicht bekannt, welche therapeutische Konsequenz aus dem Testergebnis einen Nutzen für Patientinnen und Patienten bieten könnte.

A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens

A4.2.1 Off-Label-Use von Spironolacton

Für eine Anwendung von Spironolacton wie in der PRIORITY-RCT besteht in Deutschland keine Zulassung. Im Gegenteil wurde Spironolacton in der PRIORITY-RCT zum Großteil bei Patientinnen und Patienten eingesetzt, für die die Anwendung von Spironolacton in der Fachinformation des Originalpräparats [12] nicht empfohlen wird.

Die verfügbaren Spironolacton-Präparate sind (bis auf eine Ausnahme [11]) zugelassen für Patientinnen und Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus, sofern nicht eine Operation angezeigt ist, und mit Ödemen und / oder Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen [12]. Die zugelassene Indikation beschreibt mit Hyperaldosteronismus also nur eine spezifische, seltene Ursache für sekundäre arterielle Hypertonie. Sekundäre Hypertonien sind allerdings generell selten, 90 bis 95 % der Patientinnen und Patienten mit arterieller Hypertonie weisen eine primäre Form auf (früher: essenzielle Hypertonie) [35]. Darüber hinaus wurden ca. 70 % der Patientinnen und Patienten der Hochrisikogruppe in der PRIORITY-RCT mit einem ACE-Hemmer behandelt, und diese Behandlung sollte auch nach der Randomisierung fortgesetzt werden. Aufgrund der Gefahr potenziell lebensgefährlicher Hyperkaliämien (siehe Abschnitt A3.4.3) soll Spironolacton jedoch laut der Fachinformation des Originalpräparats nicht in Kombination mit ACE-Hemmern eingesetzt werden [12].

Eines der Spironolacton-Präparate ist neben weiteren Indikationen auch für die therapiebegleitende Behandlung einer resistenten Hypertonie zugelassen – ggf. auch in Kombination mit ACE-Hemmern unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen [11]. In Leitlinien wird zur antihypertensiven Behandlung eine zusätzliche Spironolacton-Gabe als eine Option

bei schwer einstellbarer arterieller Hypertonie empfohlen, wenn mit einer Dreifachtherapie gemäß Stufenschema keine ausreichende Blutdrucksenkung erreicht werden konnte [13,14]. Die Anwendung von Spironolacton in der PRIORITY-RCT weicht von der in dieser Fachinformation genannten Indikation der resistenten Hypertonie [11] und den Leitlinienempfehlungen insofern ab, als Spironolacton als zusätzliches Arzneimittel verabreicht wurde, obwohl die Patientinnen und Patienten im Wesentlichen in Bezug auf die antihypertensive Therapie bereits gut eingestellt waren. Die Spironolacton-Gabe in der Studie zielte dabei nicht primär auf die weitere Blutdrucksenkung ab, sondern auf den Erhalt der Nierenfunktion, wobei beide Ziele sehr eng miteinander verwoben sind.

Im Ergebnis ist die PRIORITY-RCT nicht geeignet, eine Off-Label-Anwendung von Spironolacton im Anwendungsgebiet der Studie zu begründen.

A4.2.2 Auswahl der Endpunkte für die Nutzenbewertung

Chronische Nierenerkrankungen anhand von eGFR-Messungen

Die Endpunkte chronische Nierenerkrankungen Stadium 3 und 4 waren definiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m² beziehungsweise < 30 ml/min/1,73 m² (gemäß Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI]). Anhand der verfügbaren Informationen ist davon auszugehen, dass auch einmalige eGFR-Werte unterhalb der definierten Schwellen als Ereignis gezählt wurden, auch wenn diese reversibel waren oder nur eine geringfügige Verschlechterung darstellten (z. B. von 30 auf 29 ml/min/1,73 m²). eGFR-Messungen weisen eine hohe Variabilität auf [36,37], sodass eine einmalige Unterschreitung eines Grenzwerts nicht als dauerhafte Reduktion der Nierenfunktion interpretiert werden kann. Wie wichtig eine Bestätigung von eGFR-Messungen ist, spiegelt sich auch in Leitlinienempfehlungen wider. So soll die Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung erst bei Bestätigung durch eine 2. Messung der eGFR nach 3 Monaten gestellt werden [38].

Auch bei den weiteren Endpunkten, die auf eGFR-Messungen beruhten (Reduktion der eGFR um 30 % und um 40 % im Vergleich zu Baseline sowie durchschnittliche eGFR-Veränderung), war nicht sichergestellt, dass sie eine dauerhafte Reduktion der Nierenfunktion abbildeten. Zudem ist bei Betrachtung allein der relativen eGFR-Reduktion – insbesondere vor dem Hintergrund der vergleichsweise hohen Ausgangswerte von im Mittel rund 80 ml/min/1,73 m² in beiden Gruppen (siehe Tabelle 11) – nicht sicher, dass mit Erreichen des Endpunkts eine relevante Nierenfunktionseinschränkung einherging.

Retinopathien

In der PRIORITY-Studie wurde ein kombinierter Endpunkt aus Retinopathien und / oder Laserbehandlungen anhand von Selbstauskünften der Teilnehmenden erfasst. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der empfohlenen augenärztlichen Screenings in dieser Zielgruppe [39,40] nicht alle Patientinnen und Patienten mit Retinopathie bereits Symptome, also eine Verschlechterung der Sehfähigkeit, aufwiesen. Zudem ist nicht jede Retinopathie behandlungsbedürftig [39]. Im Rahmen dieser Bewertung wurden Retinopathien daher erst ab

einem gewissen Schweregrad als patientenrelevante Ereignisse betrachtet. Bei Retinopathien, die eine Laserbehandlung erforderten, wurde davon ausgegangen, dass es sich um eine für die Betroffenen relevante Ausprägung handelte. Aus diesem Grund wurde nur eine Komponente des kombinierten Endpunkts – Laserbehandlungen wegen Retinopathien – herangezogen, nicht jedoch der kombinierte Endpunkt und nicht die Retinopathien allein.

Neben der Laserbehandlung kommt bei Retinopathie je nach Erscheinungsbild auch eine intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) infrage [39,41]. Es ist daher davon auszugehen, dass mit der vorliegenden Operationalisierung nur ein Teil der behandlungsbedürftigen Retinopathien erfasst wurde. Optimalerweise sollte in klinischen Studien (auch) direkt der für die Patientinnen und Patienten interessierende Endpunkt gemessen werden, in diesem Fall also die Sehfähigkeit.

Albuminurie

Alle erhobenen Endpunkte, die auf Albuminmessungen basierten (Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie und Albuminveränderungen), wurden lediglich als nicht ausreichend valide Surrogate für eine Verschlechterung der Nierenfunktion betrachtet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Hyperkaliämie

Hyperkaliämie ist eine häufige Elektrolytstörung, die oft im Zusammenspiel klinischer Risikofaktoren (z. B. Nierenerkrankung) und kaliumerhöhender Medikamente (z. B. ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker [ARB] oder Spironolacton) entsteht [42]. Hyperkaliämien (in der PRIORITY-Studie definiert als $> 5,5$ mmol/l) sowie Abbrüche (bzw. Therapieunterbrechungen, siehe Abschnitt A3.4.3) wegen Hyperkaliämien wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, weil unklar war, inwiefern die Ereignisse patientenrelevant waren. Zwar gelten Hyperkaliämien ab bestimmten Grenzwerten als potenziell kardiotoxisch [43], da sie unter anderem schwere Arrhythmien verursachen sollen [44]. Die Bedeutung erhöhter Kaliumwerte scheint aber unter anderem von der renalen Funktion und von Komorbiditäten sowie von der Geschwindigkeit und Dauer der Erhöhung abzuhängen [43]. Der in der Studie gewählte Grenzwert zur Operationalisierung von Hyperkaliämien umfasst auch moderate Erhöhungen, die zwar mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen [45]. Jedoch führen selbst höhere Kaliumwerte nicht bei allen Patientinnen und Patienten zu EKG-Veränderungen [46]. Zudem kann dieser Endpunkt wegen der zumeist fehlenden Symptomatik nicht als direkt patientenrelevant gelten.

Unerwünschte Ereignisse

Ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, da in die Auswertung sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante Ereignisse verschiedenster Schweregrade eingehen können. Darüber hinaus ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen in den Behandlungsgruppen so hoch (≥ 80 %), dass von einem Deckeneffekt auszugehen ist.

A5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus: Abschlussbericht; Auftrag D13-01 [online]. 17.09.2015 [Zugriff: 08.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 325). URL: https://www.iqwig.de/download/D13-01_Abschlussbericht_Proteomanalyse-zur-Erkennung-einer-DNP_k.PDF.
2. Rossing P. Proteomic prediction and renin angiotensin aldosterone system inhibition prevention of early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria (PRIORITY): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.12.2018 [Zugriff: 13.02.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02040441>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus [online]. 15.09.2016 [Zugriff: 27.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2707/2016-09-15_MVV-RL_Proteomanalyse_BAnz.pdf.
4. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJL, Beige J, Beulens JWJ et al. Early detection of diabetic kidney disease by urinary proteomics and subsequent intervention with spironolactone to delay progression (PRIORITY): a prospective observational study and embedded randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(4): P301-P312.
5. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Beige J, Beulens JWJ, Birkenfeld AL et al. Characteristics of high- and low-risk individuals in the PRIORITY study: urinary proteomics and mineralocorticoid receptor antagonism for prevention of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2018; 35(10): 1375-1382.
6. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: theoretical considerations and practical challenges. *J Clin Oncol* 2009; 27(24): 4027-4034.
7. Steno Diabetes Center Copenhagen. Proteomic prediction and Renin angiotensin aldosterone system Inhibition prevention Of early diabetic nephropathy In TYpe 2 diabetic patients with normoalbuminuria: PRIORITY; statistical report [unveröffentlicht]. 2019.
8. Berbenetz NM, Mrkobrada M. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16(1): 246.
9. Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (4): CD007004.

10. Quach K, Lvtvyn L, Baigent C, Bueti J, Garg AX, Hawley C et al. The safety and efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in patients who require dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 68(4): 591-598.
11. Accord. Spironolacton Accord 25 mg Filmtabletten; Spironolacton Accord 50 mg Filmtabletten; Spironolacton Accord 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. In: Arzneimittel-Informationssystem. 03.2019 [Zugriff: 30.06.2020]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2019/04/30/2195617/O9dc874887302485ba16144378ba1d7ab.pdf>.
12. Riemsler Pharma. Aldactone 25: Fachinformation [online]. In: Arzneimittel-Informationssystem. 07.2018 [Zugriff: 08.04.2020]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2019/06/05/0618622/O474e40df61a54c9d8ebbc5cacc688a71.pdf>.
13. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention [online]. 01.2017 [Zugriff: 31.03.2020]. (DEGAM-Leitlinien; Band 19). URL: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-024_Risikoberatung%20kardiovaskul.%20Praevention/053-0241_Hausa%CC%88rztliche_Risikoberatung_kardivaskula%CC%88re_Praevention_29-08-2018.pdf.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. London: NICE; 2019. (NICE Guidelines; Band 136). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/resources/hypertension-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141722710213>.
15. Lindhardt M, Persson F, Currie G, Pontillo C, Beige J, Delles C et al. Proteomic prediction and renin angiotensin aldosterone system inhibition prevention of early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria (PRIORITY): essential study design and rationale of a randomised clinical multicentre trial. *BMJ Open* 2016; 6(3): e010310.
16. Bakris GL. The role of aldosterone in the spectrum of cardiovascular and kidney disease risk: introduction. *Semin Nephrol* 2014; 34(3): 245-246.
17. Ferrante di Ruffano L, Hyde CJ, McCaffery KJ, Bossuyt PM, Deeks JJ. Assessing the value of diagnostic tests: a framework for designing and evaluating trials. *BMJ* 2012; 344: e686.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
19. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.

20. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
21. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
22. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
23. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
24. Rossing P. [Proteomic prediction and renin angiotensin aldosterone system inhibition prevention of early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria] [online]. In: *Deutsches Register Klinischer Studien*. [Zugriff: 13.02.2020]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00008801>.
25. Steno Diabetes Center. Proteomic prediction and renin angiotensin aldosterone system inhibition prevention of early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 13.02.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000452-34.
26. Steno Diabetes Center Copenhagen. Proteomic prediction and Renin angiotensin aldosterone system Inhibition prevention Of early diabetic nephRopathy In TYpe 2 diabetic patients with normoalbuminuria: PRIORITY; ICH E3 synopsis of clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
27. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJL, Beige J, Beulens JWJ et al. Early detection of diabetic kidney disease by urinary proteomics and subsequent intervention with spironolactone to delay progression: a prospective observational study with embedded randomised placebo-controlled trial [eingereichtes Manuskript]. 2020.
28. Steno Diabetes Center Copenhagen. Proteomic prediction and Renin angiotensin aldosterone system Inhibition prevention Of early diabetic nephRopathy In TYpe 2 diabetic patients with normoalbuminuria: PRIORITY; clinical study protocol [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.10.2015 [Zugriff: 19.12.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/41/NCT02040441/Prot_001.pdf.
29. Steno Diabetes Center Copenhagen. Proteomic prediction and Renin angiotensin aldosterone system Inhibition prevention Of early diabetic nephRopathy In TYpe 2 diabetic patients with normoalbuminuria: PRIORITY; statistical analysis plan [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 03.12.2018 [Zugriff: 19.12.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/41/NCT02040441/SAP_000.pdf.

30. Joensen LE, Madsen KP, Frimodt-Møller M, Tofte N, Willaing I, Lindhardt M et al. Changes in diabetes distress among people with type 2 diabetes during a risk screening programme for diabetic kidney disease: longitudinal observations of the PRIORITY study. *J Diabetes Complications* 2020; 34(1): 107467.
31. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
32. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter; Langfassung; Version 6 [online]. 09.2015 [Zugriff: 07.01.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001dl_S3_Nierenerkrankungen_bei_Diabetes_Erwachsene_2015-09-abgelaufen.pdf.
33. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes; Langfassung; Version 4 [online]. 11.2014 [Zugriff: 31.03.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf.
34. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease [online]. 1968 [Zugriff: 31.03.2020]. (Public Health Papers; Band 34). URL: http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf.
35. Janhsen K, Strube H, Starker A. Hypertonie. Berlin: Robert Koch-Institut; 2008. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 43). URL: <http://www.gbe-bund.de/pdf/Hypertonie.pdf>.
36. Koopman MG, Koomen GC, Krediet RT, De Moor EA, Hoek FJ, Arisz L. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci (Lond)* 1989; 77(1): 105-111.
37. Waikar SS, Rebholz CM, Zheng Z, Hurwitz S, Hsu CY, Feldman HI et al. Biological variability of estimated GFR and albuminuria in CKD. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(4): 538-546.
38. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis [online]. 06.2019 [Zugriff: 31.03.2020]. (DEGAM-Leitlinien; Band 22). URL: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S1-Handlungsempfehlung/053-048%20Versorgung%20von%20Patienten%20mit%20nicht-dialysepflichtiger%20Niereninsuffizienz%20in%20der%20Hausarztpraxis/053-0481_Versorgung%20von%20Patienten%20mit%20nicht-dialysepflichtiger%20Niereninsuffizienz%20in%20der%20Hausarztpraxis_23-1-2020.pdf.

39. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes; Langfassung; Version 2 [online]. 09.2015 [Zugriff: 31.03.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001bl_S3_Netzhautkomplikationen_Typ-2-Diabetes_2016-12.pdf.
40. American Diabetes Association. 9: microvascular complications and foot care. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl): S58-S66.
41. Maloney MH, Schilz SR, Herrin J, Sangaralingham LR, Shah ND, Barkmeier AJ. Risk of systemic adverse events associated with intravitreal anti-VEGF therapy for diabetic macular edema in routine clinical practice. *Ophthalmology* 2019; 126(7): 1007-1015.
42. Zieschang S. Hyperkaliämie im Praxisalltag. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2018; 46(1-2): 59-64.
43. Montford JR, Linas S. How dangerous is hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(11): 3155-3165.
44. Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. *Am J Manag Care* 2015; 21(15 Suppl): s307-s315.
45. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009; 169(12): 1156-1162.
46. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med* 1998; 158(8): 917-924.
47. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf MI et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions; version 6; technical supplement to chapter 4: searching for and selecting studies* [online]. 2019 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.
48. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Subasi E, Subasi MM, Hammer PL, Roboz J, Anbalagan V, Lipkowitz MS. A classification model to predict the rate of decline of kidney function. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 97.

Nicht E2

1. Lindhardt M, Persson F, Oxlund C, Jacobsen IA, Zürbig P, Mischak H et al. Predicting albuminuria response to spironolactone treatment with urinary proteomics in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(2): 296-303.

Nicht E4

1. Siwy J, Schanstra JP, Argiles A, Bakker SJ, Beige J, Boucek P et al. Multicentre prospective validation of a urinary peptidome-based classifier for the diagnosis of type 2 diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(8): 1563-1570.

Nicht E5

1. Pontillo C, Mischak H. Urinary peptide-based classifier CKD273: towards clinical application in chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2017; 10(2): 192-201.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to January Week 3 2020
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update January 22, 2020

Es wurden folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [47] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Diabetic Nephropathies/
2	*Kidney Diseases/ur [Urine]
3	((diabetic* or diabetes*) adj6 nephropath*).ti,ab.
4	chronic kidney disease*.ti,ab.
5	or/1-4
6	Proteomics/
7	Proteome/an [Analysis]
8	Biological Markers/ur [Urine]
9	proteom*.ti,ab.
10	((urine* or urinary*) adj6 biomarker*).ti,ab.
11	or/6-10
12	randomized controlled trial.pt.
13	controlled clinical trial.pt.
14	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
15	drug therapy.fs.
16	or/12-15
17	16 not (exp animals/ not humans.sh.)
18	and/5,11,17
19	18 not (comment or editorial).pt.
20	19 and (english or german).lg.
21	20 and 20150809:3000.(dt).

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to January 22, 2020
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print January 22, 2020

#	Searches
1	((diabetic* or diabetes*) adj6 nephropath*).ti,ab.
2	chronic kidney disease*.ti,ab.
3	or/1-2
4	proteom*.ti,ab.
5	((urine* or urinary*) adj6 biomarker*).ti,ab.
6	or/4-5
7	3 and 6
8	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
9	trial.ti.
10	or/8-9
11	7 and 10
12	11 not (comment or editorial).pt.
13	12 and (english or german).lg.
14	13 and 20150809:3000.(dt).

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2020 January 22

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Wong [48] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	Diabetic Nephropathy/
2	((diabetic* or diabetes*) adj6 nephropath*).ti,ab.
3	*Kidney Diseases/co, di [Complication, Diagnosis]
4	chronic kidney disease*.ti,ab.
5	or/1-4
6	proteom*.ti,ab.
7	Proteomics/
8	Protein Analysis/
9	Proteome/an [Analysis]
10	Biological Markers/
11	((urine* or urinary*) adj6 biomarker*).ti,ab.
12	Urinary Proteomics/
13	or/6-10
14	Urinalysis/
15	Urine Level/
16	Protein Urine Level/
17	(urine* or urinary*).ti,ab.
18	or/14-17
19	(13 and 18) or 11 or 12
20	(random* or double-blind*).tw.
21	placebo*.mp.
22	or/20-21
23	and/5,19,22
24	23 not medline.cr.
25	24 not (exp animal/ not exp human/)
26	25 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
27	26 and (english or german).lg.
28	26 and 20150808:3000.(dc).

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 1 of 12, January 2020

#	Searches
#1	MeSH descriptor: [Diabetic Nephropathies] explode all trees
#2	(diabetic* or diabetes*) near/6 nephropath*
#3	MeSH descriptor: [Kidney Diseases] this term only and with qualifier(s): [urine - UR]
#4	chronic kidney disease*
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	MeSH descriptor: [Proteomics] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Biomarkers] this term only and with qualifier(s): [urine - UR]
#8	proteom*
#9	(urine* or urinary*) near/6 biomarker*
#10	#6 or #7 or #8 or #9
#11	#5 and #10 with Cochrane Library publication date Between Jun 2015 and Feb 2020, in Trials

A7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(proteome OR proteomics) AND (diabetic nephropathy OR kidney disease)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
proteom* AND diabetic nephropathy OR proteom* AND kidney disease

A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

A8.1 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2016. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Egidi, Günther	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?