

# **Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation/ Abschlussbericht**

**Richtlinie Methoden vertragsärztliche  
Versorgung:**

**Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer  
diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus  
Typ 2 und arteriellem Hypertonus**

Stand: XX. Monat JJJJ

Unterausschuss Methodenbewertung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

## **Inhaltsverzeichnis**

- 1. Beschluss zur Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens und Beauftragung des IQWiG**
- 2. Zeitplan Proteomanalyse**
- 3. Rapid Report des IQWiG**
- 4. Beschlussentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde**
- 5. Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**
- 6. Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft**
- 7. Schriftliche Stellungnahme der Mosaiques diagnostics and therapeutics AG**
- 8. Schriftliche Positionierung der Medizinischen Universität Wien**
- 9. Schriftliche Positionierung der Tirol Kliniken**
- 10. Schriftliche Positionierung der Universitair Ziekenhuis Gent**
- 11. Schriftliche Positionierung der University of Leuven**
- 12. Schriftliche Positionierung des Klinikums St. Georg, Abteilung Nephrologie und KfH Nierenzentrum**
- 13. Schriftliche Positionierung des Klinikums Bayreuth**
- 14. Schriftliche Positionierung des Klinikums St. Georg, Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie**
- 15. Schriftliche Positionierung der University of Glasgow**
- 16. Wortprotokoll der Anhörung**
- 17. Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V**

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens: Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus**

Vom 19. Dezember 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2019 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Das Bewertungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V, zu dem die Bewertung gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA bis zum 30. Juni 2020 ausgesetzt wurde (siehe Anlage III Nummer 12 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), wird bereits vor Ablauf der Frist gemäß 1. Kapitel § 5 Absatz 1 VerfO zu folgendem Thema wiederaufgenommen:

Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus

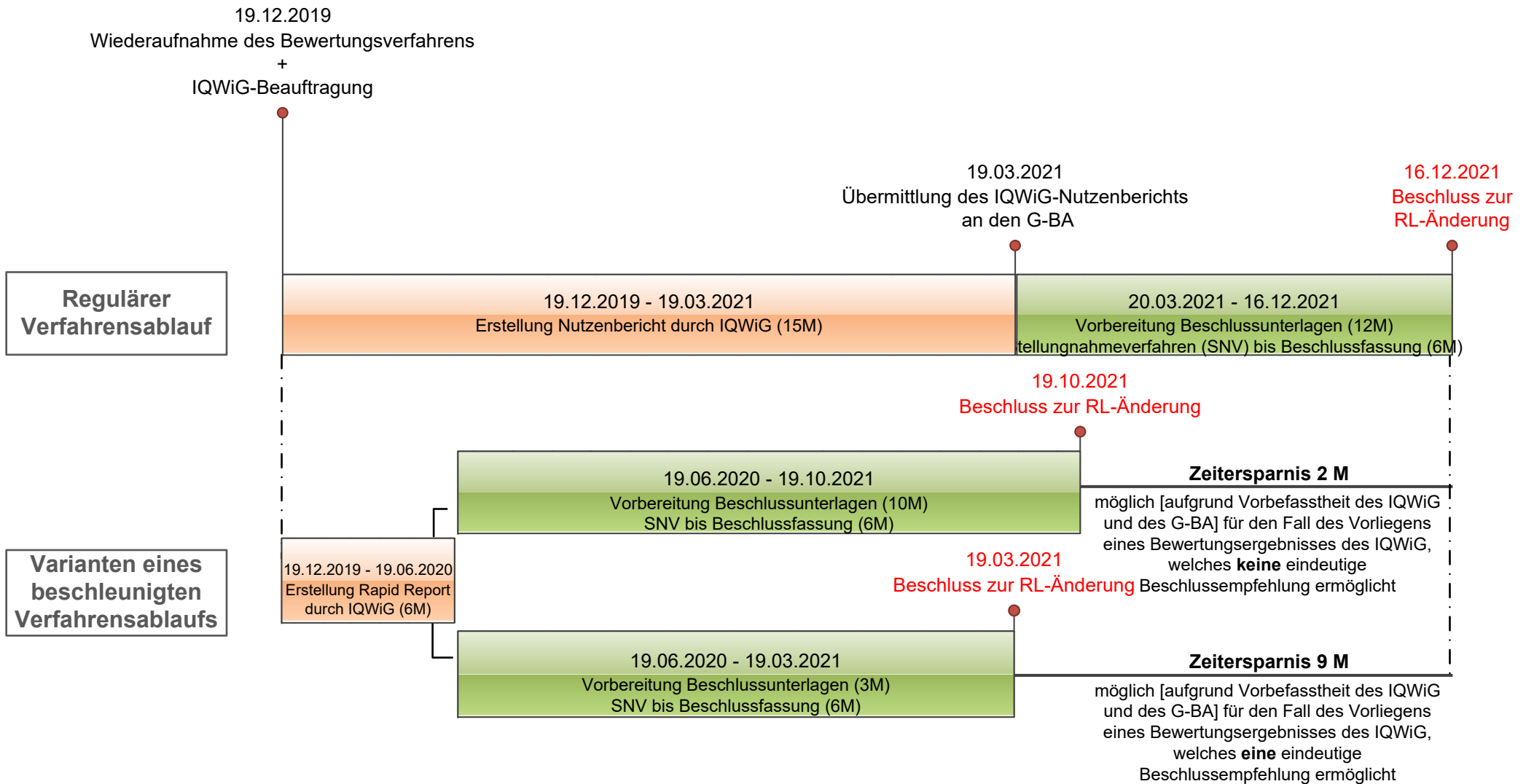
- II. Der Unterausschuss Methodenbewertung wird mit der Fortsetzung der Bewertung nach Nummer I unter Zugrundelegung des Zeitplans (Anlage) beauftragt.
- III. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur unter Nummer I genannten Methode in Form eines Rapid Reports beauftragt. Dabei sind insbesondere die Ergebnisse der *PRIORITY*-Studie zu berücksichtigen, die vom IQWiG anzufordern sind.

Berlin, den 19. Dezember 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**Proteomanalyse**  
**Stand: 11.12.2019**



### **3. Rapid Report des IQWiG**

Der Rapid Report des IQWiG „Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus“ (Auftrag D19-02, Aktualisierung zum Auftrag D13-01, Version 1.1, Stand 02.07.2020) ist auf der Internetseite des IQWiG verfügbar: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose-verfahren/d-projekte/d19-02-proteomanalyse-im-urin-zur-erkennung-einer-diabetischen-nephropathie-bei-patientinnen-und-patienten-mit-diabetes-mellitus-und-arteriellem-hypertonus-aktualisierung-zum-auftrag-d13-01-rapid-report.12727.html>, abgerufen am 18. November 2020.

# Beschlussentwurf



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus

Vom TT. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am TT. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz S. 1523), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ Wählen Sie ein Element aus.), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage II (Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen) wird nach Nummer 53 folgende Nummer 54 angefügt:
  - „54. Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus  
  
Die Methode umfasst den Einsatz eines Tests zur Erhebung spezifischer Proteine im Urin mittels Kapillarelektrophorese und Massenspektrometrie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus. Die auf einem bestimmten Algorithmus aufbauende Analyse der Proteine soll eine prognostische Aussage im Hinblick auf die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie ermöglichen.“
- II. In Anlage III (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist) wird die Nummer 12 aufgehoben.
- III. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschuss unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



# Tragende Gründe

## zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus

Vom XX. Monat JJJJ

### Inhalt

1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	3
2.2	Beschreibung der Methode.....	3
2.3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	4
2.3.1	Nutzenbewertung durch das IQWiG .....	4
2.3.2	Nutzenbewertung durch den G-BA.....	5
2.4	Bewertung des Potenzials.....	6
2.4.1	Potenzialbewertung durch das IQWiG.....	6
2.4.2	Potenzialbewertung durch den G-BA .....	7
2.5	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	10
2.6	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit .....	10
2.7	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit .....	11
2.8	Gesamtbewertung .....	11
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	11
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
5.	Verfahrensablauf .....	12
6.	Fazit .....	13



## **1. Rechtsgrundlage**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 des Sozialgesetzbuches Fünftes Buch (SGB V) für die vertragsärztliche Versorgung der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Personen neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden daraufhin, ob der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der GKV erbracht werden darf.

Gemäß § 7 Absatz 2 Satz 2 der Methodenbewertungsverfahrensverordnung (MBVerfV) und 2. Kapitel § 13 Absatz 4 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 und 3 SGB V,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Antrag zur Bewertung der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V wurde von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung am 7. Juli 2011 gestellt. Der G-BA hatte am 15. September 2016 das Bewertungsverfahren im Hinblick auf eine laufende Studie [Proteomic Prediction and Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibition Prevention Of Early Diabetic nephropathy In Type 2 Diabetic Patients With Normoalbuminuria (PRIORITY)] bis zum 30. Juni 2020 ausgesetzt. Aufgrund des frühzeitigen Abschlusses dieser Studie konnten die Beratungen am 19. Dezember 2019 bereits vor Ablauf der Aussetzungsfrist wieder aufgenommen werden.

Die folgenden Ergebnisse des Bewertungsverfahrens umfassen die sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens, des Potenzials und der medizinischen Notwendigkeit sowie die sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus. Bei der Bewertung wurden die Ergebnisse des Rapid Reports des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 2. Juli 2020 und die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden, berücksichtigt.

## 2.1 Medizinischer Hintergrund

Die diabetische Nephropathie (DNP) ist eine durch Diabetes mellitus verursachte chronische Nierenerkrankung. In Deutschland ist sie die häufigste Ursache für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz. Ursächlich für die Entstehung der DNP ist die chronische Hyperglykämie. Diese kann sowohl bei Typ-1-Diabetikern als auch bei Typ-2-Diabetikern, auch unter Therapie, auftreten.

Eine häufige Komorbidität bei Diabetes, vor allem bei Typ-2-Diabetikern, ist der arterielle Hypertonus, der den Verlauf von chronischen Nierenerkrankungen negativ beeinflusst. Mehr als zwei Drittel aller Diabetiker in Deutschland weisen einen Hypertonus auf. Sowohl Diabetes mellitus als auch der arterielle Hypertonus kann zu mikro- und makrovaskulären Schädigungen führen, sodass neben Nierenerkrankungen auch verschiedene kardiovaskuläre Komplikationen gehäuft auftreten können.

Die DNP geht mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und in der Regel mit einer erhöhten Proteinausscheidung einher. Bereits in einem frühen Stadium kann der Proteinverlust über die Messung von Albumin im Urin abgeschätzt werden.

Patientinnen und Patienten mit Mikroalbuminurie weisen in der Regel eine stabile Nierenfunktion auf, haben jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Makroalbuminurie und die Entwicklung einer DNP. Die manifeste DNP wird in der Regel erst durch eine persistierende Makroalbuminurie diagnostiziert.

Bei Diabetikerinnen und Diabetikern mit arteriellem Hypertonus wird die Therapie um antihypertensive Medikamente ergänzt, in der Regel mit Hemmstoffen des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (Angiotensin Converting Enzyme, ACE, ACE-Hemmer) oder Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (AT1-Rezeptorantagonisten).<sup>1</sup> Diese Therapie wird für Diabetiker mit arteriellem Hypertonus empfohlen – unabhängig von der Albumin-Kreatinin-Ratio (AKR) – also auch bei Patientinnen und Patienten mit Normalalbuminurie. Zusätzlich verweisen aktuelle Leitlinien auf mögliche Vorteile durch den Einsatz bestimmter Antidiabetika aus der Gruppe der Sodium dependent glucose co-transporter 2 (SGLT-2)-Hemmer oder der Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten mit dem Ziel, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten kardiovaskulärer oder renaler Ereignisse zu reduzieren.<sup>1,2</sup>

## 2.2 Beschreibung der Methode

Die Proteomanalyse ist eine neue Untersuchungsmethode, die bei Typ-2-Diabetikern mit arterieller Hypertonie dazu dienen soll, eine DNP zu einem sehr frühen Zeitpunkt festzustellen oder vorherzusagen, und zwar unabhängig von einer erhöhten AKR. Im Gegensatz zum diagnostischen Standard analysiert die Proteomanalyse nicht allein die Konzentration eines Proteins (Albumin) im Urin, sondern kombiniert verschiedene Biomarker in einem Klassifikator. Mithilfe einer Massenspektrometrie nach kapillarelektrophoretischer Trennung erfolgt im Sinne einer „diagnostischen Karte“ eine spezifische und umfassende Darstellung von Proteinen und Peptiden (z. B. aus Kollagenen, Blutproteinen und nierenspezifischen Proteinen) aus dem Urin der Patientin oder des Patienten. Anhand dieser DNP-spezifischen Proteine wird sodann ein Score berechnet, der zu einer klinischen Aussage bezüglich DNP führt. Der dem G-BA bekannte und für die vorliegende Bewertung relevante Score baut auf der Analyse von 273 Proteinen auf (CKD273-Score) unter Anwendung der Vorgehensweise des DiaPat®-DN-PROteom-Tests. Der Test weist den Patientinnen oder Patienten ein hohes oder niedriges Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie zu (Trennwert des CKD273-Scores = 0,154).

1 ESC Leitlinie, Costantino et al (Fußnote 15)

2 NVL Konsultationsfassung (Fußnote 17)

Die Proteomanalyse soll bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie eine DNP früher und präziser als mit der konventionellen Diagnostik vorhersagen. Die frühere Diagnose soll eine frühere oder gezieltere therapeutische Intervention ermöglichen und damit eine Nierenschädigung und andere diabetesassoziierte Folgeerkrankungen verringern oder vermeiden und sogar eine Rückbildung einer möglichen Schädigung erreichen.

## **2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens**

### **2.3.1 Nutzenbewertung durch das IQWiG**

Für die Bewertung der Evidenz zu dem gegenständlichen Verfahren hat der G-BA den Rapid Report D19-02 vom 2. Juli 2020<sup>3</sup> des von ihm beauftragten IQWiG als eine Grundlage der Beratung herangezogen. Das IQWiG hat den Nutzen der Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Für seine Bewertung hat das IQWiG die Ergebnisse der aussetzungsbegründenden PRIORITY-Studie<sup>4</sup> herangezogen. In einer ergänzenden systematischen Literaturrecherche, die auf der Literaturrecherche für den ersten IQWiG-Bericht zur Proteomanalyse aus dem Jahr 2015 (D13-01) aufbaute, wurden keine weiteren abgeschlossenen, geplanten oder laufenden Studien identifiziert, die für eine Nutzenbewertung geeignet wären.

Das IQWiG beschreibt die PRIORITY-Studie als eine multizentrische prospektive Kohortenstudie mit eingebetteter doppelblinder randomisierter kontrollierter Studie (Studie im Hybrid-Design). In die Studie wurden 1.775 Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Normoalbuminurie und erhaltener Nierenfunktion eingeschlossen.

Im Rahmen der Studie erhielten alle Teilnehmenden eine Proteomanalyse und Bestimmung des CKD273-Scores. Während Teilnehmende mit einem niedrigen Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie gemäß CKD273-Score ( $\leq 0,154$ ,  $n = 1.559$ ) ohne weitere Intervention nachbeobachtet wurden, wurden die Teilnehmenden mit hohem Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie gemäß CKD273-Score ( $> 0,154$ ;  $n = 216$ ) der eingebetteten randomisierten kontrollierten Studie zugeführt. Dabei erfolgte eine randomisierte Zuteilung entweder zu einer Behandlung mit 25mg Spironolacton einmal täglich oder zu einer Placebobehandlung.

Die Studie setzt sich somit aus zwei Studienteilen zusammen. Mit dem randomisierten Studienteil sollte die Frage beantwortet werden, ob Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko gemäß CKD273-Score von einer frühzeitigen Proteomanalyse-basierten Intervention mittels Spironolacton profitieren. Im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie (Prognose-Studienteil) wurde geprüft, ob Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Wert im CKD273-Score eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Mikroalbuminurie haben als solche mit niedrigem Wert im CKD273-Score. Für seine Bewertung betrachtete das IQWiG nur den randomisierten Studienteil der PRIORITY-Studie.

<sup>3</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Rapid Report [D19-02] Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoesse-verfahren/d-projekte/d19-02-proteomanalyse-im-urin-zur-erkennung-einer-diabetischen-nephropathie-bei-patientinnen-und-patienten-mit-diabetes-mellitus-und-arteriellem-hypertonus-aktualisierung-zum-auftrag-d13-01-rapid-report.12727.html>

<sup>4</sup> 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.

In seine Bewertung schloss das IQWiG die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, chronische Nierenerkrankung (operationalisiert als terminale Niereninsuffizienz), kardiovaskuläre Morbidität, behandlungsbedingte Retinopathien, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen ein. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial der PRIORITY-Studie stuft das IQWiG endpunktübergreifend als hoch ein. Die Begründung dafür lag in diskrepanten Angaben aus unterschiedlichen Quellen hinsichtlich des Patientenflusses in Bezug auf Studien- bzw. Therapieabbrüche. Auch durch eine diesbezügliche Autorenanfrage konnte diese Diskrepanz nicht aufgelöst werden.

Im Fazit seiner Bewertung kam das IQWiG zu folgendem Ergebnis<sup>5</sup>

*„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.“*

### **2.3.2 Nutzenbewertung durch den G-BA**

Der G-BA schließt sich der Bewertung des IQWiG an. Die Gabe von Spironolacton wird in Leitlinien zur antihypertensiven Behandlung bei schwer einstellbarer arterieller Hypertonie empfohlen, wenn mit einer Dreifachtherapie gemäß Stufenschema keine ausreichende Blutdrucksenkung erreicht werden kann<sup>6</sup>. Die Patientinnen und Patienten waren in der Studie im Wesentlichen mit Antihypertensiva gut eingestellt und die Einnahme von Spironolacton als zusätzliches Arzneimittel sollte zum Erhalt der Nierenfunktion dienen. Im Ergebnis - wie in Kapitel 2.3.1 - dargestellt gab es bei den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität/kardiovaskuläre Morbidität/behandlungsbedürftige Retinopathien/schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Spironolacton und Placebo. Auch hinsichtlich des primären Endpunkts, bestätigte Mikroalbuminurie, zeigte die Studie keinen möglichen Vorteil für die Spironolacton-Gruppe. 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, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (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<sup>7</sup>.

<sup>5</sup> Seite 13 des IQWiG-Rapid Reports

<sup>6</sup> IQWiG -Rapid Report D19-02 Version 1.1; S 40

<sup>7</sup> IQWiG -Rapid Report D19-02 Version 1.1; S 10

Die PRIORITY-Studie konnte somit nicht nachweisen, dass eine auf dem Ergebnis der Proteomanalyse aufbauende Therapie mittels Spironolacton patientenrelevante Endpunkte positiv beeinflusst. Hingegen weist die Patientengruppe unter Spironolacton-Therapie gegenüber der Patientengruppe unter Placebo häufiger eine potenziell schädliche Hyperkaliämie auf. Es existieren auch keine anderen randomisierten kontrollierten Studien, die eine auf der Proteomanalyse aufbauende Anwendung einer Therapieoption zur Vorbeugung oder Verlangsamung der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie untersuchten. Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus solchen Studien mit höchster Ergebnissicherheit wären aber für den Nutznachweis der Proteomanalyse erforderlich gewesen (vgl. 2. Kapitel § 13 Absatz 2 Satz 1 VerfO). Denn die Durchführung der PRIORITY-Studie hat gezeigt, dass es weder unmöglich noch unangemessen ist, Studien der Evidenzstufe I zu fordern. Auf die Einbeziehung von Unterlagen und Nachweisen niedrigerer Evidenzstufen kann gemäß § 4 Absatz 4 Satz 3 MBVerfV, 2. Kapitel § 11 Absatz 2 Satz 2 VerfO verzichtet werden, da die Ergebnisse der PRIORITY-Studie hinreichend aussagekräftig sind, um die Bewertungsentscheidung zu treffen. Daher kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Nutzen der Proteomanalyse als nicht belegt anzusehen ist.

## **2.4 Bewertung des Potenzials**

Ein Potenzial als erforderliche Behandlungsalternative kann sich gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 3 Satz 1 VerfO etwa dadurch ergeben, dass die Methode aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann. Gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 4 VerfO ergibt sich das Potenzial einer Erprobung insbesondere dann, wenn zumindest so aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen vorliegen, dass auf dieser Grundlage eine Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Das fehlende Potenzial ergibt sich nach § 7 Absatz 2 Satz 2 Nummer 3 MBVerfV, 2. Kapitel § 14 Absatz 3 Satz 2 VerfO insbesondere dann, wenn der G-BA auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass eine Methode schädlich oder unwirksam ist.

### **2.4.1 Potenzialbewertung durch das IQWiG**

Das IQWiG hat auch das Potenzial der Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

#### **Fazit des IQWiG<sup>8</sup>**

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

<sup>8</sup> Seite 12 des IQWiG-Rapid Reports

## 2.4.2 Potenzialbewertung durch den G-BA

In seiner Bewertung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Anwendung der Proteomanalyse bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Der Grund für dieses Bewertungsergebnis ist, dass die zu der Proteomanalyse vorliegenden Daten aufzeigen, dass von einer Unwirksamkeit des Tests (entsprechend § 7 Absatz 2 Satz 2 Nummer 3 MBVerfV) auszugehen ist. Diese Einschätzung wird nachstehend begründet. Der G-BA folgt in seiner Bewertung dem Urteil des IQWiG, das der Proteomanalyse ebenfalls kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zugesprochen hat.

Das Ziel der Proteomanalyse ist es, frühzeitig Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die im Verlauf ihrer Diabeteserkrankung eine diabetische Nephropathie entwickeln werden. Frühzeitig bedeutet in diesem Zusammenhang, dass der Zeitpunkt der Ermittlung des erhöhten Risikos deutlich vor dem Zeitpunkt liegt, zu dem die bisher übliche Diagnostik mittels Bestimmung der Albuminexkretion und des Serumkreatinins die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie anzeigen. Ein weiteres Ziel in der diagnostisch-therapeutischen Kette ist zudem, die Patientinnen und Patienten mit im Ergebnis der Proteomanalyse erhöhtem Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie einer wirksamen Therapie zuzuführen, die der Entwicklung der diabetischen Nephropathie vorbeugen oder die Entwicklung jedenfalls verlangsamen kann. So könnte die Proteomanalyse zum längerfristigen Erhalt der Nierenfunktion bei bestimmten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie führen.

Um für die Proteomanalyse das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative festzustellen, wären folgende Voraussetzungen zu erfüllen: Zunächst wären Daten erforderlich, die erwarten lassen, dass der Test zu einem Zeitpunkt, zu dem die bisher übliche Diagnostik negativ ausfällt, die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie sicher vorhersagen kann. Darüber hinaus müssten therapeutische Alternativen vorliegen, die man Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und erhöhtem Risiko der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie anbieten könnte. Der Einsatz dieser Therapiealternativen müsste mit der Erwartung verbunden sein, dass bei der betroffenen Patientengruppe die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie jedenfalls verlangsamt wird und die Nierenfunktion länger erhalten bleibt.

Zur Potenzialbewertung können die Ergebnisse aus dem prognostischen Teil der PRIORITY-Studie herangezogen werden. Mit dem prognostischen Teil der PRIORITY-Studie liegen prospektiv erhobene Daten zur Beurteilung der prognostischen Güte der Proteomanalyse hinsichtlich der Entwicklung einer Mikroalbuminurie vor. Zwar konnte in der PRIORITY-Studie gezeigt werden, dass Patientinnen und Patienten mit positivem Testergebnis in der Proteomanalyse mit höherer Wahrscheinlichkeit im Studienverlauf eine Mikroalbuminurie entwickelten als Patientinnen und Patienten mit negativem Testergebnis (Hazard Ratio: 2,48 [1,80 – 3,42],  $p < 0,0001$ ). Dennoch ist aufgrund der Ergebnisse der PRIORITY-Studie nicht davon auszugehen, dass die Proteomanalyse eine Patientengruppe identifizieren kann, die mit hoher Wahrscheinlichkeit im Krankheitsverlauf eine diabetische Nephropathie entwickeln wird. Denn bei Betrachtung der Ergebnisse aus der PRIORITY-Studie dürfen nicht nur die Verhältniszahlen zur Entwicklung einer Mikroalbuminurie berücksichtigt werden. Diese ergaben, dass 61 der 216 Studienteilnehmenden aus der Hochrisikogruppe eine Mikroalbuminurie entwickelten (28 %), während in der Niedrigrisikogruppe zu Studienende 139 der 1559 Studienteilnehmenden eine Mikroalbuminurie aufwiesen (9 %). Somit haben Teilnehmende der Hochrisikogruppe zwar eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Mikroalbuminurie. Allerdings ist zu beachten, dass die Proteomanalyse deutlich mehr Studienteilnehmende in die Niedrigrisikogruppe eingeordnet hat als in die Hochrisikogruppe (1559 Niedrigrisikogruppe, 216 Hochrisikogruppe). Dies führt dazu, dass - trotz höherer Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Mikroalbuminurie in der Hochrisikogruppe - die Mehrheit der Teilnehmenden mit Mikroalbuminurie der Niedrigrisikogruppe zugeordnet und somit durch die Proteomanalyse nicht erkannt wurden.

Zur Einordnung der prognostischen Aussagekraft der Proteomanalyse ist somit auch die Betrachtung der Testgüte mit Blick auf die Entwicklung einer Mikroalbuminurie erforderlich. Die Testgüte lässt sich rechnerisch aus den Angaben der PRIORITY-Studie erheben. Dabei ist es wichtig, aus der Hochrisikogruppe nur solche Studienteilnehmenden zu berücksichtigen, die keine Behandlung mit Spironolacton erhielten, da Spironolacton nicht den Versorgungsstandard darstellt und ein Einfluss der Therapie auf die Endpunkte nicht ausgeschlossen ist. Unter dieser Voraussetzung stellt sich die Testgüte wie folgt dar:

- Sensitivität: 20,1 % (35/174)
- Spezifität: 95,2 % (1420/1492)
- Positiver Vorhersagewert 32,7 % (35/107)
- Negativer Vorhersagewert: 91 % (1420/1559)

Die Ergebnisse zur Testgüte zeigen an, dass nur etwa ein Fünftel der Teilnehmenden, die im Studienverlauf eine Mikroalbuminurie entwickelten, mittels der Proteomanalyse identifiziert wurden (Sensitivität = 20,1 %). Hingegen blieben vier Fünftel der Teilnehmenden, die zu Studienende eine Mikroalbuminurie aufwiesen, im Ergebnis der Proteomanalyse unentdeckt. Trotz zeitnaher Entwicklung einer Mikroalbuminurie würde diesen Patientinnen und Patienten vermittelt, dass das Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie gering sei, und sie würden sich in Sicherheit wiegen. Zudem entwickelten zwei Drittel der Patientinnen und Patienten der Hochrisikogruppe im Studienverlauf keine Mikroalbuminurie (100 % - Positiver Vorhersagewert = 67,3 %). Für diese Patientengruppe kann von einer psychischen Belastung ausgegangen werden, da den Personen vermittelt wird, sie hätten ein hohes Risiko eine diabetische Nephropathie zu entwickeln. Aufgrund dieser Ergebnisse ist ersichtlich, dass der Test nicht geeignet ist, aus einer Gruppe von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Normalalbuminurie hinreichend trennscharf solche Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die im Verlauf der nächsten Jahre eine Mikroalbuminurie entwickeln werden.

Einschränkend ist festzuhalten, dass der Endpunkt Mikroalbuminurie kein patientenrelevanter Endpunkt im Kontext der diabetischen Nephropathie ist. Denn eine Mikroalbuminurie kann sich auch wieder zu einer Normalalbuminurie zurückentwickeln und Patientinnen und Patienten können auch eine diabetische Nephropathie entwickeln, ohne das Stadium einer Mikroalbuminurie zu durchlaufen<sup>9,10</sup>. Um abschließend positiv festzustellen, dass ein diagnostischer Test die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie mit nachhaltiger Einschränkung der Nierenfunktion vorhersagen kann, wären somit prognostische Daten mit Blick auf patientenrelevante renale Endpunkte wie beispielsweise die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz oder der Beginn einer Behandlung mit Nierenersatzverfahren erforderlich. Allerdings ist die Albuminexkretion ein international anerkannter Marker in der Diagnostik der diabetischen Nephropathie und die Mikroalbuminurie häufig eine Vorstufe im natürlichen Krankheitsverlauf der diabetischen Nephropathie<sup>11,12</sup>. Insofern können die vorliegenden Daten zur Mikroalbuminurie für die Bewertung des Potenzials der Proteomanalyse herangezogen werden. Da die Proteomanalyse bereits nicht in der Lage ist, die Mikroalbuminurie hinreichend sicher vorherzusagen, ist auch nicht von einer prognostischen Aussagekraft des Tests bei der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte, die sich regelhaft erst viele Jahre nach Entwicklung einer Mikroalbuminurie sicher beurteilen lassen, auszugehen.

<sup>9</sup> Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63(1):225-32

<sup>10</sup> Nicholas BS. Use of urinary proteomics in diagnosis and monitoring of diabetic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 (4):261-262.

<sup>11</sup> Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020, 41, 255-323.

<sup>12</sup> McFarlane P, Cherney D, Gilbert R et al. 2018 Clinical Practice Guidelines: Chronic Kidney Disease in Diabetes. *Can J Diabetes* 42 2018 S201–S209

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass die PRIORITY-Studie in der Auswertung sekundärer Endpunkte zeigte, dass die Studienteilnehmenden der Hochrisikogruppe mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit eine chronische Nierenerkrankung Stadium 3 (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) entwickelten (Hazard Ratio: 3,50 [2,50–4,90], p<0,0001). Aber genau wie für die Mikroalbuminurie zeigte sich auch für diesen Endpunkt bei der Betrachtung der Testgüte, dass nur ein sehr kleiner Anteil der Teilnehmenden der Hochrisikogruppe mit Placebobehandlung zu Studienende eine chronische Nierenerkrankung Stadium 3 aufwies (positiver Vorhersagewert: 14,0 % [15/107]) und der Großteil der Teilnehmenden mit Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung Stadium 3 unter Anwendung der Proteomanalyse in die Niedrigrisikogruppe eingeordnet wurde (1-Sensitivität: 88,8 % [119/134]).

Die PRIORITY-Studie ist die einzige dem G-BA bekannte Studie, die in einem prospektiv geplanten Studienansatz die prognostische Güte der Proteomanalyse untersuchte. Damit handelt es sich um die Studienergebnisse mit der höchsten Ergebnissicherheit zur prognostischen Güte, die für die Potenzialbewertung zur Verfügung standen. Ergebnisse aus Studien mit geringerer Ergebnissicherheit können die Ergebnisse aus Studien mit höherer Ergebnissicherheit nicht entkräften und würden insofern das Ergebnis der Potenzialbewertung nicht ändern.

Ergebnisse aus Studien mit geringerer Ergebnissicherheit weisen aber auch in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse der PRIORITY-Studie, so beispielsweise eine Sekundäranalyse der DIRECT-Protect-2-Studie<sup>13</sup>. Die DIRECT-Protect-2-Studie ist eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie, die bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Normalalbuminurie den Einsatz von Candesartan im Vergleich zu einer Placebobehandlung untersuchte. Die Studie war darauf ausgerichtet, den Effekt von Candesartan auf die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie zu überprüfen. Da die Mikroalbuminurie ein sekundärer Endpunkt der Studie war, konnte an Urinproben der Teilnehmenden, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses gewonnen wurden, nachträglich eine Proteomanalyse durchgeführt und in einer Posthoc-Analyse ausgewertet werden, inwiefern die Proteomanalyse die Entwicklung einer Mikroalbuminurie vorhersagen kann. Auch in dieser Auswertung zeigte sich zwar, dass Studienteilnehmende in der Hochrisikogruppe mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit eine Mikroalbuminurie entwickelten (Hazard Ratio: 2,5 [1,4–4,3], p=0,002). Rechnerisch ergab sich aber auch in dieser Studie eine Sensitivität von 20,2 % und ein positiver Vorhersagewert von 25,0 %. Damit liegen die Ergebnisse zur prognostischen Güte aus der Posthoc-Analyse der DIRECT-Protect-2-Studie in der Größenordnung der Ergebnisse aus der PRIORITY-Studie.

In der Gesamtschau ist von einer Unwirksamkeit der Proteomanalyse auszugehen, da diese in Betrachtung der vorliegenden Erkenntnisse nicht geeignet ist, Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie sicher und trennscharf zu identifizieren.

<sup>13</sup> Lindhardt M, Persson F, Zürbig P et al. Urinary proteomics predict onset of microalbuminuria in normoalbuminuric type 2 diabetic patients, a sub-study of the DIRECT-Protect 2 study. *Nephrol Dial Transplant* (2016) 0: 1–8.



## **2.5 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit**

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine Stoffwechselerkrankung im Blutzuckerstoffwechsel. Die bei einem Diabetes mellitus Typ 2 vorkommenden langanhaltenden hohen Blutzuckerwerte können zu Schädigungen an unterschiedlichen Organsystemen und damit zu verschiedenen Folgeerkrankungen führen. Als eine schwerwiegende Folgeerkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 ist die diabetische Nephropathie anzusehen. Die diabetische Nephropathie entwickelt sich über viele Jahre, häufig über das Stadium einer Mikroalbuminurie und Makroalbuminurie. Im letzten Stadium der Erkrankung kommt es zu einer abnehmenden Nierenfunktion bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz, so dass eine Behandlung mit Nierenersatzverfahren angezeigt ist. Die diabetischen Nierenerkrankungen sind die häufigste Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz und das Erfordernis eines Nierenersatzverfahrens. Die Anwendung von Nierenersatzverfahren geht für die Betroffenen mit einer erheblichen Belastung und beträchtlichen Einschränkung der Lebensqualität einher. Darüber hinaus haben Menschen mit einer diabetischen Nephropathie zusätzlich zum drohenden Funktionsverlust der Niere ein deutlich erhöhtes Risiko, an kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben.

Es bestehen verschiedene Maßnahmen, die dazu beitragen können, der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie vorzubeugen oder diese zu verlangsamen. Hierzu zählen eine optimale Blutzuckereinstellung, die Anwendung bestimmter oraler Antidiabetika oder die Beeinflussung von Lebensstilfaktoren wie Ernährung oder Rauchen. Bei Patientinnen und Patienten mit arterieller Hypertonie zählen zu diesen Maßnahmen darüber hinaus eine optimale Blutdruckeinstellung und die Anwendung von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten.

Auch mit der Verfügbarkeit dieser Maßnahmen entwickeln weiterhin viele Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine diabetische Nephropathie. Insofern wäre es wünschenswert, weitere wirksame Therapieoptionen zur Behandlung oder Vorbeugung der diabetischen Nephropathie zur Verfügung zu haben. Es wäre ebenfalls wünschenswert, durch neue Diagnostika bestimmte Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie frühzeitig identifizieren zu können. Eine weitere Voraussetzung für den sinnvollen Einsatz der Diagnostika wäre, dass man der identifizierten Patientengruppe eine spezifische und wirksame Therapie anbieten könnte.

Obwohl somit weiterhin Optimierungsbedarf in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit diabetischer Nephropathie besteht, ist die medizinische Notwendigkeit zum Einsatz der Proteomanalyse nicht gegeben. Dies liegt darin begründet, dass der Nutzen der Proteomanalyse nicht nachgewiesen ist und sie auch nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist. Der Einsatz der Proteomanalyse ist insofern nicht mit der Erwartung verbunden, dass sie die Versorgungssituation von Patientinnen und Patienten mit diabetischer Nephropathie verbessern könnte.

## **2.6 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit**

Da die Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus für die vertragsärztliche Versorgung geeignet und ambulant durchführbar wäre, gelten die im Kapitel 2.5 dargestellten Betrachtungen insbesondere auch für den vertragsärztlichen Sektor. Aus den genannten Gründen stellt der G-BA fest, dass die Methode im vertragsärztlichen Sektor medizinisch nicht notwendig ist.

## **2.7 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit**

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kostendifferenz für die Versorgung mit und ohne diese Methode (inkrementelle Kosten) sowie andererseits die Effekte mit und ohne Einsatz der Methode (inkrementelle Effekte) zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Aufgrund des fehlenden Nutzens und Potenzials ist der Einsatz der Proteomanalyse unwirtschaftlich.

## **2.8 Gesamtbewertung**

Im Ergebnis der Gesamtabwägung stellt der G-BA Folgendes fest:

Der Nutzen der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus ist nicht hinreichend belegt. Der Grund ist, dass die randomisierte kontrollierte PRIORITY-Studie nicht zeigen konnte, dass eine auf dem Ergebnis der Proteomanalyse basierende Zusatzbehandlung mit Spironolacton patientenrelevante Vorteile für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus bietet. Es liegen auch keine Ergebnisse aus weiteren randomisierten kontrollierten Studien mit vergleichbarer Fragestellung vor.

Die Proteomanalyse weist auch nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf. Das fehlende Potenzial ist insbesondere durch die geringe prognostische Güte der Untersuchungsmethode zur Vorhersage einer diabetischen Nephropathie begründet. Die Mikroalbuminurie ist häufig eine natürliche Vorstufe im Krankheitsverlauf der diabetischen Nephropathie. Die PRIORITY-Studie untersuchte in einem zweiten, nicht randomisierten Studienteil, wie gut die Proteomanalyse die Entwicklung einer Mikroalbuminurie vorhersagen kann. Im Ergebnis der Studie wurden nur etwa ein Fünftel der Teilnehmenden, die im Studienverlauf eine Mikroalbuminurie entwickelten, mittels der Proteomanalyse identifiziert (Sensitivität = 20,1 %). Außerdem wiesen nur ein Drittel der Teilnehmenden, denen durch die Proteomanalyse ein hohes Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie attestiert wurde, zu Studienende eine Mikroalbuminurie auf (positiver Vorhersagewert = 32,7 %). Damit ist die Proteomanalyse in Betrachtung der vorliegenden Erkenntnisse nicht geeignet, aus der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus hinreichend sicher und trennscharf solche zu erkennen, die ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie aufweisen. Insofern ist von einer Unwirksamkeit der Proteomanalyse auszugehen und die Methode bietet nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

Die diabetische Nephropathie ist eine schwerwiegende und häufige Folgeerkrankung des Diabetes mellitus Typ 2. Sie führt im Endstadium zum Nierenversagen und kann die Behandlung mit Nierenersatzverfahren erforderlich machen. Obwohl somit weiterhin Optimierungsbedarf in der Früherkennung und Behandlung der diabetischen Nephropathie besteht, ist die medizinische Notwendigkeit zum Einsatz der Proteomanalyse aufgrund des fehlenden Nutzens und Potenzials nicht gegeben.

In der Gesamtbewertung darf die Methode daher nicht als Untersuchungsmethode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden.

## **3. Würdigung der Stellungnahmen**

*Die Stellungnahmen werden nach dem Stellungnahmeverfahren gewürdigt.*

#### 4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### 5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
15.09.2016	G-BA	Beschluss zur Aussetzung des Bewertungsverfahrens
19.12.2019	G-BA	Beschluss zur Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens
19.12.2019	G-BA	Beauftragung des IQWiG mit Nutzenbewertung in Form eines Rapid Reports
02.07.2020	IQWiG	Rapid-Report D19-02: Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus
bis 02.10.2020	AG	Nutzenbewertung und Erstellung der Beschlussunterlagen
08.10.2020	UA MB	Beratung des Beschlussentwurfs und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5 sowie § 92 Absatz 7d SGB V vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 i. V. m. § 8 Absatz 2 Satz 2 VerfO)
12.11.2020	UA MB	Anhörung
TT.MM.JJJJ	UA MB	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen und abschließende Beratung zur Vorbereitung der Beschlussfassung durch das Plenum
TT.MM.JJJJ	G-BA	Abschließende Beratung und Beschluss
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Absatz 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / <i>Auflage</i>
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten des Beschlusses

## 6. Fazit

Nach differenzierter Abwägung kommt der G-BA zu folgender Entscheidung:

Die Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus darf nicht als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden.

Diese Methode umfasst den Einsatz eines Tests zur Erhebung spezifischer Proteine im Urin mittels Kapillarelektrophorese und Massenspektrometrie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus. Die auf einem bestimmten Algorithmus aufbauende Analyse der Proteine soll eine prognostische Aussage im Hinblick auf die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie ermöglichen.

Berlin, den XX. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Berlin, 2020-11-03

## **Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus.**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die Bewertung der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V aufgrund des frühzeitigen Abschlusses der Studie [Proteomic Prediction and Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibition Prevention Of Early Diabetic nephropathy In Type 2 Diabetic Patients With Normoalbuminuria (PRIORITY)] [1] wieder aufgenommen und legt nun unter Berücksichtigung der Ergebnisse des Rapid Reports des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 2. Juli 2020 eine Beschlussfassung vor.

In der PRIORITY-Studie wurde erstmals untersucht, ob ein im Urin ausgeschiedenes Proteinmuster mit Kollagenfragmenten (CKD273), die mit frühen fibrotischen Umbauvorgängen bei der diabetischen Nephropathie assoziiert sind, bei Personen mit Typ-2-Diabetes, normaler Nierenfunktion und noch nicht nachweisbarer Albuminausscheidung im Urin die Progression zur Mikroalbuminurie früher erkennen kann und so möglicherweise eine Entscheidungshilfe für nephroprotektive Therapieschritte bieten kann. Der primäre Endpunkt dieser prospektiven Observationsstudie war die Entwicklung einer Albuminurie (nach Standarddefinition als Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis [UACR] von  $>30$  mg/g in mindestens 2 von 3 morgendlichen Spontanurinproben). Insgesamt wurden 1775 Patienten über 2,5 Jahre beobachtet. 1559 (88%) wiesen ein Niedrigrisiko Urin-Proteom-Muster und 216 (12%) ein Hochrisiko-Muster auf. Eine Progression zur Mikroalbuminurie wurde bei 61 (28%) von 216 Studienteilnehmenden mit hohem Risiko und 139 (9%) von 1559 Studienteilnehmenden mit niedrigem Risiko beobachtet (Hazard Ratio [HR] 2,48; Konfidenzintervall [CI] 1,80–3,42  $p < 0,0001$ ) nach Bereinigung um die Ausgangsvariablen Alter, Geschlecht, HbA<sub>1c</sub>, systolischer Blutdruck, Retinopathie, UACR und glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]) [1,2].

Ein sekundärer Endpunkt der Studie untersuchte prospektiv die Intervention mit dem Aldosteronantagonisten Spironolacton (25 mg/d) bei der deutlich kleineren Subgruppe der

#### **Vorstand 2019/2020:**

Prof. Dr. Monika Kellerer (Präsidentin), Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Past Präsident),  
Prof. Dr. Andreas Neu (Vize Präsident und Schatzmeister),  
Prof. Dr. Jens Aberle (Kongresspräsident 2021), Dr. Matthias Kalthauer,  
Prof. Dr. Dr. Hendrik Lehnert (Kongresspräsident 2020),  
Prof. Dr. Ralf Lobmann, Dr. Hans-Martin Reuter, Prof. Dr. Joachim Spranger  
**Geschäftsführerin:** Barbara Bitzer

#### **Vereinsregister:**

AG Berlin Charlottenburg VR 30808 B  
Finanzamt: Berlin für Körperschaften I  
St.-Nr.: 27/027/42702

Commerzbank AG, IBAN: DE97 1004 0000 0311 6969 00  
National-Bank AG, IBAN: DE39 3602 0030 0006 4647 77

Studienteilnehmenden mit hohem Nephropathie-Risiko. Diese Intervention zeigte keinen vorteilhaften Effekt auf die zeitliche Entwicklung der Proteinurie.

In seiner Beurteilung kommt der G-BA unter Berücksichtigung der Ergebnisse des entsprechenden Rapid Reports des IQWiG zu dem Beschluss, dass der Nutzen der Proteomanalyse als nicht belegt anzusehen ist.

### **Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)**

Aus Sicht der DDG stellt die Proteomanalyse mit dem in der PRIORITY Studie prospektiv untersuchten CKD<sub>273</sub> Muster eine Verbesserung in der Früherkennung der diabetischen Nephropathie dar. In dieser Studie waren die Teilnehmer präspezifiziert in ein hohes oder ein niedriges Risiko eingeteilt worden (CKD<sub>273</sub> classifier score  $\leq 0,154$  entsprechend niedrigem Risiko,  $> 0,154$  entsprechend hohem Risiko). Für den Verlauf der Nierenfunktion über den Studienzeitraum ergab sich neben den oben angegebenen Ergebnissen für den primären Endpunkt ein signifikanter Unterschied beider Gruppen bezüglich der Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung im Stadium CKD 3 oder höher: bei den zu Studieneinschluss Nierengesunden (eGFR  $> 60$  ml/min pro  $1,73$  m<sup>2</sup>) wurde bei 48 (26%) von 184 an der Studie Teilnehmenden mit hohem Risiko und 119 (8%) von 1423 Teilnehmenden mit niedrigem Risiko eine Nierenfunktionsstörung CKD 3 oder höher beobachtet (HR 3,50; nach Anpassung für die Basisvariablen Alter, Geschlecht, HbA<sub>1c</sub>, systolischer Blutdruck, Retinopathie, UACR und glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]). Als post-hoc Endpunkt wurde eine 30%ige Reduktion der eGFR gegenüber dem Ausgangswert bei 42 (19%) von 216 Teilnehmenden mit hohem Risiko und 62 (4%) von 1559 Studienteilnehmenden mit niedrigem Risiko beobachtet (HR 5,15,  $p < 0,0001$ , nach Bereinigung um die Ausgangswerte eGFR und UACR). Nur sieben (entsprechend 3%) der Hochrisikopatienten und nur drei (0,19%) der Teilnehmenden mit niedrigem Risiko entwickelten im Studienzeitraum eine chronische Nierenerkrankung im Stadium 4 (eGFR  $< 30$  mL/min pro  $1,73$  m<sup>2</sup>). Dies entspricht einer HR von 16,70 ( $p < 0,0001$ ). Eine Verdoppelung des Serumkreatinins vom Ausgangswert wurde bei neun (4%) Teilnehmenden mit hohem Risiko gegenüber neun (1%) mit niedrigem Risiko beobachtet (HR bereinigt um eGFR und UACR vom Ausgangswert: 7,49;  $p < 0,0001$ ; post hoc). Kein Teilnehmer entwickelte eine Nierenerkrankung im Endstadium. Die DDG sieht in diesen Ergebnissen einen zusätzlichen prognostischen Wert und einen Vorteil in der Früherkennung einer diabetischen Nephropathie durch die Inanspruchnahme der Proteomanalyse für das CKD<sub>273</sub> Muster. Dies gilt besonders, wenn Endpunkte für eine weiter fortgeschrittene Nierenerkrankung betrachtet werden.

Die in der Studie zusätzlich als getrennter sekundärer Endpunkt untersuchte medikamentöse Intervention mit Spironolacton muss in der Betrachtung des diagnostischen Früherkennungsnutzens der diabetischen Nephropathie als separate und völlig getrennt zu betrachtende Fragestellung gesehen werden. Möglicherweise ist eine medikamentöse Intervention mit Spironolacton nicht die richtige therapeutische Intervention.

Eine Mikroalbuminurie und eine Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate sind patientenrelevante Endpunkte, die auch von anderen Fachgesellschaften und regulatorischen Behörden (EMA, FDA) anerkannt sind, da sie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität

assoziiert sind. Die Früherkennung eines erhöhten Risikos für eine diabetische Nephropathie und für eine sich schnell entwickelnde Progression der Abnahme der Nierenfunktion sind besonders bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und Hypertonie notwendig, um möglichst zielgerichtet und risikoadaptiert eine medikamentöse Therapie einsetzen zu können. Hier ist aus Sicht der DDG neben der etablierten Bestimmung der Albuminausscheidung die Proteomanalyse für das CKD273 Muster ein zusätzliches geeignetes diagnostisches Instrument, zu dem jetzt eine erste prospektive Studie vorliegt [1].



Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz  
(Sprecher der Kommission Gesundheits- und wissenschaftspolitische Fragen der DDG)



Prof. Dr. med. Monika Kellerer  
(Präsidentin der DDG)

## LITERATUR

1. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K 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: 301-312. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30026-7
2. Lindhardt M, Persson F, Currie G, 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: e010310



**Stellungnahme zur Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus**

<b>Mosaiques diagnostics and therapeutics AG</b>	
<b>05. November 2020</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	<p><b>Stellungnahme zum vorgesehenen G-BA Beschluss Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus – Stand 8.10.2020 auf Grundlage der beigereichten „Tragenden Gründe“ Stand vom 08.10.2020.</b></p> <p><b>I.</b></p> <p><b>Der G-BA hat auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 7. Juli 2011 die Bewertung der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V aufgenommen und am 15. September 2016 im Hinblick auf eine laufende Studie [Proteomic Prediction and Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibition Prevention Of Early Diabetic nephropathy In Type 2 Diabetic Patients With Normoalbuminuria (PRIORITY)] bis zum 30. Juni 2020 ausgesetzt.</b></p> <p><b>Die Beschlussvorlage des G-BA basiert auf dem Rapid-Report des IQWiG vom 2. Juli 2020. Gegen die falschen Feststellungen in dem Rapid-Report haben sich die Autoren der PRIORITY-Studie unter der Führung des Studienleiters Prof. Rossing, Steno-Center Kopenhagen, bereits gewendet. Die Stellungnahme der Autoren ist dem G-BA und dem BMG zugeleitet worden. Wird aber vom G-BA, wie aus den „Tragenden Gründen“ zu ersehen, ignoriert. Die Kriterien der Bewertung des einzigen medizinischen Experten des Rapid-Reports, einem Hausarzt mit ausgewiesenen Kenntnissen in Chirotherapie und Rettungsmedizin, entsprechen nicht den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und dem aktuellen Stand des medizinischen und biochemischen Wissens. Von dem medizinischen Experten des IQWiG sind keine wissenschaftlichen Veröffentlichungen auffindbar, jedoch Leserbriefe in denen er sich für mehr Selbstheilung und gegen Medikamente und mutmaßlich Impfungen ausspricht. Diesen gewissen esoterischen Ansatz scheint er mit dem Abteilungsleiter für die Methodenbewertung, Prof. Sauerland, zu teilen. Dieser hat sich als einer der Vorstände des Deutschen Netzwerk Eb-M e.V. gegen die Maßnahmen der Bundesregierung zur</b></p>



Eindämmung der SARS-CoV-2 Pandemie ausgesprochen, da die Evidenz der Maßnahmen nicht erwiesen seien und nur an Hand der Auswirkungen der Pandemie gesichert werden könnten. Offenbar war kein Facharzt der Nephrologie oder Diabetologie für das IQWiG zu finden, der diesen ideologischen Vorgaben entsprach und bereit war, die gewünschte Bewertung abzugeben.

Statt den DiaPat-DN-Test in seiner prognostischen Güte am Status quo zur Albuminurie zu vergleichen, erfolgt die Bewertung auf den Zeitpunkt der bis zu 12 Jahre später eintretenden Dialyse, Tod oder Herzinfarkt. Dabei wird unterstellt, dass kausal dieses Ereignis der diabetischen Nierenerkrankung im Zeitpunkt der prognostischen Testaussage vor 6-12 Jahren schon hätte erfolgen können. Diese Anspruchskategorie ist unwissenschaftlich und willkürlich. In Anbetracht der vielen Ungewissheiten des Krankheitsverlaufes eines Menschen über einem Jahrzehnt mit unterschiedlichsten multimorbiden Ergebnissen und dem Abwehren oder Erliegen von Bakterien und Viren, stellt nur dann einen realistischen Bewertungsmaßstab dar, wenn die ungewissen Ereignisse statistisch, wie evidenzbasiert vorge setzt, herausgerechnet werden. Der DiaPat-Test bildet die aktuellen Informationen des Proteoms ab, aus denen die prognostischen Werte eines späteren – sich früh abzeichnenden – Krankheitsverlaufes zu erheben sind. Erfolgen diese krankheitsbedingten zellulären Veränderungen auf der molekularen Ebene bei dem Patienten erst später, können diese auch erst dann prognostiziert werden. Bei molekularen kurzfristigen Veränderungen, wie bei der GvHD oder der Definition des Komplikationsverlaufes von Covid-19 werden sehr hohe Genauigkeiten auf den harten Endpunkt erreicht, weil der Zeitraum des sich verschlechternden Krankheitsverlaufes sehr kurz, nur in wenigen Tagen oder Wochen erfolgt. Viele Diabetiker erhalten die Folgeerkrankungen, wie die DN, erst später. Bei anderen entsteht die Folgeerkrankung wegen anderer Ereignisse erheblich schneller. Allein diese, nicht berücksichtigten, Differenzierungen zeigen, wie notwendig eine faire Bewertung durch einen Facharzt der Nephrologie oder Diabetologie ist. Erfolgt die molekulare zelluläre Veränderung, zeigt sich dieses immer im Proteom, die der DiaPat-Test abbildet. Diese Diabetiker können dann noch rechtzeitig die notwendigen therapeutischen Maßnahmen erhalten.

Der Verzicht auf die frühe molekulare Diagnostik der DN zu einer Phase in der mittels der ärztlichen Kunst eine Vielzahl abgestimmter Maßnahmen einschließlich der Lebenshaltungsumstellung erfolgreich eingesetzt werden können, führt zu einer Verkürzung von bis zu 16 Jahren gesunden Lebens und zu einem erheblichen Abbau der körpereigenen Abwehrkräfte gegen über SARS-CoV-2 und anderer Viren.

Der in den Studien gezeigte Nutzen des DiaPat Tests ist auf die Vermeidung bzw. Verlangsamens des dynamisch fortschreitenden Nierenfunktionsverlustes und seiner zusammenhängenden Ereignisse, wie Herzinfarkt, Dialyse, ect, gerichtet. Der größtmögliche Nutzen der medikamentösen

Therapien und / oder der veränderten Lebensführung kann nur erfolgen, wenn die diabetischen Nierenerkrankung vor dem dynamisch fortschreitenden Nierenfunktionsverlust erkannt wird. Das ist nur möglich, wenn die molekulare Erkennung den rechtzeitigen Einsatz der Therapie bestimmt und nicht erst, wenn die Funktionsparameter des Status quo den bereits erfolgten dynamischen Funktionsverlust der Niere anzeigen. Wann bei dem jeweiligen Patienten der molekulare, zelluläre Krankheitsprozess eintritt, ist individuell verschieden und abhängig vom jeweiligen weiteren Zustand des Patienten und wann der Diabetes festgestellt wurde.

Mit der PRIORITY-Studie wurde eine um 398 % verbesserte Erkennung der DN gegenüber der Albuminurie gezeigt. Im Hinblick auf die notwendige Bekämpfung der chronischen Erkrankungen ist die verbesserte Erkennung der DN durch den DiaPat-DN-Test zur Vermeidung von Tod, Dialyse und Herzinfarkt eine unverzichtbare diagnostische Aussage und zudem im Kampf gegen Viren, wie SARS-CoV-2, dringend erforderlich um die überlebenswichtigen körpereigenen Abwehrkräfte zu erhalten.

Die chronische Nierenerkrankung gehört zu jenen Krankheiten, die von der UN (Deklarationen von 1989 u. 2011) als „Bedrohung der Zivilisation“ wie Ebola, eingestuft werden. Prof. Raymond Vanholder weist in seiner Stellungnahme an den G-BA die Nierenerkrankungen als weit gefährlicher und mit einer höheren Sterblichkeit aus, als die Krebserkrankungen.

Im Zuge der Erkenntnisse der SARS-CoV-2 Pandemie sind es die chronisch Erkrankten mit ihren Vorschädigungen des Endothel, die einen mittel oder schweren Lauf erleiden können. SARS-CoV-2 trifft auf die bereits vorhandenen Entzündungen, wie die chronische, diabetische Nierenerkrankung, und beschleunigt im Zeitraffer von wenigen Tagen oder Wochen die weiteren Schädigungen mit möglichen tödlichen Folgen.

Die endothelialen, krankheitsbedingten Vorschädigungen der Niere erkennt der Proteomanalyse-Test, definiert die chronische Erkrankung und kann mit der früh einsetzenden Therapie der SGLT2 Inhibitoren die Entzündungen der Endothelen stoppen und ggf. einen regenerativen Prozess auslösen. Damit wird die krankheitsbedingte Entzündung frühzeitig in seiner Ausbreitung gestoppt und weitgehend das Immunsystem zur Abwehr des SAR-CoV-2 erhalten. Die Nieren sind bei 95 % der Covid-19 Patienten, die pathologisch untersucht wurden, geschädigt. Die Nieren gelten mit ihren 1.5 Mio. Filtern pro Niere und Durchlauf von ca. 1.700 Litern Flüssigkeit pro Tag, mit 180 Litern Primärharn, die bis auf 1.5 Litern ausgeschieden, resorbiert werden, als filigranstes Organ im Menschen und damit als Seismograph einer zellulär molekularbedingten Krankheitsveränderung.

Die klinische Proteomanalyse von mosaiques/DiaPat

definiert und erkennt ausschließlich die molekulare Ebene der zellulären krankheitsbedingten Veränderungen. Nur auf dieser molekularen Ebene erfolgen – entstehen und bestehen – insbesondere die chronischen Erkrankungen. Weitgehend bei allen diagnostischen Test ist dieses Proteommuster mit der pathologischen Krankheitsveränderung assoziiert. Nur auf der molekularen Ebene wirken die Medikamente effizient. Das ist ein naturwissenschaftliches, biochemisches Axiom. Es bedarf hierzu keines evidenzbasierten Belegs, ebenso wenig wie das Fallgesetz mit der Anziehungskraft der Erde nicht bei der Bewertung eines Fallschirms des Nachweises bedarf.

Dennoch werden von der klinischen Proteomanalyse die in der Medizin erforderlichen evidenzbasierten Nachweise, wie an Hand der PRIORITY-Studie zur Qualität der diagnostischen und prognostischen Güte der diabetischen Nierenerkrankung, geführt, als auch in anderen Indikationsgebieten. Hierzu zählen die genauere Erkennung des Gallengangskarzinoms bei unklaren Gallenwegsbefunden vor Lebertransplantation, wie auch die frühere, überlebensbedeutsame (bis 12 Tagen früher als die klinische) Erkennung der 4 Abstossungsstufen nach Stammzelltransplantation (GvHD, vgl. Weissinger et al. 2020 Leukemia), frühe und genaue Erkennung der KHK und der Herzinsuffizienz und vieles mehr. Auf der gleichen Erkenntnisgrundlage des klinischen Proteoms erfolgt die frühe Erkennung der Prognose des Komplikationsverlaufs der Covid-19 Erkennung von leicht, mittelschwer und schwer. Die vom BMG geförderte und vom BfArM begleitet klinische Studie zeigt den Nutzen bei der Beschränkung oder besseren Beherrschbarkeit der SARS-CoV-2 Pandemie.

Der Paradigmenwechsel der molekularen Krankheitsdefinition durch die klinische Proteomanalyse von mosaïques/DiaPat, den die Trägerorganisation des G-BA als Dammbruch ansehen und den es zu verhindern gelte, wird in Anbetracht der SARS-CoV-2 Pandemie dringender benötigt als zuvor. Die vom Bundessozialgericht (B 6 KA 17/18 R) verworfene Rüge der Interessenkollision wegen der Upcoding-Interessen der Mitglieder der entscheidenden Trägerorganisationen im G-BA, weil diese nicht rechtzeitig im laufenden Bewertungsverfahren nach § 137e SGB V erhoben wurden sei, wird nun in diesem Bewertungsverfahren hiermit ausdrücklich erhoben.

Besonders das Upcodieren in diesem Indikationsbereich der diabetischen Nierenerkrankung ist für die Krankenkassen besonders lukrativ, weil offenbar für einen Diabetiker nur ca. 700 Euro jährlich und für einen Diabetiker mit chronischer Nierenerkrankung anfänglich 7.600 Euro aus dem Gesundheitsfonds nach morbi-RSA entgolten werden. Trotz vieler strafrechtlicher Ermittlungsverfahren, in Folge von Selbstanzeigen, Anzeigen des BVA und gesetzgeberischer Initiativen zu Vermeidung dieses Upcodings, wird dennoch das Upcoding weiterhin ausgeführt. Die Interessenkollision steht somit nach wie vor einer fairen Bewertung des DiaPat-Tests auf DN entgegen. Offenbart aber auch, dass entgegen

der ständigen Behauptung des IQWiG und bisherigen Behauptung des G-BA, eine differenzierte Behandlung eines Diabetikers mit einer in der Regel einhergehenden Behandlung der Hypertonie durch eine gesonderte therapeutische Behandlung der DN erfolgt. Das entspricht den Leitlinien der ärztlichen Fachgesellschaften, eine intensivere und differenzierte ärztliche Behandlung der diabetischen Nephropathie in Abgrenzung zum Diabetes mit Hypertonus vorzunehmen. Im morbi-RSA wird diese tagtäglich ärztliche Praxis mit einem erheblichen zu entgeltenden Differenzbetrag von mehreren tausend Euro im Jahr widergespiegelt.

Ein weiteres Beispiel der Willkürlichkeit der Bewertungen des IQWiG / G-BA ist die Diagnostik zur genetischen Untersuchung im Rahmen der ADPKD. Im Rahmen des Management von ADPKD wird eine genetische Untersuchung mit einem Betrag von bis zu 2737 € vergütet (s. EBM Gebührenziffer). Es erfolgt die Risikostratifizierung, die zum Teil zur Entscheidung über eine Therapie des antiprogredienten Medikaments Tolvaptan dient. Hierzu gibt es keinerlei Studiendaten, die einen Vorteil der genetischen Untersuchung zur Therapiestratifizierung mit oder ohne Tolvaptan in diesem Zusammenhang zeigen. Bei der ADPKD, als einer ebenfalls langsam progredienten Nierenerkrankung, wird trotz sehr schwacher Datenlage, ohne Nachweis eines Nutzenbeleges, dennoch die sehr hohen Kosten für Diagnostik übernommen, die zudem eine sehr teure Therapie auslöst. Während bei der klinischen Proteomanalyse, dem CKD 273-Test, bei sehr guter Datenlage und nachgewiesenen Kosteneinsparungen, den Versicherten der Nutzen vorenthalten wird. Im Gegensatz zur genetischen Untersuchung von ADPKD wurde von CKD273 der Nutzen und eine signifikante Verbesserung der klinischen Beurteilung eines Patienten in mehreren Studien gezeigt, zuletzt in der PRIORITY Studie.

Nach der Entscheidung des Bundessozialgerichtes hat die Mosaiques / DiaPat keine Rechte, selbst nicht Grundrechte, wie der Berufsausübungsfreiheit, um in den Bezahlkatalog der gesetzlichen Krankenkassen, einem Monopolmarkt von 93% Marktanteil, einzutreten. Den beitragszahlenden Versicherten bleibt somit die notwendige ausreichende Versorgung auf dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens durch den DiaPat-DN vorenthalten. Ebenso unterliegt es der weitgehenden Entscheidungsprärogative der Gremien der G-BA Trägerorganisations-Mitgliedern, ob sie eine innovative Methode in den Bezahlkatalog aufnehmen. Die Gutachten des IQWiG, so das BSG weiter, sind in Qualität und Neutralität schon von Gesetzes wegen gegeben, weshalb sich eine gerichtliche Überprüfung der Richtigkeit der medizinischen / wissenschaftlichen Bewertung für biotechnologische innovative Medizinprodukte-Hersteller, wie über den Nutzen der in-vitro-Diagnostik des DiaPat-DN Tests von mosaiques / DiaPat, mit dem G-BA erübrigt.

Die Stellungnahme von mosaiques erfolgt dennoch, weil eine Vielzahl von Ärzten und Wissenschaftlern und deren

Facharztgesellschaften sich für die bessere Patientenversorgung von Millionen Betroffener durch die molekulare Krankheitserkennung der klinischen Proteomanalyse des DiaPat-DN-Tests einsetzen.

Zudem ist die nicht behandelte und früh erkannt Vorschädigung der in der Pandemie von Covid-19 in seinen Auswirkungen dramatisch. Patienten mit Vorschädigungen des Endothels durch chronische Krankheiten sind besonders gefährdet. Zu viele von den Diabetikern wissen mangels früher Erkennung der DN nichts von ihrem gefährdeten Krankheitszustand, sind nicht therapeutisch gezielt eingestellt und daher SARS-CoV-2 besonders ausgesetzt. Diese mangelhafte Krankheitsversorgung der Versicherten macht vermeidbare Lockdown-Maßnahmen notwendig.

Im Aussetzungsbeschluss hat der G-BA als Kriterium der Bewertung der Ergebnisse der PRIORITY-Studie u.a. ausgeführt:

„• Ergäbe sich dagegen eine Konstellation, in der die diagnostische Performance des Tests als geeignet erschiene, um zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Risiko korrekt zu differenzieren, die Spironolacton-Therapie sich aber nicht als geeignet erweisen würde, das erhöhte Risiko abzumildern, dann müsste die Bewertung des Nutzens der Proteomanalyse bei diabetischer Nephropathie auf der Basis der zum Bewertungszeitpunkt vorliegenden therapeutischen Optionen erfolgen.“

An diese Vorgaben hält sich der Rapid-Report des IQWiG und der G-BA – in seinen tragenden Gründen - nicht.

Der Nutzen des Spironolacton konnte nicht in der PRIORITY-Studie erwiesen werden, so dass allein die Ergebnisse zu überprüfen sind, ob die diagnostische Performance des DiaPat-DN Tests nachgewiesen ist : Patienten mit hohem und niedrigem Risiko korrekt zu differenzieren, so dass das erhöhte Risiko auf der Grundlage einer „im Bewertungszeitpunkt vorliegenden therapeutischen Option“ abzumildern ist.

Die PRIORITY-Studie weist im Vergleich des Proteomanalyse – DiaPat-DN Tests –, wissenschaftl. „CKD273“, zum Status quo der verwendeten Diagnostik eine Verbesserung von 398 % aus.

Jedoch ignoriert das IQWiG und der G-BA dieses Ergebnis und die Standards der evidenz-basierten Medizin zur Bewertung, die auch von den Reviewer des Journals „LANCET D&E“ angewendet wurden. Stattdessen behauptet der G-BA willkürlich, an Hand nicht dargelegter Kriterien, dass ein Nutzen des DiaPat-Tests nicht vorhanden sei.

Übereinstimmend mit den Fachkreisen geht der G-BA davon aus, dass mit den SGLT2 Inhibitoren eine therapeutische Option vorhanden ist, die diabetische Nephropathie effizienter zu behandeln. Das IQWiG behauptet im Rapid-Report, dass kein Nutzen einer Therapieoption erwiesen und gegeben sei; die Patienten mit der DN würden nicht

unterschiedlich zu ihrem Bluthochdruck behandelt werden.

Es handelt sich bei dieser Indikation der DN nicht um einen der vielen sachlich begründeten Bewertungsunterschiede zwischen dem vom G-BA und dem von ihm abhängigen IQWiG und den nationalen und internationalen Fachkreisen renommierten Ärzte und Wissenschaftler, sondern um eine kategorische Ablehnung des G-BA/IQWiG und seiner Trägerorganisationen, die erstmalige molekulare Erkennung von Krankheiten über die Definition des Proteoms ins Bezahlssystem der gesetzlichen Krankenkassen aufzunehmen. Auch bei einer weiteren Indikation (verbesserte Erkennung des Gallengangskarzinoms vor Lebertransplantation mit der verbesserten Erkennung auf über 95 % gegenüber dem Status quo von 50%) hat der G-BA willkürlich eine randomisierte Studie auf den harten Endpunkt, nach Transplantation, gefordert. Diese ist aus ethischen Gründen nicht zu erstellen.

Zwischen den Fachkreisen auf der einen und dem medizinischen Sachverständigen des Rapid-Reports und dem G-BA auf der anderen Seite ergeben sich über den Nutzen der diagnostischen Erkennung der DN durch den DiaPat-DN Test gänzlich entgegengesetzte Bewertungen.

Das IQWiG Ergebnis der Auswertung der PRIORITY-Studie des Rapid-Report ist:

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

Auch das Potenzial der Proteomanalyse auf DN wurde vom IQWiG, bzw. dessen engagierten medizinisch, sachverständigen Hausarzt, verneint:

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

Der G-BA schließt sich in der Nutzenbewertung als auch in der des Potenzials dem IQWiG uneingeschränkt an.

Weder sind bei der Bewertung die Kriterien:

- a. des Aussetzungsbeschlusses beachtet, noch
- b. sind die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und der Methodenbewertung
- c. noch der aktuelle Stand des medizinischen Wissens vom IQWiG noch vom G-BA

berücksichtigt worden.

Zu a.

Im Aussetzungsbeschluss sind die Szenarien definiert:

**i) die Proteomanalyse kann signifikant die Entstehung einer Nierenerkrankung vorhersagen und die Therapie mit Spironolacton kann dieses Risiko signifikant verringern**

**ii) die Proteomanalyse kann signifikant die Entstehung einer Nierenerkrankung vorhersagen und die Therapie mit Spironolacton kann dieses Risiko nicht signifikant beeinflussen**

**iii) die Proteomanalyse kann die Entstehung einer Nierenerkrankung nicht signifikant vorhersagen**

**An Hand der Daten ist eindeutig Szenario ii) gezeigt: eine signifikante Vorhersage der Entstehung einer Nierenerkrankung, und auch eine signifikante Verbesserung der verfügbaren Parameter, aber kein detektierbarer Einfluss auf die Entstehung einer Nierenerkrankung durch Gabe von Spironolacton. Alle kompetenten Fachleute schließen sich dieser Wertung auch in ihren Stellungnahmen an. Auf diese wird nochmals hingewiesen. Da bereits die Stellungnahme der Autoren der PRIORITY-Studie auf den Rapid-Report des IQWiG vom G-BA nicht erwähnt wurde, sind die Fachleute gebeten worden, ihre Stellungnahmen der Mosaïques in Durchschrift zukommen zu lassen. Diese werden hier nochmals für den Fall des administrativen Versehens einer „Nichtkenntnis“ des G-BA im Anhang aufgegeben.**

**Zu b.**

**Die international anerkannten und angewendeten Standards zur Beurteilung einer Innovation im klinischen Bereich verlangen unter Anlegung von hohen Maßstäben den Nachweis der signifikanten Verbesserung zum Status quo. Mit anderen Worten: es muss im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie gezeigt werden, dass mit dem zu testenden Produkt eine signifikante Verbesserung der zur Verfügung stehenden Mittel erreicht werden kann. Diese Standards verlangen keineswegs einen absoluten Erfolg, wie die 100% korrekte Diagnose oder 100%ige Heilung durch Therapie. Solche Maßstäbe oder Ziele gelten als nicht - in der Natur liegend - erreichbar, insbesondere dann nicht, wenn für einen langen Zeitraum eine frühe Prognose erfolgen soll und ein Teil der Patienten erst später eine krankheitsbedingte Veränderung erleiden. Eine signifikant erhöhte Präzision der Beurteilung eines Patienten bei Vorliegen von anwendbaren therapeutischen Maßnahmen sind nach den Standards der evidenzbasierten Medizin eindeutig als Vorteil für die Patienten zu werten, wie dies auch aus den Stellungnahmen der Fachleute zur PRIORITY Studie hervorgeht.**

**Zu c.**

**Nach dem aktuellen Stand des klinischen Wissens ist durch die belegten Daten von CKD273 u.a. der PRIORITY Studie das derzeit notwendige und ausreichende medizinische Management von Typ 2 Diabetikern ohne etablierte Nieren-**

	<p><b>erkrankung vorgegeben:</b>  <b>Bei positivem Testbefund des DiaPat DN Tests sind die Patienten gemäß ihres Lebensstil individuell, nach den Vorgaben der Leitlinien und dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens mit der entsprechende Therapie - auch mit SGLT2 Inhibitoren- auf die persönlichen Bedürfnisse und Physiologie hin einzustellen. Nur so wird die ausreichende medizinische Versorgung der Versicherten sichergestellt und ein Schutz gegen SARS-CoV-2 durch den Erhalt ausreichender körpereigener Abwehrkräfte gelingen.</b></p> <p><b>Angefügt werden folgende uns vorliegende Stellungnahmen der Fachärzte, der Autoren der PRIORITY-Studie zum Rapid-Report des IQWiG und der DDG, auf die wir alle inhaltlich Bezug nehmen:</b></p> <p><b>a. Stellungnahme der Autoren der PRIORITY-Studie zum Rapid-Report des IQWiG vom 21.08.2020,</b></p> <p><b>b. Stellungnahmen zum vorsehenden Beschluss des G-BA ausweislich der „Tragenden Gründe“ von</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dr. Christian Delles, University of Glasgow, vom 31.10.2020</li> <li>2. Prof. Dr. Gert Mayer, Medizinische Universität Innsbruck, vom 27.10.2020</li> <li>3. Prof. Dr. Jan Staessen, APPREMED, vom 28.10.2020</li> <li>4. Prof. Dr. Joachim Beige, Klinikum St. Georg, vom 03.11.2020</li> <li>5. Prof. Dr. Rainer Oberbauer, Medizinische Universität Wien, vom 27.10.2020</li> <li>6. Dr. Ralph Wendt, Klinikum St. Georg, vom 31.10.2020</li> <li>7. Prof. Dr. Raymond Vanholder, Universiteit Gent, vom 29.10.2020</li> </ol> <p><b>c. Stellungnahme Deutsche Diabetes Gesellschaft vom 03.11.2020</b></p>



## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

**Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.**

**Die Anhörung findet am 12.11.2020 statt.**

<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt.	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein</b>
Wir können derzeit nicht sagen, wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt.	<b>Bitte klicken Sie hier und ob "Wir nehmen teil." ein</b>
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese möchten wir nicht	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	<b>Bitte klicken Sie hier und "Wir nehmen nicht teil." ein</b>



Herrn Jens Spahn  
Bundesminister für Gesundheit  
Friedrichstraße 108,  
10117 Berlin  
GERMANY

**Phone** +45 38619705  
**Direct** +45 30913383  
**Mail** Peter.Rossing@regionh.dk  
**Web** www.SDCC.dk

Date: 21 August 2020

## IQWiG report on proteomics

Dear Minister Spahn,

We, the investigators of the PRIORITY study, many of us leading experts in the field of diabetes and/or nephrology, have seen the press release (<https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/diabetic-nephropathy-study-results-on-proteomic-analysis-do-not-show-benefit.13130.html>) and the report of the IQWiG on the results of the PRIORITY study. We are concerned about the many inaccuracies in these documents, leading to a misinterpretation of the PRIORITY study results. As such, we wish to clarify certain facts, as misunderstandings may lead you to erroneous conclusions:

The primary endpoint of the PRIORITY study was development of confirmed microalbuminuria in all individuals with available data (observational cohort). Secondary endpoints included reduction in incidence of microalbuminuria with spironolactone (trial cohort, intention-to-treat population) and association between CKD273 risk score and measures of impaired renal function based on estimated glomerular filtration rate (eGFR; observational cohort).

IQWiG was commissioned by the Federal Joint Committee to investigate to the best of its knowledge and belief the potential benefit of urine proteome analysis based on the following 3 scenarios:

- 1) Significant early detection and significant benefit of early spironolactone therapy (optimum)
- 2) Significant early detection but no benefit of the spironolactone therapy
- 3) No significant early detection

The main conclusion of the PRIORITY study was "In people with type 2 diabetes and normoalbuminuria, a high-risk score from the urinary proteomic classifier CKD273 was associated with an increased risk of progression to microalbuminuria over a median of 2.5 years, independent of clinical characteristics." The study could not demonstrate a significant benefit of the intervention with spironolactone.

Thus, the study clearly and significantly demonstrated the ability to predict microalbuminuria and renal disease based on several parameters, including loss of renal function. Based on the questions raised by the G-BA, the study shows that scenario 2, "significant early detection" but no benefit of spironolactone therapy, is correct.

Contrary to the opinion expressed in the report, both microalbuminuria and loss of glomerular filtration rate are highly patient-relevant endpoints as acknowledged by regulatory agencies, as they are associated with increased morbidity and mortality. This has been known for decades and was further substantiated at a recent conference



held in collaboration with National Kidney Foundation, FDA and EMA with data from epidemiology and clinical studies which were metaanalysed and published. The current knowledge and state-of-the-art is clearly mentioned in several directives and guidelines and accepted by the European Medical Agency.

In terms of medical expertise, the report is as far as we can see, based solely on the assessment of the independent expert, Dr Egidi. Dr. Egidi is a general practitioner with focus on chirotherapy. It is incomprehensible why no experts on diabetes or kidney disease was consulted.

The primary objective of the PRIORITY study was to evaluate the prognostic value of proteome analysis. This objective and the results related to the primary objective were not mentioned in the report. The endpoints defined as the primary study objective (occurrence of micro- or macroalbuminuria) and secondary objectives to determine 30 and 40% reduction of eGFR, achievement of CKD stage 3 or 4) were excluded from the consideration. This makes it difficult, if not impossible, to conclude correctly on the task commissioned by the Federal Joint Committee as mentioned above.

The Rapid Report contains other erroneous and/or misleading statements, e.g:

a.

- In the report, IQWiG claims that questions put to the study director, Prof. Rossing, remained unanswered.

- This is incorrect: Prof. Rossing replied to the mail and informed IQWiG that the current corona situation required delays.

b.

- IQWiG further states: "The manufacturer mosaïques diagnostics and therapeutics AG has not signed the agreement on the complete transfer of information.

- This is misleading. It is correct that mosaïques diagnostics and therapeutics AG stated that it does not have the requested data, which are under the sole control of the head of the study, Prof. Rossing, and therefore cannot sign an agreement on the transfer of data. It was recommended to contact Prof. Rossing.

Overall, we resent IQWiG's statement as neither objective nor scientifically correct, and apparently biased. We are concerned by the level at which our scientific results from the PRIORITY study are being applied by IQWiG and the apparent lack of medical expertise in the relevant areas of nephrology and diabetology.

Diabetes with chronic kidney disease is a major and increasing health problem. We are in urgent need for innovative tools for early diagnosis, and new medications to tackle this challenge as doctors and as society. Despite our positive results from the PRIORITY study showing the benefit of such a new diagnostic tool, affected patients who are in urgent need of necessary improvements would hope in vain.

To avoid misunderstanding: In the context of the current knowledge on therapeutic options for diabetic kidney disease, the PRIORITY study demonstrates that the current optimal management of type 2 diabetic patients consists of early detection of the risk of diabetic kidney disease based on the CKD273 scoring, and, in case of a positive result, other large studies suggest intervention with SGLT2 inhibitors can prevent or delay progression of kidney disease in diabetes.

Sincerely



Professor Peter Rossing MD on  
behalf of

Professor Christian Delles MD

Professor John R Petrie MD

Professor Joachim Beige MD

Dr Goce Spasovski MD

Dr Marina Noutsou MD

Dr Marie Frimodt-Møller MD

Dr Frederik Persson MD

Professor Ivan Rychlik MD

Professor Alberto Ortiz

/cc.: The Gemeinsame Bundesausschuss

German Diabetes foundation, and European

Kidney Health Alliance.

An den  
Gemeinsamen Bundesausschuss

Universitätsklinik für Innere Medizin III  
**Klinische Abteilung für Nephrologie  
und Dialyse**

Leiter: Univ. Prof. Dr. Rainer Oberbauer

Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien  
T: +43 (0)1 40400-43910  
nephrologie@meduniwien.ac.at  
nephrologie@akhwien.at  
www.meduniwien.ac.at/nephrologie  
www.akhwien.at

Wien, 27.10.2020

**Betreff: Stellungnahme zum Beschlussentwurf über eine Änderung der  
Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“: Proteomanalyse im Urin zur Erkennung  
einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2**

Sehr geehrte Damen und Herren!

Ich wurde von Herrn Harald Mischak, den ich aus einem früheren EU Projekt (FP7, syskid) als einen der Projektpartner kenne, ersucht, eine Stellungnahme zu Ihrem Beschlussentwurf vom 8.10.2020 (anbei) zu verfassen.

Das IQWiG hat den Nutzen der Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus anhand der Daten aus der PRIORITY Studie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Das Gutachten von IQWiG kam korrekterweise zu dem Schluss, dass in PRIORITY-die Therapie mit Spironolacton in der Patientengruppe mit höherem Risiko (CKD273>0.15) keinen Effekt zeigte, sehr wohl aber zu einer höheren Rate an Hyperkaliämien führte.

Aus diesem Grund kam IQWiG zu dem Schluss, dass der Nutzen der Proteomanalyse durch PRIORITY nicht belegt ist. Weiters wurde ausgeführt, dass der CKD273 Test nicht zu einer erforderlichen Behandlungsalternative führt.

Ziel eines prognostischen Tests, wie CKD273, ist die Abschätzung der zukünftigen Inzidenz einer Erkrankung, hier das Auftreten einer Mikroalbuminurie und/oder eines Verlustes an eGFR. Das ist klar von einem prädiktiven Test zu unterscheiden, der eine Aussage über das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie vorhersagt. Als prädiktiver Test ist CKD273 nicht geeignet.

Die Testcharakteristika von CKD273 hinsichtlich der Inzidenz von Albuminurie in der Observationskohorte und den Patienten in der Placebogruppe wurde im G-BA Dokument dargestellt.

SE: 20,1 % (35/174), SP 95,2 % (1420/1492), PPV 32,7 % (35/107), NPV 91 % (1420/1559).

Der PPV für eGFR<60ml/min in der Placebo Gruppe war 14,0 % (15/107) wobei 89% der 134 Patienten fälschlicherweise mit ‚niedriges Risiko‘ klassifiziert wurden. Die Testcharakteristika von CKD273 aus Urinproben der DIRECT-2 Studie zeigen ähnliche Werte, SE 20%, PPV 25%.

Nun kann man über die zu erzielenden Testcharakteristika diskutieren, ab welchen eine Revision der Vortestwahrscheinlichkeit zu einem Mehrwert in der Patientenbetreuung führt. Dies hängt neben den Kosten vor allem von den Konsequenzen eines falsch negativen Ergebnisses (missed case) vs eins

falsch positiven Testergebnisses ab und wurde auch im speziellen Fall der Inzidenz von Mikroalbuminurie bei Patienten mit DM2 untersucht (Dunkler D et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Aug 7;10(8):1371-9. - Suppl Table 1 - anbei).

Anhand der Tatsache, dass der positive Vorhersagewert für den unbestritten relevanten Endpunkt eGFR<60ml/min bei 25% liegt und somit höher ist als bei vielen refundierten Screeningtests (PSA Bestimmung, Mammographie, Cholesterin etc), würde ich ersuchen, die negative Entscheidung zu überdenken. Korrekterweise ist die Rate an falsch nativen Test für CKD Stadium 3 hoch, allerdings stehen uns für diese Patienten seit den DAPA-CKD und FIDELIO Studien vielversprechende Therapien zu Verfügung und die Konsequenz der ‚missed cases‘ sollte daher gering sein, da derzeit ohne etablierten prognostischen Test ALLE PATIENTEN ‚missed cases‘ sind.

Mit herzlichen Grüßen,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'R. Oberbauer'. The signature is fluid and cursive, with a long horizontal stroke at the end.

Rainer Oberbauer

An den  
Gemeinsamen Bundesausschuss

**Univ.-Klinik für Innere Medizin IV  
Nephrologie und Hypertensiologie**

Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer  
Direktor

Kontakt  
Univ.-Prof. Dr. G. Mayer

E-Mail  
gert.mayer@i-med.ac.at

Telefon  
DW 25855

Datum  
27.10.2020

**Stellungnahme zum Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“: Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus**

Sehr geehrte Damen und Herren!

Herr Univ.-Prof. DI Dr. tech. Dr. med. habil. Harald Mischak hat mich gebeten, zum oben genannten Beschlussentwurf eine Stellungnahme an Ihre Behörde zu senden. Ich arbeite mit Kollegen Mischak seit vielen Jahren in mehreren Forschungsprojekten zusammen, es bestehen aber keinerlei finanzielle Verbindungen zur Firma Mosaiques Diagnostics and Therapeutics AG.

Der gemeinsame Bundesausschuss kommt in seiner Stellungnahme mit Stand 08.10.2020 zum Schluss, dass die Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus nicht in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden darf. Grundlage der Entscheidung ist eine Analyse der PRIORITY Studie (1). In dieser wurden 1.775 Patient\*innen mit Diabetes mellitus Typ 2, Normoalbuminurie und erhaltener Nierenfunktion eingeschlossen. Die Harnproteomanalyse klassifizierte 1.559 Patient\*innen als Kollektiv mit niedrigem, und 216 mit hohem Risiko für die Inzidenz einer Mikroalbuminurie. Tatsächlich entwickelten 61 (28%) der Hochrisikogruppe und 139 (9%) der Niedrigrisikogruppe den primären Endpunkt. Nach einer Bereinigung um verschiedene Ausgangsvariablen ergab sich für die Hochrisikogruppe eine Hazard Ratio von 2.48 (95% CI 1.8-3.42;  $p < 0.0001$ ). Ein Abfall der eGFR unter 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> trat in der Hochrisikogruppe bei 48 (26%) und 8% der Niedrigrisikogruppe auf (HR nach Adjustierung 3.5; 95% CI 2.5-4.9). 209 Hochrisikopatienten erhielten entweder Spironolacton (n= 102) oder Pazebo (n=107). Von diesen entwickelten 33% bzw. 25% eine Mikroalbuminurie (HR 0.81; 95% CI 0.49-1.34  $p = 0.41$ ).

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

Nephrologie, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, Telefon +43 (0)50504 25855, Fax +43 (0)50504 25857

[www.nephrologie-innsbruck.at](http://www.nephrologie-innsbruck.at)

## 1. Kann eine Proteomanalyse frühzeitig und sicher Patient\*innen erfassen, die ein erhöhtes Risiko haben, eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu entwickeln, welche klinische Konsequenzen nach sich zieht?

Das Gutachten führt aus, dass Daten erforderlich wären, die erwarten lassen, dass der Test zu einem Zeitpunkt, zu dem die bisher übliche Diagnostik negativ ausfällt, die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie sicher vorhersagen kann. In die PRIORITY Studie wurden Patient\*innen eingeschlossen, bei denen nach dem gültigen diagnostischen Standard die Nierenfunktion als normal eingestuft wird. Wie oben ausgeführt kann die Harnproteomanalyse eine Gruppe von Patient\*innen identifizieren, die ein statistisch signifikant höheres Risiko für die Endpunkte „de novo Mikroalbuminurie“ und „Abfall der eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>“ haben. Somit stellt sich die Frage, ob diese Endpunkte von klinischer Relevanz sind. Ich erlaube mir dazu, die Leitlinien der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) zu zitieren. Diese empfehlen, dass **Patient\*innen mit einer Mikroalbuminurie und/oder einer eGFR unter 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> zumindest 2 x pro Jahr überwacht werden, um die Therapie zu adaptieren** (i.e. weitgehende diagnostische und therapeutische Konsequenz). **Bei Patient\*innen mit Normoalbuminurie und erhaltener eGFR wird eine einmalige jährliche Kontrolle vorgeschlagen.** Somit sind nach Meinung der ADA beide in der PRIORITY Studie vorhergesagten Endpunkte klinisch absolut relevant (2).

Im Gutachten wird angemerkt, dass die Ergebnisse zur Testgüte anzeigen, dass nur etwa ein Fünftel der Teilnehmenden, die im Studienverlauf eine Mikroalbuminurie entwickelten, mittels der Proteomanalyse identifiziert wurden (Sensitivität = 20,1%). Hingegen blieben vier Fünftel der Teilnehmenden, die zu Studienende eine Mikroalbuminurie aufwiesen, unentdeckt. Trotz zeitnaher Entwicklung einer Mikroalbuminurie würde diesen Patient\*innen vermittelt, dass das Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie gering sei, und sie würden sich in Sicherheit wiegen. Dem würde ich entgegen, dass durch eine optimierte Therapie (Blutdruckkontrolle inklusive RAAS Blockade, optimierte Blutzuckereinstellung inklusive Verabreichung eines SGLT-2 Inhibitors) bei Mikroalbuminurie nur teilweise wieder eine Remission zur Normoalbuminurie erzielt werden kann (3). Somit müsste eigentlich argumentiert werden, dass derzeit Patient\*innen mit Normoalbuminurie (in Ermangelung besser Testmöglichkeiten) fälschlicherweise vermittelt wird, dass ihr Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie gering sei. Die Harnproteomanalyse ist, wie korrekt angeführt, aufgrund der vorliegenden Diskriminationseigenschaften zwar nicht in der Lage, dieses Problem komplett zu beseitigen, stellt aber einen signifikanten Fortschritt im Vergleich zum derzeitigen Goldstandard dar.

Der G-BA argumentiert auch, dass zwei Drittel der Patient\*innen der Hochrisikogruppe im Studienverlauf keine Mikroalbuminurie entwickeln. Für diese wird bei Testung von einer psychischen Belastung ausgegangen, da den Personen vermittelt wird, sie hätten ein hohes Risiko, eine diabetische Nephropathie zu entwickeln. In diesem Zusammenhang sei darauf



hingewiesen, dass dieses Problem bei allen präventiv motivierten und inzwischen aber etablierten Screeninguntersuchungen bei geringer Vortestwahrscheinlichkeit besteht (z.B. Mammographie). Das Argument, dass Patient\*innen mit einem „falsch“ positiven Test einer psychischen Belastung ausgesetzt werden, wäre trotzdem gültig, wenn es keine therapeutischen Optionen gibt. Dies ist jedoch seit der Verfügbarkeit von SGLT-2 Inhibitoren und GLP-1 Agonisten nicht mehr der Fall.

Weiters steht im Gutachten, dass therapeutische Alternativen vorliegen müssten, die man Patient\*innen mit Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und erhöhtem Risiko der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie anbieten könnte. Der Einsatz dieser Therapiealternativen müsste mit der Erwartung verbunden sein, dass bei der betroffenen Patientengruppe die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie jedenfalls verlangsamt wird und die Nierenfunktion länger erhalten bleibt. Genau diese Option steht im Bereich der diabetischen Nierenerkrankung nun zur Verfügung, weil SGLT-2 Inhibitoren die Inzidenz des Fortschreitens der Normo- zur Mikroalbuminurie verhindern und auch längerfristig die Nierenfunktion stabilisieren. Es sei auch angemerkt, dass die ADA für Patient\*innen mit einer Mikroalbuminurie die Therapie mit einer SGLT-2 Inhibitor empfiehlt (mit dem Risiko eines Therapieversagens durch den zu späten Einsatz).

## 2. Kann die Proteomanalyse vorhersagen, welche Patient\*innen von einer Therapie mit Spironolacton profitieren?

In diesem Punkt stimme ich der Argumentation des G-BA zu.

## 3. Referenzen:

1. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJL, Beige J 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 doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30026-7
2. American Diabetes Association: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020* 11. Microvascular Complications and Foot Care: *Diabetes Care* 2020; 43(Supplement 1): S135-S151
3. [Cherney D](#), [Lund SS](#), [Perkins BA](#), [Groop BA](#), Cooper EM et al.: The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016; 59:1860-70

Hochachtungsvoll

UNIV. KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN IV  
NEPHROLOGIE UND HYPERTENSILOGIE

Direktor/Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer  
A-6020 Innsbruck, Anichstr. 35  
Tel. 050504-25855, Fax 25857

Univ. Prof. Dr. Gert Mayer  
Direktor  
Universitätsklinik für Innere Medizin IV  
Nephrologie und Hypertensiologie  
Medizinische Universität Innsbruck  
Österreich

## 10. Positionierung der Universitair Ziekenhuis Gent, Belgien

An den Gemeinsamen Bundesausschuss

Thema: Stellungnahme zum Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie "Methoden der vertragsärztlichen Versorgung": Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus

Sehr geehrte Damen und Herren,

als Präsident der European Kidney Health Alliance (EKHA - [https:// http://ekha.eu/](https://http://ekha.eu/)) und als Vorsitzender der European Chronic Disease Alliance (ECDA - <https://alliancechronicdiseases.org/>) wurde ich gebeten, meine Meinung zur Bewertung der Urinproteomanalyse CKD273 durch den G-BA zum Nachweis der diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie zu äußern.

Einer unserer Schwerpunkte ist die Prävention. Die Verlangsamung des Fortschreitens der chronischen Nierenerkrankung (CKD) ist von größter Bedeutung für die Patientenresultate (die Sterblichkeit bei der Dialyse, die durch Prävention vermieden wird, ist höher als bei Krebs) und die gesellschaftlichen Kosten (die aggregierten jährlichen Kosten der CKD sind mindestens so hoch wie bei Krebs). Alle unsere Bedenken wurden während der COVID-19-Krise besonders betont, da die Krankenhauseinweisungsraten, die Einweisungsraten auf der Intensivstation und die Mortalität bei CKD höher sind als bei allen anderen chronischen Krankheiten, was leider nur wenigen bekannt ist. Daher gehören die Prävention, das Screening und die Früherkennung von (Risiko für) CKD zu unseren höchsten Prioritäten.

Der Gemeinsame Bundesausschuss kommt in seiner Stellungnahme vom 8. Oktober 2020 zu dem Schluss, dass die CKD273-Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetikern mit arterieller Hypertonie von der gesetzlichen Krankenversicherung nicht erstattet werden kann. Die Entscheidung beruht auf einer Analyse der PRIORITY-Studie (1). In dieser Studie wurden 1775 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Normoalbuminurie und erhaltener Nierenfunktion eingeschlossen. Die Urinproteomanalyse klassifizierte 1559 Patienten als risikoarm und 216 als risikoreich für die Inzidenz der Mikroalbuminurie, wobei der primäre Endpunkt bei 28% der Hochrisikogruppe und nur bei 9% der Niedrigrisikogruppe erreicht wurde ( $p < 0,0001$ ). Die Entwicklung einer vollständigen Niereninsuffizienz (mindestens CKD-Stadium 3,  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) wurde bei 26% der Teilnehmer mit hohem Risiko und 8% der Teilnehmer mit niedrigem Risiko festgestellt (HR 3,50; nach Bereinigung um die Basisvariablen;  $p < 0,0001$ ). Eine 30%ige Abnahme der  $eGFR$  gegenüber dem Ausgangswert (Post-hoc-Endpunkt) wurde bei 19% der Teilnehmern mit hohem Risiko und 4% der Teilnehmer mit niedrigem Risiko beobachtet (HR 5,15,  $p < 0,0001$ , nach Adjustierung für die Ausgangswerte Nieren-Clearance-Funktion und Albuminurie).

Es stellte sich die Frage, ob die Proteomanalyse mittels CKD273 eine Früherkennung von Patienten ermöglicht, die ein erhöhtes Risiko haben, eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit klinischen Konsequenzen zu entwickeln. Dementsprechend wurden Daten benötigt, die darauf hinweisen, dass der Test die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie zu einem Zeitpunkt zuverlässig vorhersagen kann, zu dem die aktuellen diagnostischen Tests negativ sind. In der PRIORITY-Studie wurden Patienten aufgenommen, deren Nierenfunktion nach den gegenwärtigen diagnostischen Standards als normal angesehen wurde. Da die  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , eine signifikante Abnahme der  $eGFR$  und das Auftreten von Mikroalbuminurie derzeit die wichtigsten Endpunkte für die

Primärprävention der Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung sind (2), hat der CKD273-Test einen Wert in der Früherkennung von CKD bei Patienten mit Typ2-Diabetes gezeigt.

Der Bundesausschuss stellt fest, dass die Ergebnisse zur Testqualität darauf hindeuten, dass bei der Proteomanalyse eine Reihe von Patienten übersehen wurden, die später eine Mikroalbuminurie entwickeln würden. Obwohl diese Argumentation formal korrekt ist, führt eine patientenzentrierte Interpretation zu einer positiveren Bewertung, nämlich dass der CKD-273-Test einen signifikanten Fortschritt im Unterscheidungswert gegenüber dem derzeitigen Goldstandard darstellt und somit eine nützliche Anleitung zur Verhinderung der Dialyse bietet, die - vielen unbekannt - ein langsames Todesurteil darstellt.

Der G-BA argumentiert auch, dass zwei Drittel der Patienten in der Hochrisikogruppe im Verlauf der Studie keine Mikroalbuminurie entwickeln. Bei diesen Patienten wird nach dieser Argumentation erwartet, dass sie zum Zeitpunkt der Untersuchung psychisch belastet sind, da ihnen gesagt wird, dass sie ein hohes Risiko haben, eine diabetische Nephropathie zu entwickeln. Tatsächlich besteht dieses Problem bei allen etablierten Screening-Tests mit einer geringen Wahrscheinlichkeit einer Voruntersuchung (z.B. Mammographie). Darüber hinaus wurde in der PRIORITY-Studie die psychische Belastung der Patienten untersucht, und es wurde kein negativer Effekt in Abhängigkeit vom Ergebnis von CKD273 gefunden (3). Somit unterstützt dieser patientenorientierte Ansatz nicht das Potential der testbedingten Angstzustände. Tatsächlich würde ein positiver Test zu einem sorgfältigen therapeutischen Ansatz führen, um die Nieren maximal zu schützen und nierenschädigende Eingriffe zu vermeiden, was angesichts meiner Kontakte mit Nierenpatienten eine ihrer Prioritäten ist und eher eine beruhigende als eine beängstigende Wirkung hätte, umso mehr angesichts der jetzt verfügbaren ausgezeichneten sekundärpräventiven Behandlungsmöglichkeiten.

In letzterem Zusammenhang stellt der Bericht fest, dass therapeutische Alternativen zur Verfügung stehen müssen, die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und erhöhtem Risiko, eine diabetische Nephropathie zu entwickeln, angeboten werden könnten. Der Einsatz dieser therapeutischen Alternativen müsste mit der Erwartung verbunden sein, dass die Entwicklung der diabetischen Nephropathie in der betroffenen Patientengruppe in jedem Fall verlangsamt wird und die Nierenfunktion über einen längeren Zeitraum erhalten bleibt. Genau diese Option steht nun im Bereich der diabetischen Nierenerkrankung zur Verfügung, da SGLT-2-Hemmer das Fortschreiten des Nierenversagens längerfristig verhindern.

Daher komme ich auf der Grundlage einer objektiven Analyse der Studiendaten zu dem Schluss, dass CKD273 eine wesentlich präzisere Früherkennung von Nierenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ermöglicht. In Anbetracht des therapeutischen Potenzials von SGLT-2-Inhibitoren stellt dies einen potenziellen Nutzen für die Patienten dar.

Ich hoffe, dass meine Meinung bei der abschließenden Beurteilung berücksichtigt wird und hilfreich sein kann.

Prof.em. Dr. Raymond Vanholder,

Nephrology Section,

University Hospital Ghent, Belgium.

President European Kidney Health Alliance

Chairman European Chronic Disease Alliance

## References:

1. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJL, Beige J 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):301
2. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes–2020 11. Microvascular Complications and Foot Care: *Diabetes Care* 2020; 43: S135
3. Joensen LE, Madsen KP, Frimodt-Moller M, Tofte N, Willaing I, Lindhardt M, Rossing P: 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: 107467



**Alliance for the Promotion of Preventive Medicine**

**APPREMED**

Leopoldstraat 59,  
BE-2800 Mechelen, Belgium

☎ +32-15-411747; ✉ +32-15-414542; 📠 +32-47-632-4928

email: [jan.staessen@appremed.com](mailto:jan.staessen@appremed.com); URL: [www.appremed.org](http://www.appremed.org)

---

Prof Josef Hecken,  
Vorsitzender,  
Gemeinsamer Bundesausschuss,  
Berlin, Germany

2020-11-11

Dear Prof Hecken,

Ich habe mehr als 40 Jahre Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit chronischen altersbedingten Erkrankungen und in der klinischen und epidemiologischen Forschung. Da Sie mich wahrscheinlich nicht kennen, füge ich diesem Schreiben einen kurzen Lebenslauf bei.

Ich möchte meine Bedenken bezüglich dreier Aspekte der Bewertung des Urinproteommarkers CKD273 durch den G-BA zum Ausdruck bringen.

**“...Unter dieser Voraussetzung stellt sich die Testgüte wie folgt dar: Sensitivität: 20,1 % (35/174); Spezifität: 95,2 % (1420/1492); Positiver Vorhersagewert 32,7 % (35/107); Negativer Vorhersagewert: 91 % (1420/1559)...”.**

Für diese Berechnungen hätte die Inzidenz der Mikroalbuminurie verwendet werden müssen, denn sie war der wichtigste Endpunkt der PRIORITY-Studie [1,2]. Die richtigen Schätzungen sind daher: Sensitivität, 30,5% (61/200); Spezifität 90,1% (1420/1575); positiver Vorhersagewert, 28,2% (61/216); und negativer Vorhersagewert, 90,2% (1420/1575). Bei der G-BA-Auswertung wurde ignoriert, dass CKD273 KEIN diagnostischer Test ist, sondern zum Screening verwendet wird. Diagnostische Tests erfordern eine hohe Spezifität und einen positiven Vorhersagewert, Screening-Tests dagegen eine hohe Sensitivität und negativen prädiktiven Wert. CKD273 erfüllt die Anforderungen an einen leistungsfähigen Screeningtest vollständig. Basierend auf Daten aus der ROADMAP-Studie [3] und der UKPDS-Studie [4] beträgt die Inzidenz der Mikroalbuminurie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes 2% pro Jahr. Angesichts dieser vorherigen Wahrscheinlichkeit war ein positiver CKD273-Test in PRIORITY [2] mit einer 5-fach höheren Wahrscheinlichkeit des Fortschreitens zur Mikroalbuminurie nach dem Test verbunden [5]. Dies ist eine klinisch relevante Größe [5,6].

**“...Für diese Patientengruppe kann von einer psychischen Belastung ausgegangen werden, da den Personen vermittelt wird, sie hätten ein hohes Risiko eine diabetische Nephropathie zu entwickeln. Aufgrund dieser Ergebnisse ist ersichtlich, dass der Test nicht geeignet ist, aus einer Gruppe von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Normalalbuminurie hinreichend trennscharf solche Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die im Verlauf der nächsten Jahre eine Mikroalbuminurie entwickeln werden...”.**

Aus der Sicht des Patienten trifft die obige Aussage nicht zu. Es stimmt, dass es ein zweischneidiges "Gut" sein könnte, Patienten Zugang zu gesundheitsbezogenen Tests zu gewähren, da Testergebnisse sowohl Angst auslösen als auch das Wohlbefinden steigern können [7-10]. Die Literatur zeigt jedoch, dass der Zugang zu persönlichen gesundheitsbezogenen Informationen im Allgemeinen nicht das Angstniveau der Patientinnen erhöhen, selbst bei Frauen mit Brustkrebs, die Zugang zu Laborergebnissen und bildgebenden Studien haben [8]. Aus der Literatur geht hervor, dass das Verständnis der Patienten für die Ergebnisse dringend verbessert werden muss [8]. Diese Idee ist im Bereich der Hypertonie bereits weit verbreitet. Blutdrucküberwachung und Telemonitoring des Blutdrucks sind mächtige Instrumente zur Aufklärung und Befähigung der Patienten [11,12]. Aufklärung der Patienten darüber, was ein positives oder negatives CKD273-Testergebnis bedeutet [11,12], sollte als Mittel zur Stärkung des Bewusstseins der Patienten über die Bedeutung von Lebensstil Veränderungen und die Compliance mit der Behandlung angesehen werden.

**“...Einschränkend ist festzuhalten, dass der Endpunkt Mikroalbuminurie kein patientenrelevanter Endpunkt im Kontext der diabetischen Nephropathie ist. Denn eine Mikroalbuminurie kann sich auch wieder zu einer Normalalbuminurie zurückentwickeln und Patientinnen und Patienten können auch eine diabetische Nephropathie entwickeln, ohne das Stadium einer Mikroalbuminurie zu durchlaufen...”.**

Diese Aussage ist falsch, denn die Mikroalbuminurie ist ein Vorläufer von kardiovaskulären und renalen Komplikationen in der Allgemeinbevölkerung, noch mehr bei Typ-2-Diabetikern [13-15]. In der ROADMAP-Studie [3] war die Prävention der Mikroalbuminurie der primäre Endpunkt. In der PRIORITY-Studie [2] wurde der Patient jährlich auf die Persistenz der Mikroalbuminurie untersucht, was die Persistenz der Erkrankung bestätigte. Darüber hinaus wird in allen Leitlinien zur Behandlung von Diabetes (z.B. [https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement\\_1/S135](https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S135)), die Mikroalbuminurie als unbestrittener klinisch relevanter Marker hervorgehoben, der ein Eingreifen erfordert.

**“...Eine weitere Voraussetzung für den sinnvollen Einsatz der Diagnostika wäre, dass man der identifizierten Patientengruppe eine spezifische und wirksame Therapie anbieten könnte...”.**

Diese Aussage ist richtig [6]. Ein Test sollte nur dann eingesetzt werden, wenn er geeignet ist, die Behandlung von Patienten zu verändern. Allerdings umfasst die Behandlung von Patienten nicht nur die medikamentöse Therapie, sondern auch Änderungen der Lebensweise und eine sorgfältigere klinische Aufarbeitung und Nachbereitung. Bei den Hochrisikopatienten, die in der doppelblinden PRIORITY-Studie randomisiert wurden [1,2], konnte Spironolacton das Fortschreiten der Mikroalbuminurie nicht stoppen. Die zugrundeliegenden Gründe könnten die niedrige Tagesdosis und kurze Halbwertszeit von Spironolacton sein, die unzureichende nukleare Translokation der MRA-gebundenen Mineralokortikoid Rezeptoren, und möglicherweise die kurze Nachbeobachtungszeit (Median 2,5 Jahre). Der G-BA sollte berücksichtigen, dass derzeit SGLT2 Inhibitoren Fortschritte machen bei der Registrierung breiterer Indikationen und das Fortschreiten der diabetischen Nephropathie bei Hochrisikopatienten verhindern. Dies wurde in randomisierten plazebokontrollierten Studien [16] mit einem medianen Follow-up zwischen 1,5 und 4,2 Jahren gezeigt, einem Zeitintervall, das das 2,5-Jahres-Follow-up median in PRIORITY [2] einschließt.

Ich hoffe, dass meine Anmerkungen dazu beitragen werden, die Einschätzung des G-BA zum Nutzen des Screenings durch proteomische Urinuntersuchungen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu verfeinern. Ich stehe zur Verfügung, falls ich helfen kann.

Mit freundlichen Grüßen,

Jan A. Staessen, MD, PhD



## **References**

1. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Beige J, Beulens JWJ, Birkenfeld AL, Currie G, Delles C, Dimos I, Francová L, Frimodt-Møller M, Griman P, Göke R, Havrdova T, Kooy A, Mischak H, Navis G, Nijpels G, Noutsou M, Ortiz A, Parvanova A, Persson F, Ruggenenti PL, Rutters F, Rychlík I, Spasovski G, Speeckaert M, Trillini M, von der Leyen H, Rossing P (2018). 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* 35: 1375-1382.
2. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJL, Beige J, Beulens JWJ, Birkenfeld AL, Currie G, Delles C, Dimos I, Francová L, Frimodt-Møller M, Griman P, Göke R, Havrdova T, Heerspink HJL, Kooy A, Laverman GD, Mischak H, Navis G, Nijpels G, Noutsou M, Ortiz A, Parvanova A, Persson B, Petrie JR, Ruggenenti PL, Rutters F, Rychlík I, Siwy J, Spasovski G, Speeckaert M, Trillini M, Zürlbig P, von der Leyen H, Rossing P, for the PRIORITY investigators (2020). 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* 8: 301-312.
3. Haller H, Ito S, Izzo JL, Jr., Januszewics A, katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G, for the ROADMAP Investigators (2011). Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 364: 907-917.
4. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, on behalf of the UKPDS Group (2003). Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Intern* 63: 225-232.
5. Fagan TJ (1975). Nomogram for Bayes's theorem. *N Engl J Med* 293:257.
6. Gilbert R, Logan S, Moyer VA, Elliott EJ (2001). Assessing diagnostic and screening tests: Part 1. Concepts. *West J Med* 174: 405-409.
7. Wiljer D, Leonard KJ, Urowitz S, Apatu E, Quartey NK, Patton P (2010). The anxious wait: assessing the impact of patient accessible EHRs for breast cancer patients. *BMC Med Inform Decis Mak* 10: 46.
8. Mák G, Smith Fowler H, Leaver C, Hagens S, Zelmer J (2015). The effects of web-based patient access to laboratory results in British Columbia: a patient survey on comprehension and anxiety. *J Med Internet Res* 17: e191.

9. Robinson JO, Wynn J, Biesecker B, Biesecker LG, Bernhardt B, Brothers KB, Chung WK, Christensen KD, Green RC, McGuire AL, Hart MR, Griesemer I, Patrick DL, Rini C, Veenstra D, Cronin AM, Gray SW (2019). Psychological outcomes related to exome and genome sequencing result disclosure: a meta-analysis of seven Clinical Sequencing Exploratory Research (CSER) Consortium studies. *Genet Med* 21: 2781-2790.
10. Hirst JA, Farmer AJ, Williams V (2020). How point-of-care HbA<sub>1c</sub> testing changes the behaviour of people with diabetes and clinicians: a qualitative study. *Diabet Med* 37: 1008-1015.
11. Evangelista LS, Lee JA, Moore AA, Motie M, Ghasemzadeh H, Sarrafzadeh M, Mangione CM (2015). Examining the effects of remote monitoring systems on activation, self-care, and quality of life in older patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 30: 51-57.
12. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, Jones MI, Jowett S, Little P, Penaloza C, Schwartz C, Shackelford H, Shovelton C, Varghese J, Williams B, Hobbs FDR (2014). Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: The TASMINSR randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 312: 799-808.
13. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, Safford MM, Zhang X, Muntner P, Warnock D (2011). Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *J Am Med Assoc* 305: 1545-1552.
14. Özyilmaz A, de Jong PE, Bakker SJL, Visser ST, Thio C, Gansevoort RT, for the PREVEND Study Group (2017). Screening for elevated albuminuria and subsequently hypertension identifies subjects in which treatment may be warranted to prevent renal function decline. *Nephrol Dial Transplant* 32: ii200-ii208.
15. Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B, Ripley DP, Dobson LE, Garg P, Musa TA, Witte KK, Kearney MT, Barth JH, Ajjan R, Greenwood JP (2017). Diabetes mellitus, microalbuminuria, and subclinical cardiac disease: identification and monitoring of individuals at risk of heart failure. *J Am Heart Assoc* 6: e005539.
16. Yan C, Thijs L, Cao Y, Trenson S, Zhang ZY, Janssens S, Staessen JA, Feng YM (2020). Opportunities of antidiabetic drug in cardiovascular medicine: a meta-analysis and perspectives for trial design. *Hypertension* 76: 420-431.

## Jan A. Staessen



Jan Albert Hendrik STAESSEN

Leuven, 23 June 1949

Research Unit Hypertension and Cardiovascular Epidemiology

KU Leuven Department of Cardiovascular Sciences

University of Leuven, Leuven, Belgium

Phone +32 16 34 7104

Cell: +32 47 632 4928

Fax: +32 15 41 45 42

Jan A. Staessen is Emeritus Professor of Medicine at the University of Leuven and former Head of Clinic at the University Hospitals Leuven. In addition, Dr Staessen is Emeritus Professor of Genetic Epidemiology at the Department of Epidemiology, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands.

Dr Staessen was the principal investigator of influential clinical trials, published in top-ranking journals, such as the Systolic Hypertension in Europe Trial (Syst-Eur – Lancet 1997), the Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Trial (APTH – JAMA 1997) and the Treatment of Hypertension Based on Home or Office blood Pressure Trial (THOP – JAMA 2004). He chaired the Data Safety and Monitoring Board of major clinical trials, including the Systolic Hypertension in China Trial (Syst-China), the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET – NEJM 2008), and the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention Study (ROADMAP – NEJM 2011). He was the scientific coordinator of the Ouabain and Adducin for Specific Intervention on Sodium in HyperTension Trial (OASIS-HT), which tested a pharmacogenomic approach to the treatment of hypertension. He organised the Newer vs. Older Antihypertensive Agents in African Hypertensive patients (NOAAH) trial, which was running at six clinical sites in sub-Saharan Africa and was successfully completed and published in 2013.

Dr Staessen is a member of several professional societies, including the International Society of Hypertension, the European Society of Hypertension, the European Society of Cardiology, the American Society of Hypertension, and the American Heart Association. He is the past chairperson of the European Hypertension Society Working Group on Blood Pressure Monitoring and is an International Fellow of the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. In 2007, Dr Staessen received the title of *Doctor Honoris Causa* from the Jagiellonian University, Kraków, Poland, one of the oldest and most prestigious universities in Europe. He is Honorary Professor at the Universidad de

la República, Montevideo, Uruguay and at Hospital Italiano, affiliated with the University of Buenos Aires, Argentina. He is visiting professor at Lu He Hospital affiliated with the Capital Medical University, Beijing, China, and and at the Shanghai Institute of Hypertension affiliated with Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. He is honorary member of the Czech, Polish and Spanish Societies of Hypertension, China. He received numerous national and international awards, including the Schwarz-Pharma Research Grant on Hypertension and other Cardiovascular Diseases in Post-Menopausal Women (1995), the Bayer Award (1999) in recognition of the achievements of the Systolic Hypertension in Europe Trial, the AstraZeneca Prize awarded by the International Society of Hypertension (2004), the Willem Birkenhäger Award from the Dutch Society of Hypertension (2006), the International Cooperation Prize 2008, awarded by the Great Wall International Cardiology Congress and the European Society of Hypertension, and the Tigerstedt Award from the Finnish Society of Hypertension (2015). He is honorary member of the Czech, Polish and Spanish Societies of Hypertension.

Dr Staessen's current research interests focus on the population science, clinical genetics, the clinical application of "omics" biomarkers, environmental medicine, and the treatment of cardiovascular disease, in particular resistant hypertension. In 1985, he initiated the still ongoing FLEMish Study on ENvironment Genes and Health Outcomes (FLEMENGHO), which served as a template for other population studies across Europe (EPOGH and SKIPOGH), in China (JingNing Population Study), and more recently in Montevideo, Uruguay (GEFA-HT-UY) and Lugbe (Abuja), Nigeria (NIPREGH). In 1998, Dr Staessen started the European Network on Genes in Hypertension (EPOGH). He was on the Steering Committee of the European Network of Excellence INGENIOUS HYPERCARE and large-scale European research projects, such as HYPERGENES and EU-MASCARA. He is currently one of the lead participants in another still ongoing FP7 project, HOMAGE.

Dr Staessen set up several international research consortia. IDACO (International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcome) and IDHOCO (International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome) focus on the clinical applicability of ambulatory blood pressure monitoring or the self-measured blood pressure at home in risk stratification, using data from prospective population studies. IDCARS (International Database of Central Arterial properties for Risk Stratification) is addressing the use of peripheral versus central blood pressure in predicting adverse cardiovascular outcomes. In 2011, Dr Staessen received a European Research Council Advanced Researcher grant for population-based research on left ventricular diastolic dysfunction (EPLORE). In 2012, Dr Staessen started the European Network Coordinating research on REnal denervation (ENCOREd). He coordinated the PREMAturity as predictor of children's Cardiovascular-renal Health (PREMATCH) study, which is a case-control study comparing the health of 11-year old children born either with extremely low birth weight or at term.

On 23 December 2019, Dr Staessen founded the non-for-profit Research Institute Alliance for the Promotion of Preventive Medicine (registration number ar rge Crossroads Bank of Belgian Enterprises, 739849385; acronym, APPREMED; url, [www.appremed.org](http://www.appremed.org)). The mission of APPREMED is the development of new strategies to prevent chronic age-related disorders in people, who do not yet have any symptoms, but who based on their clinical characteristics and biomarkers have a high risk of developing target organ damage and thus becoming a "patient". The focus of APPREMED is therefore on primary prevention. The proceeds of APPREMED will not be commercially exploited, but will be transferred to patients and to scientific organisations, which are authorised to draft guidelines for the diagnosis, prevention, and the treatment of chronic age-related diseases.

Dr Staessen published over 1200 papers in peer-reviewed journals, over 210 as first author and over 490 as second last or last author. Currently, his citation index (excluding own citations) is 36,241 (average number of citations per publication, 41.39) and his H-index is 128 (Scopus - 20200806). Dr Staessen serves on the editorial board of several top-ranking medical journals. He is an Associate Editor of Hypertension, Hypertension Research, and Guest Editor of Circulation. He serves on the Editorial Board of the American Journal of Hypertension, the Journal of Clinical Hypertension, the official Journal of the American Society of Hypertension, the Circulation Journal, the official journal of the Japanese College of Cardiology, and Arterial Hypertension, the official journal of the Polish Society of Hypertension. He is advisor to The Lancet.

**Von:** [Beige, Joachim](#)  
**An:** [Thomas.Steffen@bmg-bund.de](mailto:Thomas.Steffen@bmg-bund.de); [Proteomanalyse](#)  
**Betreff:** Stellungnahme zum Beurteilungsverfahren Proteomanalyse zur Prädiktion der diabetischen Nephropathie  
**Datum:** Donnerstag, 29. Oktober 2020 22:29:51

---

**ACHTUNG: Hierbei handelt es sich um eine externe E-Mail. Seien Sie achtsam beim Öffnen von Links und Anhängen.  
Sollten Sie sich unsicher sein, kontaktieren Sie uns gern unter [it@g-ba.de](mailto:it@g-ba.de).**

Sehr geehrter Herr Dr. Steffen, sehr geehrte Damen und Herren,

mein Name ist Joachim Beige, ich bin Nephrologe, Chefarzt und Leitender Arzt an der Abteilung Nephrologie und im KfH Nierenzentrum des Klinikum St. Georg, Leipzig. Ich gehöre zur Autorengruppe der Veröffentlichung über die Proteomanalyse zur Vorhersage der diab. Nephropathie innerhalb des EU/FP7-geförderten PRIORITY Konsortium. Aus dieser klinischen und wissenschaftlichen Sichtweise möchte ich zum laufenden Beurteilungsverfahren der Proteomanalyse bei diab. Nephropathie des G-BA Stellung nehmen. Ich habe keine wirtschaftlichen Interessenskonflikte bzgl. des Testherstellers Mosaiques Diagnostics.

Die bisherige Bewertung durch den G-BA (rapid report und "Tragende Gründe") stützt sich auf ein Gutachten des IQWiG welches in den zentralen Punkten fehlerhaft ist. Dazu liegt ein Schreiben von Prof. Rossing (principal investigator PRIORITY und einer der angesehensten europ. Diabetologen) an den G-BA und an den Gesundheitsminister vor. Ich stelle im Folgenden zentrale Kritikpunkte aus meiner Sicht vor, die an das Schreiben von Prof. Rossing anschliessen.

### **Die faktischen Ergebnisse der PRIORITY Studie**

1775 Patienten wurden mit Proteomics - CKD273 untersucht und über durchschnittlich 2,5 Jahre nachbeobachtet. 1559 (88%) wiesen ein Urin-proteomisches Niedrigrisiko Profil und 216 (12%) ein Hochrisiko-Profil auf. Diese proteomische Einschätzung fusst auf dem Muropeptid-Klassifikator CKD 273, der seit 2011 in zahlreichen publizierten Studien entwickelt wurde. Von den Hochrisiko-Patienten wurden 102 mit Spironolacton und 107 mit Placebo behandelt. Fortschreiten zur Mikroalbuminurie wurde bei 61 (28%) von 216 Teilnehmern mit proteomischem hohem Risiko und 139 (9%) von 1559 Teilnehmern mit niedrigem Risiko beobachtet (Hazard Ratio [HR] 3,92, bzw. 2,48;  $p < 0,0001$ ) nach Bereinigung um die Ausgangsvariablen Alter, Geschlecht, HbA1c, systolischer Blutdruck, Retinopathie, Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis [UACR] und glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]). Die Entwicklung einer vollen Niereninsuffizienz (mindestens CKD Stadium 3, eGFR  $< 60$  ml/min pro  $1,73$  m<sup>2</sup>) bei den an baseline prinzipiell Nierengesunden (eGFR  $> 60$  ml/min pro  $1,73$  m<sup>2</sup>) wurde bei 48 (26%) von 184 Teilnehmern mit hohem Risiko und 119 (8%) von 1423 Teilnehmern mit niedrigem Risiko beobachtet (HR 3,50; nach Anpassung für die Basisvariablen). Ein 30%iger Rückgang der eGFR gegenüber dem Ausgangswert (Post-hoc-Endpunkt) wurde bei 42 (19%) von 216 Teilnehmern mit hohem Risiko und 62 (4%) von 1559 Teilnehmern mit niedrigem Risiko beobachtet (HR 5,15,  $p < 0,0001$ , nach Bereinigung

um die Ausgangswerte eGFR und UACR). Diese Daten bedeuten, dass die Progression zur Niereninsuffizienz mittels Proteom-Risiko-score CKD 273 hochpräzise und viel genauer als mit Albuminurie vorhergesagt werden konnte.

Bezüglich des **sekundären (!)** Studienziels, Reduktion der Progression in Richtung diabetische Nephropathie mittels Spironolacton, konnte kein signifikanter Effekt von Spironolacton auf die Endpunkte Albuminurie und eGFR beobachtet werden.

### **Interpretation im Sinne Evidenz-basierter Medizin (EbM)**

Bei Anwendung internationaler Standardkriterien der evidenzbasierten Medizin ergibt sich folgendes:

Die Urin-Proteomanalyse mittels CKD273 stellt eine Verbesserung in der Früherkennung und Prognosevorhersage der Entwicklung der diabetischen Nephropathie dar, im Vergleich zu den gegenwärtig eingesetzten Methoden bzw. Biomarkern. Die Verbesserung wird besonders auffällig, wenn Endpunkte für eine fortgeschrittene Nierenerkrankung betrachtet werden: das Risiko für CKD Stadium 4 ist um 16.7-fach höher für die Patienten, die positiv mit CKD273 getestet wurden. Die Anwendung des Tests würde in Konsequenz eine wesentlich präzisere und frühere Erkennung der diabetischen Nephropathie ermöglichen, und daraufhin eine gezielte Therapie, z.B. mit SGLT-2 Inhibitoren. Eine Therapie mit Spironolacton scheint jedoch nicht zielführend zu sein oder konnte innerhalb der vorliegenden kleinen Studienpopulation nicht gezeigt werden. Immerhin war eine sehr viel grössere, soeben publizierte Studie mit Finirenone, einem anderen Aldosteronantagonisten, erfolgreich (New England Journal Medicine, October 23, 2020). Ausserdem ist keine Aussage über andere Proteom-gestützte Therapien möglich, die erst nach Design der Studie 2014 verfügbar wurden

### **Sichtweise des G-BA**

Der G-BA kommt zu einer vollkommen unterschiedlichen Bewertung derselben Daten. Er definiert den Test an willkürlich definierten Maßstäben bezüglich Trennschärfe, Sensitivität und Spezifität, die erst jetzt mit den "Tragenden Gründen" als Kernargument der Ablehnung dient. Dies, obwohl die PRIORITY-Studie bewusst CKD273 an den heute in EbM üblichen harten Endpunkten (Auftreten von struktureller (GFR-relevanter) Nierenerkrankung erfolgreich getestet hatte und eine signifikante Verbesserung gegenüber dem bisher eingesetzten Standard, der Albuminurie, zeigt. Die CKD273 Ergebnisse wurden sogar um Albuminurie adjustiert, um eine Verfälschung auszuschließen. Reviewer, Editoren und der Autor des Lancet (!) – Editorials hatten offenbar keinerlei Problem mit diesem international standardisierten Vorgehen der an der Studie beteiligten Wissenschaftler und Ärzte. Die einzige Interpretation des G-BA Vorgehen ist wohl, dass das Anlegen von willkürlichen Maßstäben eine Anerkennung des Tests verhindern soll. Überraschend ist auch, dass diese Sichtweise des G-BA mit den publizierten „Tragenden Gründen“ völlig neu erscheint, nachdem bisher in dem seit langem laufenden Verfahren immer mit „fehlenden Studien auf den Endpunkt“ argumentiert wurde, die jetzt mit PRIORITY ja vorliegen. Als in der klinischen Versorgung engagierter Arzt und an Innovation interessierter Wissenschaftler kann man ein solch

erratisches Vorgehen nur ablehnen. Besonders enttäuschend ist, dass diese Ablehnung nach der positiven Publikation der Ergebnisse in einem der wichtigsten medizinischen Journale stattfindet. Somit scheinen Wissenschaftlichkeit, Fördergelder, jahrelange Mühe, europäische Zusammenarbeit einer grossen Wissenschaftler/innen-Gruppe völlig nutzlos, wenn im Nachhinein eine gegensätzliche Beurteilung durch ein deutsches Gremium mit eingeschränkter Expertise stattfindet.

Tatsächlich wird in der klinischen Forschung und in der Beurteilung von Neuerungen eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zum Standard als Erfolgsparameter angesetzt. Im Rahmen der PRIORITY Studie konnte mit höchster Signifikanz eine Verbesserung gegenüber den derzeitigen Standards (Albuminurie und eGFR) in der Früherkennung bzw. Prognose der Entwicklung der DN gezeigt werden.

### **Abschliessend Vergleich zur Situation bei Zystennierenkrankheit (ADPKD)**

Im Rahmen des Managements von ADPKD wird eine genetische Untersuchung mit einem Betrag von bis zu 2737 € vergütet (s. EBM Gebührensätze). Dies soll zur Risikostratifizierung dienen und wird zum Teil zur Entscheidung über eine Therapie mit dem verfügbaren antiprogredienten Medikament Tolvaptan herangezogen, obwohl es keinerlei Studiendaten gibt, die einen Vorteil der genetischen Untersuchung zur Therapie-Stratifizierung mit oder ohne Tolvaptan in diesem Zusammenhang zeigen. Es ist in Anbetracht der Datenlage bei ADPKD, als einer ebenfalls langsam progredienten Nierenerkrankung, offensichtlich, dass bei wesentlich schwächerer Datenlage als dies bei CKD 273 der Fall ist, die Kosten für wesentlich teurere Untersuchungen übernommen werden. Im speziellen Fall, ohne dass dafür ein Nutzen in einer Studie gezeigt wurde.

Ich hoffe, dass ich mit meinen Argumenten zu einer wissenschaftlichen und faktenbasierten Beurteilung beitragen kann. Gerne stehe ich auch zur Kontaktaufnahme bereit.

*Prof. Dr. Joachim Beige*

Abteilung Nephrologie und KfH Nierenzentrum

Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig

Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg

ph +49.341.909-2613

**Die E-Mail-Kommunikation im KfH wird sukzessive vereinheitlicht und erfolgt nun für diesen Absender mit der Domäne @kfh.de. Die bisher bekannten E-Mail-Adressen sind weiterhin gültig.**

Vorsitzender des Präsidiums: Herbert Pfennig

Vorstand: Prof. Dr. med. Dieter Bach (Vorsitzender), Thorsten Ahrend, Prof. Dr. med.

Michael Masannek

Sitz: Neu-Isenburg | Registergericht: Amtsgericht Offenbach am Main VR 1773

Ausführliche Informationen zum Datenschutz finden Sie unter:

<https://www.kfh.de/datenschutz/>

Diese E-Mail ist vertraulich. Wenn Sie nicht der rechtmäßige Empfänger sind, dürfen Sie



den Inhalt weder kopieren, verbreiten oder benutzen. Sollten Sie diese E-Mail versehentlich erhalten, senden Sie sie bitte an uns zurück und löschen sie anschließend. / This e-mail may contain confidential and/or privileged information. If you are not the intended recipient (or have received this e-mail in error) please notify the sender immediately and destroy this e-mail. Any unauthorized copying, disclosure or distribution of the material in this e-mail is strictly forbidden.



Klinikum Bayreuth · Klinik Hohe Warte  
**KLINIKUM BAYREUTH GMBH**

KLINIKUM BAYREUTH GMBH, Postfach 10 07 61, 95407 Bayreuth

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Gutenbergstraße 13

10587 BONN

**Ihr Ansprechpartner:**

Fr. Jungwirth

**Medizinische Klinik V**

Nephrologie, Angiologie, Rheumatologie

Chefarzt: Prof. Dr.med. Harald Rupprecht

Tel.: 0921/400-6102

Fax: 0921/400-6109

E-Mail: [nephrologie@klinikum-bayreuth.de](mailto:nephrologie@klinikum-bayreuth.de)

Bayreuth, den 05.11.2020

## **Stellungnahme zur Anwendung des Urin-Proteom-Klassifiers CKD273 zur Früherkennung einer diabetischen Nephropathie.**

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich darf Ihnen hiermit ein Stellungnahme zur Bewertung des Urin-Proteom-Klassifiers CKD273 durch den G-BA zukommen lassen, da ich der Meinung bin, dass die Bewertung nicht auf ausreichend wissenschaftlichen Kriterien beruht.

Das Insitute of Health Metrics and Evaluation (University of Washington) analysiert weltweit Todesursachen in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Lokalisation und untersucht hierbei auch bei welchen Erkrankungen eine Abnahme, bei welchen eine Zunahme zu verzeichnen ist. Weltweit sind in der Altersgruppe der 50-59-jährigen die drei wesentlichen Erkrankungen mit einer Zunahme der Mortalitätsdaten der Diabetes mellitus, die chronische Niereninsuffizienz und das Pankreas-Carcinom. Bei der Gruppe der über 70-jährigen sind es der Morbus Alzheimer, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz sowie das Lungen-Cacinom und Stürze. Dies lässt erahnen von welcher enormer Bedeutung es insbesondere für die zukünftige Entwicklung sein wird, Nierenerkrankungen im Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus frühzeitig zu erkennen oder sogar das Risiko vor deren Entwicklung vorherzusagen. Nur so wird die ansteigende Tendenz der Mortalitätsdaten gebrochen werden können.

Momentan gilt der Nachweis einer Mikroalbuminurie als Früherkennungsmarker für das Auftreten einer diabetischen Nephropathie und geht tatsächlich mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Nierenfunktionsverlustes sowie der Mortalität einher. Die Mikroalbuminurie-Bestimmung hat jedoch zwei entscheidende Nachteile: Ihr Auftreten zeigt bereits strukturelle, nur zum Teil reversible Schäden an der Niere auf und – das ist der wesentliche Nachteil – etwa 40% der Diabetiker entwickeln eine Niereninsuffizienz, die nicht mit einer Mikroalbuminurie einhergeht und somit einer Früherkennung kaum zugänglich ist.

**Klinikum Bayreuth GmbH**  
Preuschwitzer Straße 101  
95445 Bayreuth  
Sitz und Registergericht:  
Bayreuth HRB 3902

Bankverbindungen:  
Sparkasse Bayreuth  
IBAN: DE08 7735 0110 0021 0210 92  
BIC: BYLA DEM1 SBT  
HypoVereinsbank Bayreuth  
IBAN: DE18 7732 0072 0000 8125 95  
BIC: HYVE DEMM 412

Finanzamt Bayreuth  
Steuernr. 9208/147/40081  
USt.IdNr.: DE 813850958

Institutskennzeichen 260 940 109

Geschäftsführer:  
Alexander Mohr  
Aufsichtsratsvorsitzender:  
Landrat Florian Wiedemann

**Betriebsstätte**  
**Klinikum Bayreuth**  
Preuschwitzer Str. 101  
95445 Bayreuth  
Telefon (0921) 400-00  
Telefax (0921) 400-2119

**Betriebsstätte**  
**Klinik Hohe Warte Bayreuth**  
Hohe Warte 8  
95445 Bayreuth  
Telefon (0921) 400-01  
Telefax (0921) 400-2118

Internet:  
[www.klinikum-bayreuth.de](http://www.klinikum-bayreuth.de)  
[www.hohe-warte-bayreuth.de](http://www.hohe-warte-bayreuth.de)

email:  
[poststelle@klinikum-bayreuth.de](mailto:poststelle@klinikum-bayreuth.de)

Die PRIOROTY-Studie konnte zeigen, dass eine einmalige Messung des Urin-Proteom-Klassifiers CKD273 bei noch normalalbuminurischen Diabetikern nicht nur das Auftreten einer Mikroalbuminurie, sondern viel wichtiger auch das Auftreten einer Niereninsuffizienz (GFR < 60ml/min sowie GFR < 30ml/min), einen 30%igen Rückgang der GFR gegenüber dem Ausgangswert sowie eine Verdoppelung des Serum-Creatinins vorhersagen konnte. Dies sind evidenzbasierte, sehr gut evaluierte harte renale Endpunkte.

Dies gibt uns endlich ein Werkzeug an die Hand, mit dem das Risiko des Auftretens einer diabetischen Nephropathie vor dem Auftreten einer Mikroalbuminurie festgestellt werden kann. Gleichzeitig erlaubt es auch eine Risikostratifizierung für den nicht unerheblichen Teil von Patienten mit Diabetes, die eine Niereninsuffizienz ohne das Auftreten einer Mikroalbuminurie entwickeln. Bisher konnte hier die Nierenerkrankung erst bei schon aufgetretenem Nierenfunktionsverlust festgestellt werden. Eine solch frühzeitige Risikostratifizierung würde es endlich erlauben Patienten-spezifische rechtzeitige Interventionen einzuleiten, um dem Trend der Zunahme der Mortalität an diabetischer Nierenerkrankung weltweit Einhalt zu gebieten. Nochmals zur Wertigkeit des Assays: das Risiko eine Niereninsuffizienz im Stadium 4 (eGFR < 30ml/min) zu entwickeln ist bei normalalbuminurischen Patienten mit normaler Nierenfunktion die positiv mit CKD273 getestet werden, 16,7-fach höher als bei solchen die negativ getestet werden.

Vor diesem Hintergrund ist mir als in der klinischen Versorgung dieser Patienten engagierten Arzt und an Innovation interessierendem Wissenschaftler die Beurteilung des Proteomtests durch den G-BA völlig unverständlich. Die Beurteilung beruht nicht auf dem derzeitigen Stand des Wissens und lässt die Anwendung international gültiger Standards vermissen. In PRIOROTY wurde doch gerade der Einsatz von CKD273 anhand in der evidenzbasierten Medizin etablierten harten Endpunkten (Auftreten von struktureller, GFR-relevanter Nierenschädigung) erfolgreich getestet und es konnte gegenüber dem bisherigen Standard der Früherkennung, der Mikroalbuminurie, eine signifikante Verbesserung gezeigt werden. Nämlich eine Früherkennung und Risikostratifizierung bereits vor dem Auftreten einer Mikroalbuminurie bei normalalbuminurischen Patienten. Dies würde in der Patientenversorgung entscheidende Vorteile mit sich bringen. Ich kann nur dafür plädieren der Innovation, gerade auf diesem auch gesundheitsökonomisch relevanten Gebiet der Dialyseversorgung und Versorgung Nierenkranker, keinen Riegel vorzuschieben.

Somit verbleibe ich mit den allerbesten Grüßen  
Ihr



Prof. Dr. med. Harald Rupprecht  
Chefarzt Medizinische Klinik V, Nephrologie, Angiologie, Rheumatologie  
Klinikum Bayreuth GmbH  
Internist – Nephrologe  
Rheumatologe  
Diabetologe nach DDG  
Hypertensiologe-DHL

Von: [ralph.wendt@gmx.net](mailto:ralph.wendt@gmx.net)  
An: [Proteomanalyse: thomas.steffen@bmg.bund.de](mailto:Proteomanalyse: thomas.steffen@bmg.bund.de)  
Betreff: G-BA Anhörung bzgl. CKD273  
Datum: Samstag, 31. Oktober 2020 12:08:21

---

**ACHTUNG: Hierbei handelt es sich um eine externe E-Mail. Seien Sie achtsam beim Öffnen von Links und Anhängen.  
Sollten Sie sich unsicher sein, kontaktieren Sie uns gern unter [it@g-ba.de](mailto:it@g-ba.de).**

Sehr geehrte Damen und Herren,

als Nephrologe und in der klinischen Versorgung von internistischen Patienten engagierter leitender Oberarzt eines grossen Krankenhauses der Maximalversorgung in einer deutschen Grosstadt habe ich mit Verwunderung die Konklusionen des Berichtes zur Einschätzung der Proteomanalyse (CKD273 Klassifikator) zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patienten mit Diabetes mellitus in dem Rapid Report des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gelesen. Für mich sind die Schlussfolgerungen insbesondere bei der Analyse der PRIORITY Studie nicht nachvollziehbar und sicherlich unbeabsichtigt fehlerbehaftet.

Chronische Nierenerkrankungen stellen einen höchst bedeutsamen kardiovaskulären Risikofaktor dar und sind insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien mit vielfach erhöhter Mortalität und kardiovaskulären Ereignisraten assoziiert. Die häufigste Ursache einer Niereninsuffizienz mit Progredienz zur Dialysepflichtigkeit ist in der westlichen Welt der Diabetes mellitus. Über 35% aller Dialysepatienten sind aufgrund der Progression einer diabetischen Nephropathie Nierenersatzverfahrenspflichtig geworden. Die Lebenserwartung dieser Patienten ist bedeutsam schlechter als bei vielen malignen Erkrankungen und hat sich in den letzten 20 Jahren nur unbedeutsam verbessert. Das Auftreten von Diabetes mellitus hat in den letzten Jahren massiv zugenommen und nimmt weiter zu. Allerdings entwickeln nur ca. 30-35% der Patienten mit Typ II Diabetes eine Nierenerkrankung und es gibt aktuell keine validen Möglichkeiten, diejenigen Patienten zu identifizieren, die eine Nierenerkrankung entwickeln werden. In diesem Zusammenhang muss auf den aktuellen Stand der medizinischen Versorgung hingewiesen werden, indem die diabetische Nierenerkrankung erst erkannt wird, wenn manifeste und histologisch fortgeschrittene Schäden aufgetreten sind (Mikroalbuminurie und/oder Erhöhung des Serumkreatinins/Abfall der eGFR). Sowohl die Albuminurie als auch die Kreatininerhöhung sind Ausdruck struktureller Folgeschädigungen, die mit dem zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozess wenig zu tun haben. Es gibt den dringlichsten Bedarf an Methoden oder Biomarkern, die es ermöglichen, mit höherer Genauigkeit und mit grösserer prädiktiver Schärfe, das Auftreten einer manifesten Nierenerkrankung und das Auftreten von progressiven Erkrankungen vorherzusagen, denn vor allem die frühe Therapie und ein frühzeitiges Eingreifen in den pathophysiologischen Prozess hat nachhaltige Erfolgchancen, die sowohl Lebensqualität als auch Lebenserwartung einschränkenden renalen Folgen der Volkskrankheit Diabetes zu verhindern, abzuschwächen oder aufzuhalten.

Der proteomische Marker CKD273 ist das aktuell einzige verfügbare, mit sehr guter Datenlage versehene Mittel, genau diesen Bedarf zu erfüllen. Dieser Marker ermöglicht eine frühe Risikoeinschätzung für das Auftreten einer diabetischen Nierenerkrankung und/oder progredienten renalen Erkrankung und dies in einem so frühen Stadium, in dem die klassischen aktuellen Marker der Nierenschädigung (Albuminurie und Serumkreatinin) noch nicht angestiegen sind. Das bedeutet, dass CKD273 in der Lage ist, potentielle Patienten mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer Nephropathie zu identifizieren, wenn unsere aktuellen Marker noch keine renale Schädigung anzeigen können. Da CKD273 insbesondere fibrotische und inflammatorische Prozesse anzeigt, ist auch pathophysiologisch nachvollziehbar, warum hier eine bessere Prädiktion der frühen Prozesse der Nierenschädigung im Gegensatz zu den klassischen Markern möglich ist. Genau diese Fähigkeit hat der Marker CKD273 in der hochrangig publizierten PRIORITY Studie unter Beweis gestellt. Sowohl das Risiko für das Auftreten einer Nierenerkrankung als auch Risiko für progressive Verläufe wurde beeindruckend demonstriert, wohlgenannt bei zur baseline nierengesunden Diabetikern. Somit ist es erstmals möglich, Risikopatienten zu phänotypisieren, die dann in besonderem Masse von einer mittlere existierenden das Auftreten der Nierenerkrankung und/oder dessen Progression hemmenden Therapie profitieren können. Hierbei ist die Therapie mit den neuen SGLT2 Inhibitoren gemeint, die in den Studien DECLARE, CREDENCE und DAPA-CKD beeindruckend zeigen konnten, dass bei

Diabetikern sowohl das Neuaufreten einer Nierenerkrankung als auch die Progression der Nierenerkrankung verhindert und/oder abgeschwächt werden kann. Aktuell gibt es kein geeignetes Mittel, diejenigen Patienten zu phänotypisieren, die von einer solchen Therapie besonders profitieren könnten. CKD273 stellt eine dringlich benötigte, höchst willkommene hochbedeutsame Verbesserung in der Prädiktion des Auftretens und der Prognose einer diabetischen Nephropathie dar. Die PRIORITY Studie hat dies eindrücklich unter Beweis gestellt. Der G-BA sollte diese klar und eindrücklich gezeigte Fähigkeit von CKD273 besser gegen das Ergebnis der fehlenden Wirksamkeit von Spironolacton in der Prävention der frühen diabetischen Nephropathie abgrenzen.

Ich bitte die Kollegen des G-BA um eine kritische Re-Evaluation Ihrer aktuellen Schlussfolgerungen und empfehle dringlich die Erstellung eines zweiten Gutachtens durch einen anerkannten Experten und Spezialisten auf dem hier relevanten Fachgebiet der Nephrologie/Endokrinologie/Inneren Medizin. Die Notwendigkeit der Früherkennung und Vorhersage dieser bedrohlichen renalen Komplikation der Volkskrankheit Diabetes ist sehr gross und CKD273 eindeutig und evidenz-basiert am besten geeignet, diesen Bedarf zu decken und beispielsweise zukünftig den individualisierten, risikoadaptierten Einsatz der neuen, die Innere Medizin, Nephrologie und kardiovaskuläre Medizin revolutionierenden Therapieoptionen der SGLT2 Inhibitoren und ggf. auch neuartigen Mineralokortikoidantagonisten (Finerenone, FIDELIO-DKD Studie) zu ermöglichen.

Ich danke Ihnen für die Kenntnisnahme dieser Kritik und die Bereitschaft zur Re-Evaluation Ihrer bisherigen Schlussfolgerungen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Ralph Wendt

Dr. med. Ralph Wendt  
Oberarzt Nephrologie  
Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie  
Tel: 0341-909-4056  
Fax: 0341-909-2668  
Email: [ralph.wendt@sanktgeorg.de](mailto:ralph.wendt@sanktgeorg.de)

Klinikum | **St.GEORG**

Klinikum St. Georg gGmbH  
Delitzscher Str. 141  
04129 Leipzig

Sitz der Geschäftsführung: Leipzig • Aufsichtsratsvorsitzender: Bürgermeister Torsten Bonew • Dr. Iris Minde (Sprecherin); Claudia Pfefferle • Registergericht Leipzig – HRB-Nr. 22506 • [www.sanktgeorg.de](http://www.sanktgeorg.de)

Der Inhalt dieser Mail ist vertraulich und ausschließlich für den bezeichneten Empfänger bzw. dessen autorisierten Vertreter bestimmt. Das gilt gleichermaßen für Anhänge der Mail. Sollten Sie nicht der vorgesehene Empfänger sein, so beachten Sie bitte, dass jede Form von Kenntnisnahme, Vervielfältigung, Weitergabe an Dritte oder Veröffentlichung unzulässig ist.

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin  
GERMANY

Per e-Mail:  
proteomanalyse@g-ba.de

31. Oktober 2020

**Betreff:       Stellungnahme zum Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie  
"Methoden vertragsärztliche Versorgung": Proteomanalyse im Urin zur  
Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2  
und arteriellem Hypertonus**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Mit Bezug auf die oben genannte Stellungnahme erlaube ich mir einige Gedanken mit Ihnen zu teilen. Ich bin mir bewusst, dass Sie die zugrunde liegenden Daten kennen und dass Sie in Vorbereitung der Anhörung am 5. November 2020 ausführliche Kommentare erhalten. Lassen Sie mich daher nur auf einige wenige Punkte Bezug nehmen, die für mich persönlich wichtig sind. Ich werde in meinem Schreiben keine exakten Zahlen nennen, da Ihnen diese aus der Originalliteratur (PRIORITY-Studie. Tofte et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020) und aus anderen Schreiben bekannt sind.

### **1. Prognostischer Wert des CKD273-Biomarkers**

Wie Sie wissen kann eine diabetische Nephropathie derzeit nicht mit hoher Sicherheit vorausgesagt werden. Klinische Faktoren und existierende prognostische Marker, insbesondere die Albuminurie, sind zwar eine Hilfe, sie sind aber nicht verlässlich. Der CKD273-Biomarker ist hier keine Ausnahme und kann ebensowenig eine 100-prozentige Sensitivität und Spezifität bieten. **Die PRIORITY-Studie hat aber klar und eindeutig gezeigt, dass der CKD273 Biomarker andere prognostische Faktoren signifikant überbietet.** Das ist in jedem Fall ein Fortschritt und ein wichtiger Schritt hin zu einer Präzisionsmedizin in der Behandlung von Patienten mit Diabetes.

...

## 2. Wert eines prognostischen Biomarkers in der klinischen Praxis

In der Präventivmedizin arbeiten wir zumeist mit Wahrscheinlichkeiten. Was für große Populationen vorausgesagt werden kann, muss im Einzelfall nicht unbedingt stimmen. Eine Risikoabschätzung für einzelne Patienten beinhaltet mithin immer eine Unschärfe. Solange wir keine absolut präzisen Werkzeuge zur Prognostizierung haben, werden wir immer den "worst case" in unserer Behandlung berücksichtigen. Wir behandeln deshalb z.B. Patienten mit Diabetes immer in dem Wissen, dass ihr kardiovaskuläres Risiko extrem hoch ist. Mir sind keine Beispiele in der Präventivmedizin bekannt, die zeigen, dass Patienten mit scheinbar niedrigerem Risiko (z.B. basierend auf Biomarkern oder Risikoabschätzungen wie QRISK oder SCORE) deshalb schlechter behandelt werden oder dass wir im Extremfall sogar ungesunde Lebensweisen (Rauchen, ungesunde Ernährung, wenig Bewegung usw.) in solchen Fällen gutheißen würden. **Ihre Sorge, dass ein "negativer" CKD273-Wert zu falscher Sicherheit führt, ist daher unbegründet.** Vielmehr helfen uns Biomarker und andere diagnostische Verfahren, diejenigen Patienten zu identifizieren, die besonders viel Aufmerksamkeit bedürfen.

## 3. Der CKD-273-Biomarker und die präventive Behandlung mit Spironolacton

In der PRIORITY-Studie wurde als sekundärer Parameter der Behandlungserfolg mit Spironolacton geprüft. Hier ergab sich ein eindeutig neutrales Ergebnis. **Ich stimme mit der Bewertung des G-BA überein, dass die Kombination des CKD273-Biomarkers mit Spironolacton in dieser Patientengruppe keine Vorteile zeigt**

## 4. Risikoprognostizierung ohne spezifische präventive Handlungsoption

Ich muss gestehen, dass ich die genauen Bewertungskriterien des B-GA nicht kenne. Ich wäre aber verwundert, wenn ein diagnostischer Test ausschließlich dann empfohlen werden kann, wenn eine spezifische präventive oder therapeutische Maßnahme aus diesem Test hervorgeht. Natürlich wäre eine solche Option ideal, aber oft können auch existierende Maßnahmen intensiviert werden. **Ein positiver Test kann ein Weckruf sowohl für Patienten als auch für behandelnde Ärzte sein, z.B. Gewicht-reduzierende Maßnahmen in Angriff zu nehmen, und HbA<sub>1c</sub> und Blutdruckziele aggressiv zu erreichen.** Ich habe die große und sicher berechnete Hoffnung, dass wir mit der Entwicklung neuer Medikamente in der Behandlung von Diabetes, Nieren- und assoziierten kardiovaskulären Erkrankungen sehr bald auch bessere präventive medikamentöse Mittel zur Verfügung haben werden.

## 5. Klinischer Einsatz des CKD273-Biomarkers

Kein diagnostischer Test darf "blind" und ohne spezifische Begründung angewendet werden. Für manche Tests kann ein Einsatzbereich sehr weit sein (z.B. Darmkrebsvorsorge), andere Tests benötigen einen spezifischen klinischen Kontext (z.B. Röntgenaufnahmen bei Verdacht auf Lungenentzündung) oder eine hohe Prätest-Wahrscheinlichkeit (z.B. D-Dimer bei positivem Wells Score) um ihren Einsatz zu rechtfertigen und interpretierbare Ergebnisse zu erhalten. **Dies ist beim CKD273 Biomarker nicht anders.** Ich erwarte keineswegs, dass dieser Test künftig bei jedem Patienten mit Typ-2 Diabetes angewendet werden sollte, kann mir aber Situationen vorstellen, wo ich in der klinischen Praxis bestimmten Patienten diesen Test anbieten werde.

...

Zusammenfassend wiederhole ich, dass der CKD273-Biomarker eine signifikante Verbesserung in der Voraussage der diabetischen Nephropathie darstellt; dass der Einsatz eines solchen Biomarkers nicht zu schlechteren Standards in der Versorgung derjenigen Patienten mit "negativem" CKD273-Wert führt; dass ein positiver CKD273-Befund auch ohne die Verfügbarkeit spezifischer präventiver und therapeutischer Maßnahmen zu besserer Versorgung von Patienten führen und durchaus motivierend wirken kann; und dass der genaue Einsatzrahmen dieses neuen Tests definiert werden muss.

Ich würde mich freuen, mit Ihnen über Kriterien für den Einsatz des CKD273-Biomarkers zu diskutieren, einen Einsatzrahmen für diesen vielversprechenden neuen Test zu definieren und die Auswirkungen auf Behandlungsstandards und Krankheitsverlauf zu evaluieren.

Mit freundlichen Grüßen,



Christian Delles

In Kopie:

Herrn Staatssekretär Dr. Thomas Steffen: [thomas.steffen@bmg.bund.de](mailto:thomas.steffen@bmg.bund.de)  
Herrn Prof. Dr. Dr. Harald Mischak: [mischak@mosaiques.de](mailto:mischak@mosaiques.de)



**einer Anhörung zum Beschlussentwurf des  
Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Richtlinie Methoden  
vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):  
Proteomanalyse zur Erkennung einer  
diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus  
Typ 2 und arteriellem Hypertonus**

Vom 12. November 2020

<b>Vorsitzende:</b>	Frau Dr. Lelgemann
<b>Beginn:</b>	11:00 Uhr
<b>Ende:</b>	11:18 Uhr
<b>Ort:</b>	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

## **Teilnehmer der Anhörung**

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG):

Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Videokonferenz)

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Einen schönen guten Morgen allen Teilnehmern dieser ersten mündlichen Anhörung! Insbesondere begrüße ich für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herrn Prof. Dr. Gallwitz zur mündlichen Anhörung zu unserem Beschlusssentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus. Einen schönen guten Morgen, Herr Prof. Gallwitz!

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Guten Morgen! Vielen Dank für die Einladung.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank, dass Sie heute an der mündlichen Anhörung teilnehmen. Ich kann an dieser Stelle auch sagen: Vielen Dank für die schriftliche Stellungnahme, die bei uns eingegangen ist und die wir selbstverständlich gelesen und gewürdigt haben.

Kurze Anmerkung noch: Wir zeichnen die Anhörung auf respektive erzeugen von ihr ein Wortprotokoll. Ich hoffe, dass Sie damit einverstanden sind.

Ansonsten kann ich noch sagen, dass wir jetzt ca. 15 Minuten vorgesehen haben, da Sie der einzige Teilnehmer der mündlichen Anhörung sind. Ich würde Ihnen auch sofort das Wort erteilen wollen. Vielleicht fokussieren Sie sich auf ganz wesentliche Aspekte, denn wir beschäftigen uns schon lange mit dem Thema und haben auch Ihre Stellungnahme gelesen.

Ohne vorgreifen zu wollen: Vielleicht können Sie auch kurz darauf eingehen, warum Sie unsere Tragenden Gründe - die Begründung also - nicht teilen. Das wäre hilfreich für die dann folgende Diskussion. Bitte, Herr Prof. Gallwitz.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Ganz herzlichen Dank. Ich denke, es ist wichtig, dass man für die Entwicklung der Urindiagnostik für die Proteomanalyse auch den ganzen Entwicklungsprozess sieht. Wenn ich jetzt die klinischen Schwerpunkte heraushebe, dann ist es so, dass Patienten mit einem Typ-2-Diabetes in einer arteriellen Hypertonie im Prinzip Patienten sind, die im Lauf dieser beiden chronischen Erkrankungen ja ein höheres Risiko haben, eine Funktionsverschlechterung zu bekommen, um letztendlich als harten und nicht schönen Endpunkt möglicherweise eine Nierenersatztherapie zu brauchen oder aber eben früher an renalen oder kardiovaskulären Endpunkten zu versterben.

Was bislang ja gut etabliert und auch von den Fachgesellschaften anerkannt ist, ist die Albuminausscheidung als ein Marker des Risikos für einen sich entwickelnden Nierenschaden. Ein Problem der Messung der Albuminurie ist, dass diese nicht immer spezifisch ist, man oft auch Tests wiederholen muss und von daher schon ein gewisser Bedarf besteht, außer der Albuminbestimmung gegebenenfalls noch andere Parameter zu haben, in denen man einfach und nichtinvasiv - mit einer Urinprobe eben - einen Messparameter oder einen Surrogatparameter für die Bestimmung einer Nierenfunktionsstörung haben könnte.

Hier gibt es jetzt in der Priority-Studie erste Hinweise dafür, dass man möglicherweise - und deswegen wurde die Studie auch hochrangig publiziert - mit dem Proteinmuster CKD 273 Möglichkeiten hat. Der Hauptgrund, aus dem wir die Tragenden Gründe, die der G-BA jetzt auch mit aufgeführt hat, kritisch sehen, ist, dass aus unserer Sicht noch einmal ganz klar getrennt werden muss, dass also in der Priority-Studie im Prinzip zwei unterschiedliche

Untersuchungen vorgenommen wurden, die man getrennt voneinander behandeln und betrachten muss. Das eine - und das ist eben die relevante Untersuchung in der Priority-Studie, die jetzt sozusagen für unsere Diskussion wichtig ist - ist der Stellenwert eben der Proteomanalyse von CKD 273, wo aus Sicht der DDG die Ergebnisse eindeutig sind und man eben sagen kann, dass die Proteomanalyse als früher Risikomarker sogar vor der positiven Albuminurie Vorteile bringen kann.

Die zweite Fragestellung - die uns jetzt hier nicht beschäftigen sollte - war die Intervention in der Priority-Studie, die bei der Hochrisikopatientenkohorte durchgeführt wurde, mit der Intervention mit dem Spironolacton. Das ist eine andere Fragestellung, weg von der Diagnostik hin zur Therapie. Hier hat sich ja ein neutrales Ergebnis gezeigt. Aber das kann zahlreiche Gründe haben, die jetzt hier für die Frage, ob die Proteomanalyse per se ein wichtiger diagnostischer Parameter sein kann, weniger eine Rolle spielen. Vielen Dank.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank, Herr Prof. Gallwitz. Vielen Dank auch für die Fokussierung auf den Prognoseteil sozusagen, damit wir jetzt den Therapieteil nicht diskutieren, wenngleich wir uns das am Ende natürlich gewünscht hätten. Jetzt übergebe ich gern das Wort an die Träger respektive die Patientenvertretung. Wer hat Fragen? - KBV, bitte.

**KBV:** Herr Prof. Gallwitz, herzlichen Dank für Ihre Stellungnahme oder die Stellungnahme der DDG, die wir, wie Frau Lelgemann ja auch sagte, genau gelesen und uns angesehen haben. Ich möchte trotzdem noch einmal auf unsere Tragenden Gründe eingehen, in denen wir ja die Ergebnisse der Priority-Studie dargestellt hatten. Insbesondere hatten wir ja auch dargestellt, was Sie in Ihrer Stellungnahme vortragen, dass in der Studie gezeigt werden konnte, dass die Proteomanalyse Patienten in zwei Gruppen einteilt, wobei in der einen Gruppe mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine Mikroalbuminurie aufgetreten ist als in der anderen Gruppe.

Unser Hauptargument für unser Bewertungsergebnis - also die Entscheidung, dass die Methode kein Potenzial aufweist und insofern nicht im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung erbracht werden darf - bezog sich dabei allerdings auf die Testgüte, die man in der Priority-Studie feststellen konnte. Es war nämlich so, dass trotz einer erhöhten Wahrscheinlichkeit in dieser Hochrisikogruppe zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie die Wahrscheinlichkeit für den einzelnen Patienten, eine Mikroalbuminurie zu entwickeln, doch sehr gering war. Der positive Vorhersagewert lag bei 33 Prozent, das heißt andersherum betrachtet, dass mehr als zwei Drittel der Patienten der Gruppe gar keine Mikroalbuminurie entwickelt hatten. Andersherum war die Sensitivität ja auch recht niedrig, lag also bei 20 Prozent. Das heißt, ein Großteil der Mikroalbuminurie-Patienten wurde durch den Test gar nicht entdeckt.

Deswegen haben wir gefragt: Was macht man denn mit dem Patienten, der konkret vor einem sitzt? Insofern würde uns an der Stelle auch die Einschätzung Ihrer Fachgesellschaft interessieren, wie Sie sich vorstellen, dass man einen solchen Test - mit dieser Testgüte - in der Versorgung der Patientinnen und Patienten einsetzt, welchen Patienten man konkret diesen Test anbietet, zu welchem Zeitpunkt, und wie man das Testergebnis gegenüber dem Patienten dann vor dem Hintergrund dieser Testgüte kommuniziert und welche Schlüsse man aus dem Test zieht.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Vielen Dank. - Sie haben natürlich recht mit den Sensitivitätsangaben und auch Ihren Argumenten. Auf der anderen Seite ist es ja so, dass, wenn eine Albuminurie da ist, schon eine gewisse Nierenschädigung vorhanden sein kann und man dann ja auch schon relativ zügig mit einer nephroprotektiven Therapie beginnt, zum

Beispiel mit einem ACE-Hemmer oder einem AT1-Rezeptorblocker, um die Progression der Nierenerkrankung möglichst aufzuhalten und stabil zu halten.

Ich denke, dass es hier schon noch einen gewissen Raum für eine frühere Diagnostik gibt, die vielleicht auch andere Störanfälligkeiten hat im Vergleich zur Albuminuriebestimmung, die ja auch positiv ausfallen kann - falsch-positiv - bei starker körperlicher Belastung, bei Infekten usw.

Ich denke, man sollte diese, natürlich auch teure und auch noch in anderen Untersuchungen sicher weiter zu validierende Methode gezielt bei Patienten einsetzen, bei denen es anamnestische Hinweise gibt, es zum Beispiel erbliche Komponenten gibt - auch für Nephropathien - oder es auch eine besonders starke Ausprägung der arteriellen Hypertonie gibt und zusätzliche Risikofaktoren vorliegen.

Dabei, wie man mit dem Patienten die Ergebnisse kommuniziert, geht man, denke ich, vor wie bei jedem anderen Vorhersagetest auch: dass man eben die Vorteile und auch die Einschränkungen der Testmöglichkeit klarmacht und dem Patienten dann lediglich vermitteln kann, dass er ein möglicherweise erhöhtes Risiko hat, eine Nephropathie zu entwickeln, und man ihn deswegen dann auch monitoren würde mit Albuminurien-Screening und Überprüfung der Nierenfunktion in üblichen Intervallen.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank, Herr Prof. Gallwitz. Andererseits würde man doch diese Patienten sowieso engmaschig kontrollieren, denn wir sprechen über Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus, die doch aller Wahrscheinlichkeit nach sowieso mit einem entsprechenden Medikament auch behandelt werden, weil wir ja um das Risiko der Entstehung wissen.

Die Ergebnisse sind leider, was die Testgüte anbelangt, nicht besonders überzeugend.

Gibt es weitere Fragen? - KBV, bitte.

**KBV:** Vielen Dank für die erste Antwort. Ich habe eine zweite Frage:

Es ist ja so, dass wir hier im G-BA im Rahmen der Methodenbewertung eine Entscheidung für die Regelversorgung treffen. Wir definieren hier also einen Leistungsanspruch für sämtliche GKV-Versicherte. Hier in dem konkreten Kontext würde das bedeuten, wir definieren einen Versorgungsanspruch, der dann alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie betreffen würde. Sie deuteten es auch gerade noch einmal an, indem Sie sagten, die Priority-Studie liefere Ihnen erste Hinweise. Meine Frage ist, ob Sie finden, dass wir aufgrund der Priority-Studie jetzt schon so weit sind, dass wir in großem Stil, also flächendeckend für alle Patientinnen und Patienten einen solchen Test anbieten sollten. Und wenn das nicht der Fall ist: Wo bestehen Ihrer Ansicht nach noch Forschungslücken? Was besteht noch an Forschungsbedarf, damit Sie dann davon überzeugt wären, dass man es in der breiten Fläche einsetzen sollte?

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Vielen Dank. - Das ist ja jetzt die erste Publikation zur Validierung des Tests, der in „The Lancet“ veröffentlicht ist. Ich denke, dass weitere bestätigende Studien - auch in größeren Kollektiven - wichtig sind, dass man gegebenenfalls auch die Hochrisikopopulationen weiter charakterisiert.

Ich denke, es ist vielleicht für diesen Zeitpunkt zu früh, das in eine allgemeine gesetzliche Kassenleistung zu übernehmen. Aber ich denke, dass es wichtig ist, einen solchen Test weiterzuentwickeln und in Zukunft möglicherweise anbieten zu können.

Vielleicht in diesem Zusammenhang noch der Hinweis darauf, dass Typ-2-Diabetes ja immer mehr als sehr heterogene Erkrankung angesehen wird und es von einer großen skandinavischen Arbeitsgruppe die Hypothese gibt, dass Typ-2-Diabetes sich in fünf unterschiedliche Cluster verteilt, die auch unterschiedliche Verläufe aufzeigen. Das ist eine Arbeit von Esther Ahlqvist [*Anmerkung GF: gemeint sein dürfte Arbeit von Autorin Emma Ahlqvist*], die auch sehr hochrangig publiziert ist. Und die großen Kohortenergebnisse wurden mittlerweile auch in einer großen Kohorte in Deutschland vom Deutschen Zentrum für Diabetesforschung validiert. Hier gibt es einen Diabetes-Sub-Typ, den sogenannten Severe insulin resistance Diabetes, der besonders schnell auch Begleitkomplikationen entwickelt und auch schnell eine Nephropathie mitentwickelt. Ich denke, es wäre wichtig, zusätzlich Daten zu generieren, um festzustellen, ob zum Beispiel dieser Clustertyp des Typ-2-Diabetes für so einen Pre-Test mit CKD 273 geeignet wäre.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank, Herr Prof. Gallwitz. - Jetzt habe ich noch eine Frage von der Patientenvertretung.

**PatV:** Meine Frage hat sich dahingehend schon beantwortet, als Sie, Frau Leigemann, sie schon gestellt haben. Es geht um Patienten mit arteriellem Hypertonus, also darum, ob diese nicht von vornherein in dem Umfeld bereits behandelt werden.

Eben ist Herr Prof. Gallwitz auch noch einmal auf die verschiedenen Typen eingegangen, auch auf den Typ-2-Diabetiker. Damit hat sich meine Frage bereits erledigt, vielen Dank.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank.

Wenn keine ganz drängenden Fragen mehr vorhanden sind? - KBV, sind alle Fragen beantwortet? - Wunderbar!

Herr Prof. Gallwitz, vielen Dank für den konstruktiven Austausch! Vielen Dank, dass Sie teilgenommen haben, und noch einen schönen Tag.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Ihnen auch! Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 11:18 Uhr