



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2016-B-070 Dapagliflozin

Stand: Juli 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

**Dapagliflozin
Behandlung der chronischen Nierenerkrankung**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Aufgrund der Vielschichtigkeit des vorliegenden Anwendungsgebietes und in dem Zusammenhang stehenden Komorbiditäten (sowohl Ursache als auch Folge der Erkrankung) kommen grundsätzlich Arzneimittel zur Behandlung: <ul style="list-style-type: none">- des Diabetes mellitus,- der Hypertonie,- der Dyslipoproteinämien und- der Anämie, unter Berücksichtigung der Eignung der Wirkstoffe für die entsprechenden Indikationen für Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Frage.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Nicht angezeigt</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<i>nicht angezeigt</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet Behandlung der chronischen Nierenerkrankung
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dapagliflozin	<p><u>Neues Anwendungsgebiet nach Positive Opinion von 26.06.2021</u> „Forxiga is indicated in adults for the treatment of chronic kidney disease.“ <u>Inoffizielle deutsche Übersetzung:</u> „Forxiga ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Erwachsenen“</p>
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>	
<p><i>Es kommen grundsätzlich Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Grunderkrankungen in Frage z.B:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - des Diabetes mellitus, - der Hypertonie, - der Dyslipoproteinämien und - der Anämie <p><i>Aufgrund der Vielschichtigkeit des Anwendungsgebietes und in dem Zusammenhang stehenden Komorbiditäten (sowohl Ursache als auch Folge der Erkrankung) wird auf eine vollständige Darstellung der Anwendungsgebiete aller Wirkstoffe verzichtet.</i></p> <p><i>Lediglich die für die Behandlung der Nierenerkrankung zugelassenen ACE – Hemmer und Angiotensin-II- Rezeptorblocker werden dargestellt:</i></p>	
Ramipril C09AA05 z.B. Ramipril AbZ (generisch)	<p>[...] Behandlung von Nierenerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginnende glomeruläre diabetische Nephropathie mit Mikroalbuminurie. • Manifeste glomeruläre diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie bei Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (siehe Abschnitt 5.1). • Manifeste glomeruläre nicht diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie ≥ 3 g/Tag (siehe Abschnitt 5.1).
Captopril C 09 A A 01 z.B.	<p>[...] Diabetische Nephropathie bei Typ-I-Diabetikern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Captopril AbZ ist indiziert zur Behandlung einer diabetischen Nephropathie mit Makroproteinurie bei Typ-I-Diabetikern.(Siehe

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Captopril AbZ (generisch)	Abschnitt 5.1)
Lisinopril C 09 A A 03 z.B. Lisinopril AbZ (generisch)	[...] Nierenkomplikationen bei Diabetes mellitus Behandlung von Nierenerkrankungen bei Bluthochdruck-Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie (siehe Abschnitt 5.1).
Losartan C09CA01 z.B. Losartan AbZ (generisch)	[...] Behandlung einer Nierenerkrankung bei erwachsenen Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus mit einer Proteinurie $\geq 0,5$ g/Tag als Teil einer antihypertensiven Behandlung (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).
Irbesartan C09CA04z.B. Irbesartan AbZ (generisch)	[...] Zur Behandlung der Nierenerkrankung bei erwachsenen Patienten mit Hypertonie und Typ 2 Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2016-B-070 (Dapagliflozin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. September 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	8
3.5 Leitlinien.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	20
Referenzen	22

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CKD	Chronische Niereninsuffizienz
ECRI	ECRI Guidelines Trust
eGFR	estimated glomerular filtration rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
UACR	Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Niereninsuffizienz durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.09.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 3388 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Quellen eingeschlossen. Zusätzlich wurde die Leitlinie KDIGO 2013 aufgenommen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Sampson AL et al., 2017 [7].

Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease.

Fragestellung

to study the benefits and harms of uric acid lowering therapy on the progression of CKD and other cardiovascular endpoints.

Methodik

Population:

- Individuals receiving uric acid lowering therapy with either normal kidney function or CKD as defined by the studies (most commonly by eGFR) of all ages and both male and female
Note: Patients already receiving RRT via haemodialysis or peritoneal dialysis were to be considered as separate subgroups of the study population. They were to be assessed for cardiovascular endpoints and mortality dependent on the data available.

Intervention:

- allopurinol, febuxostat, probenecid, sulfapyrazone, benzbromarone, pegloticase and rasburicase

Komparator:

- placebo or standard care

Endpunkte (Darstellung in Summary of Findings-Tabellen)

- Primär:
 - End-stage kidney disease (ESKD) as defined by study (commencement of dialysis, transplantation)
 - Serum-Kreatinin
 - GFR
- sekundär
 - Mortality
 - Blood pressure (diastolic and systolic)
 - Major adverse events.
 - Cardiovascular events
 - Markers of inflammation (i.e. C-reactive protein levels)
 - Cardiovascular status (surrogate measure as defined by study)
 - Proteinuria
 - Serum uric acid

Recherche/Suchzeitraum:

- 20 Juli 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool (Version 1)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Insgesamt 12 RCTs (N=1.187), davon sind 6 RCTs (N=458) für die Indikation einschlägig: Goicoechea 2010 (N=113), Momeni 2010 (N=40), Sarris 2007 (N=36), Sircar 2015 (N=108), Siu 2006 (N=51), Tuta 2006 (N=110)

Charakteristika der Population:

- Different types of patients were included in different studies including heart failure, normotensive diabetics, diabetics with microvascular complications, gout, stable CKD, asymptomatic hyperuricaemia, and IgA nephropathy with hyperuricaemia.

Qualität der Studien:

- Risk of bias was unclear for the majority of domains in each study.

Studienergebnisse (basierend auf den 6 einschlägigen RCTs):

- Uric acid lowering therapies (UAR) versus placebo/no treatment, Outcome 1 Dialysis (2 RCTs): kein signifikanter Unterschied nach 1, 2 und 7 Jahren
- Uric acid lowering therapies (UAR) versus placebo/no treatment, Outcome 2 Serum creatinine (2 RCTs): nach 1 Jahr signifikante Reduktion in der Verumgruppe (mean difference -73,35 [95%-CI -107,28;-39,41], $I^2=0\%$)
- Uric acid lowering therapies (UAR) versus placebo/no treatment, Outcome 3 eGFR (1 RCT): nach 5 J. kein signifikanter Unterschied
- Uric acid lowering therapies (UAR) versus placebo/no treatment, Outcome 4 Death (2 RCTs): nach 2 Jahren Vorteil in der Verumgruppe (2 RCTs: Risk Ratio 0,13 [95%-CI 0,02;1,06], $I^2=0\%$), nach 7 Jahren kein signifikanter Unterschied (1 RCT)
- Uric acid lowering therapies (UAR) versus placebo/no treatment, Outcome 11 Proteinuria (1 RCT): nach 1 J. kein signifikanter Unterschied
- Uric acid lowering therapies (UAR) versus placebo/no treatment, Outcome 12 Uric acid (RCTs): nach 6 Monaten und 1 Jahr signifikante Reduktion in Verumgruppe (mean difference -173,88 [95%-CI -268,42;-79,35], $I^2=93,49\%$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Currently there is no evidence supporting a change in practice in treating asymptomatic hyperuricaemia for prevention of progression of CKD.

Kommentare zum Review

Der Review schließt RCTs mit heterogener Studienpopulation ein; 6 RCTs sind für die Indikation einschlägig. Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die für die Indikation einschlägigen Studien.

3.3 Systematische Reviews

Chewcharat A et al., 2020 [1].

Febuxostat as a Renoprotective Agent for Treatment of Hyperuricemia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

the aim of this meta-analysis was to reevaluate the effects of febuxostat on kidney function in patients with hyperuricemia

Methodik

Population:

- Patienten mit Hyperurikämie mit und ohne CKD und Albuminurie (Subgruppenanalysen durchgeführt), aber nicht terminale Niereninsuffizienz

Intervention:

- Febuxostat (k.A. zur Dosierung)

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Nierenfunktion (eGFR), Serum-Kreatinin, Albuminurie

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 31.7.2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Gemäß Cochrane Risk of Bias Tool 2.0

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs (N=2.141), davon 5 RCTs mit Patienten mit CKD Stadium ≥ 3 , 3 RCTs (N=236) mit Patienten zusätzlich mit Albuminurie

Charakteristika der Population:

- Altersspanne 52-70 J.

Qualität der Studien:

- Cochrane RoB 2.0:
 - 5 RCTs low risk of bias
 - Je 2 RCTs some concerns / high risk of bias

Studienergebnisse:

- Subgruppe mit CKD:

- eGFR: WMD = 2,69 mL/min/1,73m² [95% CI: 1,07;4,31]; p = 0,001, I² =98,6%
- Serum-Kreatinin: WMD = -2,65 µmol/L [95% CI: -4,42; -0,80]; p = 0,005, I²= 0%
- Harnsäure: WMD = -223,64 µmol/L [95% CI: -251,01; -195,69]; p < 0,001, I²= 95,7%
- Subgruppe mit Albuminurie:
 - Albumin: WMD = -46,83 mg/gCr [95% CI: -128,14; 34,48]; p = 0,26, I²= 65,2%

Anmerkung/Fazit der Autoren

“Even though albuminuria had a lower trend in the febuxostat group when compared to the placebo, this was not statistically significant. Subgroup analysis limited to hyperuricemic patients with CKD also demonstrated the renoprotective effects of febuxostat as reflected by a higher eGFR and serum creatinine compared to placebo. Febuxostat was not associated with a significantly increased risk of major cardiovascular events, stroke, arrhythmias, joint pain or diarrhea.”

Kommentare zum Review

Ursachen der ausgeprägten Heterogenität in der Metaanalyse nicht untersucht/diskutiert

Publikationsbias nicht ausgeschlossen

Siehe auch: Pisano A et al. 2017 [6], Su X et al. 2017 [8], Zeng XX et al. 2018 [9]

Hu AM et al., 2020 [2].

Comparative effect of allopurinol and febuxostat on long-term renal outcomes in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease: a systematic review

Fragestellung

“The objective of this systematic review is to assess the long-term renal outcomes of allopurinol compared with febuxostat in patients with hyperuricemia and CKD or kidney transplantation.“

Methodik

Population:

- Erwachsene mit CKD oder Nierentransplantation, Follow-up mind. 12 Monate

Intervention:

- Allopurinol

Komparator:

- Febuxostat

Endpunkte:

- eGFR, Kreatinin-Clearance, Serum-Kreatinin, Albuminurie, Inzidenz der Progression der CKD bzw. der terminalen Niereninsuffizienz

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in allen relevanten Datenbanken inkl. Studienregister, durchgeführt am 16.12.2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- ROBINS-I (für non-RCTs), Ergebnisse als Supplement verfügbar

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 retrospektive Studien, davon eine mit Kontrollgruppe (N=311)

Charakteristika der Population:

- Altersspanne ca. 55 bis ca. 73 J., Patienten mit CKD Stadium 3b-5, eGFR zu Baseline 26-45 ml/min., Follow-up 1-5 J.

Qualität der Studien:

- Bewertung mit ROBINS-I:
 - Alle Studien mit serious risk of bias bewertet (Patienten nicht zeitgleich behandelt, sondern meistens sequentiell Allopurinol -> Febuxostat)

Studienergebnisse:

- eGFR (3 Studien):
 - Bei Patienten, die mit Febuxostat behandelt wurden, war die eGFR in allen 3 Studien am Ende des Beobachtungszeitraums entweder höher als bei Patienten, die mit Allopurinol

behandelt wurden, oder blieb konstant, während sie in der Vergleichsgruppe abnahm (multiple Regressionsanalysen adjustiert für relevante Confounder in 1 Studie durchgeführt)

- Serum-Kreatinin (3 Studien):
 - Bei Patienten, die mit Febuxostat behandelt wurden, war der Serum-Kreatininspiegel in allen 3 Studien am Ende des Beobachtungszeitraums signifikant niedriger
- Inzidenz von terminaler Niereninsuffizienz, definiert als eGFR-Reduktion >30% von Baseline oder eGFR <15 ml/min. oder Dialysepflichtigkeit (1 Studie):
 - Progressionsrisiko bei Patienten mit Febuxostat signifikant geringer als bei Patienten mit Allopurinol (Cox-Regressionsanalyse, adjustiert für relevante Confounder, außer für Hypertonie)

Anmerkung/Fazit der Autoren

“Febuxostat may be more renoprotective than allopurinol in patients with both hyperuricemia and CKD based on evidence from small long-term retrospective studies with serious risk of bias.”

Unterschiede zwischen Febuxostat und Allopurinol bzgl. eGFR waren gering, klinische Relevanz unklar

Möglicherweise Effekt von Allopurinol unterschätzt

Kommentare zum Review

Ergebnisse zu Albuminurie nicht berichtet

Lin TC et al., 2019 [4].

Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of febuxostat, a first line urate-lowering agent, in CKD patients with hyperuricemia

Methodik

Population:

- patients with CKD and hyperuricemia

Intervention:

- febuxostat

Komparator:

- Control (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- changes in serum uric acid (SUA), serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and any adverse effect

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, PubMed, EMBASE, and Cochrane databases until September 08, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 eligible trials with 1317 participants
- Most trials defined hyperuricemia as SUA ≥ 7.0 mg/dL
- The control group in most trials was administered placebos
- Two studies compared the efficacy and safety of febuxostat with allopurinol and 1 study compared with benzbromarone

Qualität der Studien:

- Six of the included studies were double-blind RCTs, whereas one was a single-blind RCT. Four studies used the open-label method in designing the RCTs, where all the outcomes except for adverse outcome reporting and blood pressure were measured through lab tests using blood and urine. One study was a sub-analysis of patients with CKD from a RCT (NUFLASH trial) in 2013. Three studies described the allocation concealment methods used. Methods used for outcome analysis were intention to treat (ITT) in three studies, modified

ITT in 4 studies, and per protocol in 4 studies. Safety outcomes were reported in nine RCTs comparing febuxostat with control.

- Regarding the risk of bias for each RCT, some of them had high risk of certain biases.

Studienergebnisse:

- A significant reduction in serum uric acid was found in the febuxostat treated group (weighted mean difference, -2.50 ; 95% CI, -3.35 to -1.66 ; I^2 : 97%).
- Also, a significant higher eGFR was found in the febuxostat treated group among CKD stage 3 and 4 patients (weighted mean difference, 3.66 ; 95% CI, 0.76 to 6.55 ; I^2 : 15%).
- No significant difference of major complication or death was identified between treatment and control groups

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis shows that other than its urate-lowering effect, febuxostat has a renoprotective effect in CKD patients. This study has provided us with greater insight into the causal relationship of hyperuricemia and CKD progression, and indicates a possible treatment for the aforementioned population. Febuxostat, apart from its urate-lowering effect, may be used in slowing the deterioration of patients with CKD. More RCTs with larger sample sizes and higher quality are required to clarify the role of febuxostat use in the progression of CKD.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Zeng X et al., 2018 [9]

3.5 Leitlinien

NICE, 2014 [5].

National Institute for Health and Care Excellence

Chronic kidney disease in adults: assessment and management (CG 182)

Zielsetzung/Fragestellung

“This guideline covers the care and treatment of people with, or at risk of developing, chronic kidney disease. It aims to prevent or delay the progression of chronic kidney disease, reduce or prevent the development of complications, and reduce the risk of cardiovascular disease.”

Methodik

Entwicklung der LL hier beschrieben: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/how-we-develop-nice-guidelines>

Grundlage der Leitlinie

- Update der Erstfassung von 2008
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz gemäß GRADE;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Auf Aktualität zuletzt im April 2017 geprüft

LoE

- “The certainty or confidence in the findings should be presented at outcome level using GRADE”

GoR

- “NICE reflects the strength of the recommendation in the wording (see section 9.2). NICE uses 'offer' (or words such as 'measure', 'advise', or 'refer') to reflect a strong recommendation, usually where there is clear evidence of benefit. NICE uses 'consider' to reflect a recommendation for which the evidence of benefit is less certain.”

Sonstige methodische Hinweise

keine

Defining progression

1.3.3 Define accelerated progression of CKD as:

a sustained decrease in GFR of 25% or more and a change in GFR category within 12 months or

a sustained decrease in GFR of 15 ml/min/1.73 m² per year. [new 2014]

1.3.4 Take the following steps to identify the rate of progression of CKD:

Obtain a minimum of 3 GFR estimations over a period of not less than 90 days.

In people with a new finding of reduced GFR, repeat the GFR within 2 weeks to exclude causes of acute deterioration of GFR – for example, acute kidney injury or starting renin–angiotensin system antagonist therapy. [2008, amended 2014]

1.3.5 Be aware that people with CKD are at increased risk of progression to end-stage kidney disease if they have either of the following:

a sustained decrease in GFR of 25% or more over 12 months or

a sustained decrease in GFR of 15 ml/min/1.73 m² or more over 12 months. [2008, amended 2014]

1.3.6 When assessing CKD progression, extrapolate the current rate of decline of GFR and take this into account when planning intervention strategies, particularly if it suggests that the person might need renal replacement therapy in their lifetime. [2008, amended 2014]

Pharmacotherapy

1.6.3 Offer a low-cost renin–angiotensin system antagonist to people with CKD and:

diabetes and an ACR of 3 mg/mmol or more (ACR category A2 or A3)

hypertension and an ACR of 30 mg/mmol or more (ACR category A3)

an ACR of 70 mg/mmol or more (irrespective of hypertension or cardiovascular disease)
[new 2014]

Einteilung der Proteinurie:

- A1: ACR <3 mg/mmol (<30mg/g)
- A2: ACR 3-29 mg/mmol (30-299mg/g)
- A3: ACR >30 mg/mmol (>300mg/g)

[ACR=Albumin:Creatinin Ratio]

Asymptomatic hyperuricaemia in CKD (full guideline, S. 360ff)

3 RCTs in der Zielpopulation ausgewertet:

Table 121: Clinical evidence profile: Allopurinol versus usual care

No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect		Quality	Importance
							Allopurinol ¹²⁶	Placebo or usual care	Relative (95% CI)	Absolute		
Renal progression - eGFR (final values) - 100mg (follow-up 12 months; Better indicated by higher values)¹²⁶												
1	Randomised trials	Serious (a)	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	57	56	-	MD 5.5 higher (0.59 to 10.51 higher)	LOW	CRITICAL
Renal progression - eGFR (change values) - 300mg (follow-up 9 months; Better indicated by higher values)^{126,187}												
1	Randomised trials	Very serious (a),(b)	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	67	53	-	MD 0 higher (3.35 lower to 3.35 higher)	LOW	CRITICAL
Renal progression - eGFR (final values) 100mg (follow-up mean 24 months; Better indicated by higher values)¹²⁶												
1	Randomised trials	Serious (a)	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	57	56	-	MD 6.3 higher (1.6 to 11 higher)	LOW	CRITICAL
Renal progression - end stage renal disease needing RRT^{126,375}												
2	Randomised trials	Very serious (a),(b)	No serious inconsistency	No serious indirectness	Very serious (d)	None	2/82 (2.4%)	2.8%	RR 1.01 (0.15 to 6.98)	0 more per 1000 (from 24 fewer to 167 more)	VERY LOW	CRITICAL
All-cause mortality^{126,187,375}												
3	Randomised trials	Very serious (a),(b)	No serious inconsistency	No serious indirectness	Very serious (d)	None	0/114 (0%)	2.9%	Peto Odds Ratio 0.14 (0.01 to 1.32)	25 fewer per 1000 (from 29 fewer to 9 more)	VERY LOW	CRITICAL
Cardiovascular events¹²⁶												
1	Randomised trials	Serious (b)	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious (c)	None	7/57 (12.3%)	26.8%	RR 0.46 (0.2 to 1.04)	145 fewer per 1000 (from 214 fewer to 11 more)	LOW	CRITICAL

Update 2014

a "Usual care" was not clearly described. Small, single centre, open labelled study.

b 14/67 (21%) did not complete study, no imputation. Methods including patient selection and method of randomisation not clearly described. "Double blinded" not described. Unclear if outcome assessors blinded. Baseline differences in diastolic blood pressure and diabetic nephropathy.

c The confidence interval crosses the minimum important difference in one direction.

d The confidence interval crosses the minimum important difference in both directions.

11.1.5 Evidence statements

Clinical

- For CKD progression measured by change in eGFR low quality evidence suggested that at doses of 100mg per day, allopurinol may be more effective than placebo in preventing decline in eGFR, however at doses of 300mg low quality evidence suggested no difference, and there appeared to be no difference in occurrence of ESRD requiring RRT from very low quality evidence.^{126,187,375}
- Very low quality evidence suggested that allopurinol is potentially more clinically effective when compared to placebo or usual care at reducing all-cause mortality, cardiovascular events and hospitalisation at 9-24 months; however the uncertainty of these effects was too large to make clear conclusions about clinical benefit.^{126,187,375}

No relevant studies of the clinical effectiveness of febuxostat in uric acid lowering were identified as this is a newer agent. Due to the limited amount and low quality of the evidence reviewed the GDG considered that the evidence precluded assessment of the clinical benefit or harm of allopurinol. There may be potential benefits that could be gained by uric acid lowering therapy, but the current evidence base did not allow sufficient assessment.

The evidence from up to two year outcomes indicated a trend showing some benefit of uric acid lowering therapy, but the three included trials were studies with a follow-up period of only 9-24 months. A follow-up period of 3-5 years would be preferred.

KDIGO, 2013 [3].

Kidney Disease – Improving Global Outcomes (KDIGO)

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

Zielsetzung/Fragestellung

The document aims to provide state-of-the-art guidance on the evaluation, management and treatment for all patients with CKD.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update der LL von 2002
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz gemäß GRADE;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.
- OVERVIEW PROCESS
 - The guideline development process included the following steps:
 - Appointing Work Group members and the ERT
 - Discussing process, methods, and results
 - Developing and refining topics
 - Identifying populations, interventions or predictors, and outcomes of interest
 - Selecting topics for systematic evidence review
 - Standardizing quality assessment methodology
 - Developing and implementing literature-search strategies
 - Screening abstracts and retrieving full text articles on the basis of predefined eligibility criteria
 - Creating data extraction forms
 - Extracting data and performing critical appraisal of the literature
 - Grading the methodology and outcomes in individual studies
 - Tabulating data from individual studies into summary tables
 - Grading the strength of recommendations on the basis of the quality of evidence and other considerations
 - Finalizing guideline recommendations and supporting rationales
 - Sending the guideline draft for peer review to the KDIGO Board of Directors in January 2012 and for public review in May 2012

- Publishing the final version of the guideline

Recherche/Suchzeitraum:

- LL wurde im Nov. 2012 zuletzt aktualisiert

LoE/GoR entsprechend GRADE:

Table 41 | Final grade for overall quality of evidence

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.

Table 43 | KDIGO nomenclature and description for grading recommendations

Grade*	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
Level 1 'We recommend'	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.
Level 2 'We suggest'	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.

Abbreviation: KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

*The additional category "Not Graded" was used, typically, to provide guidance based on common sense or where the topic does not allow adequate application of evidence. The most common examples include recommendations regarding monitoring intervals, counseling, and referral to other clinical specialists. The ungraded recommendations are generally written as declarative statements, but are not meant to be interpreted as being stronger recommendations than Level 1 or 2 recommendations.

Risikoklassifikation:

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Hyperuricemia

3.1.20: There is insufficient evidence to support or refute the use of agents to lower serum uric acid concentrations in people with CKD and either symptomatic or asymptomatic hyperuricemia in order to delay progression of CKD. (Not Graded)

Es werden mehrere kleine RCTs mit positiven Effekten der Therapie der asymptomatischen Hyperurikämie bei Patienten mit CKD mit oder ohne Diabetes mellitus mit Allopurinol beschrieben: Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1388–1393. Siu YP, Leung KT, Tong MK et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 51–59. Kanbay M, Huddam B, Azak A et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1887–1894. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 1227–1233. Kao MP, Ang DS, Gandy SJ et al. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1382–1389. Saito J, Matsuzawa Y, Ito H et al. The alkalizer citrate reduces serum uric Acid levels and improves renal function in hyperuricemic patients treated with the xanthine oxidase inhibitor allopurinol. *Endocr Res* 2010; 35: 145–154. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C et al. A single dose of rasburicase in elderly patients with hyperuricaemia reduces serum uric acid levels and improves renal function. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 737–742. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension* 2011; 58: 2–7.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2020) am 07.09.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Renal Insufficiency, Chronic"]
2	(renal OR kidney* OR nephrol*):ti,ab,kw
3	(disease* OR fail* OR insufficien* OR impairment* OR damage*):ti,ab,kw
4	(chronic* OR end-stage OR endstage):ti,ab,kw
5	(CKD OR CKF OR CRD OR ESRD):ti,ab,kw
6	[mh "kidney diseases"] AND chronic*:ti,ab,kw
7	{AND #2-#4}
8	[mh Albuminuria] OR albuminuri*:ti,ab,kw
9	[mh Hyperuricemia] OR hyperuric*mi*:ti,ab,kw
10	{OR #1, #5-#9}
11	#10 with Cochrane Library publication date from Sep 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.09.2020

#	Suchfrage
1	renal insufficiency, chronic/TH
2	kidney*[tiab] OR nephrol*[tiab] OR renal*[tiab]
3	disease*[tiab] OR fail*[tiab] OR insufficien*[tiab] OR impairment*[tiab] OR damage*[tiab]
4	chronic*[tiab] OR end-stage[tiab] OR endstage[tiab]
5	CKD[tiab] OR CKF[tiab] OR CRD[tiab] OR ESRD[tiab]
6	kidney diseases/TH AND chronic*[tiab]
7	Albuminuria/TH OR albuminuri*[tiab]
8	Hyperuricemia/TH OR hyperuricemi*[tiab] OR hyperuricaemi*[tiab]
9	#2 AND #3 AND #4
10	#1 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
12	(#11) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR

	therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
13	((#12) AND ("2015/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 08.09.2020

#	Suchfrage
1	renal insufficiency, chronic[majr] OR chronic kidney failure[majr]
2	kidney*[tiab] OR nephrol*[tiab] OR renal*[tiab]
3	disease*[tiab] OR fail*[tiab] OR insufficien*[tiab] OR impairment*[tiab] OR damage*[tiab]
4	chronic*[tiab] OR end-stage[tiab] OR endstage[tiab]
5	#2 AND #3 AND #4
6	Albuminuria[majr] OR albuminuri*[tiab]
7	Hyperuricemia[majr] OR hyperuricemi*[tiab] OR hyperuricaemi*[tiab]
8	#1 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
10	(((#9) AND ("2015/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Chewcharat A, Chen Y, Thongprayoon C, Harrison AM, Mao MA, Cheungpasitporn W.** Febuxostat as a Renoprotective Agent for Treatment of Hyperuricemia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Intern Med J* 2020 [Epub ahead of print].
2. **Hu AM, Brown JN.** Comparative effect of allopurinol and febuxostat on long-term renal outcomes in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2020 [Epub ahead of print].
3. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).** KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1-150.
4. **Lin TC, Hung LY, Chen YC, Lo WC, Lin CH, Tam KW, et al.** Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(29):e16311.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Chronic kidney disease in adults: assessment and management [online]. 01.2015. London (GBR): NICE; 2014. [Zugriff: 08.09.2020]. (Clinical guideline; Band 182). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/resources/chronic-kidney-disease-in-adults-assessment-and-management-35109809343205>.
6. **Pisano A, Cernaro V, Gembillo G, D'Arrigo G, Buemi M, Bolignano D.** Xanthine Oxidase Inhibitors for Improving Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2017;18(11):2283.
7. **Sampson AL, Singer RF, Walters GD.** Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(10):Cd009460. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009460.pub2>.
8. **Su X, Xu B, Yan B, Qiao X, Wang L.** Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(11):e0187550.
9. **Zeng XX, Tang Y, Hu K, Zhou X, Wang J, Zhu L, et al.** Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(13):e0161.