



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-013 Finerenon

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

Finerenon

Behandlung der chronischen Nierenerkrankung in Verbindung mit Typ-2-Diabetes

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 geplanten Anwendungsgebietes und in dem Zusammenhang stehenden Komorbiditäten (sowohl Ursache als auch Folge der Erkrankung) kommen grundsätzlich Arzneimittel zur Behandlung: - 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 (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Finerenon	Finerenon wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen
<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>[...]</p> <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. Captopril AbZ (generisch)	<p>Hypertonie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Captopril AbZ ist zur Behandlung der Hypertonie angezeigt. <p>[...]</p> <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 Abschnitt 5.1)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-013 (Finerenon)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Februar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	6
3.3 Systematische Reviews.....	7
3.4 Leitlinien.....	16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	23
Referenzen.....	26

Abkürzungsverzeichnis

ACEI	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren
ARB	Angiotensin-Rezeptoren-Blocker
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DN	diabetische Nephropathie
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ESRD	End-stage Renal Disease (terminale Niereninsuffizienz)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
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
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Relatives Risiko
SGLT2	Sodium dependent glucose co-transporter 2
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Finerenon wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Chronische Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.01.2021 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 663 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 9 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse

G-BA, 2020 [4].

1.7.1.1 Antihypertensive Therapie

(...)

Medikamentöse Maßnahmen bei Hypertonie

Als Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung der Hypertonie sollen vorrangig folgende Wirkstoffgruppen zum Einsatz kommen:

- Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit oder speziellen Indikationen AT1-Rezeptor-Antagonisten.
- Diuretika: Bei hinreichender Nierenfunktion sind Thiaziddiuretika Schleifendiuretika vorzuziehen. Es gibt Hinweise, dass Chlorthalidon Hydrochlorothiazid vorgezogen werden sollte.
- Beta1-Rezeptor-selektive Betablocker

3.2 Cochrane Reviews

keine

3.3 Systematische Reviews

Cai J et al., 2018 [1].

Comparative efficacy of individual renin-angiotensin system inhibitors on major renal outcomes in diabetic kidney disease: a network meta-analysis

Fragestellung

In this study, we aimed to compare the efficacy of individual ACEIs/ARBs on major renal outcomes in adults with diabetic kidney disease (DKD).

Methodik

Population:

- adults aged 18 years or older with diabetes who fulfilled the Kidney Disease: Improving Global Outcomes criteria for chronic kidney disease

Intervention:

- ACEIs oder ARBs als Monotherapie

Komparator:

- Placebo oder aktive Kontrolle (ACEIs/ARBs)

Endpunkte:

- The primary outcomes were ESRD and albuminuria/proteinuria, with the latter as three separate outcomes:
 - (i) change in albuminuria/proteinuria from baseline (continuous data were extracted from 6 months to 4 years during the follow-up period, and whenever possible, data at time points closest to 2 years over 0.5–4 years were used);
 - (ii) progression to macroalbuminuria; and
 - (iii) remission to normoalbuminuria.

Recherche/Suchzeitraum:

- März 2016, Datenbanken: PubMed, Embase, Scopus, Cochrane Central, ClinTrials.gov, Referenzlisten von Metaanalysen und systematischen Reviews, keine Sprachrestriktionen

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB 1.0

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 100 RCTs (112 Berichte) mit 22.365 Teilnehmern, 16 davon für den primären Endpunkt ESRD relevant (N=11.625), 10 Studien ausschließlich bei Patienten mit DM Typ II, 2 Studien Typ I/II gemischt, 4 Studien ausschließlich bei DM Typ I (Pat.-Anteil 4,6%)

Charakteristika der Population:

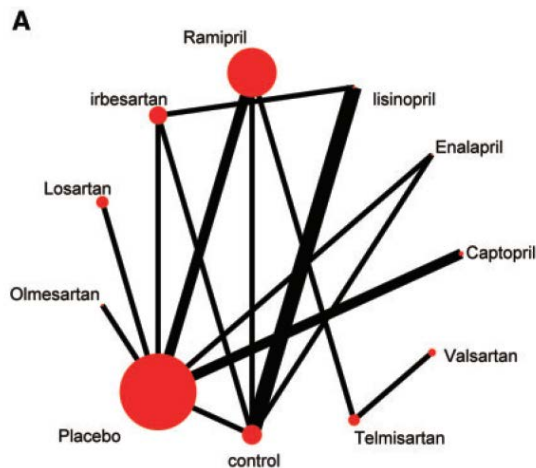
- The median study duration was 18 months (range: 6–96 months). The mean age of participants was 52 years.

Qualität der Studien:

- Nur summarisch dargestellt:
 - Bei ca. 25% der Studien hohes Biasrisiko für die Domänen Verblindung und unvollständige Outcomedaten, in den übrigen Domänen überwiegend niedriges oder unklares Biasrisiko

Studienergebnisse:

Netzwerkgeometrie für den Endpunkt ESRD:



ESRD-Ereignisse traten bei insgesamt 861 (von 11.625) Patienten auf (7,4%):

- ORs ranged from 0.36 (95% CI 0.05–2.70) for telmisartan to 1.08 (95% CI 0.11–12.95) for enalapril, compared with placebo, with no differences among various comparisons of ACEIs/ARBs

Table 1. Comparative efficacy of individual ACEIs/ARBs on ESRD

Telmisartan	Valsartan	Captopril	Lisinopril	Ramipril	Losartan	Irbesartan	Olmesartan	Enalapril	Placebo	Control
0.87 (0.14–5.22)	0.83 (0.05–22.97)	0.95 (0.09–7.23)	0.84 (0.11–5.48)	0.86 (0.13–6.30)	0.96 (0.13–8.35)	0.94 (0.10–7.47)	0.72 (0.04–11.29)	1.08 (0.11–12.95)	0.93 (0.25–3.17)	1.00 (0.11–10.37)
0.71 (0.08–11.07)	0.79 (0.04–19.79)	0.81 (0.09–4.02)	0.73 (0.07–6.40)	0.73 (0.07–6.40)	0.84 (0.16–5.42)	0.91 (0.10–8.65)	0.67 (0.05–7.24)	0.78 (0.15–3.90)	1.00 (0.11–10.37)	0.93 (0.25–3.17)
0.69 (0.06–9.67)	0.67 (0.06–7.31)	0.81 (0.09–4.02)	0.84 (0.11–5.48)	0.86 (0.13–6.30)	0.96 (0.13–8.35)	0.94 (0.10–7.47)	0.72 (0.04–11.29)	1.08 (0.11–12.95)	0.93 (0.25–3.17)	1.00 (0.11–10.37)
0.58 (0.12–2.84)	0.67 (0.06–7.31)	0.81 (0.09–4.02)	0.84 (0.11–5.48)	0.86 (0.13–6.30)	0.96 (0.13–8.35)	0.94 (0.10–7.47)	0.72 (0.04–11.29)	1.08 (0.11–12.95)	0.93 (0.25–3.17)	1.00 (0.11–10.37)
0.50 (0.04–6.52)	0.58 (0.03–13.17)	0.71 (0.07–4.19)	0.73 (0.07–6.40)	0.73 (0.07–6.40)	0.84 (0.16–5.42)	0.91 (0.10–8.65)	0.67 (0.05–7.24)	0.78 (0.15–3.90)	1.00 (0.11–10.37)	0.93 (0.25–3.17)
0.49 (0.05–5.83)	0.56 (0.03–12.14)	0.69 (0.08–4.02)	0.71 (0.16–3.00)	0.84 (0.16–5.42)	0.96 (0.13–8.35)	0.94 (0.10–7.47)	0.72 (0.04–11.29)	1.08 (0.11–12.95)	0.93 (0.25–3.17)	1.00 (0.11–10.37)
0.46 (0.04–6.33)	0.53 (0.02–12.54)	0.64 (0.06–4.24)	0.67 (0.06–6.46)	0.79 (0.11–6.29)	0.91 (0.10–8.65)	0.94 (0.10–7.47)	0.72 (0.04–11.29)	1.08 (0.11–12.95)	0.93 (0.25–3.17)	1.00 (0.11–10.37)
0.33 (0.01–6.63)	0.38 (0.01–12.14)	0.45 (0.02–5.48)	0.47 (0.03–5.84)	0.56 (0.04–7.38)	0.66 (0.04–9.84)	0.67 (0.05–7.24)	0.72 (0.04–11.29)	1.08 (0.11–12.95)	0.93 (0.25–3.17)	1.00 (0.11–10.37)
0.36 (0.05–2.70)	0.41 (0.03–6.20)	0.50 (0.09–1.55)	0.51 (0.09–2.58)	0.61 (0.18–2.14)	0.71 (0.15–3.29)	0.73 (0.17–2.76)	0.78 (0.15–3.90)	1.08 (0.11–12.95)	0.93 (0.25–3.17)	1.00 (0.11–10.37)
0.33 (0.04–3.11)	0.38 (0.02–6.67)	0.47 (0.05–2.25)	0.48 (0.11–1.66)	0.57 (0.11–2.76)	0.66 (0.09–4.56)	0.69 (0.17–2.13)	0.73 (0.09–5.39)	1.00 (0.11–10.37)	0.93 (0.25–3.17)	1.00 (0.11–10.37)

Drugs are displayed according to the SUCRA ranks of efficacy on ESRD. Treatment comparisons should be read from left to right, and the values in each cell represent ORs and 95% CI for the comparison between the column-defining drug and the row-defining drug. ORs <1 favor the column-defining drug (lower incidence of ESRD). Reciprocals should be taken to get ORs for comparisons in the opposite direction.

- In network meta-regression analyses with subgroup indicator covariates, the extent of baseline albuminuria, blood pressure status and type of diabetes were not identified as effect modifiers on ESRD.

Anmerkung/Fazit der Autoren

individual ACEIs/ARBs had no or little difference between each other but outperformed conventional therapies and placebo on ESRD and doubling of serum creatinine levels
 there were very few trials reporting outcomes of ESRD and doubling of serum creatinine levels, thus limiting the conclusiveness of our findings on these endpoints

Kommentare zum Review

Hier nur Ergebnisse für ESRD dargestellt

Liu X et al., 2020 [6].

Effects of renin-angiotensin system blockers on renal and cardiovascular outcomes in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

In this study, we summarized the available RCTs to determine the effect of ACEI/ARB therapy on the incidence of renal and cardiovascular outcomes in patients with DN.

Methodik

Population:

- Patienten mit diabetischer Nephropathie

Intervention:

- ACEI oder ARB

Komparator:

- Therapie ohne ACEI/ARB

Endpunkte:

- ESRD, doubling of serum creatinine concentration, all-cause mortality, major cardiovascular events (MACEs), myocardial infarction (MI), stroke, and cardiac death

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche bis August 2017, durchsuchte Datenbanken: PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinTrials.gov, Referenzlisten von systematischen Reviews, keine Sprachrestriktion

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad-Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 RCTs (N=57.818), davon 7 RCTs mit Patienten mit DM Typ 1 (N=4.274, entspricht 7,4%), 13 DM Typ 2 und 4 mit gemischter Population

Charakteristika der Population:

- Follow-up 1-5 J., Altersdurchschnitt der eingeschlossenen Patienten 29,7-66,2 J., BMI im Mittel zwischen 22,6 und 34,6

Qualität der Studien:

- 20 RCTs mit Jadad-Score 4 oder 5:
 - six trials had a score of 5, fourteen presented a score of 4, three had a score of 3, and one had a score of 2

Studienergebnisse:

- ESRD (10 RCTs)

- Kein signifikanter Unterschied zwischen ACEI und Kontrollgruppe (7 RCTs, N=19.664)
- Risiko für ESRD niedriger für ARB-Gruppe: RR 0,82, 95%-CI 0,71;0,93, p=0,003, I²=0% (3 RCTs, N=3.224)
- Verdoppelung von Serum-Kreatinin (8 RCTs)
 - Kein signifikanter Unterschied zwischen ACEI und Kontrollgruppe (5 RCTs, N=6.686)
 - Risiko niedriger für ARB-Gruppe: RR 0,82, 95%-CI 0,73;0,92, p=0,001, I²=0,4% (3 RCTs, N=3.224)
- Gesamtmortalität (21 RCTs): keine signifikanten Gruppenunterschiede
- MACE (12 RCTs)
 - Risiko niedriger für ACEI-Gruppe: RR 0,89, 95%-CI 0,81;0,98, p=0,015, I² = 36,8% (5 RCTs, N=21.266)
 - Risiko nicht-signifikant niedriger in ARB-Gruppe: RR 0,94, 95%-CI 0,89;1,00, p = 0,054, I²=0% (7 RCTs, N=29.736)
- Herzinfarkt (9 RCTs): keine signifikanten Gruppenunterschiede
- Schlaganfall (10 RCTs): keine signifikanten Gruppenunterschiede
- Kardialer Tod (8 RCTs): keine signifikanten Gruppenunterschiede

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, ACEI shows significant improvements in MACEs, and ARB shows a satisfactory effect on ESRD and doubling of serum creatinine levels for the treatment of patients with DN.

Nistor I et al., 2018 [8].

Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetes mellitus and advanced chronic kidney disease not on dialysis: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

we conducted a systematic review and meta-analysis to investigate both hard and surrogate renal and cardiovascular endpoints in patients with DM and CKD stages 3–5 who were receiving any form of RAAS-blocking treatment in a randomized controlled trial

Methodik

Population:

- Patienten mit DM und moderater bis schwerer Niereninsuffizienz (Grad 3-5 oder eGFR <45ml/min/1,73 m²)

Intervention:

- Renin-Angiotensin-Aldosteron-Blockade als Monotherapie

Komparator:

- aktive blutdrucksenkende Therapie (nicht RAAS-Blockade) oder Placebo

Endpunkte:

- Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse, Dialysepflichtigkeit oder Verdoppelung des Serum-Kreatinins oder Kombination, Änderung der Kreatinin-Clearance, UEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche im Nov. 2016, durchsuchte Datenbanken Medline, Embase, Cochrane Central, ergänzend Durchsicht von Referenzlisten und graue Literatur

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias Tool der Cochrane Collaboration und Anwendung von GRADE zur Einschätzung der Qualität der endpunktbezogenen Evidenz

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs (N=9.797), ergänzend 4 post-hoc-Auswertungen (hier nicht dargestellt)

Charakteristika der Population:

- alle RCTs mit DM Typ 2-Patienten; Altersdurchschnitt der eingeschlossenen Patienten 58-70,6 J., Studiendauer 24-288 Wochen, Niereninsuffizienz Grad 3b-5

Qualität der Studien:

- Overall, the quality of the included studies was suboptimal. For seven studies, the randomization was unclear and was at low risk of bias in four studies. Allocation concealment was unclear for all of the included studies. Blinding of the patients and personnel was unclear for nine studies and was at low risk of bias for two studies. Attrition bias was found to be low for nine studies and high for two studies. Nevertheless, selective reporting was high for the majority of the trials, except for the two IDNT post hoc analyses and the ADVANCE post hoc study. Also, 73% of the included studies were considered as having a high risk of bias on other bias domains (funding bias, early discontinuation for the RENAAL trial and post hoc analysis and imbalance in baseline characteristics)
- Einschätzung der Qualität der Evidenz: jeweils low oder moderate

Studienergebnisse:

- Gesamtmortalität
 - keine signifikanten Gruppenunterschiede (4 RCTs, N=5.309); GRADE: moderate
- kardiovaskuläre Mortalität
 - keine signifikanten Gruppenunterschiede (2 RCTs, N=3.748); GRADE: low
- nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse
 - Trend zu weniger Ereignissen in der ACEI/ARB-Gruppe: RR 0,90, 95%-CI 0,79;1,02, p = 0,10, I²=0% (3 RCTs, N=3.748); GRADE: low
- Dialysepflichtigkeit oder Verdoppelung des Serum-Kreatinins oder Kombination
 - Risiko niedriger für ACEI/ARB-Gruppe: RR 0,78, 95%-CI 0,67;0,90, p=0,0007, I²=0% (5 RCTs, N=3.314); GRADE: moderate
- Änderung der Kreatinin-Clearance
 - keine signifikanten Gruppenunterschiede (4 RCTs, N=2.074); GRADE: low
- UEs
 - keine signifikanten Gruppenunterschiede (2 RCTs, N=1.822); GRADE: low

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, we found in this meta-analysis that treatment with RAAS-blocking agents, either ACEIs or ARBs, has favourable effects on renal outcomes in patients with DM and CKD stages 3–5, but only if the renal outcome is assessed as a composite outcome of need for RRT/doubling of serum creatinine and not when it was expressed as the evolution of GFR.

There is a considerable risk of selection bias in the included studies, focussing on patients with true diabetic nephropathy and excluding patients with comorbidities known to lead to poor tolerance of RAAS-blocking agents.

Kommentare zum Review

ACEIs und ARBs gemeinsam ausgewertet

Neuen BL et al., 2019 [7].

SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We therefore undertook a systematic review and meta-analysis to determine the consistency of effect size across SGLT2 trials and different levels of kidney function and albuminuria, summarize results, and integrate available data on the effects of SGLT2 inhibition on the risk of clinically important kidney outcomes in people with T2DM.

Methodik

Population:

- Erwachsene Patienten mit DM Typ 2

Intervention:

- SGLT2-Inhibitoren

Komparator:

- Placebo oder aktive Kontrolle

Endpunkte:

- The primary outcome of interest was chronic dialysis, kidney transplantation, or death due to kidney disease.
- Other kidney outcomes included: (1) ESKD, defined as chronic dialysis, kidney transplantation, or sustained eGFR less than 15 mL/min/1.73m², (2) substantial loss of kidney function, ESKD, or death due to kidney disease, (3) substantial loss of kidney function, ESKD, or death due to cardiovascular or kidney disease, (4) long-term eGFR slope, and (5) acute kidney injury (AKI).
- Substantial loss of kidney function was preferentially defined as a sustained doubling of serum creatinine (representing an approximate 57% decline in kidney function).

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche im Juni 2019, durchsuchte Datenbanken: Medline, Embase

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB-Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs (N=38.723)

Charakteristika der Population:

- Alter im Durchschnitt 61,3 bis 63,9 Jahre, 35% Frauen; Anteil eGFR<60 mL/min/1,73m² zwischen 7,4 und 58,9% der Studienteilnehmer; UACR >300 mg/g war Einschlusskriterium in 1 RCT (CREDENCE); RAS-Blockade bei 80-100% Studienbeginn durchgeführt; medianes Follow-up zwischen 2,4 und 4,2 J.

Qualität der Studien:

- Alle 4 RCTs mit niedrigem RoB

Studienergebnisse:

- Primärer Endpunkt: chronic dialysis, kidney transplantation, or death due to kidney disease
 - signifikanter Vorteil für SGLT2-Inhibitoren: RR 0,67, 95% CI 0,52;0,86, p=0,0019, I²=0%
- ESKD
 - signifikanter Vorteil für SGLT2-Inhibitoren: RR 0,65, 95% CI 0,51;0,83, p<0,0001, I²=0%
- substantial loss of kidney function, ESKD, or death due to kidney disease
 - signifikanter Vorteil für SGLT2-Inhibitoren: RR 0,58, 95% CI 0,51;0,66, p<0,0001, I²=0%
 - Effekt in der Subgruppe mit eGFR<45 mL/min/1,73m²: RR 0,70, 95% CI 0,54;0,91, p=0,008, I² = 0% (3 RCTs)
 - Effekt in der Subgruppe mit UACR>300mg/g: RR 0,52, 95% CI 0,38;0,69, p<0,0001, I² = 51% (4 RCTs)
- substantial loss of kidney function, ESKD, death due to cardiovascular or kidney disease
 - signifikanter Vorteil für SGLT2-Inhibitoren, allerdings ausgeprägte Heterogenität: RR 0,71, 95% CI 0,63;0,82, p<0,0001, I²=60,3%
- acute kidney injury
 - signifikanter Vorteil für SGLT2-Inhibitoren: RR 0,75, 95% CI 0,66;0,85, p<0,0001, I²=0%

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, SGLT2 inhibition reduces the risk of dialysis, transplantation or death due to kidney disease, in people with T2DM and a broad range of kidney risk. These data provide substantive evidence supporting the use of SGLT2 inhibitors to prevent clinically important, patient-level kidney outcomes in individuals with T2DM.

Kommentare zum Review

Subgruppenanalysen (Grad der Niereninsuffizienz eGFR <45, 45-<60, 60-<90, ≥90 mL/min/1,73m², Albuminurie Albumin:Kreatinin-Ratio [UACR] <30, 30-300, >300 mg/g) sowie Baseline RAS-Blockade) waren prospektiv geplant
Keine signifikante Interaktion für RAS-Blockade

Salah HM et al., 2020 [9].

Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-
Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials

Fragestellung

The goal of this meta-analysis was to analyze data from existing large-scale CV and kidney outcome trials of SGLT2i

Methodik

Population:

- Patienten mit Indikation für Therapie mit SGLT2-Inhibitor

Intervention:

- SGLT2-Inhibitor

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- The main outcomes of interest were all-cause mortality, CV mortality, HHF, MI, stroke, and kidney outcome, which was defined as the composite of end-stage kidney disease, a doubling of the serum creatinine level, or kidney related mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche bis September 2020, Recherche in Medline, Embase, Cochrane Library, Kongressabstracts, Literaturlisten relevanter Studien; keine Sprachrestriktion

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs (N= 59.747), davon 5 (N=46.977) ausschließlich bei Patienten mit DM Typ 2 (hier dargestellt)

Charakteristika der Population:

- Follow-up im Median 2,4-42 J., Durchschnittsalter 63-64 J., Anteil Pat. mit Herzinsuffizienz 10-24%

Qualität der Studien:

- Low risk of bias

Studienergebnisse (nur Ergebnisse der 5 RCTs bei Pat. mit DM Typ 2):

- Gesamt mortalität:
 - Signifikante Risikoreduktion HR 0,84, 95%-CI 0,77;0,93, $I^2 = 47\%$, GRADE quality level: moderate
- Kardiovaskuläre Mortalität:
 - Signifikante Risikoreduktion HR 0,83, 95%-CI 0,72;0,95, $I^2 = 0\%$, GRADE quality level: moderate
- Composite kidney outcome
 - Signifikante Risikoreduktion HR 0,64, 95%-CI 0,57;0,72, $I^2 = 24\%$, GRADE quality level: high
- Sicherheit:
 - Diabetische Ketoazidose:
 - Signifikant höheres Risiko in Interventionsgruppe OR 2,86; 95%-CI 1,39;5,86, $I^2 = 17\%$; GRADE quality level: high
 - Genitale Infektion:
 - Signifikant höheres Risiko in Interventionsgruppe OR 3,95; 95%-CI 3,01;5,18, $I^2 = 38\%$; GRADE quality level: moderate

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, across a broad sample of patients with cardiometabolic and kidney disease, SGLT2i therapy results in moderate reductions in all-cause mortality, CV mortality, and MI, and substantial reductions in HHF and adverse kidney outcomes.

3.4 Leitlinien

KDIGO, 2020 [5].

Kidney Disease Improving Global Outcomes

KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this project was to develop an evidence-based clinical practice guideline for the monitoring, prevention of disease progression, and treatment in patients with diabetes and CKD.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update der LL von 2012
- 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 Evidence Review Team (ERT)
 - Finalizing guideline development methodology
 - Defining scope and topics of the guideline
 - Formulating clinical questions—identifying the Population, Intervention, Comparator, Outcome, Methods (PICOM)
 - Selecting topics for systematic evidence review and linking to existing Cochrane Kidney and Transplant systematic reviews
 - Developing and implementing literature search strategies
 - Selecting studies according to predefined inclusion criteria
 - Conducting data extraction and critical appraisal of the literature
 - Performing evidence synthesis and meta-analysis
 - Grading the quality of the evidence for each outcome across studies
 - Grading the strength of the recommendation, based on the quality of the evidence, and other considerations
 - Finalizing guideline recommendations and supporting rationale
 - Convening a public review of the guideline draft in December 2019
 - Amending the guideline based on the external review feedback and updating the literature search
 - Finalizing and publishing the guideline

Recherche/Suchzeitraum:

- LL wurde im Feb. 2020 zuletzt aktualisiert

LoE/GoR entsprechend GRADE:

Table 3 | Classification for certainty and quality of the evidence

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect is close to 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 it will be far from the true effect.

Table 5 | 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.

Risikoklassifikation:

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

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 per 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.

Empfehlungen

Recommendation 1.2.1:

We recommend that treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or an angiotensin II receptor blocker (ARB) be initiated in patients with diabetes, hypertension, and albuminuria, and that these medications be titrated to the highest approved dose that is tolerated (1B).

Recommendation 4.2.1:

We recommend treating patients with T2D, CKD, and an eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m² with an SGLT2i (1A).

Empfehlung 3 (Empfehlungsgrad)

Referenzen zu 1.2.1:

Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870–878.

Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1577–1578.

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861–869.

Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, et al. The risk of developing endstage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int.* 2003;63:1499–1507.

Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;6:CD006257.

Referenzen zu 4.2.1 (Auswahl):

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–657.

Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295–2306.

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–357.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373: 2117–2128.

Cosentino et al., 2019 [2].

European Society of Cardiology, European Association for the Study of Diabetes

2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

Zielsetzung/Fragestellung

This is the third set of Guidelines produced by the ESC in collaboration with the EASD, designed to provide guidance on the management and prevention of cardiovascular (CV) disease (CVD) in subjects with, and at risk of developing, diabetes mellitus (DM).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: The Members of this Task Force were selected by the ESC and EASD, including representation from relevant ESC sub-specialty groups, in order to represent professionals involved with the medical care of patients with this pathology
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: The experts of the writing and reviewing panels provided declaration of interest forms for all relationships that might be perceived as real or potential sources of conflicts of interest. These forms were compiled into one file and can be found on the ESC website (<http://www.escardio.org/guidelines>).
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: nicht dargestellt
- 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: Update der Fassung von 2013

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A.

LoE

Table 2 Levels of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

©ESC 2019

GoR

Table 1 Classes of recommendations

	Definition	Wording to use	
Classes of recommendations	Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended or is indicated
	Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
	Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
	Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
	Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

©ESC 2019

Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen

Prevention and management of CKD in patients with DM

A RAAS blocker (ACEI or ARB) is recommended for the treatment of hypertension in patients with DM, particularly in the presence of proteinuria, microalbuminuria, or LVH. ^{167–170}	I	A
Treatment with an SGLT2 inhibitor (empagliflozin, canagliflozin, or dapagliflozin) is associated with a lower risk of renal endpoints and is recommended if eGFR is 30 to <90 mL/min/1.73 m ² . ^{306,311,313,496}	I	B

Referenzen aus Leitlinien

167. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-1010.

168. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A; CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;24:2091-2096.

169. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E; ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:2103-2111.

170. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlof B, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Pitt B; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77-85.

306. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.

311. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.

313. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.

496. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Fabbrini E, Sun T, Li Q, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137:323-334.

Diabetes Canada, 2018 [3].

Diabetes Canada

Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada

Zielsetzung/Fragestellung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: ja
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: ja
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Independent Methods Review (IMR) committee was established to ensure consistency and rigour in the recommendation development process
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: ja
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: ja
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Update alle 5 J., letzte Fassung 2013

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A.

LoE

Studies of treatment and prevention

Level 1A	Systematic overview or meta-analysis of high-quality RCTs a) Comprehensive search for evidence b) Authors avoided bias in selecting articles for inclusion c) Authors assessed each article for validity d) Reports clear conclusions that are supported by the data and appropriate analyses OR Appropriately designed RCT with adequate power to answer the question posed by the investigators a) Patients were randomly allocated to treatment groups b) Follow up at least 80% complete c) Patients and investigators were blinded to the treatment* d) Patients were analyzed in the treatment groups to which they were assigned e) The sample size was large enough to detect the outcome of interest
Level 1B	Non-randomized clinical trial or cohort study with indisputable results
Level 2	RCT or systematic overview that does not meet Level 1 criteria
Level 3	Non-randomized clinical trial or cohort study; systematic overview or meta-analysis of level 3 studies
Level 4	Other

GoR

Table 2

Criteria for assigning grades of recommendations for clinical practice

Grade	Criteria
Grade A	The best evidence was at Level 1
Grade B	The best evidence was at Level 2
Grade C	The best evidence was at Level 3
Grade D	The best evidence was at Level 4 or consensus

Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen aus Kapitel Chronic Kidney Disease in Diabetes

5. Adults with diabetes and CKD with either hypertension or albuminuria should receive an ACE inhibitor or an ARB to delay progression of CKD [Grade A, Level 1A for ACE inhibitor use in type 1 and type 2 diabetes, and for ARB use in type 2 diabetes (69,75,77–81,84–86); Grade D, Consensus for ARB use in type 1 diabetes].

8. Combinations of ACE inhibitor, ARB or DRI should not be used in the management of diabetes and CKD [Grade A, Level 1 (95,98)].

10. In adults with type 2 diabetes with clinical CVD in whom glycemic targets are not achieved with existing antihyperglycemic medication(s) and with an eGFR >30 mL/min/1.73m², an SGLT2 inhibitor with proven renal benefit may be considered to reduce the risk of progression of nephropathy [Grade B, Level 2 (106) for empagliflozin; Grade C, Level 3 (107) for canagliflozin].

Referenzen

69. Strippoli GF, Craig MC, Schena FP, et al. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S153–5.
75. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–62.
77. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–60.
78. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9.
79. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–8.
80. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672–8.
81. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995;99:497–504.
84. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370–9.
85. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993;118:577–81.
86. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, et al. Randomised controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *BMJ* 1999;319:24–5.
95. Tobe SW, Clase CM, Gao P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: Results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation* 2011;123:1098–107.
98. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–13.
106. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–34.
107. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–57.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2021)
am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Diabetic Nephropathies] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
4	#2 AND #3
5	(diabetic OR diabetes OR dmt2 OR t2dm OR intracapillar* OR nodular*):ti,ab,kw AND (nephropath*OR kidney* OR renal OR glomeruloscleros* OR CKD):ti,ab,kw
6	(kimmelstiel*):ti,ab,kw
7	#1 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Jan 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	diabetic nephropathies/therapy[mh]
2	"Renal Insufficiency, Chronic"[mh] AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[mh]
3	diabetic[ti] OR diabetes[ti] OR dmt2[tiab] OR t2dm[tiab] OR intracapillar*[tiab] OR nodular*[tiab]
4	nephropath*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR kidney failure*[tiab] OR renal failure*[tiab] OR renal Insufficienc*[tiab] OR kidney Insufficienc*[tiab] OR renal impairment*[tiab] OR kidney impairment*[tiab] OR kidney*[ti] OR renal[ti] OR glomeruloscleros*[tiab] OR CKD[tiab]
5	#3 AND #4
6	kimmelstiel*[tiab]
7	#2 OR #5 OR #6
8	(#7) 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]))
9	#1 OR #8
10	(#9) 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]))))))))
11	(#10) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	diabetic nephropathies[mh]
2	"Renal Insufficiency, Chronic"[mh] AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[mh]
3	diabetic[ti] OR diabetes[ti] OR dmt2[tiab] OR t2dm[tiab] OR intracapillar*[tiab] OR nodular*[tiab]
4	nephropath*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR kidney failure*[tiab] OR renal failure*[tiab] OR renal Insufficienc*[tiab] OR kidney Insufficienc*[tiab] OR renal impairment*[tiab] OR kidney impairment*[tiab] OR kidney*[ti] OR renal[ti] OR glomeruloscleros*[tiab] OR CKD[tiab]
5	#3 AND #4
6	kimmelstiel*[tiab]
7	#1 OR #2 OR #5 OR #6

8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Cai J, Huang X, Zheng Z, Lin Q, Peng M, Shen D.** Comparative efficacy of individual renin-angiotensin system inhibitors on major renal outcomes in diabetic kidney disease: a network meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(11):1968-1976.
2. **Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.** 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41(2):255-323.
3. **Diabetes Canada.** Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL), zuletzt geändert am 17.12.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 04.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2350/DMP-A-RL_2020-12-17_iK-2021-01-01.pdf.
5. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).** KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020;98(4s):S1-115.
6. **Liu X, Ma L, Li Z.** Effects of renin-angiotensin system blockers on renal and cardiovascular outcomes in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endocrinol Invest* 2020;43(7):959-972.
7. **Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al.** SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(11):845-854.
8. **Nistor I, De Sutter J, Drechsler C, Goldsmith D, Soler MJ, Tomson C, et al.** Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetes mellitus and advanced chronic kidney disease not on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(1):12-22.
9. **Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, et al.** Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J* 2020;232:10-22.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2021-B-013

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 11.02.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

indiziert zur Verzögerung des Fortschreitens der Nierenerkrankung und zur Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz “zur Verzögerung des Fortschreitens der Nierenerkrankung und zur Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Der Behandlungsstandard wird durch die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes definiert, die in einer Konsultationsfassung vorliegt (1). Nichtmedikamentöse Basistherapie sind Diät, Gewichtsabnahme bei Übergewicht, körperliche Aktivität und Nikotinkarenz (1). Nach Ausschöpfen der nichtmedikamentösen Basistherapie besteht unter Berücksichtigung individueller Therapieziele eine Indikation für eine zusätzliche Arzneimitteltherapie. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse (z. B. bei klinisch relevanter renaler Erkrankung) werden entsprechend dem Algorithmus der NVL empfohlen: Metformin oder Metformin plus Natrium(Sodium)-Glukose-Transporter-2-Hemmer (SGLT-2-Hemmer) und/oder GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) ((1), siehe Abbildung 6). Der Zielbereich für das HbA_{1c} wird in einem Korridor von 6,5 % und 8,5 % definiert. In klinischen Studien werden sowohl kardiovaskuläre Endpunkte als auch zusammengesetzte renale Endpunkte insbesondere durch SGLT-2-Hemmer signifikant vermindert, aber auch durch GLP-1-RA (siehe Vergleich der kardiovaskulären Endpunktstudien in Tabellen 9 und 10 der NVL Typ-2-Diabetes, (1)).

Basistherapie zur Behandlung eines Hypertonus bei Diabetes mellitus ist die Gabe eines Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmers (ACE-Hemmers) oder eines AT1-Rezeptorantagonisten (Sartan). Falls keine Proteinurie vorliegt, sind andere Antihypertensiva wahrscheinlich gleichwertig (2).

Der Nutzen einer Lipidsenkung zur Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei niereninsuffizienten Patienten ist nicht gut dokumentiert. Eine Lipidsenkung mit einer festen Dosis eines Arzneimittels wird jedoch empfohlen (1).

Die Versorgungspraxis nach Arzneiverordnungs-Report (3) spiegelt die oben genannten Empfehlungen wider: Im Jahr 2019 zeigte sich im Vergleich zu 2018 bei Metformin eine steigende Verordnung mit zuletzt 652 Mio. DDD. SGLT-2-Hemmer und GLP-1-RA wurden erneut um ca. 30 % mehr verordnet (ca. 180 Mio. DDD bzw. 94 Mio. DDD).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung „zur Verzögerung des Fortschreitens der Nierenerkrankung und zur Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Es ist sinnvoll, Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min als separate Gruppe zu betrachten, da Metformin und SGLT-2-Hemmer für diese Patienten nicht zugelassen sind. Die SGLT-2-Hemmer Empagliflozin und Dapagliflozin sollten sogar ab einer GFR < 45 ml/min nicht eingesetzt werden, Dapagliflozin in der Indikation Herzinsuffizienz ist allerdings zugelassen bis zu einer GFR < 30 ml/min. Bei einer GFR > 15 ml/min < 30 ml/min werden GLP-1-RA empfohlen (1).

Bei Dialysepatienten ist die Lipidsenkung zur Senkung des kardiovaskulären Risikos nicht belegt (4).

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-2aufl-konsultation.pdf> (letzter Zugriff: 10. Februar 2021). 2. Auflage. Konsultationsfassung, AWMF-Register-Nr.: nvl-001, 2020.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group: KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020; 98: S1-S115.
3. Freichel M, Mengel K: 12. Antidiabetika. In: U. Schwabe, W.-D. Ludwig (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Berlin: Springer-Verlag, 2020.
4. Wanner C, Krane V, März W et al.: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-248.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2021-B-013

Kontaktdaten

Fachgesellschaft DGFN: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Fachgesellschaft DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Indikation gemäß Beratungsantrag

indiziert zur Verzögerung des Fortschreitens der Nierenerkrankung und zur Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz “zur Verzögerung des Fortschreitens der Nierenerkrankung und zur Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes“? **Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) ist ein relevanter Risikofaktor für kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität (CVD) und chronischer Nierenerkrankung (CKD). Ein hoher Anteil (ca. 50%) der Patienten mit DMT2 hat einen behandlungsbedürftigen Bluthochdruck, der ebenfalls ein Risikofaktor für CVD und CKD darstellt. CKD ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität (Shlipak MG, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. N Engl J Med. 2013;369:932-43; Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. N Engl J Med 2014;370:1514-1523).

Für die Behandlung des DMT2 gilt die 2. Auflage NVL Diabetes <https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes> die gerade als Konsultationsfassung (Stand Februar 2021) öffentlich zugänglich ist. Diese NVL löst die 1. Auflage ab. Sie unterscheidet sich wesentlich von der 1. Auflage. Die 2. Auflage NVL Diabetes stellt die partizipative Entscheidungsfindung (PEF) in den Vordergrund und gibt Hinweise auf Kriterien die bei der Entscheidungsfindung zu Therapiezielen eine Rolle spielen können.

Die NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter von 2010 ist abgelaufen und nicht mehr gültig. In ihr werden Empfehlungen gegeben, die nicht kompatibel sind mit der 2019 gemeinsam von der DEGAM und DGfN verabschiedeten S3-Leitlinie Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-048.html> und der KDIGO Leitlinie. Diese Leitlinien machen Empfehlungen die sich nicht speziell auf Patienten mit DMT2 beziehen, aber trotzdem relevant sind.

Wesentliche therapeutische Empfehlungen sind:

- Blutdruckkontrolle falls erhöht, bevorzugt mit ACEI, Blutdruckziel systolisch < 140 mmHg, niedrigere Ziele individuell vereinbaren
- Bei Vorliegen eines Diabetes Diabetesbehandlung durchführen
- Anpassen und vermeiden nephrotoxischer Medikation

In zwei Bereichen hat sich neue Evidenz ergeben die auch in dieser Leitlinie noch nicht berücksichtigt sind:

- Es gibt aus mehreren Studien Evidenz dass SGLT2-Hemmer nephroprotektive Effekt haben bei höheren CKD Stadien. (Palmer SC, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2)

inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573).

- Es gibt nun Evidenz dass Harnsäure senkende Therapie (ULT) keinen nephroprotektiven Effekt hat (Badve SV et al. CKD-FIX Study Investigators. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2504-2513. doi: 10.1056/NEJMoa1915833. PMID: 32579811).

Die Leitlinie Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis berücksichtigt die alte Auflage KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. 2020 ist ein Update dieser Leitlinien erschienen <https://www.kidney-international.org/action/showPdf?pii=S0085-2538%2820%2930718-3>. Diese Leitlinie betont ebenfalls die individuellen Therapieziele und adressiert die in den deutschen Leitlinien noch nicht berücksichtigte Rolle der SGLT2-Hemmer bei CKD.

Ergänzend hierzu erstellen die American Diabetes Association gemeinsam mit European Association for the Study of Diabetes Leitlinien zum Management des Typ 2 Diabetes (Buse et al., *Diabetes Care* 2020;43:S14-S31). Unverändert bleibt in den Leitlinien, dass nicht-medikamentöse Maßnahmen an erster Stelle des Managements eines Typ 2 Diabetes stehen (Kontrolle des Körpergewichtes, körperliche Aktivität, kein Nikotinkonsum) und danach gilt für diese Fachgesellschaften Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl. Neu ist, dass zusätzlich zu obigem Vorgehen nun empfohlen wird, bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, einer Herzinsuffizienz oder einer CKD zusätzlich GLP-1-RA oder SGLT-2-Hemmer mit nachgewiesenem Benefit in der Senkung des CV-Risikos einzusetzen unabhängig von der Höhe des HbA1c. Für Deutschland gilt dies in der Mitte des Jahres 2020 für die verfügbaren Substanzen Empagliflozin, Dapagliflozin, Liraglutid, Semaglutid und Dulaglutid.

Im einem gewissen Gegensatz hierzu stehen die ESC Guidelines (Cosentino F et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. PMID: 31497854) zur Behandlung von Patienten mit Diabetes oder Prä-Diabetes im Zusammenhang mit CV-Erkrankungen.

Prinzipiell wird in diesen Leitlinien jeder Patient mit Diabetes als jemand mit einem hohen oder sehr hohen CV-Risiko angesehen. Hier wird daher zur Behandlung des Diabetes als erstes Medikament nicht Metformin sondern direkt ein SGLT-2-Hemmer oder ein GLP-1-RA mit nachgewiesenem CV-Nutzen aufgeführt- Metformin ist dann erst die zweite Substanz, wenn mit einer der beiden erstgenannten Substanzen das HbA1c-Ziel nicht erreicht wird. Die Empfehlungen der ESC basieren darauf, dass die kardioprotektiven Wirkungen von manchen SGLT-2-Hemmern und GLP-1-RA auf einem wesentlich solideren Studienmaterial beruhen als für Metformin.

Zu Dosisanpassung von Antidiabetika bei eingeschränkter Nierenfunktion wird auf eine Publikation der AkDÄ in der [Arzneiverordnung in der Praxis 2017](https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201701/024.pdf) verwiesen. (<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201701/024.pdf>)

Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Es wird geschätzt dass ca. 75% aller Patienten mit DMT2 in das DMP Diabetes eingeschrieben sind. Im Rahmen des DMPs werden Monitoringintervalle für bestimmte Untersuchungen vorgegeben.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung „zur Verzögerung des Fortschreitens der Nierenerkrankung und zur Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Aktuelle deutsche und internationale Leitlinien stellen die partizipative Entscheidungsfindung (PEF) in den Vordergrund für Therapieziele und den sich daraus ergebenden Behandlungsentscheidungen bei chronischen Erkrankungen bei denen Patienten wesentlich mitwirken müssen. Die Ziele der Patienten (Tabelle 2 NVL) spielen eine entscheidende Rolle bei der Festlegung der Intensität des Monitorings und der Therapie.

Die wichtigsten Faktoren die dabei eine Rolle spielen

- Lebenserwartung, Komorbidität, Lebensqualität
- Unerwünschte Nebenwirkung und Höhe des Nutzens der Therapie

Die Behandlungsempfehlungen der Leitlinie basieren auf dem individuellen Risikoassessment, wobei dies primär für die Entscheidung in der Primärprävention zur Statintherapie und Thrombozytenaggregationshemmung eine Rolle spielt. Die Empfehlungen zur Blutdruckbehandlung decken sich weitgehend und sind unabhängig vom Risikoassessment. Allerdings geben manche Leitlinien unterschiedliche Zielwerte in Abhängigkeit vom Alter vor (ESC), andere nicht (DEGAM).

Die Abschätzung des individuellen Nutzens der Therapie (Effektstärke, NNT) ist in den meisten Leitlinien unzureichend dargestellt und für Ärzte schwierig zu verstehen und zu vermitteln. Dies wird aber in der NVL vorausgesetzt. In Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte leistet dies, einzig dass von DEGAM in der S3-Leitlinie „Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention“ favorisierte Risikoassessment und Beratungsinstrument „arriba“.

Für die Prognose in Bezug auf Fortschreiten der CKD zur ESRD gibt es leider keine befriedigenden Instrumente. Das Instrument <https://kidneyfailurerisk.com/> von Tangri et al. ist wahrscheinlich nur in Hochrisikopopulationen sinnvoll und nicht ausreichend validiert. Das Model von Levey, das dem Risikomodell in der KDIGO-Leitlinie zugrunde liegt ist nicht alters- und geschlechtsadjustiert und fasst zu dem 5 Endpunkte zusammen. Die Risikoannahmen sind nicht mit absoluten Zahlen hinterlegt und die dort gewählte Definition für Risikostufen sind nicht allgemein konsentiert.

Ein grundsätzliches Problem aller Modelle zu Niere ist, dass die Abgrenzung der physiologischen Abnahme der Nierenfunktion von einer krankhaften Abnahme der eGFR nicht sicher zu trennen ist und es bei Älteren und Heimbewohnern zur einer unnötigen Pathologisierung und unangemessenen Intensivierung der Therapie kommen kann. Der Punkt hochbetagte wird in den meisten Leitlinien nur unzureichend rezipiert.

Für die Schätzung des kardiovaskulären Risikos und sich daraus ergebenden Konsequenzen in Bezug auf die Lipidsenkende Therapie in der Primärprävention, bzw. Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung in der Primärprävention machen die Risikomodelle und Leitlinien unterschiedliche Annahmen. Im ESC Model wird für die Mehrheit der Diabetiker und bei CKD eine KHK-Äquivalent angenommen. Diese Annahme führt zu einer drastischen Überschätzung des Risikos und birgt die Gefahr eine Übertherapie insbesondere von Hochbetagten.

In Bezug auf kardiovaskuläre Prävention mit und ohne Diabetes macht die S3-Leitlinie der DEGAM „Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention“, Empfehlungen. Diese Leitlinie empfiehlt eine Risikoabschätzung mit dem Risikoassessment und Beratungsinstrument „arriba“. Dieses Instrument berücksichtigt Diabetes bei der Risikokalkulation, ebenso der PROCAM Rechner, im Gegensatz zum Risikomodel der ESC. Die Nierenfunktion wird dort wie bei anderen Risikoassessmentinstrumenten nicht berücksichtigt, da sie die Prädiktion nicht verbessert. Lediglich das englische QRISK-Instrument zur Schätzung des kardiovaskulären Risikos (<https://www.qrisk.org/>) berücksichtigt die Nierenfunktion, ist aber in Deutschland nicht einsetzbar, da es die Postleitzahl als Marker für den Sozialstatus mitberücksichtigt. Die Nicht-Berücksichtigung des Sozialstatus ist eine wesentliche Schwäche fast aller Prognoseinstrumente, da der Sozialstatus wesentlich zum residual confounding beiträgt.

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

1. Tangri N, et al. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. JAMA. 2016;315(2):1-11
2. Levey AS, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. 2011;80:17-28.
 - Auflage NVL Diabetes 2020 <https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes>
 - S3-Leitlinie Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis **2019** <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-048.html>
 - KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease.
 - DEGAM 2017 Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. <https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html>