

Kommentar zum IQWiG-Rapid-Report

Proteomanalyse falsch dargestellt

Mit einer Proteomanalyse (massenspektrometrische Analyse bestimmter Biomarker-Konzentrationen) des Urins soll die diabetische Nierenerkrankung (Nephropathie) bei Patienten mit Diabetes und arteriellem Hochdruck früher und präziser erkannt werden als mit der herkömmlichen Diagnostik.

In diversen Fachmedien (z. B. Deutsches Ärzteblatt) (1) wurde im Juli vielfach über den Rapid Report (2) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und eine damit verbundene Pressemitteilung zur PRIORITY-Studie (3) (<https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2020/diabetische-nephropathie-studienergebnisse-zur-proteomanalyse-lassen-keinen-nutzen-erkennen.13130.html>) berichtet. Prof. Dr. Joachim Beige aus Leipzig kommentiert die Berichterstattung und kritisiert die Presseinformation des Instituts als verzerrt und unvollständig.

IQWiG-Report: Fakten fehlen!

Als Mitglied der Autorengruppe möchte ich zur fehlerhaften Interpretation dieser Studie auf der Grundlage des unvollständigen IQWiG-Berichts richtigstellende Zusatzinformationen geben, da Missverständnisse zu falschen Schlussfolgerungen führen und damit wichtige diagnostische und folgende therapeutische Möglichkeiten ungenutzt bleiben.

Aufbauend auf dem originalen IQWiG-Report wird berichtet, dass die Studie zur therapeutischen Wirksamkeit von Spironolacton bei Diabetes und Risikoklassifikationen mittels Urin-Proteom-Score keine Wirksamkeit gezeigt hat. Leider wird im IQWiG-Report der primäre Endpunkt der Studie nicht zitiert, der eine vierfach bessere Vorhersage-



Die Ergebnisse des IQWiG-Rapid-Reports zur Proteomanalyse werden in diesem Kommentar scharf kritisiert – es sollen wissenschaftliche Fakten nicht genannt worden sein.

kraft der Urin-Proteom-Analyse hinsichtlich einer GFR-Verschlechterung gegenüber der einfachen Albuminmessung im Urin erbracht hatte. Der vordefinierte primäre und wichtigste Endpunkt der PRIORITY-Studie war die Entwicklung einer bestätigten Mikroalbuminurie in den proteomisch klassifizierten Patientengruppen. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Reduktion der Inzidenz von Mikroalbuminurie mit Spironolacton und die Assoziation zwischen dem CKD273-Risiko-Score und Messungen der beeinträchtigten Nierenfunktion auf der Grundlage der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR). Das IQWiG wurde vorab vom Gemeinsamen Bun-

desausschuss (G-BA) beauftragt, den potenziellen Nutzen der Urin-Proteom-Analyse anhand der folgenden vier Fragen-Szenarien (Richtlinie des G-BA 2016) zu untersuchen:

- 1) signifikante Früherkennung und signifikanter Nutzen einer frühen Spironolacton-Therapie (optimal) oder
- 2) signifikante Früherkennung, aber kein Nutzen der Spironolacton-Therapie oder
- 3) keine signifikante Früherkennung oder
- 4) signifikante Früherkennung der Proteomanalyse und aktuelle medikamentöse Optionen im Jahr 2020 in der diagnostisch-therapeutischen Kette. Die in Lancet Diabetes Endocrinology

publizierte Hauptschlussfolgerung der PRIORITY-Studie lautet: „Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und Normalalbuminurie war ein Hochrisiko-Score des Urin-Proteomik-Klassifikators CKD273 mit einem erhöhten Risiko des Fortschreitens zur Mikroalbuminurie über einen Median von 2 bis 5 Jahren verbunden, unabhängig von den klinischen Merkmalen.“

Daher ist es absolut falsch, in der Überschrift der IQWiG-Pressemitteilung zu zitieren, dass „die Anwendung einer Proteomanalyse keine Daten liefert, die einen patientenrelevanten Nutzen der Studie belegen“. Zwar konnte die Studie keinen signifikanten Nutzen der Intervention mit Spironolacton (ein sekundärer, weniger wichtiger Endpunkt und nur eine Wahl unter mehreren Therapien) nachweisen. Die Studie zeigte aber klar und signifikant die Fähigkeit zur Vorhersage von Mikroalbuminurie und GFR-Verschlechterung auf der Grundlage des Proteom-Scores. Also traf Szenario 2 der vorherigen G-BA-Abfrage – „signifikante Früherkennung, aber kein Nutzen der Spironolacton-Therapie“ – zu. Die Studie war positiv, der primäre Endpunkt wurde erreicht. Den bedeutsamen Punkt 4), ob die signifikant erwiesene Proteomanalyse auf eine verbesserte Therapieoption in der Behandlung der diabetischen Nierenerkrankung trifft, wurde – obwohl in der Richtlinie bindend vorgeschrieben – gänzlich unterdrückt. Eine objektive Beurteilung dieser Fragestellung hätte ergeben, dass eine optimale diagnostisch-therapeutische Option die Untersuchung mit CKD273 gefolgt von Intervention mit SGLT2-Inhibitoren sein dürfte (4, 5).

Faktenreduktion bei der Proteom-Diagnostik

Im IQWiG-Bericht und in der besagten Pressemitteilung wurde geäußert, dass Mikroalbuminurie (MiA) und GFR-Verlust Surrogat-Parameter und deshalb nicht relevant für die diagnostische

Treffsicherheit der Proteomanalyse seien. Anerkanntermaßen sind MiA und GFR-Verlust jedoch hochgradig patientenrelevante Endpunkte (6), da sie gesichert mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden sind. Natürlich sind Sterblichkeit und Dialyse-Eintritt noch härtere Endpunkte. Will man diese auswerten, müssen fünfstellige Patientenzahlen untersucht werden,

»Es ist unverständlich, warum hier Fehlinformationen der Patienten in Kauf genommen werden.«

Prof. Dr. Joachim Beige

wie in den Megastudien zu den neuen SGLT2-Inhibitoren (4, 5). Dass das im sekundären Endpunkt untersuchte, im Jahr 2012 bei Studienkonzeption einzig verfügbare therapeutische Prinzip Spironolacton nicht hilfreich war, ist keinerlei Argument gegen die Proteom-Diagnostik an sich. Im Gegenteil ergibt sich heute mit einer Vielfalt von Therapieprinzipien umso mehr die Notwendigkeit, eine von mehreren Möglichkeiten möglichst sogar auf der Basis pathophysiologischer (Urin-) Patientenmerkmale nutzbringend auszuwählen. Dass andererseits randomisierte große Therapiestudien wie diese nicht so eben mal mit einem neuen Therapeutikum wiederholt werden können, wird offenbar vom IQWiG bewusst ausgenutzt, um die zweifelsfrei bewiesene Zuverlässigkeit der Proteom-Diagnostik zu diskreditieren.

Es ist erstaunlich, eine derartige wissenschaftliche Faktenreduktion durch eine Institution zu sehen, der eine Fülle von Literatur und Einschätzungen europäischer und amerikanischer Konsensuskonferenzen widersprechen (6). Somit wird durch die Pressemeldung des IQWiG die Tatsache vorenthalten,

dass mit der neuen Urin-Proteom-Analyse evidenzgesichert ein diagnostisches Mittel zur Verfügung steht, das aufbauend auf frühen und noch beeinflussbaren, noch dazu nicht invasiv messbaren Veränderungen prinzipiell eine therapeutische Beeinflussung der diabetischen Nephropathie ermöglicht (7). Obschon auf den ersten Blick erheblich, sind die dreistelligen Kosten

dieser neuen Methode im Vergleich zu anderen Fachgebieten (z. B. genetisch-personalisierende Diagnostik vor onkologisch-individualisierten Therapieindikationen) gering, in Modellrechnungen auch kosteneffizient (8). Die Messung beinhaltet wie alle innovativen Methoden das Potenzial zur Kostenreduktion bei Massenanwendung. Im Kontext der primären G-BA-Fragestellung sind die Kosten auch nicht die primäre Fragestellung gewesen.

Es ist unverständlich, warum ausgerechnet bei einem so schwerwiegenden Krankheitsbild wie beim diabetischen Nierenschaden mit ggf. lebenslanger Dialyse (30 bis 50% aller Diabetiker) mittels Faktenunterschlagung und schlimmstenfalls erwünschter Fehlinterpretation – pointiert ausgedrückt:

Scientific Fake News – Fehlinformationen der Patienten- und Fachöffentlichkeit durch das IQWiG in Kauf genommen werden. Die dazu erfolgte offizielle englischsprachige Entgegnung aller Autoren der Studie an die ministerielle Fachaufsicht von G-BA und IQWiG kann beim Autor erfragt werden.

Prof. Dr. Joachim Beige, Leipzig,
E-Mail: Joachim.Beige@kfh-dialyse.de

Literatur bei den Autoren.



Prof. Dr. Joachim Beige, Leipzig,
E-Mail:
Joachim.Beige@kfh-dialyse.de