

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. S. Frantz

**Rekrutierung geeigneter Patienten für die SONAR
(Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan) Studie**

Inaugural – Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Gloria Fehner

aus Bremen

Würzburg, Januar 2018

Referent: Professor Dr. med. C. Wanner

Korreferent: Privat-Dozent Dr. med. W. Göbel

Dekan: Professor Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15.05.2019

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Diabetische Nephropathie.....	1
1.1.1 Stadien und Einteilung	1
1.1.2 Pathogenese und Ätiologie	2
1.1.3 Häufigkeit und Risikofaktoren.....	4
1.2 Diagnostik und Screening der diabetischen Nephropathie	5
1.2.1 Diagnostik des Diabetes mellitus	5
1.2.2 Marker der Nierenschädigung.....	5
1.3 Gegenwärtige Therapieoptionen	7
1.3.1 Konservative Maßnahmen	7
1.3.2 Antihyperglykämische Therapie	8
1.3.3 Antihypertensive Therapie.....	10
1.3.4 Therapie der Hyperlipoproteinämie	11
1.3.5 Problematik der Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion	12
1.4 Neuartige Therapieansätze: Endothelin-Antagonisten	15
1.4.1 Endothelin.....	15
1.4.2 Endothelin-Rezeptor-Blockade	16
1.5 Progression der Diabetischen Nephropathie	18
1.5.1 Progression des Diabetes mellitus.....	18
1.5.2 Progression der diabetischen Nephropathie.....	18
1.6 Zielsetzung.....	19
1.6.1 Fragestellung der Dissertation	19
2. Methodik.....	20
2.1 Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan (SONAR).....	20
2.1.1 Fragestellung der Studie	20
2.1.2 Studiendesign.....	20
2.1.3 Vereinfachte Ein- und Ausschlusskriterien	22
2.1.4 Endpunkte.....	23
2.2 Konzepte und Strategien der Rekrutierung.....	24
2.2.1 Persönlicher Kontakt zu Praxen und Zentren	24
2.2.2 Telefonischer Kontakt zu Zentren.....	24
2.2.3 Postalischer und elektronischer (Email) Kontakt zu Zentren	25
2.3 Patientenrekrutierung.....	27
2.3.1 Suche geeigneter Patienten in Zentren und Praxen	27
2.3.2 Kontaktaufnahme zu Patienten	29
2.3.3 Vorstellung der Studie.....	30
2.4 Ausgewählte Zentren und Praxen im Verbund Würzburg.....	31

2.4.1	Zentren und Praxen mit einem potentiellen Patientenkollektiv	31
2.4.2	Verbleib der gesuchten Patienten	32
2.4.3	Geeignete Patienten zur Verifizierung der Konzepte	34
2.5	Änderung der Rekrutierungsstrategie	35
2.5.1	Erhebung der gefundenen Patienten anderer Prüfzentren	35
2.5.2	Erfragung der Gründe einer Nichtteilnahme und Exklusion	37
2.5.3	Anpassung der Rekrutierungsstrategie	37
3.	Ergebnisse	39
3.1	Feldarbeit SONAR Studie in Würzburg	39
3.1.1	Rekrutierung der Studienteilnehmer	39
3.1.2	Anbindung der Studienteilnehmer	40
3.2	Feldarbeit SONAR in Deutschland	42
3.2.1	Zwischenbilanz	42
3.2.2	Rückmeldung auf den Fragebogen	44
4.	Diskussion	47
4.1	Verbleib der Makroalbuminuriker	47
4.1.1	Veränderungen der konservativen Therapie	47
4.1.2	Veränderungen der antidiabetischen Therapie	48
4.1.3	Veränderungen der antihypertensiven Therapie	50
4.2	Notwendigkeit neuartige Therapieansätze	53
4.2.1	Progressionsverzögerung	53
4.2.2	Problematik der Niereninsuffizienz	54
4.2.3	Zugang zu Gesundheitsversorgung	54
4.2.4	Initiierung eines Nierenersatzverfahrens	56
4.2.5	Veränderung der Guidelines	56
4.3	Problematik der Identifizierung und Rekrutierung	59
4.3.1	Kooperation und Mitarbeit der Zentren und Praxen	59
4.3.2	Kooperation und Mitarbeit der Patienten	60
4.4	Vergleich der Rekrutierungsstrategien	61
4.4.1	Zentralisierte Rekrutierungsorganisation	61
4.4.2	Effektivere Rekrutierungsstrategien anderer Prüfzentren	61
5.	Zusammenfassung	62
	Literaturverzeichnis	65
	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	73
	Anhang	I
	Abkürzungen	IX
	Danksagung	XI
	Curriculum Vitae	XIII

1. Einleitung

1.1 Diabetische Nephropathie

1.1.1 Stadien und Einteilung

Die diabetische Nephropathie umfasst alle Nierenschädigungen, der diabetische Stoffwechselstörungen zu Grunde liegen. Die gesteigerte Durchlässigkeit für Proteine, insbesondere für Albumin ist häufig die erste Manifestation. Die Verlaufsstadien lassen sich anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Albuminurie *abschätzen*. Die Stadien der GFR werden nach *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* in fünf Kategorien, die der Albuminurie in drei Kategorien unterteilt.

Tabelle 1: Stadieneinteilung, Progressions- und Prognoseabschätzung der Niereninsuffizienz anhand der GFR und Albuminurie [1].

				Albuminurie		
				A1	A2	A3
				leicht vermindert	vermindert	stark vermindert
				<30mg/g <3mg/mmol	30-300mg/g 3-30mg/mmol	>300mg/g >30mg/mmol
eGFR in ml/min/1,73m ²	G1	normal oder hoch	≥90	niedriges Risiko	moderates Risiko	hohes Risiko
	G2	leicht vermindert	60-89	niedriges Risiko	moderates Risiko	hohes Risiko
	G3a	leicht bis mittelstark vermindert	45-59	moderates Risiko	hohes Risiko	sehr hohes Risiko
	G3b	mittelstark bis stark vermindert	30-44	hohes Risiko	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko
	G4	stark vermindert	15-29	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko
	G5	sehr stark vermindert	<15	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko

Das Risiko der Manifestation und dem einhergehenden Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen besteht schon vor der Albuminurie, die nicht zwingend auftreten muss. Hyperglykämie und systemischer Hypertonus schädigen dynamisch und strukturell *vor* der Manifestation der diabetischen Nephropathie. Das Verhältnis der Albuminurie und der Hypertonie legt ein Kontinuum nahe: je ausgeprägter die Albuminurie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, desto höher das Risiko der Progression und das kardiovaskuläre Risiko [2, 3]. Die Albuminurie ist zur Risikostratifizierung der Manifestation und Progression, als direkt schädigende Komponente und zur Abschätzung der Güte der Therapie heranzuziehen, ermöglicht jedoch keine präzise Verlaufsvorhersage [4, 5]. Die Ausprägungen und der zeitliche Verlauf der durch die Subtypen verursachten Schädigungen sind zu unterscheiden. Die Nephropathie des Diabetes mellitus Typ 1 verläuft homogen: die GFR steigt initial, sinkt im Verlauf ab und die Albuminurie sowie der systemische Hypertonus werden manifest. Auf die Mikro- und Makroalbuminurie folgt als Korrelat der Strukturschädigung die unspezifische Proteinurie [6]. Der Verlauf der Diabetes mellitus Typ 2 induzierten Nephropathie ist heterogener. Es liegt schon bei der Diagnosestellung der initial asymptomatischen Insulinresistenz, bzw. der prädiabetischen Stoffwechsellage eine manifeste Schädigung vor, so dass der pathophysiologische Stadienverlauf nicht nachvollzogen werden kann [7].

1.1.2 Pathogenese und Ätiologie

Die diabetische Nephropathie setzt sich aus einer metabolischen und einer hämodynamischen Komponente zusammen, deren Mechanismen ineinandergreifen. Durch die Hyperglykämie werden vermehrt Angiotensin II, Endothelin-1, ANP und IGF-1, synthetisiert, die eine Vasodilatation afferenter und Vasokonstriktion efferenter Arteriolen bewirken [8]. Der erhöhte intraglomeruläre Druck bewirkt die Hyperfiltration, eine gesteigerte Permeabilität sowie eine Sklerosierung der Glomeruli [9]. Der *eigentlich* resultierende tubuloglomeruläre Feedbackmechanismus wird durch proinflammatorische Zytokine wie TGF- β unterdrückt. Die tubuläre Hypertrophie und die gesteigerte Rückresorption im proximalen Tubulus führen zu einem verminderten hydrostatischen Druck in der Bowman's Kapsel und halten die Hyperfiltration weiter aufrecht [10, 11].

Diabetes mellitus Typ 1. Führend ist die Glukotoxizität und die damit einhergehende nicht-enzymatische Glykosylierung von Matrixproteinen der glomerulären

Basalmembran, insbesondere des Glykosaminoglykans Heparansulfat. Die negative Ladung der Basalmembran wird aufgehoben; negativ geladene Proteine werden nicht mehr abgestoßen, sondern filtriert [12]. Die Albuminurie ist sowohl Ursache, als auch Folge der Schädigung: durch glomeruläre Hyperfiltration, gesteigerten Perfusionsdruck und Aufhebung der negativen Ladung wird das Endothel der glomerulären Kapillaren überdehnt und durchlässig [13]. Das filtrierte Albumin wirkt in den Tubuli proinflammatorisch, ruft eine interstitielle Schädigung, Fibrose und Reduktion der Nephronfunktionalität hervor [14].

Diabetes mellitus Typ 2. Durch metabolische und kardiovaskuläre Komponenten ist die Pathogenese komplexer: die beiden Hauptrisikofaktoren sind die Hyperglykämie und systemische Hypertension, daneben Übergewicht und Hyperlipoproteinämie.

Die Hyperfiltration und Albuminurie sind ebenfalls Ursache und Folge zugleich, die sich selbst sowie gegenseitig potenzieren. Der exakte Pathomechanismus der Manifestation ist durch die Heterogenität hypothetisch; es lassen sich klinisch eine progressive Verlaufsform und eine konstante unterscheiden: es werden VEGF exprimiert, die Podozyten anregen und die *typische* diabetische Glomerulopathie mit Zunahme der Proteinurie und Niereninsuffizienz nach sich ziehen. Die schnelle Progression führt über mikrovaskuläre Schäden zu einer vaskulären Sklerosierung und Hyalinisierung, einer glomerulären Ischämie mit Podozyten-Dedifferenzierung und epithelialer Hyperplasie; als Vollbild die „collapsing glomerulopathy“ [15]. Histologisch lassen sich vier Stadien ausmachen: initial zeigt sich eine Verbreiterung der glomerulären Basalmembran, darauffolgend eine Proliferation mesangialer Matrix. Im Stadium III ist eine noduläre Sklerosierung zu vermerken und im vierten Stadium zeigt sich eine Glomerulosklerose in mehr als der Hälfte der Glomeruli (nach Kimmelstiel-Wilson) sowie eine Fibrosierung des Interstitiums [12, 16].

Die glomeruläre Hyperfiltration besteht in den frühen Stadien des Diabetes mellitus Typ 1 und dient als diagnostischer Parameter. Bei Diabetes mellitus Typ 2 wird die Hyperfiltration seltener beobachtet: die spätere Diagnosestellung und die altersabhängige Inzidenz könnten die Hyperfiltration durch die physiologische Abnahme der glomerulären Filtration mit dem Alter verschleiern. Eine Hyperfiltration kann auch bei einer niedrigen GFR vorliegen, da es weniger funktionstüchtige Nephrone gibt, in denen ein erhöhter Druck vorherrscht. Die Hyperfiltration- wenn vorhanden- ist mit einem

höheren Nüchternblutzucker assoziiert [17]. Die Hyperfiltration und Hypertension initiieren die diabetische Nephropathie und führen zur weiteren Progression [18-20]. Sie bedingen sich gegenseitig und können bei Diabetes mellitus Typ 1, 2 und prädiabetischen Stoffwechsellagen beobachtet werden. Eine bei Diagnosestellung vorliegende Hyperfiltration resultiert doppelt so häufig in mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen, als wenn keine Hyperfiltration vorläge. Der Zusammenhang von Insulinresistenz, erhöhtem Nüchternblutzucker und renaler Hyperfiltration ist noch nicht gänzlich verstanden, scheint aber durch tubuläre Faktoren vermittelt zu werden.

1.1.3 Häufigkeit und Risikofaktoren

Die diabetische Nephropathie ist die häufigste Ursache einer terminalen Niereninsuffizienz und den damit einhergehenden Bedarf eines Nierenersatzverfahrens; bis zu 40% aller Diabetiker im Krankheitsverlauf sind betroffen. Das Risiko der Manifestation bei den Subtypen des Diabetes mellitus unterscheidet sich nicht [21]. Der Hauptrisikofaktor der Genese ist das metabolische Syndrom, an dem mit ungefähr 80% die Mehrheit der Typ 2-Diabetiker leidet; davon führend der systemische Hypertonus und das Übergewicht [22]. Besonders der viszerale Fettanteil ist prädiktiv für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie mit Mikroalbuminurie [23]. Unabhängig von der Manifestation der diabetischen Nephropathie ist ein hoher Body Mass Index (BMI) Prädiktor für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz [24]. Zusätzlich zu der *mechanischen* Einflussnahme werden hormonelle und pro-inflammatorische Faktoren angenommen, die sich gegenseitig beeinflussen und die Progression der diabetischen Nephropathie sowie der kardiovaskulären Komorbiditäten vorantreiben [25]. Des Weiteren bestehen *nicht-beinflussbare* Risikofaktoren wie Lebensalter, männliches Geschlecht, Erkrankungsmanifestation und somit Erkrankungsdauer, Vorliegen einer Retinopathie und eine genetische Komponente, d. h. positive Familienanamnese und Ethnie.

1.2 Diagnostik und Screening der diabetischen Nephropathie

1.2.1 Diagnostik des Diabetes mellitus

Die Diagnose Diabetes mellitus wird auf Grundlage der Blutzuckermessung gestellt: Bestimmt werden der Nüchternblutzucker nach mindestens achtstündiger Nahrungskarenz, der Gelegenheitsblutzucker und die Blutzuckerwerte im Rahmen des oralen Glukose-Toleranz-Tests (oGTT); entscheidend für die Diagnosestellung ist der Nüchternblutzucker. Ein Wert von $<100\text{mg/dl}$ gilt als normal, Werte $\leq 125\text{mg/dl}$ als abnorm und $\geq 126\text{mg/dl}$ als manifester Diabetes mellitus. Ein Gelegenheitsblutzucker $\geq 200\text{mg/dl}$ mit Symptomen des Diabetes mellitus oder ein Blutzucker $\geq 200\text{mg/dl}$ zwei Stunden nach Einnahme von 75g Glukose ist ebenfalls mit der Diagnose vereinbar. Der oGTT wird zur Routinediagnostik nicht empfohlen und nur in unklaren Fällen angewandt. Zusätzlich und zur Therapiekontrolle kann der HbA_{1c}-Wert bestimmt werden, der durch nicht-enzymatische Glykierung des Hämoglobins entsteht und für Diabetes mellitus definiert ist als $\geq 6,5\%$. Das Screening sollte ab dem 45. Lebensjahr alle drei Jahre durchgeführt werden. Bei gegebenem Risikoprofil mit Übergewicht, arterieller Hypertonie, positiver Familienanamnese und Hyperlipoproteinämie schon früher [26].

1.2.2 Marker der Nierenschädigung

Die Diagnose der diabetischen Nephropathie wird anhand der Albuminurie gestellt, die Manifestation ist allerdings auch ohne Albuminurie möglich [27].

Die Albuminurie als sensitiver und spezifischer Laborparameter der glomerulären Permeabilität ist für die Diagnostik geeigneter, als die Gesamt-Proteinurie. Die Bestimmung aus einer *Spot*-Urinprobe ist praktikabel; um tageszeitliche Schwankungen zu minimieren, ist der Morgenurin zu gebrauchen [28]. Die Bestimmung als Konzentration in mg/g oder als Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin (UACR) in mg/g in 24 Stunden sowie der GFR sollte jährlich erfolgen. Bei Diabetes mellitus Typ 1 ab einer Erkrankungsdauer von fünf Jahren.

Bei Diabetes mellitus Typ 2 erfolgt die Bestimmung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, da der Insulinresistenz eine prädiabetische Stoffwechsellage mit schädigender Hyperglykämie vorausgeht. Normwertig gilt eine Albuminurie bis $\leq 30\text{mg/g}$. Sie unterliegt Einflussfaktoren und Schwankungen. Neben der Albuminurie gelten ein

abnormes Urinsediment, tubulär bedingte Elektrolytstörungen, histologische und strukturelle Normabweichungen als Marker.

Die Albuminurie steht als unabhängiger Risikofaktor in direktem Zusammenhang mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Sie dient als Screeningparameter für das kardiovaskuläre Risiko, auch wenn die jeweilige Reduktion nicht parallel verläuft [28-30]. Die GFR sollte bestimmt werden, da sie als Index die Nierenfunktion widerspiegelt; auch wenn sie primär die exkretorische Funktion aufzeigt, nimmt sie mit metabolischer und endokriner Funktionsverminderung sowie bei struktureller Schädigung ab. Die GFR sollte nach Empfehlung von KDIGO mit der validierten CKD-EPI Formel kalkuliert werden. Zusätzlich kann sie über den Sammelurin bestimmt werden; in Zusammenschau sollte eine präzisere Einschätzung möglich sein [31]. Sie wird zur Progressionsabschätzung herangezogen; entsprechend der Empfehlung von KDIGO können die Screeningintervalle für die Risikogruppen angepasst werden.

Tabelle 2: Screeningintervalle nach Risikostratifizierung anhand der KDIGO Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz. Unterteilung in kein gesondertes Screening notwendig, Notwendigkeit regelmäßiger Verlaufskontrollen und empfohlene Anbindung an einen Nephrologen [1].

				Albuminurie		
				A1	A2	A3
				leicht vermindert	vermindert	stark vermindert
				<30mg/g <3mg/mmol	30-300mg/g 3-30mg/mmol	>300mg/g >30mg/mmol
eGFR in ml/min/1,73m ²	G1	normal oder hoch	≥90	kein gesondertes Screening	regelmäßige Verlaufskontrolle	Anbindung Nephrologen
	G2	leicht vermindert	60-89	kein gesondertes Screening	regelmäßige Verlaufskontrolle	Anbindung Nephrologen
	G3a	leicht bis mittelstark vermindert	45-59	regelmäßige Verlaufskontrolle	regelmäßige Verlaufskontrolle	Anbindung Nephrologen
	G3b	mittelstark bis stark vermindert	30-44	regelmäßige Verlaufskontrolle	regelmäßige Verlaufskontrolle	Anbindung Nephrologen
	G4	stark vermindert	15-29	Anbindung Nephrologen	Anbindung Nephrologen	Anbindung Nephrologen
	G5	sehr stark vermindert	<15	Anbindung Nephrologen	Anbindung Nephrologen	Anbindung Nephrologen

1.3 Gegenwärtige Therapieoptionen

1.3.1 Konservative Maßnahmen

Die konservativen Therapiemaßnahmen entsprechen denen der Prävention und Therapie des Diabetes mellitus; es besteht ein fließender Übergang zur Abwendung des Diabetes mellitus, der diabetischen Nephropathie und denen zur Progressionsverzögerung.

Das *Chronic Care Model* spricht sich für eine Stärkung der Selbstverantwortung, eine Sensibilisierung der Patienten und eine Änderung der Rollenverteilung aus: der Patient ist aktiver Part und befolgt nicht passiv die Weisungen des Versorgungsgefüges [32]. Ihm obliegt die Umsetzung der Lebensstiländerung, die mit der Wissensvermittlung beginnt: *diabetes self-management education / diabetes self-management support* (DSME/DSMS) sollen das Bewusstsein der Selbstwirksamkeit stärken [33]. Diabetes mellitus Typ 2 ist in diesem Sinne eine *künstliche*, vermeidbare Erkrankung, der durch Änderungen von Gewohnheiten Einhalt geboten werden kann. Noch vor der Manifestation senkt das *Diabetes Prevention Program* die Inzidenz durch Gewichtsreduktion $\geq 7\%$ und Steigerung der körperlichen Aktivität [34]. Zur Prävention können *unterstützend* Metformin, α -Glukosidase-Inhibitoren, der Lipasehemmer Orlistat, GLP-1-Agonisten und Insulinsensitizer eingesetzt werden. Metformin zeigt die besten Ergebnisse, bleibt aber hinter den Erfolgen der Lebensstiländerung zurück [35]. Der Einfluss auf das Körpergewicht der unterstützenden medikamentösen Therapie ist bezüglich der Selbstwirksamkeit und Beibehaltung der Lebensstiländerung zu beachten: eine Gewichtszunahme zeigt sich unter Sulfonylharnstoff, Glitazonen und Insulin, eine Abnahme unter GLP-1-Agonisten und SGLT-2-Inhibitoren [36-38]. Die erzielten Verhaltensänderungen führen zur Reduktion von Gewicht, HbA_{1c} und senken die Kosten für das Gesundheitssystem [39-42]. Die Abnahme von nur 5% des Körpergewichts senkt den Bedarf an antidiabetischer Medikation und verbessert die Blutglukoseeinstellung [43]. Die Gewichtsreduktion und eine obst- und gemüsereiche Diät resultiert in rückläufiger Mikroalbuminurie [44]. Es ist anzunehmen, dass eine Proteinrestriktion von 0,8g/kg Körpergewicht die Progression hinauszögert [45-47].

1.3.2 Antihyperglykämische Therapie

Die antihyperglykämische Therapie ist ein Grundpfeiler der Therapie des Diabetes mellitus und somit auch der diabetischen Nephropathie. Anders als bei dem Insulin-abhängigen Diabetes mellitus Typ 1 bedarf es einer individuellen Abwägung und Auswahl der Therapieregime mit Kombination alternativer Wirkstoffgruppen.

Biguanide. Metformin erhöht die Insulinsensitivität ohne die Sekretion zu steigern. Neben den Ansätzen des *Lifestyle-Managements* ist die erste Wahl bei Diagnosestellung, auch bei einer Nierenfunktionseinschränkung G3a und G3b und einem BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ eine Metformin-Monotherapie. Es reduziert das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und beeinflusst das Lipidprofil positiv [48]. Zeigt sich die Monotherapie unzureichend, kann sie um einen Sulfonylharnstoff erweitert werden. Die duale Therapie führt zu einer durchschnittlichen Reduktion des HbA_{1c} von 0,9-1,1% [49].

Sulfonylharnstoff. Über die Bindung am SUR1-Rezeptor wird die Insulinsekretion gesteigert. Bei einem BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ kann eine Monotherapie begonnen werden, die den HbA_{1c} bis zu 1,25% senkt. Die Therapie ist aufgrund der Hypoglykämiegefahr und einer gesteigerten Rate kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere bei älteren Patienten abzuwägen [50-52]. Bei unzureichender Einstellung unter dualer Therapie sollte die Tripletherapie mit zusätzlich DPP-4-Inhibitoren oder Inkretinmimetika erwogen werden. Dabei ist bei vorliegender Niereninsuffizienz die Kumulation zu beachten und es sollten hepatisch metabolisierte Sulfonylharnstoffe eingesetzt werden.

Insulinsensitizer. Als Agonist an PPAR γ aktiviert es den Transkriptionsfaktor und reduziert über die veränderte Genexpression die Insulinresistenz sowie die hepatische Glukoneogenese. Neben der Steigerung der Insulinsensitivität ist eine Senkung kardiovaskulärer Ereignisse, Einflussnahme auf die Endothelstruktur und -funktion mit Stabilisierung von koronaren Plaques, eine Abschwächung der sympathischen Überaktivierung, Verminderung von Inflammationsprozessen und Herunterregulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zu vermerken; die Gabe ist bereits in frühen Stadien empfohlen [10]. Rosiglitazon und Pioglitazon steigern das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und begünstigen Urothel-Karzinome. Rosiglitazon reduziert Hyperfiltration und Mikroalbuminurie und die damit verbundene Endorganschädigung [53].

Inkretinmimetika. GLP-1 wird im Darm synthetisiert, nach oraler Kohlenhydrataufnahme sekretiert und führt zu Steigerung der Insulinsekretion, Verlangsamung der Magenpassage und länger andauerndem Sättigungsgefühl. GLP-1-Agonisten und DPP-4-Inhibitoren steigern die Funktion der pankreatischen Inselzellen und senken Lipide und renale Inflammationsprozesse. Sie beeinflussen den Blutdruck, indem sie die tubuläre Natriumrückresorption reduzieren: die Natriurese und Diurese werden gesteigert, der glomeruläre Perfusionsdruck und die Albuminurie vermindert, das RAAS herunterreguliert und die Endothelfunktion verbessert [54-57]. Die DPP-4-Inhibitoren sind Zweitlinientherapie und werden als Kombinationspartner eingesetzt; bei Kontraindikationen gegen die Erstlinientherapie kann Sitagliptin auch als Monotherapie verabreicht werden. Sie gelten als vorteilhaft, da sie gut vertragen werden, gewichtsneutral sind und ein geringes Risiko für Hypoglykämien bergen. Ist die Blutzuckereinstellung unter einer Tripletherapie unzureichend oder liegt bei der Diagnosestellung ein $HbA_{1c} \geq 10\%$ vor, ist eine Insulintherapie zu beginnen.

Insulin. Neben der Substitution und den metabolischen Effekten nimmt Insulin auch Einfluss auf die renale Hämodynamik: Insulin Lispro bewirkt eine Reduktion der glomerulären Hyperfiltration- unter anderem vermittelt durch IGF-1; Lispro antagonisiert IGF-1 und vermindert somit die Progression der diabetischen Nephropathie [9].

SGLT2-Inhibitoren. Der Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren basiert auf Steigerung der renalen Glukoseausscheidung und osmotischer Diurese durch Inhibierung des Natrium-Glukose-Cotransporters-2 im proximalen Tubulus. Die Güte der Glukoseausscheidung ist von der Nierenfunktion und -struktur abhängig; die Effizienz der Blutglukosesenkung bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz ist vermindert. Die reno- und kardioprotektive Wirkung von Empagliflozin wird erzielt durch die Modulation des Tonus' afferenter Arteriolen und dadurch Reduktion des intraglomerulären Drucks und Albuminurie. Vermittelt wird der Effekt über tubuloglomeruläre Feedback-Mechanismen mit einem *Natriumshift* von den proximalen Anteilen des Tubulus in die Makula densa; dieser ist unabhängig von der Nierenfunktion [58, 59].

1.3.3 Antihypertensive Therapie

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigsten, schwerwiegendsten und kostenintensivsten Komorbiditäten und Komplikationen des Diabetes mellitus [60]. Neben der Insulinresistenz im Gefüge des metabolischen Syndroms bedingen die Hypertonie und Hyperlipoproteinämie die Manifestation mikro- und makrovaskulärer Erkrankungen [61]. Die Hypertonie-induzierte glomeruläre Schädigung verstärkt durch Autoregulationsmechanismen wie nächtliches *non-dipping* den Hypertonus und erhält sich den eigenen Pathomechanismus aufrecht [62]. Die jeweilige Pathogenese der Insulinresistenz und der Hypertonie greifen ineinander, bedingen sich gegenseitig und im Symptomkomplex den Verlauf der diabetischen Nephropathie [63]. Die Therapie wird mit vorrangig vier Wirkstoffgruppen vorgenommen: RAAS-Inhibitoren wie ACE-Inhibitoren und AT₁-Antagonisten, Betablocker, Ca²⁺-Antagonisten und Diuretika. Diese sind entsprechend der Komorbiditäten individuell auszuwählen und zu kombinieren.

RAAS-Inhibition. Die antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus und Albuminurie sollte eine RAAS-Inhibition beinhalten, da sie mit einer verzögerten Progressionsrate der diabetischen Nephropathie assoziiert ist [64]. Die Studienlage bezüglich der Effektivität von ACE-Inhibitoren und AT₁-Antagonisten ist inkongruent: einige sprechen sich für die ACE-Inhibition in Diabetes mellitus Typ 1 und die AT₁-Antagonisierung in Diabetes mellitus Typ 2 aus. Die *Diabetes Exposed to Telmisartan and Enalapril* (DETAIL) Studie zeigt keinen Unterschied in den Auswirkungen auf die GFR, Albuminurie und Progression der Niereninsuffizienz [65]. Ausschlaggebend in der Praxis ist häufig die Rate an Nebenwirkungen, die unter AT₁-Antagonisten geringer ausfällt.

Duale RAAS-Inhibition. Die *Candesartan and Lisinopril microalbuminuria study* (CALM) Studie suggeriert eine erfolgreichere Reduktion der Albuminurie durch die duale RAAS-Inhibition mit einem ACE-Inhibitor und AT₁-Antagonist im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie. Die *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) Studie konnte keinen Vorteil einer Kombination aufzeigen [66]. Es besteht ein gesteigertes Risiko für Elektrolytentgleisungs- insbesondere Hyperkaliämie- und die Zunahme von Akutereignissen wie Nierenversagen. Durch die RAAS-Inhibition wird reaktiv die Plasma-Renin-Aktivität erhöht, die Kombination mit einem direkten Renin-Inhibitor erscheint sinnvoll; die Ergebnisse der *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints*

(ALTITUDE) Studie sprechen sich gegen die Kombination aus und zeigen vermehrt Hyperkaliämie und Hypotension auf [67].

Diuretika. Die Kombination von Indapamid und dem ACE-Inhibitor Perindopril zeigt in der *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified release Controlled Evaluation* (ADVANCE) Studie eine Reduktion mikro- und makrovaskulärer Erkrankungen [68].

Kalzium-Antagonisten. Amlodipin zusätzlich zum ACE-Inhibitor Benazepril reduziert die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität effektiver als die Kombination mit Thiazid-Diuretika [69]. Bei einer unzureichenden Blutdruckeinstellung können Thiazid-ähnliche Diuretika wie Indapamid und Kalzium-Antagonisten als zusätzliche Wirkstoffgruppe verabreicht werden.

Nicht-Antihypertensiva. Positiven Einfluss auf den Blutdruck nehmen PPAR γ -Agonisten, GLP-1-Agonisten, mit Inkaufnahme der Steigerung kardialer Ereignisse und SGLT-2-Inhibitoren [38, 70-74]. SGLT2-Inhibitoren reduzieren durch Tonussteigerung der Vas afferens den intraglomerulären Druck, die Hyperfiltration und die Albuminurie; sie senken den systolischen Blutdruck und wirken reno- und kardioprotektiv [75].

1.3.4 Therapie der Hyperlipoproteinämie

Die Prävalenz der Hyperlipoproteinämie im Symptomkomplex des metabolischen Syndroms ist gesteigert und mit kardiovaskulären Ereignissen, einer Nierenfunktionseinschränkung und Albuminurie assoziiert. Im antidiabetischen Therapieregime kommt der *Lebensstiländerung* große Bedeutung zu; die Gewichtsabnahme mit Restriktion von Fetten und Steigerung der körperlichen Aktivität sind auch bei der Hyperlipoproteinämie die ersten Interventionsmaßnahmen. Mit Diät, Alkoholrestriktion und Lebensstiländerung ist ihr effektiver Einhalt zu gebieten; die medikamentöse Reduktion und deren *Benefit* hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos ist nicht vergleichbar erfolgreich [76].

Statine. Das kardiovaskuläre Risiko und die Albuminurie werden reduziert, indem Plaques stabilisiert und pro-inflammatorischen sowie fibrotischen Prozessen entgegengewirkt werden [28, 77]. Die Indikation zur Therapie besteht, auch wenn das Lipidprofil *für sich genommen* keiner Intervention bedarf [78]. Die Wahl der Dosis ist abhängig von Alter und Risikoprofil. Der Nutzen der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse überwiegt die fraglich gesteigerte Inzidenz von Diabetes mellitus [79, 80].

Wenn die der Risikogruppe entsprechende Dosis nicht vertragen wird, sollte die maximal *verträgliche* Dosis verabreicht werden, da kardiovaskuläre Ereignisse trotzdem reduziert werden [81]. Je höher die Ausgangswerte der Blutfette, desto wahrscheinlicher ist die Statin-induzierte Progressionsverzögerung. Inwieweit das kardiovaskuläre Risiko in fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz noch signifikant gesenkt werden kann, ist fraglich, da die Pathogenese der kardiovaskulären Erkrankungen mit Progression der Nephropathie an Komplexität gewinnt [77]. In fortgeschrittenen Stadien beruht das kardiovaskuläre Risiko weniger auf dem Lipidprofil, sondern auf Urämie-spezifischen Faktoren und die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Statine verliert an Bedeutung [82-84].

Ezetimib. Die *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) Studie und *The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT) Studie zeigen, dass eine Kombination mit Statinen kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren kann – sowohl bei Nierenfunktionsverminderung, als auch *nach* manifesten kardiovaskulären Ereignissen [82, 85].

Fibrate. Als Kombinationspartner zusätzlich zu Statinen sind sie mit erhöhten Transaminasen und Rhabdomyolyse assoziiert, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion [86]. Die Kombination zeigt in der *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) Studie keinen Vorteil in der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber einer Monotherapie mit Statinen [87].

Nikotinsäure. Die Kombination mit Statinen erzielt laut *The Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes* (AIM-HIGH) Studie keine effektivere Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [88].

1.3.5 Problematik der Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion

Die medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus, der diabetischen Nephropathie und der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse zielt auf die Progressionsverzögerung und die Erhaltung der Nierenfunktion ab [89]. Die antidiabetische Medikation, die den Nierenfunktionsverlust abwenden soll, muss ab Unterschreiten einer definierten GFR in ihrer Dosierung angepasst werden oder ist nicht zugelassen. Die Blutzuckereinstellung ist bei einer Niereninsuffizienz erschwert durch die veränderte Pharmakokinetik und Elimination: es kommt zur Akkumulation, Zunahme der Insulinresistenz und gestörter

Gegenregulation von Hypoglykämie. Der medikamentösen Therapie der diabetischen Nephropathie und ihrer Progression steht selbige im Wege.

Metformin. Die Therapie ist unter engmaschiger Kontrolle bis zum Stadium G2 ohne Dosisreduktion einzusetzen. Bis G3a ohne Vorliegen von Begleiterkrankungen die Leber- und Nierenfunktion einschränken und das Risiko der Laktatazidose erhöhen. Ab eGFR $<45\text{ml/min}/1,73\text{ m}^2$ ist es mit Vorsicht einzusetzen, ab $<30\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ nicht mehr sicher [90]. Metformin wird ohne Metabolisierung renal durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden, bei einer Niereninsuffizienz kommt es zur Akkumulation.

Sulfonylharnstoff und Analoga. Glibenclamid, Glimepirid, Gliclazid und Glipizid sind einsetzbar unter engmaschiger Kontrolle bis zum Stadium G4. Glibenclamid sollte ab Stadium G2 und G3 unter Vorsicht und in reduzierter Dosierung verordnet werden. Repaglinid wird hepatisch metabolisiert sowie eliminiert und ist bis G5 einzusetzen.

PPAR γ -Agonisten. Pioglitazon und Rosiglitazon sind, aufgrund der hepatischen Metabolisierung, ohne Dosisreduktion anwendbar; Rosiglitazon steigert die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse sowie Karzinome der Harnblase und ist wegen des Risikos einer Volumenretention bei Herzinsuffizienz zu vermeiden [90].

DPP-4-Inhibitoren. DPP-4-Inhibitoren können mit Dosisanpassung in allen Stadien eingesetzt werden, Linagliptin ohne Dosisreduktion.

GLP-1-Agonist. Einer Dosisreduktion bedarf es bei Exenatid ab G3a, wohingegen keine Anpassung bei Liraglutid bis G3b erfolgen muss. Ab dem Stadium G4 sind alle GLP-1-Agonisten kontraindiziert [57].

SGLT-2-Inhibitoren. Die antidiabetische Wirkung hängt von der verbleibenden Nierenfunktion ab. Empagliflozin wird über Glukoronidierung verstoffwechselt und die Metabolite über den Stuhl und Urin ausgeschieden; die Dosis muss bis G3b nicht angepasst werden, ab G4 bewirkt es keine effektive Blutzuckersenkung [75].

Insulin. Die Umstellung auf eine Insulintherapie sollte frühzeitig erfolgen, da sie in frühen Stadien der Niereninsuffizienz effektiver und risikoärmer ist. Die Dosierungen muss dem Maß der Insulinresistenz und veränderten Pharmakokinetik und -dynamik individuell angepasst werden: durch die verminderte glomeruläre Filtration und tubuläre Degradation kommt es zur Akkumulation und Zunahme der Halbwertszeit. Andererseits steigt im Erkrankungsverlauf auch der Insulinbedarf. Die Dosisanpassung kann nicht nach

allgemeinen Empfehlungen vorgenommen werden, auch wenn eine Reduktion um 20-30% bei leichter und um 50% bei schwerer Nierenfunktion als Richtwert dient.

Tabelle 3: Notwendige Dosisanpassung entsprechend der GFR und Kontraindikationen der verschiedenen antidiabetischen Wirkstoffklassen mit Vertretern bei eingeschränkter Nierenfunktion [90].

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	Dosisanpassung	Absetzen oder <i>off-label-use</i>	Kontraindikation, Nebenwirkungen
Biguanide	Metformin	≤45 bis ≥30ml/min/1,73m ²	≤30ml/min/1,73m ²	Laktatazidose
Sulfonylharnstoff, Analoga	Glibenclamid	≤60 bis ≥30ml/min/1,73m ²	≥30ml/min/1,73m ²	Hypoglykämie
	Glimepirid	≤50ml/min/1,73m ²	keine weitere Dosisanpassung	
	Gliclazid			
	Glipizid			
	Glinide	≤40 bis ≥20ml/min/1,73m ²	≤15ml/min/1,73m ²	
<i>PPARγ-Agonisten</i>	Pioglitazone	keine Dosisanpassung	keine Dosisanpassung	Leberinsuffizienz
	Rosiglitazone			Herzinsuffizienz, Blasen-Carcinom
<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	Linagliptin	keine Dosisanpassung	keine Dosisanpassung	Diabetes mellitus Typ 1, Hypoglykämie
	Saxagliptin	≤50ml/min/1,73m ²	keine weitere Dosisanpassung	Metabolisierung CYP450, Interaktion
	Sitagliptin	≤50ml/min/1,73m ²	≥30ml/min/1,73m ²	Metabolisierung CYP450, Interaktion, CYP3A4
<i>GLP-1-Agonist</i>	Exenatid	≤50 bis ≥30ml/min/1,73m ²	≥30ml/min/1,73m ²	gastrointestinale Passagestörung, Pankreatitis
	Liraglutid	keine Dosisanpassung	keine Dosisanpassung	
<i>SGLT-2-Inhibitoren</i>	Canagliflozin	≤60 bis ≥45ml/min/1,73m ²	keine sichere Anwendung, <i>off-label-use</i>	<i>off-label-use</i> bei Diabetes mellitus Typ 1, Harnwegsinfektionen
	Empagliflozin			

1.4 Neuartige Therapieansätze: Endothelin-Antagonisten

1.4.1 Endothelin

Endotheline sind Isopetide mit endokriner, parakriner sowie autokriner Wirkung und werden als Hormone von verschiedenen *Gewebeklassen* sekretiert. Die Sekretion von ET-1 erfolgt in Endothel- und glatten Muskelzellen der Gefäße. ET-2 wird in den Nieren und im Gastrointestinaltrakt sekretiert, ET-3 findet sich in hoher Konzentration im zentralen Nervensystem [91]. Die Peptide regulieren- als stärkster bislang entdeckter Vasokonstriktor- den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur und die Zellproliferation [92, 93]. Es gibt zwei Rezeptor-Subgruppen ET_A und ET_B, die sich in ihrer Bindungsaffinität zu den Isoformen unterscheiden. ET_A-Rezeptoren in den glatten Muskelzellen binden vorrangig an ET-1 und ET-2, ET_B zeigt kaum Unterschiede der Bindungsaffinität. ET_A vermittelt die ET-1 induzierte Vasokonstriktion sowie Zellproliferation und fördert das vaskuläre Remodeling; ET-1 wird abluminal sekretiert und gelangt direkt zu den Zielzellen [94, 95]. ET_B-Rezeptoren finden sich auch in luminalen Endothelzellen, sind dort an die NO- und Prostazyklinfreisetzung gekoppelt und wirken vasodilatierend.

In den vaskulären Muskelzellen vermitteln sie eine Vasokonstriktion, in den Endothelzellen wirken sie vasodilatierend.

Endothelin reguliert durch die Vasokonstriktion efferenter Arteriolen die renale Perfusion und die glomeruläre Filtration; durch die Elektrolytsekretion und -resorption im proximalen Tubulus und medullären Sammelrohr moduliert es den Volumenstatus [96]. Frei zirkulierendes Endothelin wird zusätzlich durch autoregulatorische Feedbackmechanismen aktiviert und stimuliert sowohl das RAAS, als auch die Sekretion von ANP. Es inhibiert die Arginin-Vasopressin-vermittelte Volumenzunahme durch Wasserrückresorption in den Sammelrohren; gegenläufig ist die ET-Konzentration unter aktiviertem RAAS erhöht. Die meisten Nephrene befinden sich cortical, afferente und efferente Arteriolen dieser Nephrene regulieren die Perfusion mit einem Anteil von bis zu 80-90 %; afferente und efferente Arteriolen der juxtamedullären Nephrene vermitteln den restlichen Anteil. Eine Steigerung des medullären Blutfluss' bewirkt einen peritubulären Druckanstieg; regulatorisch initiiert es eine *Elektrolytauswaschung* mit Tonusminderung und verminderten Natriumrückresorption. ET_B-Rezeptoren wirken konstringierend auf die afferenten Arteriolen der juxtamedullären Nephrene; unter gesteigerter Kochsalzzufuhr bewirken sie die Vasodilatation efferenter Arteriolen und

eine Steigerung der Natriurese in der aufsteigenden Henle-Schleife: dieser antihypertensive Mechanismus ist bedeutend für die Regulation und Aufrechterhaltung der medullären Perfusion und des systemischen Blutdrucks [97-99]. Die ET-Sekretion in mesangialen Zellen und Podozyten ist bei Insulinresistenz und RAAS-Aktivierung gesteigert und ET-1, ET_A und ET_B-Rezeptoren kortikal überexprimiert [94, 100, 101]. Zellkulturen mit Podozyten und modellhafter Albuminurie zeigen eine gesteigerte Expression von ET-1, die eine weitere Verschlechterung der Podozytenstruktur und –funktion bewirkt und sich die eigene Pathogenese aufrecht erhält [102].

1.4.2 Endothelin-Rezeptor-Blockade

Unselektive Endothelin-Rezeptor-Blockade. Der synergistische Effekt der selektiven ET_A-Blockade und der RAAS-Inhibition auf die renale Hämodynamik mit gesteigerter Perfusion und Natriurese sowie reduziertem Gefäßtonus und Blutdruck wird durch eine ET_B-Rezeptor-Blockade und NO-Synthase-Inhibition aufgehoben [94, 103]. Zudem bewirkt eine unselektive Blockade *nur* die Reduktion der Albuminurie, nicht der Inflammation [104].

Selektive Endothelin-Rezeptor-Blockade. Die selektive Antagonisierung reduziert Inflammation, Fibrosierung und die vaskuläre *Steifigkeit* und senkt die Albuminurie sowie den systolischen Blutdruck [105-109]. Der selektive ET_A-Antagonist steigert die renale Perfusion und senkt den Blutdruck; die Blockade von ET_A *und* ET_B senkt den Blutdruck ohne Steigerung der renalen Perfusion, da die zusätzliche ET_B-Blockade eine Vasokonstriktion am Vas afferens bewirkt [110]. In Tiermodellen zu Diabetes mellitus und Proteinurie konnte die Regressionsinduktion der glomerulären und interstitiellen Schädigung durch Avosentan und Bosentan gezeigt werden [111, 112]. Der selektive ET_A-Antagonist ABT-627 antagonisiert effektiver die ET-1-vermittelten Effekte in modellhafter diabetischer Nephropathie als Nifedipin und senkt signifikant den Blutdruck [113]. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, diabetischer Nephropathie, Übergewicht und eGFR <80ml/min/1,73m², die Avosentan zusätzlich zur RAAS-Inhibition erhalten, profitieren von einer Reduktion der Albuminurie [114]. Die *A Study of Cardiovascular Events in Diabetes* (ASCEND) Studie zeigt bei einer eGFR ≤30ml/min/1,73m² eine Senkung der Albuminurie, jedoch auch eine Studien-limitierende Zunahme kardialer Ereignisse, am ehesten bedingt durch die periphere Volumenzunahme [108].

Darusentan kann erfolgreich bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie eingesetzt werden [115]. Der *Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan* (SONAR) Studie sind mehrere Studien vorausgegangen, die eine Blockade der Endothelin-vermittelten Effekte auf Ebene der Zellteilung, insbesondere der Proliferation mesangialer Zellen und direkt in den Endothelzellen zeigen [93, 116]. Atrasentan bewirkt bei Diabetes mellitus Typ 2, Niereninsuffizienz und Albuminurie die Reduktion der glomeruläre Permeabilität und der Glomerulosklerose [107]. Es senkt den Blutdruck und optimiert das Lipidprofil ohne eine signifikante periphere Volumenzunahme [105].

Die Studien-limitierende Volumenzunahme lässt sich in Modellen zum Einfluss der ET_A-Rezeptoren auf die Natriurese und Hypertension, übermittelt von medullärem ET-1, nicht gänzlich nachvollziehen. Kanal-spezifische Deletionen von ET-1 bedingen eine systemische Hypertonie und eine verminderte Anpassungsfähigkeit an eine gesteigerte Natriumzufuhr [117]. Nephron-spezifische Deletionen des ET_A-Rezeptors bewirken eine diskrete Volumenzunahme bei hoher Natriumzufuhr ohne Blutdruckanstieg; unter normwertiger Natriumzufuhr zeigt sich keine Volumenzunahme. Die selektive ET_A-Rezeptor-Blockade in den Nephronen spielt keine tragende Rolle in der Regulation der Natriurese und ist nicht für die Volumenzunahme verantwortlich [118]. Die *Reducing Residual Albuminuria in Subjects With Diabetes and Nephropathy With AtRasentan* (RADAR) Studie zeigt als Prädiktoren einer Volumenzunahme die Dosierung und die Ausgangswerte der glomerulären Filtration, des HbA_{1c} und systolischen Blutdrucks. Die Volumenzunahme ist definiert als ein Hämoglobin-Abfall, d. h. Verdünnung und eine Gewichtszunahme. Die Volumenzunahme steigt nicht parallel zur Albuminurie-Reduktion an und scheint tubulär bedingt, wohingegen die anti-proteinurische Wirkung vaskulär und glomerulär vermittelt wird [119].

1.5 Progression der Diabetischen Nephropathie

1.5.1 Progression des Diabetes mellitus

Gegenwärtig leiden weltweit 415 Millionen Menschen an der Stoffwechselstörung, inklusive der 193 Millionen, bei denen die Diagnose *noch* nicht gestellt wurde. Weitere 318 Millionen Menschen mit gestörter Glukosetoleranz haben ein erhöhtes Manifestationsrisiko. Ohne Interventions- und Präventionsmaßnahmen wird die Zahl bis 2040 auf 642 Millionen ansteigen; es werden zunehmend jüngere Menschen erkranken. Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen des metabolischen Syndroms gilt als *Wohlstandskrankheit*; dabei leben 80% der Patienten in Schwellen- und Entwicklungsländern mit einem niedrigen oder mittleren Einkommen und gehören der sozial sowie wirtschaftlich schwächeren Schicht an. Die wirtschaftliche Entwicklung des Landes verändert die Lebensweise, gewährleistet dabei nicht den Zugang zu medizinischer Versorgung [120].

1.5.2 Progression der diabetischen Nephropathie

Bei Diabetes mellitus Typ 1 verläuft die Progression der Nephropathie mit Zunahme der Albuminurie innerhalb einer Dekade; bei Diabetes mellitus Typ 2 liegt die Mikroalbuminurie häufig schon bei der Diagnosestellung vor und ist weniger spezifisch für die Manifestation. Zwanzig Jahre nach dem Einsetzen der manifesten Nephropathie erreicht nur ein Fünftel das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz; die assoziierte kardiovaskuläre Mortalität übersteigt die Progressionsrate des Nierenfunktionsverlustes [7]. Bereits im Stadium der Mikroalbuminurie entspricht die Todesrate kardiovaskulärer Ereignisse der Progressionsrate hin zur Makroalbuminurie. Nach zehn Jahren betragen die Inzidenzen von Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie und die terminale Niereninsuffizienz 25%, 5% und 1%, wohingegen die kardiovaskuläre Mortalität der Makroalbuminuriker im gleichen Zeitraum 19% beträgt [7].

1.6 Zielsetzung

1.6.1 Fragestellung der Dissertation

Das Ziel der Dissertation ist die Evaluierung der optimalen Patientenrekrutierung für die SONAR Studie. Für die Rekrutierung bedarf es einer Phänotypisierung, die sich durch die Einschlusskriterien Diabetes mellitus Typ 2 und diabetische Nephropathie mit Makroalbuminurie ergibt. Die Phänotypisierung über verschiedene Konzepte (Diagnose, Laborparameter und Medikation) soll der Erstellung eines *Rekrutierungsalgorithmus* dienen, der dem heterogenen Patientenkollektiv und Manifestationsverlauf gerecht wird [121]. Die gesuchten Patienten sollten dem Versorgungssystem durch Vorsorge- und Screeninguntersuchungen bekannt- und an nephrologische Schwerpunktpraxen angebunden sein. Die diabetische Nephropathie und die Komorbiditäten sollten leitliniengerecht medikamentös eingestellt sein und die Progression unter der optimalen Therapie, der Mitarbeit des Patienten und der Voraussetzung eines guten Therapieansprechens stagnieren. Schreitet der Funktionsverlust unter den gegenwärtigen Therapieoptionen fort- sei es aufgrund unzureichenden Ansprechens, komplexer Pathogenese oder einem fehlenden Krankheitsbewusstsein des Patienten- bedarf es zusätzlicher, alternativer Therapieoptionen. Für die Zulassung und Etablierung des Prüfpräparates als alternative Wirkstoffgruppe der medikamentösen Therapie der diabetischen Nephropathie mit Makroalbuminurie und der kardiovaskulären Komorbiditäten ist eine ausreichend große Studienpopulation erforderlich, die über den Rekrutierungsalgorithmus gefunden werden soll. Die Fragestellung umfasst somit drei Aufgabenfelder: theoretisch 1. die Phänotypisierung und dadurch 2. die Entwicklung des optimalen Konzeptes zur Rekrutierung. Praktisch 3. die Verifizierung und Anwendung des Algorithmus‘ zur Rekrutierung von Patienten.

2. Methodik

2.1 Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan (SONAR)

2.1.1 Fragestellung der Studie

In der randomisierten, internationalen, multizentrischen, doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Studie (Geschäftszeichen 250/13_ff) im Parallelgruppendesign sollen die Auswirkungen von Atrasentan in einer Dosis von 0,75mg/Tag bei Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie (eGFR 25–75ml/min/1,73m²) mit Makroalbuminurie (UACR \geq 300mg/g) aufgezeigt werden. Das Hauptaugenmerk liegt auf der Zeit bis zur Verdoppelung des Serum-Kreatinins oder der Manifestation einer terminalen Niereninsuffizienz unter der maximalen verträglichen Tagesdosis (MVTD) eines RAAS-Inhibitors und Atrasentan im Vergleich zu Plazebo. Es werden Veränderungen der Albuminurie und eGFR sowie die Auswirkungen von Atrasentan auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und die Lebensqualität miteinbezogen. Die Hypothese der Studie ist die Verzögerung der Progression der diabetischen Nephropathie durch die Therapie mit Atrasentan.

2.1.2 Studiendesign

Pre-Screening Period. In der Visite werden eGFR und UACR erhoben, wenn in den sechs Monaten zuvor keine Bestimmung stattgefunden hat.

Screening Period Visiten S1-S2. Das *Screening* besteht aus zwei Visiten, die der Erhebung von Vitalparametern, einer Blutentnahme, Urinanalyse, Anamnese und Kontrolle des peripheren Volumenstatus' dienen. Es werden Medikamente und Unverträglichkeiten erfasst und die UACR bestimmt. Erhält der Patient in der *Screening Period* die MVTD eines RAAS-Inhibitors und ein Diuretikum, tritt er direkt über zu der letzten Visite der *Run-In Period* R6.

Run-In Period. Das Ziel ist die Anpassung der individuellen MVTD eines RAAS-Inhibitors und die Gabe eines Diuretikums. Wenn ausschließlich ein RAAS-Inhibitor und kein Diuretikum eingenommen wird, verbleibt der Patient für mindestens zwei Wochen in der *Run-In Period* R1-R6. Wenn der Patient nicht die MVTD eines RAAS-Inhibitors erhält, verbleibt er vier bis zwölf Wochen unter kontinuierlicher Dosissteigerung bis zum Erreichen der MVTD in der *Run-In Period*. Die MVTD erhält der Patient für vier Wochen

mit wöchentlicher Kontrolle des Blutdrucks und der Verträglichkeit. Wenn der Patient weder die MVTD eines RAAS-Inhibitors, noch ein Diuretikum einnimmt, erhält er beides und verbleibt unter Dosisanpassung bis zum Erreichen der MVTD für maximal zwölf Wochen in der *Run-in Period*. Wenn sich darunter keine ausreichende Blutdruckeinstellung zeigt, sind zusätzlich Medikamente anderer Wirkstoffklassen – ausgenommen einer dualen RAAS-Inhibition – zu verabreichen. Die *baseline* UACR wird gemittelt über mehrmalige Bestimmung.

Enrichment Period. In der sechswöchigen *Enrichment Period E1-E5* erhalten alle Patienten das Studienpräparat Atrasentan in einer Dosis von 0,75mg/Tag. Durch den Vergleich der *baseline* UACR mit der *final* UACR (aus E4 und E5), d. h. die Erhebung der prozentualen Abnahme, werden *Responder* (Reduktion $\geq 30\%$) und *Non-Responder* (Reduktion $\leq 30\%$) unterteilt.

Double Blind Treatment Period Randomization- Final Tx Period Visit (T48).

Die *Responder* und einige *Non-Responder* jeweils ohne Volumenretention, erhalten für weitere 48 Monate das Prüfpräparat in einer Dosis von 0,75mg/Tag oder Plazebo. Die *Randomization* dient der Erfassung von Vitalparametern, unerwünschten Ereignissen und Medikamenten, einer Blutentnahme, der Kontrolle des ausgegebenen Prüfpräparats und des peripheren Volumenstatus'. Selbiges wird in T1 erhoben. In den Visiten in einem 3-Monatsabstand (T3-T48) werden die Vitalparameter, unerwünschte Nebenwirkungen und zeitgleich eingenommene Medikamente erfasst; das ausgegebene Prüfpräparat, der periphere Volumenstatus, die UACR aus *FMV Urine* und eine Blutentnahme werden erhoben bzw. durchgeführt. In den jährlichen Visiten T12, T24, T36, T48/PD werden ein 12-Kanal-EKG, eine Blutentnahme und Urinanalyse, eine körperliche Untersuchung und Blut- und Urinprobenabgabe für Biomarker erhoben. Während der Zeit der Einnahme des Prüfpräparats sollte die Dosis von RAAS-Inhibitor und Diuretikum konstant bleiben.

Follow-Up Period Final Tx Period Visit (T48-F)1. Fünfundvierzig Tage nach der letzten Einnahme des Prüfpräparats erfolgt die Visite F1 zur Erfassung der gesamten Laborparameter und des peripheren Volumenstatus'.

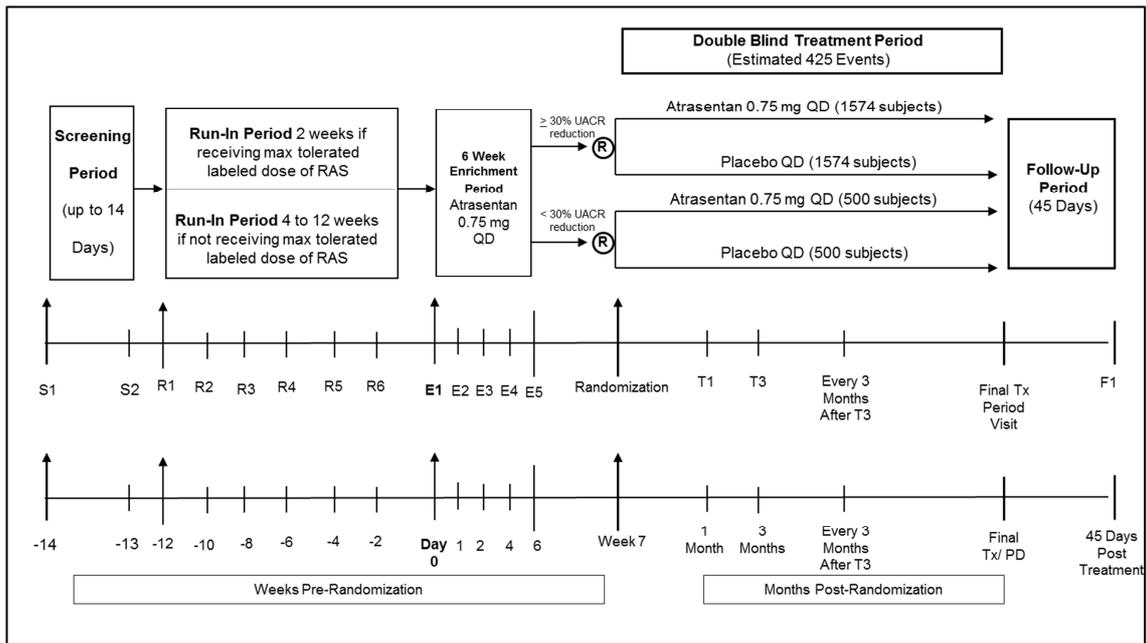


Abbildung 1: Studiendesign der SONAR Studie im zeitlichen Verlauf [122].

2.1.3 Vereinfachte Ein- und Ausschlusskriterien

Die Haupteinschlusskriterien selektieren nach Alter (≥ 18 , ≤ 85 Jahre), freiwilliger Studienteilnahme, Diabetes mellitus Typ 2 mit mindestens dreimonatiger antidiabetischer Therapie und $\text{HbA}_{1c} \leq 12\%$.

Für den Eintritt in die *Run-in-Phase* müssen $\text{eGFR } 25\text{-}75\text{ml/min/1,73m}^2$ und $\text{UACR } \geq 300$ und $< 5000\text{mg/g}$ vorliegen; das Serumalbumin muss $\geq 3,0\text{g/dl}$ sein und das BNP $\leq 200\text{pg/ml}$ (200ng/l). Der systolische Blutdruck muss zwischen ≥ 110 und $\leq 160\text{mmHg}$ liegen. Das Serum-Kalium muss normwertig $\geq 3,5\text{mmol/l}$ und $\leq 5,5\text{mmol/l}$ sein.

Für den Eintritt in die *Enrichment Period* muss die MVTD eines RAAS-Inhibitors für ≥ 4 Wochen ohne Dosisanpassung und ein Diuretikum eingenommen worden sein. Studienteilnehmer, die kein Diuretikum erhalten, beginnen mit der Einnahme und können in die *Run-in-Phase* übergehen, in der sie mindestens zwei Wochen verbleiben.

Für die *Double Blind Treatment Period* müssen die Studienteilnehmer die MVTD eines RAAS-Inhibitors für ≥ 6 Wochen ohne Dosisanpassung und ein Diuretikum eingenommen haben. Gewichtsveränderungen als Korrelat einer peripheren Volumenlast werden bis $< 3\text{kg}$ toleriert.

Ausgeschlossen werden Patienten mit gravierenden Komorbiditäten wie nicht konservativ beherrschbare periphere Ödeme, pulmonale Hypertonie oder schwerwiegende Lungenerkrankungen mit Bedarf einer Sauerstofftherapie, höhergradige

Herzinsuffizienz (>NYHA III), nicht-diabetische Nephropathie, Hypotonie, ein BMI von >45kg/m², eine Leberwerterhöhung dreifach über der Norm, eine Anämie mit einem Hämoglobin <9mg/dl, Unverträglichkeiten gegenüber einem Schleifendiuretikum und Atrasentan oder dessen Arzneiträgerstoffen. Ausgeschlossen werden auch Patienten mit signifikanter gastrointestinaler Malabsorption, sekundärer Hypertonie, malignen Erkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, einer gleichzeitigen Teilnahme an anderen Studien zu Prüfpräparaten, eine Dialysepflichtigkeit (mit Durchführung eines Nierenersatzverfahrens), die medikamentöse Behandlung mit Rosiglitazon, Pioglitazon, Moxonidin, Aldosteron-Antagonisten, Aliskiren oder eine duale RAAS-Inhibition.

2.1.4 Endpunkte

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Zeit bis zum Auftreten einer der Komponenten: Verdopplung des Serum-Kreatinins oder Manifestation einer terminalen Niereninsuffizienz (eGFR <15ml/min/1,73m²), die ein Nierenersatzverfahren wie die chronische Dialyse (Dauer >90 Tagen) oder Nierentransplantation erfordert. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte sind die Zeit bis zum Auftreten einer 50%igen Reduktion der glomerulären Filtrationsrate, die Zeit bis zum Eintreten einer Komponente des *zusammengesetzten* kardio-renalen Endpunktes wie die Verdopplung des Serum-Kreatinins, die Manifestation einer terminalen Niereninsuffizienz (eGFR <15ml/min/1,73m²), kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlich verlaufender Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher verlaufender Schlaganfall und die Zeit bis zum Eintreten einer Komponente des *zusammengesetzten* kardiovaskulären Endpunktes (kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlich verlaufender Myokardinfarkt, nicht-tödlich verlaufender Schlaganfall).

2.2 Konzepte und Strategien der Rekrutierung

2.2.1 Persönlicher Kontakt zu Praxen und Zentren

Die Rekrutierung von Praxen und Zentren mit einem, für die SONAR in Frage kommenden Patientenkollektiv erfolgt im Großraum Unterfranken. Eingeschlossen werden nephrologische Zentren, internistische Schwerpunktpraxen, Kliniken und hausärztliche Verbundpraxen im ländlichen Raum, die die engmaschige Versorgung der *vulnerablen* Patienten leisten können. Die Rekrutierung wird direkt nach der Initiierung der SONAR Studie am 10.04.2014 begonnen. Ob die Kontaktaufnahme zu den Zentren und Praxen jeweils persönlich, telefonisch oder postalisch durchgeführt wird, liegt im Ermessen des Prüfarztes. Die Art der Kontaktaufnahme ist davon abhängig, ob schon persönliche Verbindungen zu den Zentren bestehen, wie spezialisiert und wie groß die Patientenklientel und damit die Wahrscheinlichkeit für geeignete Patienten ist und wie die Bereitschaft zur Teilnahme ausfällt. In den großen nephrologischen Zentren und internistischen Schwerpunktpraxen der näheren Umgebung erfolgt die Kontaktaufnahme persönlich über den Prüfarzt und die Study Nurse des Prüfzentrums. Die Praxen stehen mit dem Prüfzentrum im Rahmen vorheriger Studien oder als Zuweiser von Patienten in engem Kontakt. Die Ärzte der Zentren und Praxen werden durch den Prüfarzt über die SONAR Studie informiert und die Studie bei Interesse zur Teilnahme vorgestellt.

2.2.2 Telefonischer Kontakt zu Zentren

Die telefonische Kontaktaufnahme wird durch Mitarbeiter des Prüfzentrums und den Prüfarzt durchgeführt und erfolgt in den kleineren Praxen in Würzburg und dem näheren Umfeld. Die Praxen sind nicht spezialisiert und betreuen nicht ausschließlich die in Frage kommenden Patienten. Die Praxen sind sowohl allgemeininternistische, als auch hausärztliche Praxen, die die medizinische Regelbetreuung leisten. Die Wahrscheinlichkeit geeignete Patienten im Patientenkollektiv der Praxen zu finden, ist geringer, als bei den spezialisierten Zentren und Praxen. Das gesuchte Patientenkollektiv *sollte* in fachinternistischer Betreuung Verlaufskontrollen wahrnehmen und in den nephrologischen Zentren geführt sein. Es gilt, die Patientenklientel der kleineren allgemeininternistischen und hausärztlichen Praxen auf Eignung zu überprüfen, um das Potential nicht zu verkennen. Patienten, die durch die Raster der Vorsorge- und Screeninguntersuchungen fallen, können detektiert und rekrutiert werden.

2.2.3 Postalischer und elektronischer (Email) Kontakt zu Zentren

Größere Praxen und Kliniken in den umliegenden Städten Schweinfurt und Ochsenfurt werden postalisch und via Email verschickte Anschreiben kontaktiert (siehe Anlage). Das Anschreiben beinhaltet, 1. dass die Suche auf den gesamten Großraum Unterfranken ausgeweitet werden soll. 2. die vereinfachten Einschlusskriterien. 3. die Empfehlung der Bestimmung der Albuminurie über quantitative Methoden und Einschluss der Patienten mit Abwägung des Risikos eines *Screen Failures* gegenüber dem Nutzen einer einfacheren Screeningmethode mit Einschluss von mehr Patienten. 4. Verweis auf die zuvor durchgeführte Studie mit ähnlichem Ablauf und guten Rekrutierungserfolgen. 5. Bei Interesse an der Studie, wird die Studiensynopse den Zentren und Praxen zugesendet. Wenn keine Rückmeldung erfolgt, wird telefonisch Kontakt aufgenommen. Die als Email verschickten Anschreiben werden unter dem Namen des Prüfarztes versendet. Die Mitarbeit des Prüfarztes an vorherigen Studien und die Reputation des Prüfzentrums dienen als *Vertrauensvorschub* und sollen die Teilnahmebereitschaft erhöhen.

Tabelle 4: Rekrutierung von Zentren und Praxen mit potentiellen Patienten. Geplante Kontaktaufnahme zu den in Frage kommenden Praxiseinrichtungen.

Wer wird für die Rekrutierung von Praxen und Zentren kontaktiert?		
<ul style="list-style-type: none"> - nephrologische Zentren - internistische Schwerpunktpraxen (z. B. Diabetologie) - periphere Kliniken - hausärztliche Verbundpraxen im ländlichen Raum - Hausärzte / allgemein-internistische Praxen im Stadtgebiet Würzburg 		
Wie wird kontaktiert?		
Wer wird wie kontaktiert?		
persönlicher Kontakt	telefonischer Kontakt	postalischer / Email- Kontakt
<ul style="list-style-type: none"> - nephrologische Zentren - internistische Schwerpunktpraxen 	<ul style="list-style-type: none"> - Hausärzte / allgemeininternistische Praxen im Stadtgebiet Würzburg 	<ul style="list-style-type: none"> - periphere Kliniken - hausärztliche Verbundpraxen im ländlichen Raum

Tabelle 5: Praxen und Zentren die kontaktiert wurden, die jeweilige Schwerpunktausrichtung, Art der Kontaktaufnahme und Ablauf der Patientenrekrutierung. Das Anschreiben wurde als Email versandt. Keine Teilnahme entspricht (/).

	Zentren und Praxen	Schwerpunkt	Kontakt	Rekrutierung
Stadtgebiet Würzburg	Praxis für Innere Medizin, Dialyse-Zentrum Würzburg	Nephrologie, Diabetologie, Hypertensiologie	persönlich	Mitarbeiter des Prüfzentrums
	Praxis für Innere Medizin	Diabetologie, Gastroenterologie	persönlich	Mitarbeiter des Prüfzentrums
	Praxis für Allgemeinmedizin	Diabetologie	telefonisch	praxisintern
	Praxis für Allgemeinmedizin	Diabetologie	telefonisch	praxisintern
	KfH Würzburg	Nephrologie, Hypertensiologie, Diabetologie	persönlich	praxisintern
Großraum Unterfranken	Dialysezentrum Bad Mergentheim, Igersheim	Nephrologie, Diabetologie, Hypertensiologie	persönlich	Mitarbeiter des Prüfzentrums
	Dialyse-Zentrum Bad Windsheim	Nephrologie, Diabetologie, Hypertensiologie	telefonisch	praxisintern
	KfH Aschaffenburg	Nephrologie, Diabetologie, Hypertensiologie	telefonisch	praxisintern
	Überörtliche Gemeinschaftspraxis, DialyseZentren Karlstadt, Marktheidenfeld	Nephrologie, Diabetologie, Hypertensiologie	telefonisch, persönlich	praxisintern
	Nierenzentrum Wertheim, Tauberbischofsheim	Nephrologie, Hypertensiologie	telefonisch, persönlich	praxisintern
	KfH Kitzingen	Nephrologie, Hypertensiologie	telefonisch, persönlich	praxisintern
	HausarztZentrum	Allgemeinmedizin	Anschreiben	/
Ochsenfurt	Praxis für Allgemeinmedizin	Diabetologie	Anschreiben	praxisintern
	KfH-Nierenzentrum, Ochsenfurt, Main-Klinik Ochsenfurt	Nephrologie, Diabetologie, Hypertensiologie	telefonisch, persönlich	praxisintern
Schweinfurt	Dialyse Zentrum Schweinfurt	Nephrologie, Diabetologie, Hypertensiologie	persönlich, Email	praxisintern
	Praxis für Allgemeinmedizin	Allgemeinmedizin	Anschreiben	/
	Praxis für Allgemeinmedizin	Diabetologie	Anschreiben	/
	Praxis für Innere Medizin	Allgemeinmedizin	Anschreiben	/
	Praxis für Allgemeinmedizin	Allgemeinmedizin	Anschreiben	praxisintern
	Ambulanz-Zentrum	Diabetologie	Anschreiben	/
	Praxis für Allgemeinmedizin	Allgemeinmedizin	Anschreiben	/
Leopoldina Krankenhaus	Nephrologie, Diabetologie, Hypertensiologie	Anschreiben	intern	

2.3 Patientenrekrutierung

2.3.1 Suche geeigneter Patienten in Zentren und Praxen

Nach der Kontaktaufnahme, Interessensbekundung und Zustimmung zur Teilnahme wird den Zentren und Praxen angeboten, die Patientenrekrutierung eigenständig oder mit Hilfe der Mitarbeiter des Prüfzentrums durchzuführen. Die Suche in den Datenbanken der Zentren und Praxen wird demnach entweder praxisintern oder von Mitarbeitern des Prüfzentrums durchgeführt. Die Mitarbeiter des Prüfzentrums durchsuchen die gesamte Patientenkartei der Zentren und Praxen: zum Teil ist eine Selektion möglich und die durchsuchenden Patienten können über eine Suchmaske eingegrenzt werden. Die Ärzte der Zentren und Praxen geben nach der Vorstellung der vereinfachten Ein- und Ausschlusskriterien Patienten an, von denen sie um die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 und diabetische Nephropathie mit Makroalbuminurie wissen. Zu Beginn verläuft die Suche nicht-schematisch, sondern aufwendig individuell. Es kristallisiert sich eine tabellarische Aufführung der Diagnosen, Laborparameter und Medikamente als vorerst beste Methode heraus: die durch die Suchkriterien Diagnosen oder Laborparameter in Frage kommenden Patienten werden aufgeführt, die Diagnosen, Laborparameter und die *fehlenden* Werte vermerkt. Während der individuellen und nicht-schematischen Suche erstellen die Mitarbeiter des Prüfzentrums Konzepte zur Rekrutierungsoptimierung. Für die Konzepte der Rekrutierung anhand Diagnosen, der Laborwerte oder der Hausmedikation bedarf es einer Anzahl geeigneter Patienten, die das Konstrukt der Phänotypisierung bestätigen.

Tabelle 6: Konzepte zur Patientenrekrutierung anhand der Diagnosen, Laborparameter und Medikation. KDIGO G2 eigentlich 60-89 ml/min/1,73m², für die Teilnahme eGFR 25-75ml/min/1,73m². Die UACR entspricht dem Albumin-Kreatinin-Ratio im Spontanurin.

Wie wird das Patientenkollektiv phänotypisiert? Konzepte für die Patientenrekrutierung über:		
Diagnosen	Laborparameter	Medikation
<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus Typ 2 - Niereninsuffizienz ab G2 - Makroalbuminurie A3 	<ul style="list-style-type: none"> - eGFR 25-75ml/min/1,73m² - UACR ≥300 und <5000mg/g - Serumalbumin ≥3,0g/dl 	<ul style="list-style-type: none"> - RAAS-Inhibition (ACE-Inhibitor oder AT₁-Antagonist) - antidiabetische Medikation - Betablocker - Statin - Ca²⁺-Antagonist - Diuretikum

Die Bereitstellung von Mitarbeitern des Prüfzentrums für die Patientenrekrutierung in den nicht-spezialisierten Praxen ist wegen der angenommenen kleineren Zahl potentieller Studienteilnehmer nachrangig. Die Wahrscheinlichkeit geeignete Patienten zu finden, die das Konstrukt für die weitere Rekrutierung bestätigen, ist geringer. Die nicht-spezialisierten Praxen sind andererseits aufgrund der Abdeckung des breiten allgemeinmedizinischen Spektrums weniger vertraut mit den fachspezifischen Studien, so dass hier besondere Unterstützung benötigt wird. Im Folgenden werden ausschließlich die Vorgehensweisen der Mitarbeiter des Prüfzentrums bei der Erstellung der Konzepte, des Rekrutierungsalgorithmus' und der darauf basierenden Rekrutierung beschrieben. Die Praxen, die die Patientenrekrutierung eigenständig durchführen, erhalten per Email oder Fax die vereinfachten Ein- und Ausschlusskriterien. Diese werden im Vorfeld erstellt, um den Aufwand der Einarbeitung möglichst gering zu halten und die Praxen nicht durch die Mehrarbeit *abzuschrecken*. Die Vorgehensweise der praxisinternen Suche ist nicht bekannt. Die Konzepte der Phänotypisierung sind hypothetisch und stützen sich auf die vereinfachten Einschlusskriterien, Laborwerte oder die Hausmedikation.

Diagnose. Es erfolgt eine Selektion anhand vereinfachter Einschlusskriterien: die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2, diabetische Nephropathie und Makroalbuminurie. Durch die Selektion der Patienten mit der obligaten Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 kann das zu durchsuchende Kollektiv eingegrenzt werden.

Laborwerte. Die Patienten werden über die Laborparameter passend zu den Diagnosen phänotypisiert und schematisiert. Die diabetische Nephropathie mit Funktionseinschränkung entspricht einer eGFR 25-75ml/min/1,73m² und die Makroalbuminurie mit einer UACR von ≥ 300 und < 5000 mg/g und Serumalbumin $\geq 3,0$ g/dl.

Medikation. Das Konzept sieht eine Phänotypisierung der Patienten über die Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 mit Makroalbuminurie und häufiger Ko-Existenz kardiovaskulärer Risikofaktoren mit RAAS-Inhibitor, Ca²⁺-Antagonist, Betablocker, Statin, Diuretikum und antidiabetischer Medikation vor.

Die Tabellen mit den Namen der Patienten und den erhobenen Parameter entsprechend der oben aufgeführten Konzepte der Phänotypisierung werden in den drei großen Zentren und Praxen, in denen die Mitarbeiter des Prüfzentrums die Suche durchführen, den Ärzten ausgehändigt; es ist besprochen, dass die Tabellen aus Datenschutzgründen die Zentren

und Praxen *nicht verlassen*. Zudem ist sichergestellt, dass die Patienten von ihren Ärzten kontaktiert werden und nicht direkt vom Prüfzentrum. Daher sind die Tabellen auch nicht in der Dissertation aufgeführt, sondern nur die Konzepte beschrieben.

2.3.2 Kontaktaufnahme zu Patienten

Die Kontaktaufnahme zu den Patienten erfolgt durch *ihre* Ärzte der jeweiligen Zentren und Praxen. Ein Vorteil der selbstständigen, praxisinternen Rekrutierung ist die direkte Einschätzung der Teilnahmebereitschaft und Compliance der Patienten. Die Arzt-Patienten-Beziehung bietet den Vorteil der bestehenden *Vertrauensbasis*. Das Vorgehen ist konform mit dem gegenwärtigen Datenschutz; die Patienten werden nicht über den Kopf ihrer Ärzte hinweg rekrutiert und die Ärzte in den Ablauf der Studie mit eingebunden. Die in Frage kommenden Patienten werden bei der nächsten Verlaufskontrolle angesprochen oder von der Praxis kontaktiert, um sie über die Studie zu informieren und die Bereitschaft einer Teilnahme abzufragen. Den Patienten wird die Studie anhand eines Flyers des Sponsors der Studie (AbbVie) vorgestellt und erklärt. Es bedarf für diesen Teilschritt der Patientenrekrutierung einer guten Kooperation der Ärzte der Zentren und Praxen mit dem Prüfzentrum.

Tabelle 7: Komponenten der Patientenrekrutierung, die Durchführungsinstanz und der Durchführungsort.

Komponente der Patientenrekrutierung	durchgeführt von / Lokalität	
Suche nach geeigneten Patienten	Mitarbeiter des Prüfzentrums, in Zentren und Praxen	
	praxisintern, in Zentren und Praxen	
Kontaktaufnahme zu den Patienten, Anfrage Teilnahmebereitschaft	Ärzte der Zentren, Praxen und Kliniken, in Zentren und Praxen	
	im Rahmen regulärer Visiten, Verlaufskontrollen	telefonische Kontaktaufnahme
Vorstellung der Studie	Vorabinformation, Flyer des Sponsors AbbVie Prüfarzt im Prüfzentrum	
Studien-Visiten ab dem <i>Pre-Screening</i>	Prüfarzt im Prüfzentrum	
	nach Änderungen seitens AbbVie: Prüfarzt in Zentren und Praxen	

2.3.3 Vorstellung der Studie

Die Vorstellung der Studie erfolgt über die Ärzte der Zentren und Praxen. Durch die bestehende *Arzt-Patienten-Beziehung* ist der betreuende Arzt als unabhängige Instanz vertrauenswürdiger in der Darstellung des individuellen Nutzens einer Studienteilnahme. Die Patienten sind nach den Leitlinien zu behandeln, die der Progression der diabetischen Nephropathie entgegenwirken sollen. Die Effizienz der Progressionsverzögerung hängt von vielen Faktoren ab. Die Möglichkeit der Etablierung einer neuen Wirkstoffgruppe zur Progressionsverzögerung und einem angenommenen kardiovaskulären *Benefit* ist dem Patienten anhand seines Krankheitsverlaufes zu verdeutlichen. Die Terminvereinbarung zur ersten *Pre-Screening-* oder *Screening-Visite* im Prüfzentrum wird nach der Teilnahmeeinwilligung von der Study Nurse vorgenommen. Vor Ort im Prüfzentrum wird den Patienten die Studie nochmals von der Study Nurse und dem Prüfarzt vorgestellt. Es betreuen vorzugsweise immer die gleichen Mitarbeiter des Prüfzentrums, insbesondere die Study Nurse, die Studienvisiten; die Patienten haben somit einen festen Ansprechpartner und es wird ein Vertrauensverhältnis aufgebaut.

2.4 Ausgewählte Zentren und Praxen im Verbund Würzburg

2.4.1 Zentren und Praxen mit einem potentiellen Patientenkollektiv

Zwei große nephrologische Zentren in Würzburg und im Großraum Unterfranken und eine internistische Schwerpunktpraxis, in denen die Rekrutierung durch die Mitarbeiter des Prüfzentrums vorgenommen wird, decken die fachärztliche Versorgung eines großen Teils der Patienten des gesuchten Kollektivs ab. Die initiale Fokussierung der Suche nach geeigneten Patienten auf diese Zentren und Praxen ist durch die Spezialisierung und engmaschige Betreuung des Patientenkollektivs mit der größten Aussicht auf Erfolg verbunden; die gefundenen Patienten können die hypothetischen Konzepte zur Rekrutierung und den Algorithmus bestätigen. Die Suche nach Patienten erfolgt zu Beginn der Rekrutierung im Frühjahr 2014 durch die Mitarbeiter des Prüfzentrums in enger Kooperation mit den Ärzten der Zentren und Praxen, die ihre Patienten und deren Krankheitsgeschichte und Manifestation kennen. Die Ärzte stehen als *Zuweiser* in engem Kontakt zum Prüfzentrum, so dass auch die Kontaktaufnahme zu den Patienten, Erfragung zur Teilnahmebereitschaft und weitere Betreuung der Patienten im Rahmen der Studie und Kontrollvisiten in regelmäßiger Absprache erfolgt. Die Suche nach Patienten durch Mitarbeiter des Prüfzentrums ergibt in der Praxis für Innere Medizin, Dialysezentrum-Würzburg nach erster Durchsicht des gesamten Patientenpools neununddreißig Patienten, von denen sich nach der Kontrolle ausstehender Laborparameter nur noch zwei eignen; randomisiert wird ein Patient. In dem Dialysezentrum Bad Mergentheim, Igersheim wird von vierzehn Patienten in der individuellen, nicht-schematischen Sichtung ein Patient rekrutiert; der Patient ist nach einem Umzug und Arztwechsel nicht mehr zu kontaktieren. In einer Praxis für Allgemeinmedizin findet sich ein geeigneter Patient, der jedoch nicht an der Studie teilnehmen möchte. Die nephrologischen Schwerpunktpraxen in den umliegenden Kleinstädten Schweinfurt und Ochsenfurt finden in ihrem Patientenpool jeweils einen Patienten, der randomisiert werden kann. Ein weiterer potentieller Patient des Dialysezentrums Schweinfurt kann anfangs nicht erreicht werden und scheidet dann im Verlauf aus.

2.4.2 Verbleib der gesuchten Patienten

Nach der internen Entscheidung zur Änderung der Fragestellung bei absehbar nicht einzuhaltendem Ziel der Anwendung der optimalen Rekrutierungsstrategie und Randomisierung möglichst vieler Patienten sowie Änderungen des Ablaufs seitens des Sponsors AbbVie wird bis zum offiziellen Ende der Rekrutierungsphase am 28.02.2017 weiter rekrutiert. In der fachinternistischen Praxis für Innere Medizin, Würzburg werden ab August 2015 sechs Patienten rekrutiert und davon drei randomisiert. Die Suche wird weiterhin von Mitarbeitern des Prüfzentrums und praxisintern durchgeführt; da die Rekrutierung nach der veränderten Fragestellung der Dissertation durchgeführt wird und die Suche auch praxisintern abläuft, sind keine genauen Daten zu der Anzahl der potentiellen Patienten bekannt. Die Suche nach Patienten in den Zentren und Praxen wird, wenn sie von Mitarbeitern des Prüfzentrums übernommen werden soll, nun ausschließlich von der Study Nurse durchgeführt. Die Suche nach Patienten intern in den Ambulanzen des Prüfzentrums dauert über die gesamte Phase der Rekrutierung an und von drei rekrutierten Patienten wird einer randomisiert. Das Hauptaugenmerk liegt zunehmend auf der Frage nach dem Verbleib der Makroalbuminuriker; es wird weiterhin angenommen, dass es die gesuchten Patienten gibt. Fraglich sind die Konzepte zu schematisch, um das komplexe Konstrukt an Diagnosen und Laborparameter, die die diabetische Nephropathie mit Makroalbuminurie umfasst, zu greifen.

Tabelle 8: Potentielle Patienten der Zentren und Praxen, zum Zeitpunkt der initialen Rekrutierung, über den Verlauf der Studie hinweg, vor und nach der Erhebung fehlender diagnostischer Laborparameter. Anzahl der randomisierten Patienten und Gründe der Nichtteilnahme abgesehen von den Ausschlusskriterien, die von der Teilnahme ausschließen.

Zentren und Praxen	Rekrutierung / Zeitraum		potentiell (N)	nach Diagnostik	davon rekrutiert/ randomisiert (N)		Gründe der Nichtteilnahme
Prüfzentrum	intern	04/2014 bis 02/2017	3	3	3	1	/
Praxis für Innere Medizin, Dialyse-Zentrum Würzburg	Mitarbeiter des Prüfzentrums	05/2014	39	1	1	1	/
Praxis für Innere Medizin	Mitarbeiter des Prüfzentrums	01/2015 bis 02/2017	unbekannt	unbekannt	6	3	/
Dialysezentrum Bad Mergentheim, Igersheim	Mitarbeiter des Prüfzentrums	07/2014	14	3	1	0	Arztwechsel, keine Kontaktdaten mehr
Praxis für Allgemeinmedizin	praxisintern	07/2014	unbekannt	1	1	0	kein Interesse an der Teilnahme seitens Patienten
Dialyse Zentrum Schweinfurt	praxisintern	08/2014	2	1	1	1	/
KfH-Nierenzentrum, Ochsenfurt, Main-Klinik Ochsenfurt	praxisintern	07/2015	unbekannt	1	1	1	/

2.4.3 Geeignete Patienten zur Verifizierung der Konzepte

Das gesuchte Patientenkollektiv weist mehrere Komorbiditäten auf und sollte mit der, für die Studienteilnahme erforderlichen Nierenfunktionseinschränkung und fortgeschrittener Nephropathie in engmaschiger nephrologischer Anbindung sein. Aufgrund der assoziierten kardiovaskulären Komorbiditäten sollte das Kollektiv ebenfalls in regelmäßiger Anbindung anderer fachinternistischer Spezialisierungen sein, so dass auch in kardiologischen und diabetologischen Schwerpunktpraxen gesucht wird. Diabetes mellitus Typ 2 manifestiert sich meistens im metabolischen Syndrom und es besteht die Möglichkeit der Phänotypisierung des Patientenkollektivs. Die Manifestation der diabetischen Nephropathie verläuft individuell und heterogen, der zeitliche Verlauf der Manifestation wird nicht in die Phänotypisierung mit einbezogen. Die anfänglich aufwendig individuell gesuchten Patienten sollen die hypothetischen Konzepte der Phänotypisierung verifizieren und die Erstellung eines Rekrutierungsalgorithmus zur optimierten Rekrutierung weiterer Patienten ermöglichen. Wenn die Konzepte der Rekrutierung über Diagnosen, Laborparameter und Medikation fraglich die Komplexität der Pathogenese nicht erfassen, könnten die eingeschlossenen Patienten zur Optimierung der Konzepte und des Rekrutierungsalgorithmus‘ beitragen. Die Studienvsiten werden für die Erhebung der Parameter und Verifizierung des Rekrutierungsalgorithmus‘ mitbetreut- im Beisein der Study Nurse werden Anamnese, Gewicht und Vitalparameter erhoben und es wird Blut abgenommen. Die jeweils erhobenen Parameter (Gewicht, Blutdruck, eGFR, HbA1c, UACR, Serumalbumin, Serum-Kreatinin, BNP entsprechend der Vorgaben für die jeweilige Visite) werden tabellarisch über den Verlauf hinweg aufgeführt. Eine statistische Auswertung der Parameter ist zu dem Zeitpunkt nachrangig, die Aufführung dient später allerdings der Ausarbeitung eines Fallberichts über einen der rekrutierten Patienten.

2.5 Änderung der Rekrutierungsstrategie

2.5.1 Erhebung der gefundenen Patienten anderer Prüfzentren

Im November 2014 erhält das Prüfzentrum eine Anfrage von AbbVie, warum die Rekrutierung hinter den Erwartungen zurückbleibt. Es wird zum derzeitigen Stand eine Auflistung der kontaktierten Zentren und Praxen mit den potentiellen Patienten, der Anzahl rekrutierter Patienten und der Gründe der Nichtteilnahme erstellt. Auf Basis dieser internen Angaben soll eine Änderung des Vorgehens erarbeitet werden. Auch das Prüfzentrum zieht seine Schlüsse aus der *erfolgslosen* Zentren- und Patientenrekrutierung. Es fällt die Entscheidung zur Änderung des Vorgehens. Auf der Ebene der Rekrutierung von Zentren und Praxen wird es bei persönlicher, telefonischer und postalischer Kontaktaufnahme belassen. Es wird an der Annahme festgehalten, dass eine persönliche Kontaktaufnahme am ehesten zur Teilnahme motiviert. Entsprechend der Größe des Patientenkollektivs, der Spezialisierung und der personellen Kapazität des Prüfzentrums wird eine persönliche Kontaktaufnahme angestrebt. Für die Ebene der Patientenrekrutierung anhand einer Phänotypisierung braucht es eine gewisse Anzahl an Patienten, die das hypothetische *Konstrukt* und den *Rekrutierungsalgorithmus* bestätigen. Die wenigen gefundenen Patienten reichen nicht aus, um die Konzepte zu verifizieren. Die anderen Prüfzentren werden anhand eines Fragebogens zu deren Rekrutierung und den gefundenen Patienten befragt. Anhand der Erhebung soll die Rekrutierungsstrategie des Prüfzentrums optimiert und angepasst werden. Der Fragebogen wird mit dem Hintergrund der Fragestellungen konzipiert: 1. Wie viele Patienten finden die anderen Prüfzentren? 2. Gibt es das gesuchte Patientenkollektiv überhaupt? 3. Warum werden die rekrutierten Patienten nicht in die Studie eingeschlossen?

Das Interesse der *Rekrutierungsoptimierung* gilt sowohl den Strategien erfolgreicherer Zentren, als auch dem Management der Zentren, mit vergleichbar niedrigen Rekrutierungsquoten. Die Strategien sollen abgeglichen und *erfolglose* Verfahren im Vorweg ausgeschlossen werden. Für die Erhebung wird ein Fragebogen erstellt; eine erste Version wird der Study Nurse des Prüfzentrums des Universitätsklinikums Würzburg und einer externen Study Nurse vorgelegt und den Anmerkungen und Verbesserungsvorschlägen angepasst. Der überarbeitete Fragebogen wird an die anderen deutschen Prüfzentren, vorzugsweise direkt an die Study Nurse verschickt. Zum Beginn der Studie waren achtzehn Prüfzentren in Deutschland geführt. Zum Zeitpunkt der

Entscheidung zur Änderung der Strategien und des Vorgehens im November 2014 sind es noch fünfzehn Prüfzentren; die Standorte und Prüfzentren, die bis dahin noch keinen Patienten rekrutiert haben, werden geschlossen. Die Fragebögen werden mit einem Anschreiben via Email verschickt, mit der Bitte den ausgefüllten Fragebogen an das Prüfzentrum Universitätsklinikum Würzburg zurück zu senden.

Tabelle 9: Fragen an die anderen Prüfzentren zur Erhebung der Anzahl rekrutierter Patienten, Gründe der Exklusion und Nichtteilnahme.

Fragen an die anderen Prüfzentren	
1.	Wie viele Patienten insgesamt erfüllen die Einschlusskriterien der SONAR? <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus Typ 2 - Therapie mit RAAS-Inhibitor (ACE-Inhibitor, AT₁-Antagonist) - eGFR 75-25ml/min/1,73m² - Makroalbuminurie UACR \geq300 und $<$5000mg/g
2.	Wie viele Patienten wurden noch nicht gefragt, ob sie an der SONAR teilnehmen möchten?
3.	Aus welchen Gründen wurden die Patienten nicht kontaktiert? <ul style="list-style-type: none"> - zu stark erkrankt - zu immobil / zu schwach - andere
4.	Wie viele der kontaktierten Patienten haben eingewilligt, an der SONAR teilzunehmen?
5.	Aus welchen Gründen haben die restlichen kontaktierten Patienten die Teilnahme an der SONAR angelehnt? <ul style="list-style-type: none"> - kein Interesse an der Studie - Skepsis gegenüber der Studie - zu viele Visiten nötig - fühlen sich zu schwach (Komorbiditäten) - andere

2.5.2 Erfragung der Gründe einer Nichtteilnahme und Exklusion

Einige der kontaktierten Zentren geben an, keine Patienten gefunden zu haben. Für die Erhebung wird vorausgesetzt, dass zumindest der Patientenpool des Prüfzentrums durchsucht worden ist. In der Annahme, dass es Patienten gibt, die die Einschlusskriterien erfüllen und den Ausschlusskriterien standhalten, werden vorrangig Gründe für die Nichtteilnahme geeigneter Patienten gesucht, um diese potentiell beheben zu können. Auch wenn die Erhebung die Frage zulässt, ob es das gesuchte Patientenkollektiv überhaupt noch gibt, wird angenommen, dass die Patienten den Einschlusskriterien objektiv standhalten, subjektiv bewertet, nicht für die Studienteilnahme geeignet sind. Der Fragebogen soll eruieren, wie viele Patienten die vereinfachten Einschlusskriterien erfüllen und wie viele von diesen potentiellen Probanden noch *nicht* gefragt wurden. Es interessieren die Gründe für eine eventuelle Exklusion und *Nichtteilnahme*. Bleibt die Rückmeldung eines Prüfzentrums aus, wird telefonisch Rücksprache gehalten.

2.5.3 Anpassung der Rekrutierungsstrategie

Neben der Erhebung der Rekrutierungszahlen und -strategien anderer Prüfzentren ergeben sich Änderungen des Rekrutierungsablaufes seitens des Sponsors AbbVie. Den Zentren und Praxen wird für die Rekrutierung und den damit verbundenen Aufwand ein finanzieller Ausgleich angeboten. Die personelle Kapazität des Prüfzentrums Würzburg reicht nicht für die Rekrutierung der Patienten in allen Zentren und Praxen. Die Rekrutierung wird vorrangig in den großen Zentren und Praxen mit potentiellen Patienten vorgenommen. Die finanzielle Aufwandsentschädigung soll nochmal praxisintern Kapazitäten für die Suche schaffen- sowohl in den kleinen Praxen, als auch in den Zentren und Praxen, in denen schon Mitarbeiter des Prüfzentrums nach Patienten gesucht haben, um gegebenenfalls neue Patienten zu erfassen. Die wiederholt kontaktierten Zentren und Praxen können auf die personelle Unterstützung durch Mitarbeiter des Prüfzentrums zurückgreifen. Durch die Aufwandsentschädigung sollen praxisinterne personelle Kapazitäten geschaffen werden, die mit den internen EDV-Systemen vertraut sind und die Patienten kennen; damit soll die Suche vereinfacht und der Prozess des Einschluss‘ von Patienten um eine Stufe, nämlich die der Suche durch Mitarbeiter des Prüfzentrums verschmälert und optimiert werden. Die Anzahl geeigneter Studienteilnehmer könnte durch die praxisinterne Suche gesteigert werden. Die, für nicht an Studien bzw.

Arzneimittelprüfungen gewohnten Ärzte und deren Patienten, „abschreckende“ Anzahl der häufigen Visiten wird diskutiert und nach praktischeren Alternativen gesucht, wie die Durchführung der Studienvisiten durch den Prüfarzt in den Räumlichkeiten der Praxis. Die Patienten sind die Umgebung gewohnt, können bei zeitlicher Überschneidung die regulären Verlaufskontrollen wahrnehmen und die Ärzte der Zentren und Praxen werden noch stärker mit in den Ablauf der Studie eingebunden. Die Mitarbeiter des Prüfzentrums erheben weiterhin im Beisein der Study Nurse bei den Studienvisiten die Anamnese, Vitalparameter und nehmen Blut ab, die Dokumentation und Ausgabe der Studienmedikation wird von der Study Nurse durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Feldarbeit SONAR Studie in Würzburg

3.1.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die Suche nach geeigneten Patienten bleibt zahlenmäßig hinter den Erwartungen zurück: es finden sich insgesamt zwölf Patienten, inklusive sechs *Screen Failures*. Die Klientel mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie erscheint groß genug, aber die fortgeschrittene Progression (Makroalbuminurie UACR ≥ 300 mg/g) liegt fast nie vor. Von den zwölf Patienten können fünf eingeschlossen werden, ein Patient erweist sich als Non-Responder, so dass das Prüfzentrum insgesamt fünf Patienten einschließt. Von diesen fünf Patienten verstirbt einer im Verlauf.

Tabelle 10: Anzahl rekrutierter und randomisierter Patienten für die SONAR Studie im Großraum Unterfranken des Prüfzentrums Universitätsklinikum Würzburg.

Rekrutierte und randomisierte Patienten des Prüfzentrums Universitätsklinikum Würzburg		
Patienten insgesamt N (12)	N (6) Screen Failures	
	N (1) Non-Responder, Premature Discontinuation	
	N (5) randomisiert	N (1) verstorben

Die Verifizierung der Rekrutierungskonzepte und eines -algorithmus‘ ist mit der geringen Anzahl an Patienten nicht möglich. *Diagnose*. Das Konzept der Selektion über vereinfachte Ein- und Ausschlusskriterien ist am erfolgreichsten. Auch wenn die Diagnosen in den EDV-Systemen der Zentren und Praxen häufig nicht als Kombination zu suchen sind, kann der Patientenpool mit der Voraussetzung der Diagnose Diabetes mellitus eingeschränkt werden. Der Ausschluss von Patienten mit der Diagnose Diabetes mellitus Typ 1, Nierenersatzverfahren und Zustand nach einer Nierentransplantation muss individuell durchgeführt werden. *Laborwerte*. Die Erhebung der Laborparameter eGFR 25-75ml/min/1,73m², UACR von ≥ 300 und < 5000 mg/g und Serumalbumin $\geq 3,0$ g/dl muss anhand aktuellster Laborwerte individuell erfolgen und können nicht über eine Suchmaske selektiert werden. In den Einschlusskriterien erhaltende Laborparameter zum Beispiel BNP- sind häufig nicht erhoben und müssen erst im Rahmen des *Pre-Screenings* erfasst werden. Die Patienten werden, wenn die *erhobenen* Laborparameter den Einschlusskriterien entsprechen, rekrutiert. Die fehlenden Parameter werden dann

erst im *Pre-Screening* erhoben und die Wahrscheinlichkeit für *Screen Failure* steigt, bzw. erklärt der Ablauf die Diskrepanz zwischen den potentiellen und den rekrutierten Patienten. Häufig liegt die Erhebung der eGFR und UACR länger als sechs Monate zurück und muss ebenfalls nochmal im *Pre-Screening* erfolgen. *Medikation*. Eine Selektion der Patienten über ihre Medikation zur Progressionsverzögerung der diabetischen Nephropathie mit Koexistenz kardiovaskulärer Risikofaktoren kann nicht erfolgen, die Medikamente sind nicht eingepflegt.

3.1.2 Anbindung der Studienteilnehmer

Die erfolgreich rekrutierten und randomisierten Patienten stammen aus dem Prüfzentrum und den spezialisierten Zentren. Das Prüfzentrum rekrutiert drei Patienten, von denen einer randomisiert werden kann. Ein Zentrum mit enger personeller Verbindung zum Prüfzentrum rekrutiert sechs Patienten, zwei stellen sich als *Screen Failures* heraus, einer wird als Non-Responder ausgeschlossen, drei werden randomisiert, einer verstirbt. Ein weiteres Zentrum rekrutiert einen Patienten, der randomisiert wird. Die via Email kontaktierten Zentren und Praxen können zwei Patienten rekrutieren, die als *Screen Failures* nicht an der Studie teilnehmen. Es bestätigen sich die Annahmen, dass die persönliche Kontaktaufnahme und die Rekrutierung in den spezialisierten Zentren die größten Erfolgsaussichten aufweisen. Dem *Erfolg* der persönlichen Kontaktaufnahme ist hinzuzufügen, dass Kooperationen schon in vorherigen Studien erfolgreich waren. Den Ärzten sind die Patienten in einem fortgeschrittenen Progressionsstadium der diabetischen Nephropathie häufig geläufig und werden vorrangig für die Studienteilnahme vorgeschlagen.

Tabelle 11: Potentielle und rekrutierte Patienten mit Rekrutierungszeitpunkt und deren Anbindung. Unterteilung in Studienteilnahme, Screen Failure oder anderweitige Ausschlusskriterien erfüllt nach der Pre-Visite.

Zentrum	Patient	Rekrutierungszeitpunkt	Studienteilnahme
Prüfzentrum	A	21.05.2014	randomisiert
	I	28.09.2016	Screen Failure
	L	23.02.2017	Screen Failure
Praxis für Innere Medizin, Dialyse-Zentrum Würzburg, Stadtgebiet Würzburg	B	21.07.2014	randomisiert
Dialyse Zentrum Schweinfurt	C	03.09.2014	Screen Failure
Praxis für Innere Medizin, Stadtgebiet Würzburg	D	11.05.2015	Screen Failure
	E	06.08.2015	randomisiert, verstorben
	G	17.12.2015	Screen Failure
	H	12.07.2016	randomisiert
	J	22.11.2016	Non-Responder
	K	28.12.2016	randomisiert
KfH-Nierenzentrum, Ochsenfurt	F	18.08.2015	Screen Failure

3.2 Feldarbeit SONAR in Deutschland

3.2.1 Zwischenbilanz

Das Ziel der Dissertation, die Evaluierung der optimalen Patientenrekrutierung über Konzepte und einen Rekrutierungsalgorithmus bringt nicht die erwartete Anzahl an Patienten. Die Anzahl reicht nicht für die Verifizierung der Konzepte der optimalen Rekrutierungsstrategie und deren weitere Ausarbeitung. Wir rücken von den Konzepten ab und stellen den *Ablauf* der Rekrutierung in den Vordergrund. Die Erhebung der Anzahl rekrutierter Patienten der anderen Prüfzentren soll Klarheit bringen, 1. ob es das gesuchte Patientenkollektiv im deutschen Versorgungssystem überhaupt noch gibt und 2. warum es nicht in die Studie eingeschlossen wird oder 3. nicht eingeschlossen werden *kann*. Die Suche nach geeigneten Patienten für die Studie wird fortgeführt, ist in ihrer Durchführung und Umsetzung nicht mehr Fokus der Dissertation; deren Hauptaugenmerk liegt nun auf der Frage nach dem Verbleib der Makroalbuminuriker. Die Literaturrecherche mit anfangs Ziel des Vergleichs vorheriger Studien mit gleichem Patientenkollektiv, wird ebenfalls auf den Verbleib der Makroalbuminuriker ausgerichtet.

Tabelle 12: Gegenüberstellung des geplanten und tatsächlichen Ablaufs der Rekrutierung in Teilschritten im Verlauf.

Vergleich von geplantem und tatsächlichem Ablauf	
geplanter Ablauf	tatsächlicher Ablauf
Initiierung der Studie am 10.04.2014, Rekrutierung von Zentren und Praxen mit potentiellen Patienten	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Individuelle Suche nach Patienten durch Mitarbeiter des Prüfzentrums oder praxisintern 2. Erstellung der Konzepte der Phänotypisierung zur optimalen Rekrutierung 	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Verifizierung der Konzepte zur Phänotypisierung über die schon rekrutierten Patienten 2. Erstellung Rekrutierungsalgorithmus 3. Einschluss rekrutierter Patienten in die SONAR 	<ol style="list-style-type: none"> 1. unzureichende Anzahl rekrutierter Patienten zur Verifizierung der Konzepte 2. keine Erstellung eines Rekrutierungsalgorithmus möglich 3. Anfrage AbbVie der Gründe für die geringe Anzahl rekrutierter Patienten (November 2014) 4. Auflistung der kontaktierten Praxen und Zentren, Gründe der Nichtteilnahme
Anwendung des erfolgreichsten Konzeptes und Rekrutierungsalgorithmus zur weiteren Patientenrekrutierung	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fragebogen zur Erhebung der Anzahl rekrutierter Patienten anderer Prüfzentren: <ul style="list-style-type: none"> - Finden die anderen Prüfzentren Patienten? - Gibt es das gesuchte Patientenkollektiv? - Warum werden die Patienten nicht in die Studie eingeschlossen? 2. Vorlage der ersten Version des Fragebogens, Anmerkungen und Korrektur 3. Verschickung der Fragebögen an die anderen Prüfzentren in Deutschland 4. Antworten der anderen Prüfzentren
Patientenrekrutierung in Praxen (z. B. allgemeinmedizinische Praxen) mit einem weniger potentiellen Patientenkollektiv (Patienten, die ggf. nicht durch Vorsorgeuntersuchungen aufgefallen und nicht in fachinternistischer Anbindung sind)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Abänderung der Fragestellung der Dissertation <ul style="list-style-type: none"> - veränderter Fokus: Verbleib der Makroalbuminuriker? - Literaturrecherche: Notwendigkeit neuer Therapieoptionen? 2. Weiterführung der Rekrutierung von Patienten durch Mitarbeiter des Prüfzentrums ohne Phänotypisierung und Algorithmus
Randomisierung und Einschluss der Patienten in die SONAR Studie	<p>Änderung seitens AbbVie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. finanzieller Ausgleich, Visiten durch Prüfarzt in Zentren und Praxen <ul style="list-style-type: none"> - mögliche Umsetzung eigenständiger, praxisinterner Patientenrekrutierung durch Zentren und Praxen - Anreiz, gesteigerte Motivation zur Patientenrekrutierung - Reduzierter Aufwand Visiten: gesteigerte Teilnahmebereitschaft und Motivation der Patienten 2. Schließung der Standorte /Prüfzentren ohne rekrutierte Patienten
Follow-Up	Beendigung der Rekrutierung 28.02.2017
	Beendigung der SONAR Studie

Tabelle 13: Veränderter Fokus der Dissertations-Zielsetzung und -Fragestellung im Verlauf. Das praxisorientierte Ziel der Dissertation möglichst viele Patienten für SONAR über optimierte Rekrutierungsstrategien zu finden, wird um die theoretische Fragestellung nach dem Verbleib des gesuchten Patientenkollektivs erweitert.

Eigentliches Ziel der Dissertation, Fragestellung und Umsetzung	Abänderung der Fragestellung im Verlauf, neuer Fokus der Dissertation	
1. Konzepte zur Phänotypisierung 2. Rekrutierung von Patienten	Gibt es das gesuchte Patientenkollektiv? Verbleib der Makroalbuminuriker?	
3. Verifizierung der hypothetischen Konzepte über rekrutierte Patienten	Fragebogen an die anderen, verbliebenen fünfzehn deutschen Prüfzentren	Literaturarbeit
4. Erstellung eines Rekrutierungsalgorithmus	<ul style="list-style-type: none"> - Erhebung Anzahl rekrutierter Patienten der anderen Prüfzentren - Erhebung der Gründe für die Exklusion - Erhebung der Gründe der Nichtteilnahme 	Änderungen der <ul style="list-style-type: none"> - konservativen - antihypertensiven - antidiabetischen Therapie - Therapie der kardiovaskulären Komorbiditäten
5. Anwendung der optimalen Rekrutierungsstrategie	Abgleich mit den Rekrutierungszahlen der anderen Prüfzentren	Änderungen der Guidelines der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz durch KDIGO
6. Rekrutierung möglichst vieler Patienten	Anpassung der Rekrutierungsstrategien:	Notwendigkeit neuer Therapieoptionen?
7. Einschluss möglichst vieler Patienten in die SONAR	<ul style="list-style-type: none"> - Weiterführung der individuellen Rekrutierung 	Notwendigkeit zentralisierter Erfassung epidemiologischer Daten?

3.2.2 Rückmeldung auf den Fragebogen

Rückmeldungen auf den Fragebogen kamen aus sieben Prüfzentren; der Fragebogen wurde an alle fünfzehn Prüfzentren in Deutschland verschickt. Die Erhebung und die telefonischen Nachfragen ergeben, dass die anderen Prüfzentren geeignete Patienten finden. Das Dialyse Zentrum Heilbronn antwortet per Email, dass sie den Patientenpool noch nicht abschließend durchsucht haben und den Fragebogen daher nicht ausfüllen können.

Wie viele Patienten finden die anderen Prüfzentren? Insgesamt finden die sieben Prüfzentren ca. 613 geeignete Patienten. Die Angabe lassen keine Rückschlüsse zu, ob es sich um die Prüfzentrums-eigenen Patienten handelt oder auch Patienten aus externen Zentren und Praxen aufgeführt sind.

Warum werden potentielle Patienten nicht kontaktiert? Zentrum B gibt als Gründe der ausgebliebenen Kontaktaufnahme zu acht Patienten Sprachbarrieren an („der deutschen Sprache nicht ausreichend mächtig.“). Zentrum D gibt für fünf Patienten Medikamente („Moxonidin-Therapie“), Prämenopause („prämenopausale Frauen“) und Komorbiditäten („Herzinsuffizienz“) an. Zentrum E führt bei drei Patienten Sprachbarrieren („Sprachprobleme“) und Demenz auf. Zentrum F gibt für vier Patienten eine fragliche Compliance als Grund an („generelle Compliance-Probleme“). Zentrum G kann einen Patienten nicht kontaktieren („schwer zu erreichen“). Ein Patient im Zentrum A hat eingewilligt, an der Studie teilzunehmen, musste jedoch wegen Komorbiditäten wieder ausgeschlossen werden.

Warum werden die rekrutierten Patienten nicht in die Studie eingeschlossen? Die hauptsächlichen Gründe der Nichtteilnahme sind Komorbiditäten N (42) „zu krank“, N (20) „immobil/zu schwach“, Medikamente, in Frage zu stellende Compliance und Sprachbarrieren. Seitens der Patienten besteht kein Interesse an der Studie N (19), sie sind skeptisch gegenüber der Teilnahme und Einnahme einer neuen Wirkstoffgruppe N (31). Viele Patienten sind aufgrund der häufigen Visiten abgeneigt N (51). Nach den Zahlen zu urteilen, gibt es das gesuchte Kollektiv. Die Diskrepanz von N (613) „geeignete Patienten insgesamt“ zu N (19) „rekrutierte Patienten“ spricht von einem, an sich großen Patientenkollektiv, allerdings nur selten in dem Stadium der Progression mit Makroalbuminurie A3 vorliegend. Die Suche durch Mitarbeiter des Prüfzentrums Würzburg ergab eine ähnliche Diskrepanz, zusätzlich bedingt durch die fehlenden Laborparameter, die sich in der alltäglichen Patientenbetreuung ohne klinischen Anhalt nicht ergeben (zum Beispiel BNP). Laut der Erhebung seien einige Patienten *zu krank* für die Teilnahme. Die Einschätzung des gesundheitlichen Zustandes ist subjektiv und die kritische Hinterfragung, warum man diesen vulnerablen Patienten nicht ein potentiell wirksames Präparat angedeihen lässt, um das *klinische Outcome* zu verbessern, liegt nahe. Insbesondere vor dem *Enrichment Design* der Studien zur Risikominimierung, sollte „zu krank“ erst recht zur Rekrutierung und nicht zum Ausschluss bewegen. Die Anzahl der Visiten schreckt wiederum die Patienten ab und es bräuchte Anreize neben dem potentiellen klinischen *Benefit*, um die Teilnahme attraktiver zu gestalten.

Tabelle 14: Rückmeldungen und Angaben der Patientenzahl aus den Prüfzentren als Antwort auf den Fragebogen. Rückmeldungen von sieben der insgesamt fünfzehn kontaktierten Prüfzentren. Keine numerische Angabe entspricht (/).

Zentrum	A	B	C	D	E	F	G
Screening							
1. Wie viele Patienten insgesamt erfüllen die Einschlusskriterien der SONAR?							
(N)	10 von 200 gescreenten Patienten	ca. 70	22	12	460	28 (Pre- Screening)	11
2. Wie viele Patienten hiervon wurden noch nicht gefragt, ob sie an der SONAR teilnehmen möchten?							
(N)	1	50	0	7	15	16	1
3. Aus welchen Gründen wurden die Patienten nicht kontaktiert?							
zu stark erkrankt	1	30	/	/	3	8	/
immobil/ zu schwach	/	12	/	2	2	4	/
andere, nämlich	/	8	/	5	3	4	1
4. Wie viele der kontaktierten Patienten haben eingewilligt, an der SONAR teilzunehmen?							
(N)	1	4	1	0	1	4	8
5. Aus welchen Gründen haben die restlichen kontaktierten Patienten die Teilnahme an der SONAR abgelehnt?							
kein Interesse an der Studie	8	0	/	2	1	1	/
Skepsis gegenüber der Studie	/	5	22	1	/	3	/
zu viele Visiten nötig / Dauer	8	10	22	2	1	6	2
fühlen sich zu schwach (Komorbidität)	1	1	/	/	2	2	/
andere, nämlich	/	/	/	/	/	/	/

4. Diskussion

4.1 Verbleib der Makroalbuminuriker

4.1.1 Veränderungen der konservativen Therapie

Das gesuchte Patientenkollektiv scheint durch leitliniengerechte Interventionen rückläufig. Die erforderliche Konstellation liegt in dem Maße nicht vor, da der Progression durch Einstellung der Risikofaktoren entgegengewirkt werden kann oder die Patienten die Makroalbuminurie aufgrund der kardiovaskulären Mortalitätsrate nicht *miterleben* [123]. Durch Vorsorgeuntersuchungen, Risikoprofilscreening, Sensibilisierung der Patienten, Hilfestellung zur Lebensstiländerung und Zugang zur medikamentösen Therapie kann die Progression verzögert werden. Trotz der Heterogenität des Progressionsverlaufs und der Komorbiditäten lässt sich ein Phänotyp erstellen, der *ohne* die Interventionen die Makroalbuminurie wahrscheinlich erreichen würde [121].

Eine erfolgreiche Therapie beginnt mit Stärkung der Selbstverantwortung, die eine Verhaltensänderung bewirken soll. Die Verhaltensänderung impliziert einen gesunden Lebensstil, einen verantwortungsvollen Umgang mit der Erkrankung, Prävention von Komplikationen und Erarbeitung von Strategien zur Beibehaltung der Verhaltensänderungen. Das Programm *Diabetes Self-management education and support* (DSME/DSMS) ist Teil des Lifestyle-Managements und unterstützt den Patienten im individuellen Umgang mit der Erkrankung, senkt den HbA_{1c}, reduziert die Komplikationsrate und führt zu einer Steigerung der Lebensqualität. Es zielt auf den Wissenszuwachs, den Erwerb von Fähigkeiten im Umgang mit der Erkrankung und die Prävention ab [33, 39]. Die Vorteile und Nutzen für den Patienten bedeuten wiederum geringere Kosten für das Versorgungssystem [42]. Das DSME/DSMS versteht den Patienten als *aktiven* Part im Mittelpunkt des Versorgungs- und Behandlungssystems. Das Erarbeiten und Beibehalten der Verhaltensänderungen wird beeinflusst von Compliance, Krankheitsbewusstsein, der Medikation und des Versorgungssystems. Angestrebte Änderungen im Versorgungssystem umfassen die Integration von elektronischer Datenerfassung und -auswertung, Wissensvermittlung, Reduktion des finanziellen Aufwandes für den Patienten und Stärkung der gesellschaftlichen Anerkennung eines gesunden Lebensstils [26].

Das *Chronic Care Model* hat sich Mitte der 1990er Jahre etabliert und umfasst die Stärkung der Selbstverantwortung und -kompetenz des Patienten, die Unterstützung des *Self-Managements*, die Stärkung der Entscheidungskompetenz nach Leitlinien und Algorithmen. Es beinhaltet die Neukonzipierung der Leistungserbringung, der Versorgungsabläufe, insbesondere der effektiveren Aufgabenteilung und eine klinische Datenverarbeitung, die über eine reine Registrierung hinausgeht. Es macht den Patienten zum aktiven Part und passt die Behandlung individuell seinen Lebensumständen, Zielen und Möglichkeiten an. Es werden Alter, kognitive Fähigkeiten, Arbeitszeiten und -bedingungen, Essgewohnheiten, physische Aktivität, soziales Umfeld und Unterstützung, finanzielle Situation, kultureller Hintergrund, Komplikationen und Komorbiditäten sowie Lebenserwartung miteinbezogen [26, 32]. Das Ziel der Ansätze ist eine *effektivere*, gemeinschaftliche Herangehensweise von Versorger und Patient. Die Verfehlung von Behandlungszielen ist nicht vorrangig als Non-Compliance zu werten, da diese Annahme den Patienten in die Passivität drängt und nicht der aktiven Tätigkeit und Eigenverantwortlichkeit gerecht wird [124].

4.1.2 Veränderungen der antidiabetischen Therapie

Die Blutglukoseeinstellung wird anhand des HbA_{1c} beurteilt und ist umso besser, je aktiver die Patienten an der Kontrolle beteiligt sind. Sie kontrollieren beim *self-monitoring of blood glucose* (SMBG) die Blutglukose, reagieren auf Schwankungen und reflektieren ihre Selbstwirksamkeit. Die regelmäßige Selbstmessung ist- neben der obligaten Messung zur Therapieanpassung- bedeutsam, um asymptomatischen Hypo- und Hyperglykämien vorzubeugen und resultiert langfristig in einem niedrigeren HbA_{1c} [125].

Veränderung der Zielwerte. Die *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) Studie (HbA_{1c} <7,0%), *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) Studie (HbA_{1c} Reduktion um 1,5%), *ACCORD* Studie (HbA_{1c} <6,0%) und *ADVANCE* Studie (HbA_{1c} <6,5%) zeigen einen Zusammenhang zwischen strengerer Blutglukoseeinstellung und Progressionsverzögerung mikrovaskulärer Komplikationen sowie Reduktion der Albuminurie [7, 126-133]. Die Gesamtmortalität steigt in der *ACCORD* Studie mit HbA_{1c} <6,0% [134, 135]. Die Ergebnisse der *The Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) Studie belegen wiederum, dass strengere Blutglukoseeinstellung eine

Reduktion der Manifestation und Progression mikro- und kardiovaskulärer Ereignisse bewirkt [136].

Durch welche Einflussfaktoren es in der ACCORD Studie zum Anstieg der Mortalität um 22% unter strengerer Blutglukoseeinstellung kommt, ist nicht nachzuvollziehen; anzunehmen sind Krankheitsdauer, Manifestation von Komorbiditäten und Alter [134]. Die strengere Blutglukoseeinstellung zeigt einen direkten Zusammenhang zwischen einer frühen hyperglykämischen Stoffwechsellage und Komplikationen, welches als metabolisches Gedächtnis *legacy effect* bezeichnet wird [137]. Kardiovaskulären Ereignissen infolge des *legacy effects* ist den Ergebnissen der Studien ACCORD, ADVANCE und VADT nach mit einer strengeren Blutglukoseeinstellung *nicht* entgegenzuwirken [126]. Im Langzeitverlauf zeigen sich in der VADT Studie weniger kardiovaskuläre Ereignisse: die Diskrepanz der Studienergebnisse ist bedingt durch unterschiedliche HbA_{1c}-Zielwerte, therapeutische Interventionen zum Erreichen der Werte sowie verschiedene Patientenpopulationen [138].

Bei Hochrisiko-Patienten überwiegen die kardiovaskulären Risikofaktoren den Vorzügen einer strengeren Blutglukoseeinstellung [134]. Bei den Patienten sollte eine weniger strenge Einstellung präferiert werden [139]. Gemäß der Leitlinie sind HbA_{1c}-Werte von 6,0-6,5% und bei makrovaskulären Komorbiditäten HbA_{1c}-Werte von 7,0-7,5% anzustreben.

Antidiabetische Therapie und kardiovaskuläre Mortalität. Die *Liraglutid Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)* Studie zum Nachweis einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch den GLP-1-Agonisten Liraglutid zusätzlich zur Standardtherapie zeigt eine Reduktion des systolischen Blutdrucks, der Hyperlipoproteinämie, der Inflammationsprozesse und des Körpergewichts [71, 72, 140]. Es wirkt durch vasoaktive Mediatoren und Inhibierung des NHE-3 direkt auf das renale Endothel und reduziert im Vergleich zu Plazebo die Makroalbuminurie [54, 57]. Die Annahme einer Steigerung kardiovaskulärer Ereignisse unter dem DPP-4-Inhibitor Sitagliptin kann die *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)* Studie bei einem kardiovaskulären Risikoprofil des Patientenkollektivs widerlegen [141, 142].

Metformin und Sulfonylharnstoff erzielen keine klinisch relevante Blutdrucksenkung, auch nicht als Kombinationspartner [52]. Metformin reduziert makrovaskuläre

Komplikationen und beeinflusst den Lipidstoffwechsel positiv [50]. Sulfonylharnstoff steigert die Rate kardiovaskulärer Ereignisse [51].

Antidiabetische Therapie und Progressionsverzögerung. Insulin Lispro bewirkt eine Reduktion der glomerulären Hyperfiltration- unter anderem vermittelt durch IGF-1; Lispro antagonisiert IGF-1 und vermindert die Progression der diabetischen Nephropathie mit Makroalbuminurie [9]. Rosiglitazon reduziert bei Diabetes mellitus Typ 2 mit Mikroalbuminurie zusätzlich zur Standardtherapie Hyperfiltration und Mikroalbuminurie und die damit verbundene Endorganschädigung [53]. Der Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren basiert auf Steigerung der renalen Glukoseausscheidung und osmotischer Diurese durch Inhibierung des Natrium-Glukose-Cotransporters-2 im proximalen Tubulus. Die Güte der Glukoseausscheidung ist von der Nierenfunktion abhängig. Die reno- und kardioprotektive Wirkung von Empagliflozin wird erzielt durch die Tonusmodulation im Sinne einer Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen [143]. Die Reduktion des intraglomerulären Drucks und der Hyperfiltration wird vermittelt über einen tubulär-glomerulären Feedback-Mechanismus [58, 59]. Auch bei einer Niereninsuffizienz optimiert es das Lipidprofil, senkt das Körpergewicht und den Blutdruck [143-145]. Canagliflozin bewirkt eine Reduktion der Blutglukose, des Gewichts, die Senkung des systolischen Blutdrucks sowie der renalen Hyperfiltration [146, 147]. Die *CANagliflozin cardioVascular Assessment Study* (CANVAS) Studie zeigt eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und bestätigt den Effekt [148]. Dapagliflozin reduziert Blutglukosewerte bei normaler und moderat eingeschränkter Nierenfunktion, nicht bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz [149].

4.1.3 Veränderungen der antihypertensiven Therapie

Die ACCORD Studie und ADVANCE Studie hinterfragen den protektiven Nutzen einer strengeren Blutdruckeinstellung in Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse. Die ACCORD Studie vergleicht die strengere Einstellung des systolischen Blutdrucks <120 mmHg mit den herkömmlichen Zielwerten und kann keinen *Benefit* der strengeren Einstellung aufzeigen. Erst die Langzeitergebnisse suggerieren unter strengerer Blutglukose- und Blutdruckeinstellung eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos [150]. Die ADVANCE Studie vergleicht die Blutdruckeinstellung mit Perindopril / Indapamid und Plazebo bezüglich mikro- und makrovaskulärer Erkrankungen sowie die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Unter der Kombinationstherapie werden die

Blutdruckwerte gesenkt und kardiovaskuläre Ereignisse reduziert [126]. Die strengere Blutglukoseeinstellung erbringt keinen Nutzen [68, 126]. Die Studie verläuft ohne Festlegung von Zielwerten und Beachtung der Ausgangswerte [151]. Die *Hypertension optimal treatment* (HOT) Studie vergleicht diastolische Blutdruckwerte bezüglich mikro- und makrovaskulärer Komplikationen und zeigt einen Zusammenhang zwischen niedrigeren Blutdruckwerten und der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [152]. In Zusammenschau mit den Ergebnissen aus den ACCORD und ADVANCE Studien spricht die HOT Studie für Blutdruckwerte <140/90mmHg, bei jüngeren Patienten nach Evaluation des Risikoprofils auch niedriger, wenn sich systolische Werte <130mmHg mit wenigen Kombinationspartnern erreichen lassen. Für Patienten >60 Jahre bringt die Senkung des systolischen Blutdrucks <130mmHg keinen Vorteil, wenn diese nur durch viele Kombinationspartner und Polytoxizität erreicht werden kann; der kardiovaskulären Risikoreduktion stehen Hypotonie und Synkopen gegenüber. Der diastolische Blutdruck sollte bei kardiovaskulärem Risikoprofil auf <80mmHg eingestellt werden [152]. Die UKPDS Studie vergleicht die Einflussnahme von Captopril oder Atenolol auf mikro- und makrovaskuläre Ereignisse: im Langzeitverlauf zeigt sich bei der Blutdruckeinstellung <150/85mmHg eine Reduktion Diabetes-bedingter Komplikationen [153].

Die Blutdrucksenkung sollte entsprechend des Risikoprofils, Alters und der Komorbiditäten ausfallen. Auch die Ergebnisse der *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT) Studie mit Vergleich der Blutdruckeinstellung auf kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität von <120mmHg oder <140mmHg sprechen für eine individuelle Einstellung. Blutdruckwerte <120mmHg reduzieren die Rate kardiovaskulärer Ereignisse, gehen vermehrt mit Elektrolytschwankungen, Nierenversagen und Gefahr von unerwünschten Arzneimittelinteraktion bei Polypharmazie einher [154, 155].

Die Progression der diabetischen Nephropathie scheint durch die Blutdruckkontrolle effektiver verzögert, als durch eine strenge Blutglukoseeinstellung. Die Blutdruckeinstellung, insbesondere durch die RAAS-Inhibition, ist aktuell die wichtigste Komponente der Progressionsverzögerung [156]. Nach KDIGO ist bei einer chronischen Niereninsuffizienz ein Blutdruckwert von <140/90mmHg anzustreben; Patienten mit einer Albuminurie $\geq 1\text{g}$ könnten, je nach Komorbiditäten und Möglichkeiten der Umsetzung von einer Senkung auf <130/80mmHg profitieren [156]. Daneben sind

blutdruckunabhängige renoprotektive Effekte zu beachten, die die Insulinresistenz bei prädiabetischer Stoffwechsellage und Hämodynamik bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit Hyperfiltration positiv beeinflussen: ACE-Inhibitoren, AT₁-Antagonisten, Kalzium-Antagonisten oder Diuretika stehen zur Wahl. Die RAAS-Inhibitoren verzögern die Progression zusätzlich über Einflussnahme auf die diabetische Stoffwechsellage und sollten initial eingesetzt werden [157-164].

Antihypertensive Therapie und Progressionsverzögerung. Die Therapie mit AT₁-Antagonisten erzielt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie mit Makroalbuminurie eine Progressionsverzögerung [165]. Die Ergebnisse der IDNT Studie zeigen die blutdruckunabhängige renoprotektive Wirkung von Irbesartan bei diabetischer Nephropathie und Hypertension [166]. Die Ergebnisse der *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) Studie zeigen eine Progressionsverzögerung unter Losartan, dessen renoprotektive, progressionsverzögernde Wirkung auch die Abnahme der Albuminurie umfasst [64, 165]. Bei Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie mit Makroalbuminurie sind ACE-Inhibitoren und AT₁-Antagonisten gleichwertig. Eine Kombination der Wirkstoffe wird nicht empfohlen [66].

Kardiovaskuläre und renale Risiken können anhand der Albuminurie abgeschätzt werden, die als prädiktiver Marker auch ohne vorbestehende renale Schädigung eingesetzt werden kann [167]. Die Reduktion der Albuminurie und des Blutdrucks durch die RAAS-Inhibition verlaufen nicht zwingend parallel. Die initial erzielte Reduktion der Albuminurie entspricht dem therapeutischen Nutzen der Intervention im Langzeitverlauf [168].

4.2 Notwendigkeit neuartige Therapieansätze

4.2.1 Progressionsverzögerung

Bedarf es der Etablierung des selektiven Endothelin-Antagonisten Atrasentan als *zusätzliche* Wirkstoffgruppe in der Therapie der diabetischen Nephropathie, wenn es die Zielgruppe der Makroalbuminuriker nicht mehr zu geben scheint? Gäbe es das gesuchte Patientenkollektiv und wären die gegenwärtigen Therapieoptionen nicht ausreichend, könnten mehr Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Oder versterben die Patienten an kardiovaskulären Ereignissen, bevor die Progression der Nephropathie das erforderliche Maß der Makroalbuminurie erreicht? Laut Ergebnissen der *German Chronic Kidney Disease* (GCKD) Kohortenstudie wäre das gesuchte Patientenkollektiv für die Teilnahme an der SONAR Studie im deutschen Versorgungssystem zu finden [121]. Die Notwendigkeit alternativer Therapieoptionen für das Patientenkollektiv besteht also weiterhin:

1. Trotz gegenwärtiger Therapieoptionen bleibt das Risiko der Progression der Nephropathie und der kardiovaskulären Komorbiditäten bestehen [169, 170]. Für deren Therapie werden neue Ansätze benötigt, die in die multifaktorielle Genese eingreifen.
2. Die antidiabetische Therapie des Diabetes mellitus dient auch der Progressionsverzögerung und ist vor dem Hintergrund der kardiovaskulären Komorbiditäten auf Behandlungssicherheit zu prüfen [171]. Die potentiell kardio- und renoprotektiven Effekte der antidiabetischen Medikamente sind auszumachen und bei dem vulnerablen Patientenkollektiv mit Hochrisikokonstellation einzusetzen. Warum sollte die Blutzuckereinstellung mit Wirkstoffen vorgenommen werden, die keinen *Benefit* für das kardiovaskuläre Risikoprofil und klinische *Outcome* innehaben? Die pleiotropen Nebeneffekte der neuen Wirkstoffgruppen sind auszunutzen; so kann einer der für die SONAR-Studie rekrutierten Patienten nachweislich von der Hinzunahme der SGLT2-Inhibitoren zu der Standardmedikation profitieren [172].
3. Die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 und der chronischen Niereninsuffizienz steigt weltweit an und es bedarf Therapieoptionen, die dem heterogenen Patientenkollektiv und dem Manifestationsverlauf gerecht werden [121]. Der Zugang zu Gesundheitsversorgung ist nicht flächendeckend gegeben und hängt in vielen Regionen von dem sozioökonomischen Status ab. Es gilt Patienten abzudecken, die nicht durch Vorsorgeuntersuchung oder Screening auffallen, geschweige denn in nephrologischer

Anbindung sind und keine progressionsverzögernden Maßnahmen erhalten. Die Nephropathie und das Risikoprofil sind bei den Patienten durch eine ausbleibende Intervention fortgeschritten und komplex; sie benötigen eine Therapie, die dem Maße an Progression gerecht wird und in dem Stadium noch sicher anzuwenden ist.

4.2.2 Problematik der Niereninsuffizienz

Die medikamentöse Intervention soll die Progression der diabetischen Nephropathie und die kardiovaskuläre Mortalität reduzieren. Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion fallen aus den definierten Therapieempfehlungen für die Standardtherapie zur Optimierung der Hochrisikokonstellation und der Progressionsverzögerung heraus. Sind die Wirkstoffgruppen der medikamentösen Standardtherapie zur Progressionsverzögerung und Verbesserung des klinischen *Outcomes* aufgrund der Therapieempfehlungen oder der Komorbiditäten nicht einzusetzen, werden neue Wirkstoffgruppen benötigt, die *sicher* sind. Die größeren Studien zu den Präparaten der Standardtherapie-Wirkstoffgruppen zielen auf die Behandlungssicherheit, das klinische *Outcome* und potentielle Nebeneffekte ab. Der optimalen Einstellung und Progressionsverzögerung mit unterschiedlichsten Wirkstoffgruppen, um das jeweilige Potential auszuschöpfen und zu kombinieren, steht die Polytoxizität gegenüber. Die Standardtherapie muss bei einer verminderten Nierenfunktion sicher sein; wenn die Akkumulation und Polytoxizität mehr Schaden, als Nutzen bringt, muss die Standardtherapie zu Gunsten alternativer, sicherer Wirkstoffgruppen abgesetzt werden.

4.2.3 Zugang zu Gesundheitsversorgung

Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz in nephrologischer Anbindung haben eine günstigere Prognose [121]. Ist der Zugang zu medizinischer Versorgung nicht gegeben, schreitet die Progression zwangsläufig fort [122]. Bräuchte es neue Therapieansätze, wenn der Zugang zu medizinischer Versorgung, Wissensvermittlung, die Ausräumung ökonomischer, politischer, sozialer und ethnischer Hindernisse erfolgreich durchgesetzt werden würde [123]?

Deutschland. Die GCKD Kohortenstudie schließt Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein; von den Patienten befinden sich 80% für mehr als ein Jahr in nephrologischer Betreuung, mehr als die Hälfte ist länger als drei Jahre in fachspezifischer Anbindung [121]. Nur die Hälfte der Patienten der GCKD weist einen

Blutdruck <140/90mmHg auf und nur knapp 25% Blutdruckwerte <130/80mmHg; unabhängig der Kontroverse der Leitlinien bezüglich der optimalen Therapie, besteht eine Diskrepanz zwischen den Empfehlungen und der praktischen Umsetzung [121]. Diabetes mellitus steigert im Vergleich zum Nicht-Vorliegen in einem Industriestaat *mit* Zugang zu medizinischer Versorgung die Todesrate um fast 100% auf das doppelte [123].

Mexico-City. Ohne Zugang zu medizinischer, insbesondere medikamentöser Therapie sind die Mortalitätsraten des Diabetes mellitus und der damit einhergehenden Komplikationen noch drastischer. Die meisten Studien zu Diabetes mellitus, den Komplikationen und Komorbiditäten werden in Industriestaaten durchgeführt. Mexiko steht exemplarisch für *low- and middle income countries* mit der weltweit höchsten Prävalenz von Diabetes mellitus und Übergewicht. Im Vergleich zu den europäischen *high-income countries*, in denen die Steigerung der Diabetes-bedingten Mortalitätsrate weniger als 100% beträgt, ist die Mortalität in Mexiko mit Diabetes mellitus vier Mal höher, als ohne die Stoffwechselerkrankung [123]. Die Blutzuckerkontrolle und Einstellung der kardiovaskulären Komorbiditäten sind unzureichend, die diabetischen Nephropathie schreitet ungehindert fort. Ein Drittel der rekrutierten Patienten mit Diabetes mellitus weisen einen HbA_{1c} >10% auf, in *high-income countries* sind es <5% mit entsprechenden Langzeitwerten. Die Diabetes-bedingte Mortalitätsrate begründet sich auf die hohe Prävalenz des Übergewichtes, die ausbleibende Intervention zur Abwendung der Diabetes-Manifestation und der unzureichenden Therapie des manifesten Diabetes und den kardiovaskulären Komorbiditäten. Anders als in den *high-income countries*, in denen das Hauptaugenmerk auf der Progressionsverzögerung liegt und der Zugang zu medizinischer Versorgung gewährleistet ist, versucht Mexiko die Eindämmung über präventive Maßnahmen. Körperliche Aktivität, Besteuerung von zuckerreichen Getränken und hochkalorischen Nahrungsmitteln, frühzeitigere Identifikation von Risikofaktoren können die Manifestation und Progression abwenden und verzögern. Für das Patientenkollektiv mit fortgeschrittener Nierenfunktionsverminderung und struktureller Schädigung kommt die Prävention zu spät. Neben der Identifizierung dieses Patientenkollektivs bedarf es neuer Wirkstoffgruppen, die die Progression in den weit fortgeschrittenen Stadien noch verzögern können. Der zeitnahe Zugang zu medizinischer Versorgung und dessen Finanzierung ist fraglich umsetzbar. Die Progressionsverzögerung erscheint umso

wahrscheinlicher, desto mehr alternative Wirkstoffgruppen für das Patientenkollektiv zu Verfügung stehen.

4.2.4 Initiierung eines Nierenersatzverfahrens

Die Indikation der Initiierung eines Nierenersatzverfahrens ist nach KDIGO eine symptomatische terminale Niereninsuffizienz: Elektrolytstörungen und gestörte Entgiftungsfunktion, unzureichende Kontrolle von Volumen und Blutdruck, Gewichtsverlust und kognitive Beeinträchtigung. Es zeigt sich eine Tendenz der frühen Initiierung als vor zwanzig Jahren [173]. 1996 wurden in den USA 19% der Patienten mit einer eGFR $>10\text{ml/min/1,73m}^2$ dialysiert, 2005 sind es 45% [174]. Für die frühzeitige Initiierung bedarf es der Identifizierung der Patienten mit Progression. Die Patienten mit progressivem Verlauf trotz Intervention werden gescreent, um mit der frühzeitigen Planung einem eventuell rapiden Verlauf vorzugreifen. Bei einem stabilen Verlauf ohne Progression, definiert als Abnahme der GFR $<5\text{ml/min/Jahr}$ ist eine engmaschige Kontrolle vorgesehen. Der Turnus der Verlaufskontrollen kann anhand der Kategorisierung von GFR und Albuminurie nach KDIGO gestellt werden. Ab einer Niereninsuffizienz G3a A3 kann die Empfehlung zur Initiierung ausgesprochen werden. Die Konstellation entspricht den Einschlusskriterien der SONAR Studie. Die KDIGO Leitlinien sehen für die einzuschließenden Patienten die Empfehlung zur Initiierung eines Nierenersatzverfahrens vor.

4.2.5 Veränderung der Guidelines

Die 2002 von der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) der National Kidney Foundation (NKF) etablierten Guidelines zielen darauf ab, die Manifestation der Niereninsuffizienz durch frühzeitige Identifizierung und Intervention vorzubeugen oder die Progression hinauszuzögern. Für die praktische Umsetzung bedeuten die Leitlinien:

1. Definition und Klassifikation in Stadien, unabhängig der Ätiologie.
2. Evaluierung laborchemischer Parameter zur klinischen Bewertung.
3. Beurteilung des Zusammenhangs von dem Stadium und den jeweiligen Komorbiditäten und Komplikationen. Bedeutend sind kardiovaskuläre Erkrankungen, arterielle Hypertonie, Anämie, Malnutrition, Knochendichteminderung und Neuropathie. Die Rate kardiovaskulärer Erkrankungen als Komorbidität der chronischen Niereninsuffizienz übersteigt deren Progressionsrate. Die chronische Niereninsuffizienz

ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind für sich genommen zu therapieren und das Risikoprofil zu optimieren.

4. Risikostratifizierung der Manifestation und Progression der chronischen Niereninsuffizienz. Die Empfehlungen entsprechend der Klassifizierung gemäß der GFR in fünf Stadien sind bei gegebenem Risikoprofil und GFR $>60\text{ml/min}$ Screening und Risikoreduktion. Im Stadium G1 sollten Diagnostik und Intervention zur Progressionsverzögerung und Reduktion der Risikofaktoren erfolgen. Im Stadium G2 wird die Progressionseinschätzung empfohlen, im Stadium G3 die Identifizierung und Therapie von Komplikationen. Im Stadium G4 sollte ein Nierenersatzverfahren vorbereitet und im Stadium G5 initiiert werden [175]. Die Guidelines setzen zum ersten Mal eine Definition und Klassifizierungssystem mit klinischer Praktikabilität und direktem Bezug zu Diagnostik und Therapie ein [31]. Dadurch wird die frühere Diagnostik und Intervention bei der Risikokonstellation mit Diabetes mellitus Typ 2 wahrscheinlicher, die Progression mit Makroalbuminurie entsprechend den Einschlusskriterien der SONAR Studie damit *unwahrscheinlicher*.

Die weitere Ausarbeitung der Guidelines ergeben die Festlegung des Schwellenwertes von $<60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$, eine strukturelle oder funktionelle Schädigung, die Beeinträchtigungen für die Gesundheit birgt und mindestens für drei Monate vorliegt.

Die Klassifizierung der Stadien wird um zwei Kategorien ergänzt: die Ätiologie der Nierenschädigung als Kategorie C und die Albuminurie. Eine gesteigerte Proteinurie steht in enger Relation zu Mortalität, Progress und Komorbiditäten [176]. Relevant für das *Staging* sind die GFR Kategorie G und Albuminurie Kategorie A. Ausgehend von der UACR werden die Kategorien der klinischen Praktikabilität wegen, in *nur* drei Stadien A1 ($<30\text{mg/g}$), A2 ($30\text{--}300\text{mg/g}$) und A3 ($>300\text{mg/g}$) unterteilt. Die fünf Stadien entsprechend der GFR werden beibehalten, das Stadium G3 wird unterteilt in G3a ($45\text{--}59\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$) und G3b ($30\text{--}44\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$), da sie sich im klinischen *Outcome* und Risikoprofil unterscheiden. Definition und Klassifikation sind stärker an der klinischen Prognose und Praktikabilität orientiert. Deutlich wird die Praktikabilität am Einsatz der diagnostischen Verfahren und eingesetzten Parameter, deren prognostisches Potential von den Stadien abhängt. Die Albuminurie als Kategorie aufzunehmen, steigert die prognostische Aussagekraft und erhöht die Wahrscheinlichkeit der frühzeitigen Diagnostik. Die verminderte GFR wird nicht als physiologisch verkannt,

sondern mit vorliegender Albuminurie als pathologisch eingestuft. Die Albuminurie ist auch ohne vorliegende Nierenfunktionseinschränkung ein Risikofaktor der kardiovaskulären Mortalität, lässt aber keinen Rückschluss auf deren Reduktion und die erzielte Progressionsverzögerung zu, da diese nicht parallel verlaufen [30].

Kombinierbarkeit der Standardtherapie mit neuen Wirkstoffen. Für die Optimierung des kardiovaskulären Risikoprofils des vulnerablen Patientenkollektivs und die Progressionsverzögerung werden neue Wirkstoffgruppen benötigt. Diese sollen möglichst umfassend und multidimensional in die Pathomechanismen des Diabetes mellitus, der Komplikationen und Komorbiditäten eingreifen. Die verschiedenen Wirkmechanismen sollen sich in der Kombination ergänzen und das klinische *Outcome* verbessern. Die Auswirkungen der neuartigen Wirkstoffe auf die Standardtherapie der diabetischen Nephropathie und kardiovaskulärer Erkrankungen und die Interaktionen der Wirkstoffgruppen ist unbekannt. Die Synthese der Endothelin-Isoformen zieht einen Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration nach sich und könnte potentiell mit Kalzium-Antagonisten interagieren; potentielle Interaktionen bestehen auch mit ACE-Inhibitoren und Nitroglycerin [92, 94]. Je verschiedener die Angriffspunkte, desto wahrscheinlicher ist eine Ergänzung des therapeutischen Potentials in Kombination der Wirkstoffe. Die Behandlungssicherheit der neuen Wirkstoffgruppen zur zusätzlichen oder alternativen Therapie muss gegeben sein und es bedarf weiterer Studien zu den Kombinationstherapien.

4.3 Problematik der Identifizierung und Rekrutierung

4.3.1 Kooperation und Mitarbeit der Zentren und Praxen

Der Ablauf der Patientenrekrutierung ist mit potentiellen Störfaktoren verbunden. Fehlerquellen bestehen auf den Ebenen der Zentren und Praxen und der Patienten.

Teilnahmebereitschaft. Das Interesse und die Teilnahmebereitschaft zwischen den Zentren und Praxen variieren deutlich. Es lässt sich tendenziell eine größere Bereitschaft bei den nephrologischen Zentren feststellen. Je spezialisierter das Patientenkollektiv, desto deutlicher erscheint der Bedarf an neuen Therapieoptionen für Patienten, bei denen die gegenwärtige Therapie ausgereizt ist. Die gute Zusammenarbeit mit den nephrologischen Zentren begründet sich auf das Wissen um den Bedarf neuer Therapieansätze für das vulnerablen Patientenkollektiv und auf die gute Kooperation in vorherigen Studien. Die allgemeinmedizinischen Praxen weisen kein vergleichbares Patientenkollektiv auf; wenn sich ein geeigneter Patient, mit den Einschlusskriterien und der Makroalbuminurie, ausschließlich in allgemeinmedizinischer Behandlung ohne fachinternistische Anbindung befindet, ist er genau dem Vorsorgescreening und dem Raster des Allgemeinmediziners nicht aufgefallen. Die geringe Teilnahmebereitschaft begründet sich auf die geringe Wahrscheinlichkeit, einen potentiellen Patienten zu finden und der negativ-Kontrolle der Screeninguntersuchungen.

Finanzielle und personelle Kapazität. Die Zentren und Praxen, in denen die Mitarbeiter des Prüfzentrums die Rekrutierung vornehmen, müssen keine personellen Ressourcen stellen. Für die Rekrutierung bedarf es Zugang zur Kartei und dem EDV-System; der Computer-Arbeitsplatz kann für die regulären Tätigkeiten nicht genutzt werden. Ist die Rekrutierung nicht außerhalb der Öffnungszeiten zu bewerkstelligen, fehlt es an arbeitstechnischer Ressource. Wird die Rekrutierung praxisintern vorgenommen, müssen personelle Ressourcen bereitgestellt werden. Der Mehraufwand wird den Zentren und Praxen zu Beginn nicht vergütet. In den fachspezifischen Zentren und Praxen, in denen die Patientenversorgung aufgrund der Diskrepanz zwischen Patientenaufkommen und Personal ohnehin schwer zu bewerkstelligen ist, fehlt die personelle Kapazität. Die Teilnahmebereitschaft der Zentren und Praxen steigt mit finanziellem Ausgleich und steigert die Anzahl an rekrutierten Patienten. Die Motivation wird auch durch die Durchführung der Visiten durch den Prüfarzt des Prüfzentrums *in* den Räumlichkeiten

der Praxen gesteigert; die Ärzte der Zentren und Praxen werden mit in den Ablauf der Studie einbezogen.

4.3.2 Kooperation und Mitarbeit der Patienten

Das für die Studien in Frage kommende Patientenkollektiv sollte gescreent und dem Versorgungssystem bekannt sein. Die Patienten werden bei dem vorliegenden Hochrisikoprofil engmaschig kontrolliert und Interventionen *vor* der Krankheitsprogression angestrebt.

Krankheitswert. Die Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus Typ 2 ist in dem Sinne eine *künstliche* Krankheit, der konservativ mit reduzierter Kalorienzufuhr und gesteigerter körperlicher Aktivität entgegen zu wirken wäre. Die Patienten sind häufig nicht zu überzeugen und zeigen eine *Gleichgültigkeit* oder sind sich der Selbstwirksamkeit nicht bewusst. Trotz der Interventionsmöglichkeit und dem *subjektiv* geringen Krankheitswert, ist es eine Erkrankung und *der* stärkste Progressionsfaktor der Niereninsuffizienz. Der fehlende Glaube an die Selbstwirksamkeit oder die *Inkaufnahme* ohne Motivation zur Intervention sind Indikatoren für das Maß an Mitarbeit und Compliance. Die Stärkung des Bewusstseins der Selbstwirksamkeit und die Fokussierung des Patienten in das Zentrum des Krankheitsgefüges ist von großer Bedeutung, da er als passiver Teilnehmer und reiner Befolger ärztlicher Anordnungen weniger Bereitschaft zur Kooperation zeigen wird.

Visiten. Die Studie umfasst eine Vielzahl von Visiten, die für den Patienten eine Last darstellen könnten. In der Erhebung ist die Anzahl der Visiten der häufigste Grund für die Patienten, nicht an der Studie teilzunehmen. Der ohnehin häufig schlecht zugängliche *Stereotyp* des Diabetikers und die Vielzahl an notwendigen Visiten schränken die Kooperation und Teilnahmebereitschaft ein. Die im Versorgungssystem vorgesehenen engmaschigen Verlaufskontrollen für Patienten mit einer Hochrisikokonstellation sind für sich genommen zeitintensiv. Die zusätzlichen Studienvisiten schrecken ab. Die Möglichkeit der Wahrnehmung der Visiten in den jeweiligen Zentren und Praxen, kombiniert mit den regelmäßig anstehenden Verlaufskontrollen steigert die Motivation zu Teilnahme.

4.4 Vergleich der Rekrutierungsstrategien

4.4.1 Zentralisierte Rekrutierungsorganisation

Die zentrale Erhebung von Patientendaten in Registern epidemiologischer Institutionen würde die Durchführung von Studien vereinfachen und sie nicht in Abhängigkeit der Motivation von einzelnen Interessensgruppen stellen. Ein solches Register wie beispielsweise in Schweden das *schwedische nationale Diabetesregister* wird in Deutschland angestrebt. Die aktuellen Bemühungen des Robert-Koch-Instituts das Diabetes-Surveillance auszubauen und zu verstetigen sind noch nicht ausreichend für die kontinuierliche Erfassung epidemiologischer Kennzahlen [177]. Das Prüfzentrum Universitätsklinikum Würzburg geht als Instanz direkt auf die Zentren und Praxen zu und rekrutiert deren Patienten. Die Rekrutierung ist abhängig von der personellen Kapazität und Mitarbeit des Prüfzentrums, der Zentren und Praxen. Das Patientenkollektiv ist nicht kontinuierlich in epidemiologischen Registern geführt und es kann keine Rekrutierung aus zentralen Registern heraus erfolgen.

4.4.2 Effektivere Rekrutierungsstrategien anderer Prüfzentren

Die Prüfzentren in den Ballungsräumen sind auf die relativen Zahlen bezogen erfolgreicher und rekrutieren mehr Patienten für die Teilnahme. Sie können zusätzlich zur Rekrutierung von fachspezifischen Zentren und Praxen auf den Patientenpool unabhängiger epidemiologischer Studieninstitute zurückgreifen und sind nicht ausschließlich auf die Mitarbeit und Kapazitäten des Prüfzentrums und der Zentren und Praxen angewiesen. Die Patienten sind bei den kommunalen epidemiologischen Instituten gelistet, so dass der Arbeitsschritt der Rekrutierung der Patienten eines fachinternistischen Zentrums entfällt. Die epidemiologischen Institute suchen die Patienten vermehrt über *neue Medien* und öffentliche Bekanntmachung [178]. Sie machen sich die digitale Datenverarbeitung zu Nutze und bedienen sich der Selektion von Interessensgruppen. Sie setzen dadurch die Teilnahmebereitschaft der Patienten voraus: die Patienten werden individuell angeschrieben oder melden sich auf die öffentlichen Ausschreibungen. Die Teilnahme wird häufig vergütet, so dass die Patienten neben dem *Benefit* der möglichen Entwicklung neuer Therapieoptionen, die ihrer Gesundheit nutzen könnten, vom finanziellen Ausgleich des Mehraufwandes profitieren.

5. Zusammenfassung

Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 und der damit einhergehenden diabetischen Nephropathie steigt weltweit an. Die diabetische Nephropathie ist die häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz, die bis zu 40% der Diabetiker- unabhängig des Subtyps- betrifft. Diabetes mellitus Typ 2 trifft häufig im Symptomkomplex des metabolischen Syndroms auf und es liegen kardiovaskuläre Risikofaktoren vor. Deren Mortalitätsrate übersteigt die der Progressionsrate des Nierenfunktionsverlustes. Es gilt dieses vulnerable Patientenkollektiv, mit dem Hintergrund der Altersentwicklung und Zunahme der Diabetes-Prävalenz medikamentös einzustellen. Für die multifaktorielle Genese der diabetischen Nephropathie mit individuellem Manifestationsverlauf und Komorbiditäten bedarf es neuer, alternativer Ansätze der medikamentösen Therapie. Die neuen Wirkstoffgruppen müssen in Anbetracht der kardiovaskulären Komorbidität sicher anzuwenden sein und sollten einen *Benefit* für das klinische *Outcome* erbringen. Sie sollten der Hyperfiltration und glomerulären Schädigung mit stetiger Zunahme der Albuminurie entgegenwirken. Die Albuminurie ist ein unabhängiger Risikofaktor; die Progression der kardiovaskulären Komorbiditäten und die der diabetischen Nephropathie mit Albuminurie, sowie deren Progressionsverzögerung verlaufen nicht parallel. Die Reduktion der Albuminurie ist dennoch ein Prädiktor eines verbesserten klinischen *Outcomes*. Für die Etablierung der potentiellen neuen Wirkstoffgruppen mit alternativen Wirkmechanismen muss die sichere Anwendbarkeit in Phase-III-Studien klinisch gezeigt werden. Für die multizentrische Studie zu dem selektiven Endothelin-Antagonisten Atrasentan werden im Großraum Unterfranken Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, diabetischer Nephropathie und Makroalbuminurie gesucht. Endothelin ist als wirksamster bisher bekannter Vasokonstriktor ein potentieller Angriffspunkt für die medikamentöse Therapie der diabetischen Nephropathie mit Hyperfiltration und Albuminurie. Es greift regulierend in die renale und systemische Hämodynamik, in das vaskuläre Remodeling und die Zellproliferation ein und eine Antagonisierung könnte der Progression Einhalt gebieten. Um möglichst viele Patienten in die SONAR Studie einzuschließen, wird seitens des Prüfzentrums Universitätsklinikum Würzburg eine Phänotypisierung des Patientenkollektivs angestrebt. Über die Phänotypisierung soll die Patientenrekrutierung optimiert werden und die fachspezifischen Zentren und Praxen, die das gesuchte Patientenkollektiv betreuen, systematisch über einen Rekrutierungsalgorithmus

durchsucht werden. Für die Rekrutierung werden fachinternistische Zentren und Praxen mit potentiell in Frage kommenden Patienten kontaktiert. Die Kontaktaufnahme findet persönlich, telefonisch oder postalisch statt, wobei anhand vorheriger Studien davon auszugehen ist, dass die persönliche Kontaktaufnahme am effektivsten zu einer Teilnahme motiviert. Nach der Kontaktaufnahme, Interessensbekundung und Zustimmung zur Teilnahme wird die Patientenrekrutierung von Mitarbeitern des Prüfzentrums oder praxisintern durchgeführt. Die Rekrutierung durch die Mitarbeiter des Prüfzentrums wird vorrangig in fachspezifischen Zentren und Praxen mit vielen potentiellen Patienten durchgeführt. Die hypothetischen Konstrukte zur Optimierung der Rekrutierung müssen durch geeignete, in die Studie einzuschließende Patienten bestätigt werden. Die Patientenkartei der Zentren und Praxen wird durchsucht und die Patienten den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend auf Eignung geprüft. Die erste Fragestellung lautet: *Was ist und wie verläuft die optimale Patientenrekrutierung für die SONAR?* Die Vorgehensweise ist zu Beginn nicht systematisch, sondern individuell und soll vorrangig Patienten finden, die im Verlauf die Konstrukte bestätigen können. Nach ausbleibendem Erfolg der aufwändigen, individuellen Rekrutierung wird eine Erhebung durchgeführt, ob die anderen Prüfzentren in Deutschland Patienten finden und warum geeignete Patienten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Der Fokus wird von der Phänotypisierung abgerückt und die Fragestellung angepasst. Die optimale Patientenrekrutierung über die Phänotypisierung ist im Verlauf nicht mehr vorrangig. Es stellt sich die Frage, *ob es das gesuchte Patientenkollektiv, die Makroalbuminuriker, noch gibt und ob die Etablierung der selektiven Endothelin-Antagonisten notwendig ist.* Die Erhebung setzt voraus, dass die Prüfzentren zumindest ihren eigenen Patientenpool durchsuchen. Die Antworten von sieben Prüfzentren ergeben, dass es das gesuchte Patientenkollektiv gibt. Die Patienten seien zu krank für eine Teilnahme oder aufgrund der Vielzahl von Studienvisiten abgeschreckt. Die Änderungen seitens AbbVie mit Einführung eines finanziellen Ausgleiches für die Mehrarbeit der praxisinternen Rekrutierung und der Möglichkeit der Durchführung der Studienvisiten durch den Prüfarzt in den Räumlichkeiten der Zentren und Praxen, motivieren nochmal zur Teilnahme und es werden im Verlauf bis zum offiziellen Rekrutierungsende 28.02.2017 weitere Patienten eingeschlossen. Trotz der Erhebung und der neu geschaffenen Anreize bleibt die Anzahl rekrutierter und randomisierter Patienten hinter den Erwartungen

zurück. Die Antworten auf die dritte Frage, *wieso es keine Makroalbuminuriker mehr zu geben scheint*, werden in der Literatur gesucht. Das Patientenkollektiv ist in den Industrienationen mit Zugang zu medizinischer Versorgung, Vorsorge und flächendeckender Betreuung unabhängig des sozioökonomischen Status' rückläufig. In den *low and middle-income-countries* ohne den Zugang zu medizinischer Versorgung gibt es weiterhin eine Vielzahl an Patienten mit progressiver diabetischer Nephropathie, die von der Etablierung der selektiven Endothelin-Antagonisten profitieren könnten. Das Patientenkollektiv der Makroalbuminuriker ist im deutschen Versorgungssystem rückläufig und die Anzahl an gefundenen Patienten reicht nicht aus, um die Konzepte der Phänotypisierung zu bestätigen. Die im Verlauf erarbeiteten Fragestellung und Neujustierung des Fokus' zeigen das große Manko der Rekrutierungsorganisation von Studien in Deutschland auf. Die Patienten sind nicht zentral registriert und epidemiologische Verlaufsdaten nicht abzurufen. Das Ziel der Einführung einer stetigen epidemiologischen Erfassung und Registerführung im deutschen Versorgungssystem wird von unabhängigen Institutionen wie dem Robert-Koch-Institut angestrebt, ist aber noch nicht erreicht. Das Fazit der Arbeit ist 1. Für eine optimale Rekrutierung bedarf es eines systematischen Vorgehens nach einem Konzept, in diesem Falle eine Phänotypisierung des Patientenkollektivs, welches aufgrund der geringen Anzahl an gefundenen Patienten nicht bestätigt werden konnte. 2. Die geringe Anzahl an randomisierten Patienten lässt den Rückschluss zu, dass es das gesuchte Kollektiv im deutschen Versorgungssystem nicht mehr gibt. 3. Die Frage nach dem Verbleib der Makroalbuminuriker und die Literaturrecherche ergeben einen Wandel in der Therapie, der die Progression der diabetischen Nephropathie hinauszögert und die kardiovaskuläre Mortalität reduziert. 4. Die Vorgehensweise der Rekrutierung von Patienten hängt von individuellen Bestrebungen und der Motivation einzelner Interessensgruppen ab und sollte unabhängig ablaufen. 5. Für die unabhängige Durchführung von Studien und deren Patientenrekrutierung bedarf es einer zentralen, stetigen Registerführung epidemiologischer Daten, die noch nicht ausreichend etabliert ist.

Literaturverzeichnis

1. *Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group.* Kidney inter., Suppl. **2013**(3): p. 1–150.
2. Murussi, M., et al., *Risk factors for microalbuminuria and macroalbuminuria in type 2 diabetic patients: a 9-year follow-up study.* Diabetes Care, 2002. **25**(6): p. 1101-3.
3. Vasan, R.S., et al., *Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease.* N Engl J Med, 2001. **345**(18): p. 1291-7.
4. Caramori, M.L., P. Fioretto, and M. Mauer, *The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient?* Diabetes, 2000. **49**(9): p. 1399-408.
5. Lv, J., et al., *Corticosteroid therapy in IgA nephropathy.* J Am Soc Nephrol, 2012. **23**(6): p. 1108-16.
6. Mogensen, C.E., C.K. Christensen, and E. Vittinghus, *The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy.* Diabetes, 1983. **32 Suppl 2**: p. 64-78.
7. Adler, A.I., et al., *Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64).* Kidney Int, 2003. **63**(1): p. 225-32.
8. Cherney, D.Z., J.W. Scholey, and J.A. Miller, *Insights into the regulation of renal hemodynamic function in diabetic mellitus.* Curr Diabetes Rev, 2008. **4**(4): p. 280-90.
9. Ruggenenti, P., et al., *Renal and metabolic effects of insulin lispro in type 2 diabetic subjects with overt nephropathy.* Diabetes Care, 2003. **26**(2): p. 502-9.
10. Kelly, A.S. and A.J. Bank, *The cardiovascular effects of the thiazolidinediones: a review of the clinical data.* J Diabetes Complications, 2007. **21**(5): p. 326-34.
11. Zhang, P.L., et al., *Effects of an atrial natriuretic peptide receptor antagonist on glomerular hyperfiltration in diabetic rats.* J Am Soc Nephrol, 1994. **4**(8): p. 1564-70.
12. Pourghasem, M., H. Shafi, and Z. Babazadeh, *Histological changes of kidney in diabetic nephropathy.* Caspian J Intern Med, 2015. **6**(3): p. 120-7.
13. Abbate, M., C. Zoja, and G. Remuzzi, *How does proteinuria cause progressive renal damage?* J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(11): p. 2974-84.
14. Zoja, C., et al., *Proximal tubular cell synthesis and secretion of endothelin-1 on challenge with albumin and other proteins.* Am J Kidney Dis, 1995. **26**(6): p. 934-41.
15. Salvatore, S.P., et al., *Collapsing glomerulopathy superimposed on diabetic nephropathy: insights into etiology of an under-recognized, severe pattern of glomerular injury.* Nephrol Dial Transplant, 2014. **29**(2): p. 392-9.
16. Tervaert, T.W., et al., *Pathologic classification of diabetic nephropathy.* J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(4): p. 556-63.
17. Wesson, D.E., *Moving closer to an understanding of the hyperfiltration of type 2 diabetes mellitus.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006. **290**(4): p. R973-4.
18. Helal, I., et al., *Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications.* Nat Rev Nephrol, 2012. **8**(5): p. 293-300.
19. Jerums, G., et al., *The clinical significance of hyperfiltration in diabetes.* Diabetologia, 2010. **53**(10): p. 2093-104.
20. Magee, G.M., et al., *Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis.* Diabetologia, 2009. **52**(4): p. 691-7.
21. Hasslacher, C., et al., *Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus.* Nephrol Dial Transplant, 1989. **4**(10): p. 859-63.
22. Scheen, A.J. and L.F. Van Gaal, *Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. **2**(11): p. 911-22.

23. Rossi, M.C., et al., *Identifying patients with type 2 diabetes at high risk of microalbuminuria: results of the DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of reNal and cardiovascular risk in Diabetes) Study*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(4): p. 1278-84.
24. Hsu, C.Y., et al., *Body mass index and risk for end-stage renal disease*. Ann Intern Med, 2006. **144**(1): p. 21-8.
25. Alicic, R.Z., R. Patakoti, and K.R. Tuttle, *Direct and indirect effects of obesity on the kidney*. Adv Chronic Kidney Dis, 2013. **20**(2): p. 121-7.
26. *Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions*. Diabetes Care, 2017. **40**(Suppl 1): p. S4-S5.
27. de Boer, I.H., et al., *Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States*. JAMA, 2011. **305**(24): p. 2532-9.
28. Molitch, M.E., et al., *Nephropathy in diabetes*. Diabetes Care, 2004. **27 Suppl 1**: p. S79-83.
29. Zandbergen, A.A., et al., *Change in albuminuria is predictive of cardiovascular outcome in normotensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria*. Diabetes Care, 2007. **30**(12): p. 3119-21.
30. *KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease*. Am J Kidney Dis, 2007. **49**(2 Suppl 2): p. S12-154.
31. Lamb, E.J., A.S. Levey, and P.E. Stevens, *The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline update for chronic kidney disease: evolution not revolution*. Clin Chem, 2013. **59**(3): p. 462-5.
32. Stellefson, M., K. Dipnarine, and C. Stopka, *The chronic care model and diabetes management in US primary care settings: a systematic review*. Prev Chronic Dis, 2013. **10**: p. E26.
33. Powers, M.A., et al., *Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics*. Diabetes Care, 2015. **38**(7): p. 1372-82.
34. Lindstrom, J., et al., *Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study*. Lancet, 2006. **368**(9548): p. 1673-9.
35. Diabetes Prevention Program Research, G., *The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS*. Diabetes Care, 2012. **35**(4): p. 723-30.
36. Liu, S.C., et al., *Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis*. Diabetes Obes Metab, 2012. **14**(9): p. 810-20.
37. Vilsboll, T., et al., *Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials*. BMJ, 2012. **344**: p. d7771.
38. Vasilakou, D., et al., *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med, 2013. **159**(4): p. 262-74.
39. Chrvala, C.A., D. Sherr, and R.D. Lipman, *Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycaemic control*. Patient Educ Couns, 2016. **99**(6): p. 926-43.
40. Steinsbekk, A., et al., *Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis*. BMC Health Serv Res, 2012. **12**: p. 213.
41. Deakin, T., et al., *Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. CD003417.

42. Duncan, I., et al., *Assessing the value of the diabetes educator*. Diabetes Educ, 2011. **37**(5): p. 638-57.
43. Pastors, J.G., et al., *The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management*. Diabetes Care, 2002. **25**(3): p. 608-13.
44. Afshinnia, F., et al., *Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(4): p. 1173-83.
45. Levey, A.S., et al., *Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group*. J Am Soc Nephrol, 1999. **10**(11): p. 2426-39.
46. Brenner, B.M., *Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease*. Kidney Int, 1983. **23**(4): p. 647-55.
47. Dunkler, D., et al., *Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus*. JAMA Intern Med, 2013. **173**(18): p. 1682-92.
48. Holman, R.R., et al., *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **359**(15): p. 1577-89.
49. Bennett, W.L., et al., *Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations*. Ann Intern Med, 2011. **154**(9): p. 602-13.
50. Wulflele, M.G., et al., *The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review*. J Intern Med, 2004. **256**(1): p. 1-14.
51. Roumie, C.L., et al., *Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study*. Ann Intern Med, 2012. **157**(9): p. 601-10.
52. Zhang, F., et al., *The effects of sulfonylureas plus metformin on lipids, blood pressure, and adverse events in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Endocrine, 2013. **44**(3): p. 648-58.
53. Pistrosch, F., et al., *Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients*. Diabetes, 2005. **54**(7): p. 2206-11.
54. Muskiet, M.H., et al., *The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? Nat Rev Nephrol*, 2014. **10**(2): p. 88-103.
55. Gutzwiller, J.P., et al., *Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 3055-61.
56. Tanaka, T., et al., *The potential for renoprotection with incretin-based drugs*. Kidney Int, 2014. **86**(4): p. 701-11.
57. Mann, J.F.E., et al., *Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2017. **377**(9): p. 839-848.
58. Cherney, D.Z., et al., *Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus*. Circulation, 2014. **129**(5): p. 587-97.
59. Cherney, D., et al., *The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes*. Diabetologia, 2016. **59**(9): p. 1860-70.
60. Mahmoodi, B.K., et al., *Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis*. Lancet, 2012. **380**(9854): p. 1649-61.
61. Adler, A.I., et al., *Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study*. BMJ, 2000. **321**(7258): p. 412-9.
62. Nielsen, F.S., et al., *On the mechanisms of blunted nocturnal decline in arterial blood pressure in NIDDM patients with diabetic nephropathy*. Diabetes, 1995. **44**(7): p. 783-9.

63. Salomaa, V.V., et al., *Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men*. *BMJ*, 1991. **302**(6775): p. 493-6.
64. Holtkamp, F.A., et al., *An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function*, in *Kidney Int*. 2011. p. 282-7.
65. Schmieder, R.E., L.M. Ruilope, and A.H. Barnett, *Renal protection with angiotensin receptor blockers: where do we stand*. *J Nephrol*, 2011. **24**(5): p. 569-80.
66. Investigators, O., et al., *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(15): p. 1547-59.
67. Parving, H.H., et al., *Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(23): p. 2204-13.
68. Patel, A., et al., *Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2007. **370**(9590): p. 829-40.
69. Jamerson, K.A., et al., *Efficacy and duration of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide on 24-hour ambulatory systolic blood pressure control*. *Hypertension*, 2011. **57**(2): p. 174-9.
70. Katout, M., et al., *Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic meta-analysis and meta-regression*. *Am J Hypertens*, 2014. **27**(1): p. 130-9.
71. von Scholten, B.J., et al., *Time course and mechanisms of the anti-hypertensive and renal effects of liraglutide treatment*. *Diabet Med*, 2015. **32**(3): p. 343-52.
72. von Scholten, B.J., et al., *Glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1 RA): long-term effect on kidney function in patients with type 2 diabetes*. *J Diabetes Complications*, 2015. **29**(5): p. 670-4.
73. Qayyum, R. and J. Adomaityte, *A meta-analysis of the effect of thiazolidinediones on blood pressure*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2006. **8**(1): p. 19-28.
74. Lambers Heerspink, H.J., et al., *Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab*, 2013. **15**(9): p. 853-62.
75. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(22): p. 2117-28.
76. Singh, I.M., M.H. Shishehbor, and B.J. Ansell, *High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review*. *JAMA*, 2007. **298**(7): p. 786-98.
77. Hung, C.C., et al., *Dyslipoproteinemia and impairment of renal function in diabetic kidney disease: an analysis of animal studies, observational studies, and clinical trials*. *Rev Diabet Stud*, 2013. **10**(2-3): p. 110-20.
78. Cholesterol Treatment Trialists, C., et al., *Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis*. *Lancet*, 2008. **371**(9607): p. 117-25.
79. Rajpathak, S.N., et al., *Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis*. *Diabetes Care*, 2009. **32**(10): p. 1924-9.
80. Sattar, N., et al., *Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials*. *Lancet*, 2010. **375**(9716): p. 735-42.
81. Meek, C., et al., *Daily and intermittent rosuvastatin 5 mg therapy in statin intolerant patients: an observational study*. *Curr Med Res Opin*, 2012. **28**(3): p. 371-8.
82. Baigent, C., et al., *The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2011. **377**(9784): p. 2181-92.
83. Wanner, C., et al., *Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(3): p. 238-48.

84. Fellstrom, B.C., et al., *Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis*. N Engl J Med, 2009. **360**(14): p. 1395-407.
85. Cannon, C.P., et al., *Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes*. N Engl J Med, 2015. **372**(25): p. 2387-97.
86. Jones, P.H. and M.H. Davidson, *Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin*. Am J Cardiol, 2005. **95**(1): p. 120-2.
87. Group, A.S., et al., *Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med, 2010. **362**(17): p. 1563-74.
88. AIM-HIGH Investigators, et al., *Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy*. N Engl J Med, 2011. **365**(24): p. 2255-67.
89. Stratton, I.M., et al., *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. BMJ, 2000. **321**(7258): p. 405-12.
90. Satirapoj, B. and S.G. Adler, *Prevalence and Management of Diabetic Nephropathy in Western Countries*. Kidney Dis (Basel), 2015. **1**(1): p. 61-70.
91. Levin, E.R., *Endothelins*. N Engl J Med, 1995. **333**(6): p. 356-63.
92. Tamirisa, P., W.H. Frishman, and A. Kumar, *Endothelin and endothelin antagonism: roles in cardiovascular health and disease*. Am Heart J, 1995. **130**(3 Pt 1): p. 601-10.
93. Opgenorth, T.J., et al., *Pharmacological characterization of A-127722: an orally active and highly potent ETA-selective receptor antagonist*. J Pharmacol Exp Ther, 1996. **276**(2): p. 473-81.
94. Lüscher, T.F. and R.R. Wenzel, *Endothelin and endothelin antagonists: pharmacology and clinical implications*. Agents Actions Suppl, 1995. **45**: p. 237-53.
95. Haynes, W.G., C.E. Ferro, and D.J. Webb, *Physiologic role of endothelin in maintenance of vascular tone in humans*. J Cardiovasc Pharmacol, 1995. **26 Suppl 3**: p. S183-5.
96. Kohan, D.E., *Endothelin synthesis by rabbit renal tubule cells*. Am J Physiol, 1991. **261**(2 Pt 2): p. F221-6.
97. Inscho, E.W., et al., *ETA and ETB receptors differentially modulate afferent and efferent arteriolar responses to endothelin*. Br J Pharmacol, 2005. **146**(7): p. 1019-26.
98. Herrera, M., et al., *Endothelin-1 inhibits thick ascending limb transport via Akt-stimulated nitric oxide production*. J Biol Chem, 2009. **284**(3): p. 1454-60.
99. Ge, Y., et al., *Collecting duct-specific knockout of the endothelin B receptor causes hypertension and sodium retention*. Am J Physiol Renal Physiol, 2006. **291**(6): p. F1274-80.
100. Minchenko, A.G., et al., *Diabetes-induced overexpression of endothelin-1 and endothelin receptors in the rat renal cortex is mediated via poly(ADP-ribose) polymerase activation*. FASEB J, 2003. **17**(11): p. 1514-6.
101. Rebibou, J.M., et al., *Functional endothelin 1 receptors on human glomerular podocytes and mesangial cells*. Nephrol Dial Transplant, 1992. **7**(4): p. 288-92.
102. Morigi, M., et al., *In response to protein load podocytes reorganize cytoskeleton and modulate endothelin-1 gene: implication for permselective dysfunction of chronic nephropathies*. Am J Pathol, 2005. **166**(5): p. 1309-20.
103. Goddard, J., et al., *Endothelin A receptor antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition are synergistic via an endothelin B receptor-mediated and nitric oxide-dependent mechanism*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(10): p. 2601-10.
104. Saleh, M.A., J.S. Pollock, and D.M. Pollock, *Distinct actions of endothelin A-selective versus combined endothelin A/B receptor antagonists in early diabetic kidney disease*. J Pharmacol Exp Ther, 2011. **338**(1): p. 263-70.
105. de Zeeuw, D., et al., *The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2014. **25**(5): p. 1083-93.

106. Clavell, A.L. and J.C. Burnett, Jr., *Physiologic and pathophysiologic roles of endothelin in the kidney*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1994. **3**(1): p. 66-72.
107. Sasser, J.M., et al., *Endothelin A receptor blockade reduces diabetic renal injury via an anti-inflammatory mechanism*. *J Am Soc Nephrol*, 2007. **18**(1): p. 143-54.
108. Mann, J.F., et al., *Avosentan for overt diabetic nephropathy*. *J Am Soc Nephrol*, 2010. **21**(3): p. 527-35.
109. Dhaun, N., et al., *Blood pressure-independent reduction in proteinuria and arterial stiffness after acute endothelin-a receptor antagonism in chronic kidney disease*. *Hypertension*, 2009. **54**(1): p. 113-9.
110. Goddard, J., et al., *Endothelin-A receptor antagonism reduces blood pressure and increases renal blood flow in hypertensive patients with chronic renal failure: a comparison of selective and combined endothelin receptor blockade*. *Circulation*, 2004. **109**(9): p. 1186-93.
111. Gagliardini, E., et al., *Unlike each drug alone, lisinopril if combined with avosentan promotes regression of renal lesions in experimental diabetes*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009. **297**(5): p. F1448-56.
112. Gomez-Garre, D., et al., *An orally active ETA/ETB receptor antagonist ameliorates proteinuria and glomerular lesions in rats with proliferative nephritis*. *Kidney Int*, 1996. **50**(3): p. 962-72.
113. Honing, M.L., et al., *Selective ET(A) receptor antagonism with ABT-627 attenuates all renal effects of endothelin in humans*. *J Am Soc Nephrol*, 2000. **11**(8): p. 1498-504.
114. Wenzel, R.R., et al., *Avosentan reduces albumin excretion in diabetics with macroalbuminuria*. *J Am Soc Nephrol*, 2009. **20**(3): p. 655-64.
115. Black, H.R., et al., *Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2007. **9**(10): p. 760-9.
116. Fukuda, K., et al., *Role of endothelin as a mitogen in experimental glomerulonephritis in rats*. *Kidney Int*, 1996. **49**(5): p. 1320-9.
117. Ahn, D., et al., *Collecting duct-specific knockout of endothelin-1 causes hypertension and sodium retention*. *J Clin Invest*, 2004. **114**(4): p. 504-11.
118. Stuart, D., et al., *Disruption of the endothelin A receptor in the nephron causes mild fluid volume expansion*. *BMC Nephrol*, 2012. **13**: p. 166.
119. Kohan, D.E., et al., *Predictors of Atrasentan-Associated Fluid Retention and Change in Albuminuria in Patients with Diabetic Nephropathy*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015. **10**(9): p. 1568-74.
120. Ogurtsova, K., et al., *IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017. **128**: p. 40-50.
121. Titze, S., et al., *Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort*. *Nephrol Dial Transplant*, 2015. **30**(3): p. 441-51.
122. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01858532?term=atrasentan&rank=4>
123. Alegre-Diaz, J., et al., *Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(20): p. 1961-1971.
124. Anderson, R.M. and M.M. Funnell, *Compliance and adherence are dysfunctional concepts in diabetes care*. *Diabetes Educ*, 2000. **26**(4): p. 597-604.
125. Miller, K.M., et al., *Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants*. *Diabetes Care*, 2013. **36**(7): p. 2009-14.
126. Zoungas, S., et al., *Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(15): p. 1392-406.
127. Duckworth, W., et al., *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(2): p. 129-39.

128. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Lancet, 1998. **352**(9131): p. 837-53.
129. Group, A.C., et al., *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.* N Engl J Med, 2008. **358**(24): p. 2560-72.
130. Ismail-Beigi, F., et al., *Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial.* Lancet, 2010. **376**(9739): p. 419-30.
131. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* N Engl J Med, 1993. **329**(14): p. 977-86.
132. Wang, P.H., J. Lau, and T.C. Chalmers, *Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes.* Lancet, 1993. **341**(8856): p. 1306-9.
133. Group, D.E.R., et al., *Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes.* N Engl J Med, 2011. **365**(25): p. 2366-76.
134. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study, G., et al., *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes.* N Engl J Med, 2008. **358**(24): p. 2545-59.
135. Papademetriou, V., et al., *Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes.* Kidney Int, 2015. **87**(3): p. 649-59.
136. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, et al., *Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005).* Arch Intern Med, 2009. **169**(14): p. 1307-16.
137. Ranjit Unnikrishnan, I., R.M. Anjana, and V. Mohan, *Importance of controlling diabetes early--the concept of metabolic memory, legacy effect and the case for early insulinisation.* J Assoc Physicians India, 2011. **59 Suppl**: p. 8-12.
138. Control, G., et al., *Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes.* Diabetologia, 2009. **52**(11): p. 2288-98.
139. Lipska, K.J., et al., *Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control.* JAMA Intern Med, 2015. **175**(3): p. 356-62.
140. Marso, S.P., et al., *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.* N Engl J Med, 2016. **375**(4): p. 311-22.
141. Green, J.B., et al., *Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease.* Am Heart J, 2013. **166**(6): p. 983-989 e7.
142. McGuire, D.K., et al., *Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial.* JAMA Cardiol, 2016. **1**(2): p. 126-35.
143. Zinman, B., J.M. Lachin, and S.E. Inzucchi, *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes.* N Engl J Med, 2016. **374**(11): p. 1094.
144. Wanner, C., et al., *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes.* N Engl J Med, 2016. **375**(4): p. 323-34.
145. Fioretto, P., et al., *SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney.* Diabetes Care, 2016. **39 Suppl 2**: p. S165-71.
146. Yale, J.F., et al., *Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease.* Diabetes Obes Metab, 2013. **15**(5): p. 463-73.

147. Yamout, H., et al., *Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 nephropathy*. Am J Nephrol, 2014. **40**(1): p. 64-74.
148. Neal, B., et al., *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2017.
149. Kohan, D.E., et al., *Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control*. Kidney Int, 2014. **85**(4): p. 962-71.
150. Margolis, K.L., et al., *Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial*. Diabetes Care, 2014. **37**(6): p. 1721-8.
151. Committee, A.M., *Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease--preterax and diamicon MR controlled evaluation*. Diabetologia, 2001. **44**(9): p. 1118-20.
152. Hansson, L., et al., *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial*. HOT Study Group. Lancet, 1998. **351**(9118): p. 1755-62.
153. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ, 1998. **317**(7160): p. 703-13.
154. Group, S.R., et al., *A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control*. N Engl J Med, 2015. **373**(22): p. 2103-16.
155. Group, A.S., et al., *Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med, 2010. **362**(17): p. 1575-85.
156. Yamout, H., I. Lazich, and G.L. Bakris, *Blood pressure, hypertension, RAAS blockade, and drug therapy in diabetic kidney disease*. Adv Chronic Kidney Dis, 2014. **21**(3): p. 281-6.
157. James, P.A., et al., *2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*. JAMA, 2014. **311**(5): p. 507-20.
158. Abuissa, H., et al., *Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(5): p. 821-6.
159. Bakris, G.L. and M.R. Weir, *Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern?* Arch Intern Med, 2000. **160**(5): p. 685-93.
160. Wu, H.Y., et al., *Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis*. BMJ, 2013. **347**: p. f6008.
161. Palmer, S.C., et al., *Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis*. Lancet, 2015. **385**(9982): p. 2047-56.
162. de Zeeuw, D., *Albuminuria, not only a cardiovascular/renal risk marker, but also a target for treatment?* Kidney Int Suppl, 2004(92): p. S2-6.
163. de Zeeuw, D., et al., *Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL*. Kidney Int, 2004. **65**(6): p. 2309-20.
164. Heerspink, H.J., et al., *Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis*. J Am Soc Nephrol, 2015. **26**(8): p. 2055-64.
165. Brenner, B.M., et al., *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. N Engl J Med, 2001. **345**(12): p. 861-9.
166. Lewis, E.J., 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**(12): p. 851-60.

167. Schmieder, R.E., et al., *Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(7): p. 1353-64.
168. Hellemons, M.E., et al., *initial angiotensin receptor blockade-induced decrease in albuminuria is associated with long-term renal outcome in type 2 diabetic patients with microalbuminuria: a post hoc analysis of the IRMA-2 trial*. Diabetes Care, 2011. **34**(9): p. 2078-83.
169. Gaede, P., et al., *Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(6): p. 580-91.
170. Gregg, E.W., et al., *Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010*. N Engl J Med, 2014. **370**(16): p. 1514-23.
171. Wanner, C., et al., *Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, Established Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease*. Circulation, 2018. **137**(2):119-129.
172. Fehner, G. Schmidt, KR., *SGLT-2-Inhibitoren als Standardmedikation für Risikopatienten*. Diabetologe, 2018. **14**(2): p. 96–98.
173. O'Hare, A.M., et al., *Trends in timing of initiation of chronic dialysis in the United States*. Arch Intern Med, 2011. **171**(18): p. 1663-9.
174. Rosansky, S.J., et al., *Initiation of dialysis at higher GFRs: is the apparent rising tide of early dialysis harmful or helpful?* Kidney Int, 2009. **76**(3): p. 257-61.
175. Levey, A.S., et al., *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Ann Intern Med, 2003. **139**(2): p. 137-47.
176. Levey, A.S., et al., *The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report*. Kidney Int, 2011. **80**(1): p. 17-28.
177. Gabrys, L., et al., *[Regionalization of federal health reporting using the example of diabetes surveillance : Aims and results of the discussion between the Robert Koch Institute and the federal states]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2017. **60**(10): p. 1147-1152.
178. Buijze, G.A., et al., *The Effect of Cold Showering on Health and Work: A Randomized Controlled Trial*. PLoS One, 2016. **11**(9): p. e0161749.

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung, Progressions- und Prognoseabschätzung der Niereninsuffizienz anhand der GFR und Albuminurie [1].	1
Tabelle 2: Screeningintervalle nach Risikostratifizierung anhand der KDIGO Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz. Unterteilung in kein gesondertes Screening notwendig, Notwendigkeit regelmäßiger Verlaufskontrollen und empfohlene Anbindung an einen Nephrologen [1].	6
Tabelle 3: Notwendige Dosisanpassung entsprechend der GFR und Kontraindikationen der verschiedenen antidiabetischen Wirkstoffklassen mit Vertretern bei eingeschränkter Nierenfunktion [90].	14
Tabelle 4: Rekrutierung von Zentren und Praxen mit potentiellen Patienten. Geplante Kontaktaufnahme zu den in Frage kommenden Praxiseinrichtungen.	25
Tabelle 5: Praxen und Zentren die kontaktiert wurden, die jeweilige Schwerpunktausrichtung, Art der Kontaktaufnahme und Ablauf der Patientenrekrutierung. Das Anschreiben wurde als Email versandt. Keine Teilnahme entspricht (/).	26

Tabelle 6: Konzepte zur Patientenrekrutierung anhand der Diagnosen, Laborparameter und Medikation. KDIGO G2 eigentlich 60-89 ml/min/1,73m ² , für die Teilnahme eGFR 25-75 ml/min/1,73m ² . Die UACR entspricht dem Albumin-Kreatinin-Ratio im Spontanurin.....	27
Tabelle 7: Komponenten der Patientenrekrutierung, die Durchführungsinstanz und der Durchführungsort.	30
Tabelle 8: Potentielle Patienten der Zentren und Praxen, zum Zeitpunkt der initialen Rekrutierung, über den Verlauf der Studie hinweg, vor und nach der Erhebung fehlender diagnostischer Laborparameter. Anzahl der randomisierten Patienten und Gründe der Nichtteilnahme abgesehen von den Ausschlusskriterien, die von der Teilnahme ausschließen.	33
Tabelle 9: Fragen an die anderen Prüfzentren zur Erhebung der Anzahl rekrutierter Patienten, Gründe der Exklusion und Nichtteilnahme.....	36
Tabelle 10: Anzahl rekrutierter und randomisierter Patienten für die SONAR Studie im Großraum Unterfranken des Prüfzentrums Universitätsklinikum Würzburg.	39
Tabelle 11: Potentielle und rekrutierte Patienten mit Rekrutierungszeitpunkt und deren Anbindung. Unterteilung in Studienteilnahme, Screen Failure oder anderweitige Ausschlusskriterien erfüllt nach der Pre-Visite.....	41
Tabelle 12: Gegenüberstellung des geplanten und tatsächlichen Ablaufs der Rekrutierung in Teilschritten im Verlauf.....	43
Tabelle 13: Veränderter Fokus der Dissertations-Zielsetzung und -Fragestellung im Verlauf. Das praxisorientierte Ziel der Dissertation möglichst viele Patienten für SONAR über optimierte Rekrutierungsstrategien zu finden, wird um die theoretische Fragestellung nach dem Verbleib des gesuchten Patientenkollektivs erweitert.....	44
Tabelle 14: Rückmeldungen und Angaben der Patientenzahl aus den Prüfzentren als Antwort auf den Fragebogen. Rückmeldungen von sieben der insgesamt fünfzehn kontaktierten Prüfzentren. Keine numerische Angabe entspricht (/).....	46
Abbildung 1: Studiendesign der SONAR Studie im zeitlichen Verlauf [122].	22

Anhang

AbbVie Inc.	Protocol Number: M11-352
Name of Study Drug: Atrasentan (ABT-627)	Phase of Development: 3
Name of Active Ingredient: (2R,3R,4S)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(dibutylamino)-2-oxoethyl]-2-(4-methoxyphenyl) pyrrolidine-3-carboxylic acid, monohydrochloride	Date of Protocol Synopsis: 11 February 2015
Protocol Title: A Randomized, Multicountry, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of Atrasentan on Renal Outcomes in Subjects with Type 2 Diabetes and Nephropathy - SONAR: Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan	
Objectives: The study objective is to evaluate the effect of Atrasentan compared with placebo on time to doubling of serum creatinine or the onset of end stage renal disease (ESRD) in subjects with type 2 diabetes and nephropathy who are treated with the maximum tolerated labeled daily dose (MTLDD) of a Renin-Angiotensin System (RAS) inhibitor. In addition, the study will assess the effects of Atrasentan compared with placebo on cardiovascular morbidity and mortality, urine albumin excretion, changes in estimated glomerular filtration rate (eGFR), as well as on the impact on quality of life in subjects with type 2 diabetes and nephropathy.	
Investigators: Multicenter study	
Study Sites: 800 α 900 sites globally.	
Study Population: Subjects that have type 2 diabetes with nephropathy (eGFR of 25 α 75 ml/min/1.73 m ² and a urinary albumin to creatinine ratio (UACR) \geq 300 mg/g creatinine and < 5,000 mg/g).	
Number of Subjects to be Enrolled: Approximately 4,148 subjects will be randomized to the Double-Blind Treatment Period.	
Overall Study Design: <p>The flowchart illustrates the study design timeline. It begins with a Screening Period (visits S1, S2) leading to a Run-In Period (visits R1-R6). The Run-In Period is split into two paths: one for subjects receiving the maximum tolerated dose of RAS (up to 2 weeks) and another for those not receiving it (up to 12 weeks). Both paths lead to an Enrichment Period (visits E1-E5) where subjects receive Atrasentan 0.75 mg QD. Based on UACR reduction criteria ($\geq 30\%$ or $< 30\%$), subjects are randomized into two groups: Atrasentan 0.75 mg QD (1574 subjects) and Placebo QD (1574 subjects). The Double-Blind Treatment Period follows, with visits T1, T3, and 'Every 3 Months After T3'. The study concludes with a Follow-Up Period (45 days) and a Final Tx Period Visit (F1).</p>	

Methodology:

This is a prospective, randomized, double-blind, enriched-population, placebo-controlled, multicenter study. Eligible subjects will proceed to a run-in period to optimize RAS inhibitor and diuretic doses. Following the Run-in period, eligible subjects will enter the Enrichment Period in which all will receive Atrasentan 0.75 mg once daily (QD) to determine their UACR response and to assess tolerability of Atrasentan. Approximately 3,148 responders (UACR reduction \geq 30% from baseline) and approximately 1,000 non-responders (UACR reduction $<$ 30% from baseline) will then be randomized 1:1 into the double-blind treatment period.

The double-blind treatment period is estimated to continue for approximately 48 months. Subjects' doses of RAS inhibitors and diuretic should be stable during the treatment period and remain unchanged through the end of the study. If at any time during the study there is an interruption or decrease of RAS inhibitor dose, resumption of the previous dose should be attempted within 1 month, according to the Investigator's medical judgment. If there is significant worsening of peripheral edema or other symptoms of fluid overload, such as dyspnea with walking or lying down, during any of the treatment visits, the Investigator may adjust the diuretic dose as needed. The study will continue until 425 distinct primary renal composite events (doubling of serum creatinine or the onset of ESRD) occurring in the responder population have been adjudicated by an independent Events Adjudication Committee (EAC). Subjects who reach the endpoint of doubling of serum creatinine or eGFR $<$ 15 ml/min/1.73 m² will remain on study drug until they reach chronic dialysis, renal transplantation or renal death or the completion of the trial. If a subject stops taking study drug, every attempt will be made to keep him/her in the study by continuing scheduled study visits and restarting study drug if medically appropriate at the discretion of the Investigator. After 425 events have occurred in the responder population, all subjects will discontinue study drug and return for a Final Treatment visit and 45-day follow-up visit. After the follow-up visit, all subjects who have not reached the endpoints of dialysis, renal transplantation or renal death will be eligible to enroll in a separate open-label extension study where each subject receives Atrasentan.

Diagnosis and Main Criteria for Inclusion/Exclusion:**Main Inclusion:**

To be eligible for initial entry into the study, subjects must meet all of the following criteria:

- Subject is 18 \geq 85 years of age at the initial Screening visit (S1).
- Subject, or legal representative, has voluntarily signed and dated an Informed Consent Form, approved by an Institutional Review Board (IRB)/Independent Ethics Committee (IEC), after the nature of the study has been explained and the subject has had the opportunity to ask questions. The informed consent must be signed before any study-specific procedures are performed.
- Subject has type 2 diabetes (including patients with latent autoimmune diabetes or insulin-treated patients without a history of diabetic ketoacidosis who also have a negative anti-glutamic acid decarboxylase test AND an elevated post-prandial serum C-peptide level) and has been treated with at least one anti-hyperglycemic medication and ACEi/or ARB (RAS inhibitor) for at least 4 weeks prior to the Screening S2 visit.

Diagnosis and Main Criteria for Inclusion/Exclusion (Continued):**Main Inclusion (Continued):**

For entry into the Run-In Period, the subject must satisfy the following criteria:

- Screening laboratory values:
 - Estimated GFR 25 to 75 ml/min/1.73 m² and a UACR ≥ 300 and < 5,000 mg/g (≥ 34 mg/mmol and < 565 mg/mmol);
 - Serum albumin ≥ 2.5 g/dL (25 g/L);
 - BNP ≤ 200 pg/mL (200 ng/L);
 - Serum Potassium ≥ 3.5 mEq/L (3.5 mmol/L) ≤ 6.0 mEq/L (6.0 mmol/L); and
 - SBP ≥ 110 and ≤ 180 mmHg at any time during the Screening Period.
- Subjects on a MTLDD of a RAS inhibitor for ≥ 4 weeks and on a diuretic at the time of screening, and who satisfy the above criteria may proceed directly to the last visit in the Run-In Period (R6 visit).
- Subjects on a MTLDD RAS inhibitor for ≥ 4 weeks and not on a diuretic (unless medically contra-indicated) at the time of Screening will start with a diuretic and participate in Run-In for at least 2 weeks.

Main Exclusion:

Subjects meeting any of the following criteria will be excluded from the study:

- Subject has a history of severe peripheral edema or facial edema requiring diuretics unrelated to trauma or a history of myxedema in the prior 4 weeks to the initial Screening S1 visit.
- Subject has a history of pulmonary hypertension, pulmonary fibrosis or any lung disease requiring oxygen therapy (e.g., chronic obstructive pulmonary disease, emphysema).
- Subject has a documented diagnosis of heart failure, previous hospitalization for heart failure or current or constellation of symptoms (dyspnea on exertion, pedal edema, orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea) felt to be compatible with heart failure, that was not explained by other causes, and for which there was a change in medication or other management directed at heart failure.
- Subject has known non-diabetic kidney disease (other than kidney stones).
- Subject has elevated liver enzymes (serum alanine aminotransaminase [ALT] and/or serum aspartate aminotransaminase [AST]) > 3 × the upper limit of normal (ULN).
- Subject is currently receiving rosiglitazone, moxonidine, aldosterone blockers, aliskiren, or a combination of ACEi and ARB.

Investigational Product:	Atrasentan
Dose:	0.75 mg once daily (QD)
Mode of Administration:	Oral

Reference Therapy:	Placebo
Dose:	Not Applicable
Mode of Administration:	Oral

Duration of Treatment:	Estimated 48-month Double-Blind Treatment Period.
-------------------------------	---

Visit Duration in Weeks until Randomization	Screening (2 Weeks)		Run-In Period ^a (1 to 12 Weeks)			Enrichment Period					Double-Blind Treatment Period						F/U Period	
	Wk c4	Wk c3	Wk c2	Week c0, c8, c6, c4	Wk c2	Day 1	Wk 1	Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 7	Wk 1 Call	Wk 2 Call	T1	Every 3 Mths ^t	Yearly ^d	Final Treatment/PD ^e	F1 ^f
Activities	S1	S2	R1	R2, R3, R4, R5	R6	E1	E2	E3	E4	E5 ^b	Randomization ^c	Wk 1 Call	Wk 2 Call	T1	Every 3 Mths ^t	Yearly ^d	Final Treatment/PD ^e	F1 ^f
Informed Consent ^g	X																	
Medical History	X	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ												
Concurrent Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Complete Physical Exam ^h						X											X	
Vital Signs ^h	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X
Assess Peripheral Edema	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X
12-Lead ECG						X											X	X
Hematology	X				X	X		X	X	X	X				X	X	X	X
Limited Chemistry	X		X	X	X				X	X					X			
Complete Chemistry ^j						X		X			X				X		X	X
Liver Function	X					X					X				X	X		X
Lipid Profile (fasting) ^j						X									X		X	X

Visit Duration in Weeks until Randomization	Screening (2 Weeks)		Run-In Period ^a (1 to 12 Weeks)			Enrichment Period					Double-Blind Treatment Period						F/U Period	
	Wk c4	Wk c3	Wk c2	Week c0, c8, c6, c4	Wk c2	Day 1	Wk 1	Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 7	Wk 1 Call	Wk 2 Call	T1	Every 3 Mths ^t	Yearly ^d	Final Treatment/PD ^e	F1 ^f
Activities	S1	S2	R1	R2, R3, R4, R5	R6	E1	E2	E3	E4	E5 ^b	Randomization ^c	Wk 1 Call	Wk 2 Call	T1	Every 3 Mths ^t	Yearly ^d	Final Treatment/PD ^e	F1 ^f
BNP	X					X				X					X		X	X
HbA _{1c}	X										X					X	X	
Urinalysis	X										X					X	X	
FMV Urine Collection for UACR ^k		X			X	X			X	X				X		X	X	X
RAS Dose Adjustment	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l														
Call into IVRS ^w	X		X			X			X		X			X	X	X	X	
Dispense Study Drug ⁿ						X			X		X			X	X	X		
Monitor AEs and SAEs ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Patient (QOL) Questionnaires ^o					X						X				T3, T6 and T9 only	X	X	
Serum and Urine Biomarkers						X				X					T3 only	X	X	X

Visit Duration in Weeks until Randomization	Screening (2 Weeks)		Run-In Period ^a (1 to 12 Weeks)			Enrichment Period					Double-Blind Treatment Period						F/U Period		
	Wk c4	Wk c3	Wk c2	Week c0, c8, c6, c4	Wk c2	Day 1	Wk 1	Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 7								
Activities	S1	S2	R1	R2, R3, R4, R5	R6	E1	E2	E3	E4	E5 ^b	Randomization ^c	Wk 1 Call	Wk 2 Call	T1	Every 3 Mths [*]	Yearly ^d	Final Treatment/PD ^e	F1 ^f	
PG Sample											X ^v								
PK Analysis ^{g,y}									X	X	X			X	X ^y	X ^y		X	
Drug Accountability/ Compliance Assessment ^d							X	X	X	X	X			X	X	X		X	
Serum FSH ^f	X																		
Review Subject Diary ^s														X	X	X		X	
Telephone Contact ^u												X	X						

* From the randomization visit.

- If the subject is already receiving a maximum tolerated labeled daily dose of RAS inhibitor and a diuretic then they will proceed to the Run-In Period R6 visit. The first Run-In visit may start immediately after the subject has met all of the inclusion and none of the exclusion criteria. If the subject is currently not receiving a maximum tolerated labeled daily dose of RAS inhibitor, then the subject will be in the Run-In Period for a minimum of 4 weeks and a maximum of 12 weeks.
- If the subject has a change in serum creatinine > 0.5 mg/dL and > 20% from the beginning of Enrichment to the last visit of the Enrichment Period, a PD visit should be completed within 9 days, and be followed weekly until serum creatinine returns to baseline $\pm 10\%$, up to 4 weeks. Subject should also have an F1 visit.
- The number of subjects with eGFR 60 or 75 ml/min/1.73 m² at the Enrichment Period E1 visit who are randomized in the responder population will be capped at approximately 300 subjects.

Anhang A: Ausgewählte Auszüge der Synopsis der SONAR Studie



Ambulanzzentrum
Gemeinschaftspraxis
Dr. J. Müller, Dr. S. Appelt & Kollegen
Friedensstraße 14
97421 Schweinfurt

Ihre Nachricht vom:
Ihr Zeichen:

Bitte bei Antwort angeben:
Unser Zeichen:

Telefon: (09 31) 2 01 – 39030; -39301
Telefax: (09 31) 2 01 – 639300

Würzburg, 21. August 2014

Sehr geehrte Kollegen Herr Dr. Müller und Frau Dr. Appelt,

Hr. Florian Swoboda hat uns geraten Sie anzusprechen hinsichtlich einer Studie, für die wir hier in Würzburg als einschließendes Zentrum fungieren, und von der wir uns Vorteile für Typ 2 Diabetiker erwarten. Es handelt sich um die SONAR Studie (Study Of Diabetic Nephropathy With Atrasentan). Ziel ist es die Albuminurie zu senken und die Progression der diabetischen Nephropathie zu verzögern.

Wir haben unser Patientengut auf Einschlusskriterien geprüft (Albuminurie: > 300 mg/g Albumin/Kreatinin; eGFR 25-75 ml/min/1,73m²) und an unserer Klinik nur 1 Patienten gefunden. Interessanterweise sind diese Patienten auch bei anderen Kolleginnen und Kollegen rar und somit bauen wir auf die Zusammenarbeit von mehreren Ärzten. Wir haben diese Art der Zusammenarbeit bereits in der BEACON Studie mit Bardoxolon geübt und hatten bei den Patienten eine große Zustimmung erfahren.

Wir schlagen vor, die Patienten in Würzburg zu randomisieren, aber sonst gemeinsam für den Verlauf der Studie zu betreuen. Die Patienten werden in der Ambulanz **nur** von den Unterzeichnenden gesehen und von 2 ausgebildeten Studienassistentinnen (Fr. Hofmann, Fr. Irmler) betreut.

Sollte Interesse bestehen bitten, wir um Rückfax dieses Briefes an 0931-201 639300 oder Bestätigungsmail (wanner_c@ukw.de). Daraufhin folgt eine kurze Synopse mit Ein- und Ausschlusskriterien. Wir würden uns freuen wenn Sie einen oder zwei Patienten mit Makroalbuminurie besteuern könnten.

In der Hoffnung einen sinnvollen Beitrag zu leisten, verbleiben wir

Prof. C. Wanner PD Kai Lopau Dr. Daniel Schmiedeke

SONAR: A Randomized, Multicountry, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of Atrasentan on Renal Outcomes in Subjects With Type 2 Diabetes and Nephropathy SONAR: Study Of Diabetic Nephropathy With Atrasentan

**SCHWERPUNKT
NEPHROLOGIE**

Leiter: Prof. Dr. C. Wanner
Tel.: (09 31) 201-39301
(09 31) 201-39030
Fax: (09 31) 201-639300
Wanner_C@medizin.uni-wuerzburg.de

Station M32:
Arzt: Tel.: (0931) 201-43210
Pflege: Tel.: (0931) 201-43200

Nierentransplantation:
Tel.: (0931) 201-43214
Mobil: (0931) 201-43914

Hämodialyse:
Tel.: (09 31) 201-43700

IPD/CAPD:
Tel.: (0931) 201-43700

Nieren- & Hochdruckambulanz:
Tel.: (0931) 201-39432; -39126

Transplantationsbüro:
Tel.: (09 31) 201-39305

Nephrologisches Labor:
Tel.: (09 31) 201-39727

Fabry Ambulanz:
Tel.: (0931) 201-39126

Tel.: (09 31) 2 01-57057 (Pforte)
Tel.: (09 31) 2 01-0 (Zentrale)
www.medizin.uni-wuerzburg.de



Medizinische Klinik

Anhang B: Exemplarisches Anschreiben an Zentren und Praxen mit potentiellm Patientenkollektiv im Großraum Unterfranken.



**Zentrum für Nieren-, Hochdruck- und
Stoffwechselerkrankungen**

z.Hd. Anke Torp
Im Heidering 31
30625 Hannover

Ihre Nachricht vom:
Ihr Zeichen:

Bitte bei Antwort angeben:
Unser Zeichen:

Telefon: (09 31) 2 01 – 39030; -39301
Telefax: (09 31) 2 01 – 639300

Würzburg, 17. Oktober 2014

Sehr geehrte Frau Torp,

mein Name ist Gloria Fehner, ich bin Medizinstudentin im 9. Semester und Doktorandin bei Herrn Prof. Wanner. Die Doktorarbeit schreibe ich im Rahmen der SONAR-Studie und ein Unterthema meiner Arbeit ist der Verbleib der Makroalbuminuriker („Wo sind die Makroalbuminuriker bei diabetischer Nephropathie verblieben?“).

Um einen Überblick über das Patientenkontinuum zu erhalten, auf das die SONAR-Studie (*Study of Diabetic Nephropathie with Atrasentan*) zugeschnitten ist, möchte ich Sie bitten, Informationen auf dem nachfolgenden Formular zur Verfügung zu stellen. Die Datenerhebung soll einen Überblick darüber schaffen, wie viele Patienten mit passenden Einschlusskriterien in Ihrem Zentrum behandelt werden, wie viele davon nicht angeschrieben wurden und aus welchen Gründen (z.B. zu starke Begleiterkrankungen, Schwäche, Immobilität). Außerdem würden wir gerne wissen, warum potentielle Patienten die angeschrieben wurden, nicht teilnehmen wollen, insofern Sie bereit sind, hierzu Angaben zu machen. Ich bitte um Rücksendung des Formulars per Fax (0931 201-639300).

Herzlichen Dank für die Unterstützung meiner Arbeit

cand. med. Gloria Fehner

**SCHWERPUNKT
NEPHROLOGIE**

Leiter: Prof. Dr. C. Wanner
Tel.: (09 31) 201-39301
(09 31) 201-39030
Fax: (09 31) 201-639300
Wanner_C@medizin.uni-wuerzburg.de

Station M32:
Arzt: Tel.: (0931) 201-43210
Pflege: Tel.: (0931) 201-43200

Nierentransplantation:
Tel.: (0931) 201-43214
Mobil: (0931) 201-43914

Hämodialyse:
Tel.: (09 31) 201-43700

IPD/CAPD:
Tel.: (0931) 201-43700

Nieren- & Hochdruckambulanz:
Tel.: (0931) 201-39432; -39126

Transplantationsbüro:
Tel.: (09 31) 201-39305

Nephrologisches Labor:
Tel.: (09 31) 201-39727

Fabry Ambulanz:
Tel.: (0931) 201-39126

SONAR: A Randomized, Multicountry, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of Atrasentan on Renal Outcomes in Subjects With Type 2 Diabetes and Nephropathy SONAR: Study Of Diabetic Nephropathy With Atrasentan

Tel.: (09 31) 2 01-57057 (Pforte)
Tel.: (09 31) 2 01-0 (Zentrale)
www.medizin.uni-wuerzburg.de



Medizinische Klinik

Anhang C: Exemplarisches Anschreiben an die Prüfzentren oder direkt an deren Study Nurse zur Erhebung der Anzahl rekrutierter Patienten.

Fragebogen zur SONAR-Studie

Datum des Patientenscreenings:

1. Wie viele Patienten insgesamt erfüllen die Einschlusskriterien der SONAR-Studie:

- Diabetes Mellitus Typ 2
- Therapie mit ACE-Inhibitor **oder** ARB (RAS-Inhibitor)
- eGFR 25-75 ml/min/1,73m²
- Proteinurie/Albuminurie Stix ++ oder UACR ≥ 300 und ≤ 5000 mg/g (Makroalbuminurie ≥ 300 mg/24h)

Anzahl der Patienten:

2. Wie viele Patienten hiervon wurden **nicht** gefragt, ob sie an der SONAR-Studie teilnehmen möchten?

Anzahl der Patienten:

3. Aus welchen Gründen wurden die Patienten nicht kontaktiert?

Zu stark erkrankt Anzahl der betroffenen Patienten:

Immobil/ zu schwach Anzahl der betroffenen Patienten:

Andere, nämlich:

Anzahl der betroffenen Patienten:

4. Wie viele der kontaktierten Patienten haben eingewilligt, an der SONAR-Studie teilzunehmen?

Anzahl der Patienten:

5. Aus welchen Gründen haben die restlichen kontaktierten Patienten die Teilnahme an der SONAR-Studie abgelehnt?

Kein Interesse an der Studie Anzahl der betroffenen Patienten:

Skepsis gegenüber der Studie Anzahl der betroffenen Patienten:

Zu viele Visiten nötig Anzahl der betroffenen Patienten:

Fühlen sich zu schwach (Komorbidität) Anzahl der betroffenen Patienten:

Andere, nämlich:

Anzahl der betroffenen Patienten:

Anhang D: Fragebogen zur Erhebung der Anzahl rekrutierter Patienten anderer Prüfzentren.

Abkürzungen

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	Angiotension-Converting-Enzyme
ACR	Albumin-to-Creatinin-ratio
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation
AER	Albumin-Extractions-Ratio
AIM-HIGH	The Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes Trial
AKI	Acute kidney injury
ALT	Alanin-Aminotransferase
ALTITUDE	Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ARB	AT ₁ -Antagonist
ASCEND	A Study of Cardiovascular Events in Diabetes
BMI	Body mass index
BNP	Brain natriuretic peptide
CANVAS	CANagliflozin cardioVascular Assessment Study
CCM	Chronic Care Model
CKD	Chronic kidney disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration calculation for SCr based eGFR
CREDENCE	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial
CVD	Cardiovascular Disease
DCCT	The Diabetes Control and Complications Trial
DETAIL	Diabetes Exposed to Telmisartan and Enalapril
DNP	Diabetische Nephropathie
DPP-4-Inhibitoren	Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren
DSME	Diabetes self-management education
DSMS	Diabetes self-management support
EDV-System	Elektronisches Datenverarbeitungssystem
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EMPA-REG	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2
OUTCOME	Diabetes Mellitus Patients
ESRD	End stage renal disease
ET-1	Endothelin-Isopeptid-1
ET-A	Endothelin-Rezeptor A
ET-B	Endothelin-Rezeptor B
GCKD	German Chronic Kidney Disease
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI-Malabsorption	Gastrointestinale Malabsorption
GLP-1-Agonisten	Glucagon-like peptide 1-Agonisten
HbA _{1c}	Glykohämoglobin
HDL	High density lipoprotein

HOT	Hypertension optimal treatment
IDNT	Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial
IFG	Impaired fasting glucose (abnorme Nüchtern-Glukose)
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IMPROVE-IT	The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International trial
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LDL	Low density lipoprotein
LEADER	Liraglutid Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MI	Myokardinfarkt
MR-proANP	Midregional pro-atrial natriuretic peptide
MVTD	Maximal verträgliche Tagesdosis
NHE-3	Sodium-Hydrogen-Antiporter 3
NKF	National Kidney Foundation
NO	Stickstoffmonoxid
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial
PPAR	Peroxisomal proliferator activated receptor complex
PPAR γ -Agonisten	Peroxisomal proliferator activated receptor complex γ -Agonisten
RADAR	Reducing Residual Albuminuria in Subjects With Diabetes and Nephropathy With AtRasentan
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RENAAL	Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan
SGLT-2-Inhibitoren	Sodium-dependent glucose cotransporters 2-Inhibitoren
SHARP	Study of Heart and Renal Protection
SMBG	Self-monitoring of blood glucose
SONAR	Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial
SUR1-Rezeptor	Sulfonylurea-1-Rezeptor
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TECOS	Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin
TGF- β	Transforming growth factor β
UAE	Urinary albumin excretion
UACR	Urinary albumin to creatinine ratio
UKPDS	The United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. C. Wanner, Leiter der Abteilung für Nephrologie des Universitätsklinikums Würzburg, für die Möglichkeit der Anfertigung der Dissertation. Bedanken möchte ich mich für die Themastellung, die Betreuung, die ständige Hilfsbereitschaft und die Ermöglichung der Fertigstellung als Assistenzärztin in seiner Abteilung. Über die vergangenen Jahre hinweg konnte ich mir seiner Unterstützung sicher sein; die ermutigenden Diskussionen und die Freiheiten, die er mir in der Ausarbeitung gewährte, haben wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Frau Kirsten Hofmann danke ich für ihre unermüdliche Hilfsbereitschaft, ihre wertvollen Anregungen und ihr stetes Engagement; ihre Sorgfalt und Gewissenhaftigkeit schätze ich sehr und ich konnte immerzu auf ihre Unterstützung bauen.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Praxen für ihre Mitarbeit, ohne die die Rekrutierung nicht möglich gewesen wäre.

Mein herzlicher Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Schwester, die mich uneingeschränkt und liebevoll unterstützt haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.