

Aus dem Nephrologischen Zentrum
der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Heterogenität und Qualität klinischer und präklinischer Studien zur chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes



Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Valentin Eduard Könn

aus
Bochum

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Anders

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. nat. Dr. med. Urs Lichtenauer
Prof. Dr. Hans Uwe Janka
Prof. Dr. Anne-Laure Boulesteix

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung 06.10.2022

Aus dieser Arbeit hervorgegangene Veröffentlichungen

Originalarbeit:

[1] Könn, V., Motrapu M., Świdarska M.K. and H.J. Anders, *Drug Testing for Chronic Kidney Disease and Diabetes in Animals versus Humans: A Comparative Analysis of Study Designs and Reporting Qualities*. *Nephron*, 2022: p. 1-11.

Einige Textpassagen, Diagramme und Tabellen erschienen bereits im Vorfeld im Fachjournal *Nephron* des Karger Verlags. Diese sind explizit vom Verlag für die Verwendung in dieser Arbeit genehmigt worden und in der Dissertation entsprechend gekennzeichnet.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	1
ZUSAMMENFASSUNG	3
1. EINLEITUNG	4
1.1 DIABETES MELLITUS	4
1.2 DIE CHRONISCHE NIERENERKRANKUNG	5
1.3 THERAPIEOPTIONEN BEI CHRONISCHER NIERENERKRANKUNG	7
1.4 DIE PRÄKLINISCHE FORSCHUNG	8
1.5 DIE KLINISCHE FORSCHUNG	10
1.6 DIE TRANSLATIONALE MEDIZIN	15
1.7 PROBLEME DER TRANSLATIONALEN MEDIZIN	16
1.8 DIE QUALITÄT DER BERICHTERSTATTUNG	21
1.8.1 DIE CONSORT-KRITERIEN	21
1.8.2 DIE ARRIVE-KRITERIEN	22
1.9 PROBLEMATIK UND HYPOTHESE	23
2. MATERIAL UND METHODEN	24
2.1 ÜBERSICHT	24
2.2 AUSWAHL DER GEEIGNETEN PLATTFORM	24
2.3 SCHLAGWORTSUCHE ÜBER MEDICAL SUBJECT HEADING	25
2.4 DIE ERSTELLUNG EINER GEEIGNETEN SUCHANFRAGE	26
2.5 EXTRAKTION DER STUDIEN	29
2.6 AUSSCHLUSSKRITERIEN FÜR DIE ABSTRACT-ANALYSE DER KLINISCHEN STUDIEN	29
2.7 DIE MEDIKAMENTENBEZOGENE SUCHE DER PRÄKLINISCHEN STUDIEN	32
2.8 AUSSCHLUSSKRITERIEN FÜR DIE ABSTRACT-ANALYSE DER PRÄKLINISCHEN STUDIEN	41
2.9 DAS MEDIKAMENTENBEZOGENE PÄRCHENMATCHING	42
2.10 DIE VOLLTEXTANALYSE	45
2.11 DIE QUALITÄTSANALYSE	49
2.12 TEST-REPRODUZIERBARKEITSANALYSE	58
2.13 STATISTIK	58

Inhaltsverzeichnis

3. ERGEBNISSE	60
3.1 DIE ABSTRACT-ANALYSEN	60
3.1.1 AUSSCHLUSSKRITERIEN FÜR DIE KLINISCHEN STUDIEN	60
3.2 ZUSAMMENFÜHRUNG DER PÄRCHEN UND STUDIENDESIGN	65
3.3 VOLLTEXTANALYSE DER KLINISCHEN STUDIEN	69
3.4 VOLLTEXTANALYSE DER PRÄKLINISCHEN STUDIEN	75
3.5 GEGENÜBERSTELLUNG DER PRÄKLINISCHEN UND KLINISCHEN STUDIEN	84
3.6 QUALITÄTSANALYSE MITHILFE DER CONSORT- UND ARRIVE-KRITERIEN	86
3.6.1 QUALITÄTSANALYSE DER KLINISCHEN STUDIEN: DIE CONSORT-ANALYSE	86
3.6.2 QUALITÄTSANALYSE DER PRÄKLINISCHEN STUDIEN: DIE ARRIVE-ANALYSE	89
4. DISKUSSION	91
4.1 BESTÄTIGUNG DER HYPOTHESE	91
4.2 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	91
4.2.1 GROÙE UNTERSCHIEDE BEI DEN STUDIENDESIGNS	91
4.2.2 DURCHFÜHRBARKEIT EINES DIREKTEN EFFEKTSTÄRKENVERGLEICHES	94
4.2.3 VERBESSERUNGSPOTENTIAL IN DER BERICHTERSTATTUNG KLINISCHER STUDIEN	95
4.2.4 NIEDRIGE QUALITÄT IN DER BERICHTERSTATTUNG PRÄKLINISCHER STUDIEN	96
4.3 AUSBLICK	97
4.4 LIMITATIONEN	99
4.5 FAZIT	101
LITERATURVERZEICHNIS	102
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	120
AFFIDAVIT	121
DANKSAGUNG	122
PUBLIKATIONSLISTE	123

Zusammenfassung

Die translationale Medizin beschäftigt sich mit interdisziplinären Zusammenhängen und der Übersetzung von Erkenntnissen der Grundlagenforschung bis ans Patient*innenbett. Leider münden noch immer nur wenige präklinische Experimente in klinischen Studien und schlussendlich in neuen Therapieansätzen. Als mögliche Ursache hierfür kommen unter anderem stark heterogene Studiendesigns in Frage, welche einerseits zu uneinheitlich geforderten Charakteristika von teilnehmenden Patient*innen oder Versuchstieren, sowie ungleich definierten Einschlusskriterien und Endpunkten führen. Dies kann einen Vergleich innerhalb präklinischer und klinischer Studien verkomplizieren oder beeinträchtigen. Auch ein studienübergreifender Vergleich, zum Beispiel anhand der gemessenen Effektstärkengröße, wäre bei stark unterschiedlichen Studiendesigns nur schwer durchführbar. Des Weiteren zeigten Wissenschaftler*innen in einer Arbeit aus dem Jahr 2019, dass die Qualität der Berichterstattung von klinischen und präklinischen Studien im Bereich der Nephrologie in den letzten Jahrzehnten zwar zugenommen hat, diese allerdings weiterhin Verbesserungspotential aufweist [2].

Um diesen Trend der schlechten Studiendesigns und Berichterstattungsqualität in der nephrologischen Forschung für den Bereich der chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes bestätigen oder zurückzuweisen zu können, fertigte ich eine Analyse von Studien mit diesem Schwerpunkt für die Jahre 2008 bis 2017 an. Ich führte 189 präklinische und 72 klinische Studien anhand der verwendeten Medikamente und Substanzen zusammen und analysierte und verglich unterschiedlichste Kriterien und Charakteristika dieser Arbeiten, um unter anderem die potentielle Möglichkeit eines Vergleiches anhand der gemessenen Effektstärke zu eruieren. Außerdem erfolgte für jede dieser Studien eine Qualitätsanalyse anhand der international anerkannten CONSORT- und ARRIVE-Richtlinien.

Die Studiendesigns zeigten starke Unterschiede, unter anderem in der Auswahl des Geschlechts und des Alters, der gewählten Einschlusskriterien, sowie der gemessenen Endpunkte. Auch die Berichterstattungsqualität wies bei beiden Studientypen starke Mängel auf. Zur verbesserten Umsetzung der translationalen Medizin sind weitere Angleichungen der klinischen und präklinischen Studiendesigns, sowie Qualitätsverbesserungen in der Berichterstattung, notwendig.

1. Einleitung

1.1 Diabetes Mellitus

Die Weltgesundheitsorganisation *WHO* berichtet, dass seit dem Jahr 1980 die Anzahl der an Diabetes Erkrankten um das fast vierfache auf ca. 422 Millionen Menschen angestiegen ist, woran der Diabetes Mellitus (DM) Typ 2 mit über 90% den größten Anteil hat [3]. Nach aktuellen Berechnungen wird diese Anzahl bis zum Jahr 2045 auf ungefähr 693 Millionen Menschen ansteigen, was den Diabetes, auf die Fallzahlen bezogen, zu einer der am schnellsten wachsenden Erkrankung unserer Zeit macht [4-6]. Im Jahre 2012 gab es weltweit ungefähr 1,5 Millionen mit Diabetes assoziierte Todesfälle [3]. Des Weiteren geht man davon aus, dass momentan ungefähr 193 Millionen Menschen an einem nicht-diagnostizierten Diabetes Mellitus leiden [7]. Die Kosten, welche durch die Diabetes-Pandemie verursacht werden, beliefen sich im Jahr 2015 auf globaler Ebene auf 1,3 Billionen US-Dollar bzw. 1,8% des weltweiten Bruttoinlandsproduktes, was deutlich aufzeigt, dass die stetig wachsenden Fallzahlen der Diabetespatient*innen nicht nur gesundheitliche, sondern auch finanzielle Herausforderungen mit sich bringen [8]. Anders als beim Diabetes Mellitus Typ 1, welcher durch eine Autoimmunreaktion gegen die Beta-Zellen im Pankreas entsteht und folglich zu einem Insulinmangel führt, assoziiert man in den Wohlstandsgesellschaften den Diabetes Mellitus Typ 2 mit Überernährungsverursachter Insulinresistenz [9].

Permanent hohe Blutzuckerspiegel können langfristig zu einer Vielzahl von makro- und mikrovaskulären Komplikationen führen. Dem makrovaskulären Spektrum zugehörig ist z.B. die periphere arterielle Verschlusskrankheit, die koronare Herzkrankheit oder der Schlaganfall. Zum mikrovaskulären Spektrum gehören das diabetische Fußsyndrom und die diabetische Neuro- und Retinopathie. In der Nephrologie hat es in den letzten Jahren viele neue Erkenntnisse darüber gegeben, welche Auswirkung Diabetes auf die Niere hat. In diesem Zuge wurde die Sinnhaftigkeit des Begriffs diabetische Nephropathie für eine große Zahl von Patient*innen in Frage gestellt. Um dies zu verstehen, muss man einen Blick auf die chronische Nierenerkrankung werfen.

1.2 Die chronische Nierenerkrankung

Die chronische Nierenerkrankung wird definiert durch dauerhaft geschädigte Nieren, was sich durch strukturelle Veränderungen und/oder eine Einschränkung der exkretorischen und inkretorischen Funktionen der Nieren bemerkbar macht. Veränderte Filtration und Ausscheidung, Störungen des Säure-Basen-, des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, sowie eine herabgesetzte Hormonproduktion sind die Folgen und Anzeichen einer chronischen Nierenerkrankung [10]. Die Vorstellung, dass ein Diabetes Mellitus immer die Hauptursache für eine chronische Nierenerkrankung darstellt, wurde in den letzten Jahren hinterfragt. Eine sinnvollere Herangehensweise bietet die Unterteilung in 3 Gruppen [11]:

- eine chronische Nierenerkrankung bei Diabetes (*Diabetic Kidney Disease, DKD*), wobei der Diabetes tatsächlich die Ursache für die stattfindenden Pathologien in der Niere darstellt
- eine chronische Nierenerkrankung ohne Diabetes (*Non-Diabetic Kidney Disease, NDKD*), bei welcher die Ursachen für die Erkrankung vielseitig sein können und ein Diabetes in diesem Falle gar nicht oder nur zufällig vorliegt, ohne in der Niere nennenswerte Schäden hervorzurufen
- eine Kombination aus der *DKD* und der *NDKD*, bei welcher der Ursprung der chronischen Nierenerkrankung in diesem Fall nicht dem Diabetes geschuldet, doch die hohen Blutzuckerspiegel für eine zusätzliche Belastung der Niere und zu einer vorzeitigen Dekompensation führen, da die induzierte Hyperfiltration einen wichtigen Akzelerationsfaktor jeglicher chronischen Nierenerkrankung darstellt

Eine klare Unterscheidung dieser drei verschiedenen Entitäten ist manchmal durch eine Biopsie der Niere validierbar, welche allerdings bei Patient*innen speziell mit einem Diabetes Mellitus Typ 2 nur selten durchgeführt wird [12, 13]. Gerade bei diesen Patient*innen können die Gründe für eine chronische Nierenerkrankung (Engl. *Chronic Kidney Disease, CKD*) vielfältig sein. Toxische Substanzen, Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder eine geringe Anzahl Nephronen seit der Geburt können Nierenschäden begünstigen.

Schwangerschaften oder eine salzreiche Ernährung führen zur Mehrbelastung der Nieren, was im Kontext mit anderen Ursachen die Entstehung einer CKD ungünstig beeinflussen kann [10].

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit richtet sich hierbei auf die chronische Nierenerkrankung bei gleichzeitigem Vorliegen eines Typ 2 Diabetes, welcher den Terminus diabetische Nephropathie zusehends ablöst. Auch die KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), welche die Leitlinien für Behandlungen verschiedenster Nierenerkrankungen festlegt, distanziert sich immer mehr von diesem Begriff. Noch ist dieser allerdings weitläufig verbreitet, weshalb aus Übersichtsgründen die Begrifflichkeiten chronische Nierenerkrankung bei Diabetes und die diabetische Nephropathie synonym in dieser Arbeit verwendet werden. Wie bereits erwähnt, setzt die Diagnose einer DKD eine Biopsie mit typischen Pathologien voraus [12] und beinhaltet spezifische und unspezifische Veränderungen [11]. Als unspezifisch gelten:

- im Bereich der Tubuli hypertrophe bis atrophe Veränderungen
- im Bereich des Endothels ein primärer Verlust der Glycocalyx der Zellmembran bis hin zum Verlust der Fensterung und eine Verminderung der Blutgefäßzahlen
- im Bereich der Podozyten ebenfalls eine Hypertrophie bis hin zu einer Glomerulosklerose

Als spezifisch gelten:

- eine Verdickung der glomerulären Basalmembran (GBM)
- eine noduläre Glomerulosklerose (Kimmelstil-Wilson)
- eine Hyalinose der arteriellen Gefäße

Wie auch bei den präklinischen Studien (PKS) hat sich die reine Anzahl der durchgeführten klinischen Studien (KS) pro Jahr in den letzten Jahrzehnten in diesem Gebiet nicht stark verändert [2]. Allerdings erfährt die Behandlung der chronischen Nierenerkrankung, sowohl mit als auch ohne Diabetes, momentan einen großen Wandel. Warum dem so ist, wird im folgenden Kapitel aufgeführt.

1.3 Therapieoptionen bei chronischer Nierenerkrankung

Eine frühzeitige Behandlung der chronischen Nierenerkrankung ist besonders wichtig, um eine terminale Niereninsuffizienz, sowie tödliche kardiovaskuläre Ereignisse in Form von z.B. Schlaganfällen oder Herzinfarkten, zu verhindern [14-18].

Die Säulen der Therapie bestehen zusammenfassend aus [19]:

- der Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, welche die CKD zur Folge haben
- einer adäquaten Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie zum Beispiel eine bestehende Hypertension, eine Hyperlipidämie, eine Anämie, Übergewicht und eine zu hohe Salzzufuhr
- der Gabe von RAAS-Inhibitoren
- der Vermeidung nephrotoxischer Substanzen

Trotz dieses multifaktoriellen Ansatzes ist ein Übergang in eine terminale Niereninsuffizienz oft nicht zu verhindern, was eine Nierenersatztherapie erforderlich macht. Aufgrund der mit dieser Therapie verbundenen aufwendigen Logistik und hohen Kosten ist diese allerdings in vielen Ländern der Welt nur schwer oder gar nicht zugänglich bzw. unerschwinglich [20-22].

In den letzten Jahren konnte bereits gezeigt werden, dass SGLT-2-Inhibitoren (*sodium-dependent-glucose-transporter-2 Inhibitors*) wie Empagliflozin und Canagliflozin einen starken Effekt auf verschiedene gemessene Endpunkte bei Patient*innen mit einem Diabetes Mellitus Typ 2 haben [23, 24].

Bezüglich der Therapieoptionen lieferte allerdings eine im Jahr 2020 im *New England Journal of Medicine* veröffentlichte Studie, der *DAPA-CKD-Trial*, noch beeindruckende Ergebnisse bezüglich der Behandlung von Patient*innen mit chronischen Nierenerkrankungen. Das Erstaunliche war nicht nur die gemessene Effektgröße, mit welcher der SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin das Voranschreiten einer chronischen Nierenerkrankung verhinderte, sondern dessen sehr gute Wirksamkeit bei Patient*innengruppen sowohl mit als auch ohne einen Diabetes Mellitus [25].

Dies wird große Auswirkungen auf die Behandlung chronisch nierenkranker Patient*innen haben, unabhängig von der genauen Genese, da der *sodium-dependent-glucose-transporter-2* eine übergreifend zentrale Rolle zu spielen scheint.

Die genauen Mechanismen werden momentan erforscht. Der Ansatz, eine reine diabetische Nephropathie zu behandeln, erscheint allerdings spätestens seit der DAPA-CKD-Studie nicht mehr zielführend. Diese Studie ist ein hervorragendes Beispiel dafür, wie Forschung in erweiterten Behandlungsmöglichkeiten und somit einhergehender größerer Lebensqualität der Patient*innen münden kann. Doch solchen großen randomisierten klinischen Studien sind die Grundlagenforschung und präklinische Studien erst einmal vorgeschaltet. Aus diesem Grund macht es Sinn, diese drei großen Säulen der Forschung einmal näher zu betrachten. Die gegenseitige Beeinflussung dieser Forschungsabschnitte wird im darauffolgenden Kapitel thematisiert.

1.4 Die präklinische Forschung

Grundlagenforschung

Ziel der Grundlagenforschung ist es, in den jeweiligen Fachbereichen das grundlegende Wissen und Verständnis zu vertiefen. Im Zentrum stehen in der Medizin zum Beispiel die genaue Entstehung von Krankheiten oder molekularbiochemische Vorgänge im Körper. Anders als bei den klinischen Studien geht es nicht darum, Dosierungen oder neue Medikamente zur Behandlung spezieller Krankheiten an Patient*innen zu untersuchen, sondern darum, ein besseres Verständnis der Abläufe im menschlichen Körper zu generieren, zum Beispiel mithilfe von Zell- oder Tierversuchen. Die Anhäufung von neuem grundlegendem Wissen steht in dieser Forschungsdisziplin demnach klar im Vordergrund. Im optimalen Fall liefern diese neuen Erkenntnisse der Grundlagenforschung innovative Ansatzpunkte für darauffolgende präklinische oder klinische Forschung und kommen schlussendlich den Patient*innen zu nutze. Kommt es in der durchgeführten Grundlagenforschung also zu neuen Erkenntnissen oder zur Entwicklung neuer Medikamente und Interventionen, ist der nächste Schritt die Erprobung dieser neuen Substanzen und Therapien an Versuchstieren, also die Durchführung von präklinischen Studien.

Präklinische Tierstudien

Wie der Name schon impliziert sind präklinische Studien den klinischen Studien vorgeschaltet. Bevor neue Medikamente in den verschiedenen Phasen der klinischen Studien an Menschen zum Einsatz kommen, müssen die Eigenschaften des Wirkstoffes hinsichtlich des genauen Wirkmechanismus und der Sicherheit erforscht werden. Vermeidbare Nebenwirkungen des Arzneimittels sollen so schon vor dem Einsatz am Menschen erkannt werden. Die Anforderungen an die zu untersuchende Substanzen sind hoch und nur vielversprechende, in präklinischen Studien erprobte Medikamente, werden anschließend in klinischen Studien weiter untersucht. Für die jeweilige präklinische Studie werden zuerst einmal die passenden Versuchstiere und geeignete Krankheitsmodelle benötigt. Die Versuchstiere werden anschließend in verschiedene Gruppen eingeteilt, mindestens aber eine Versuchsgruppe, welche das Medikament oder die Intervention erhält, und eine Kontrollgruppe. Falls Substanzen in verschiedenen Dosierungen oder Kombinationen erprobt werden, werden die Versuchstiere dementsprechend in mehrere Gruppen eingeteilt.

Die Auswahl der richtigen Stichprobengröße, sowie eine adäquate Verblindung und Randomisierung sind Beispiele für ausschlaggebende Faktoren für die Aussagekraft der Studie. Eine falsch gewählte Stichprobengröße zum Beispiel kann zu ethischen Problemen führen, da bei einer zu klein gewählten Stichprobengröße nur noch sehr große Therapieeffekte erkennbar sind. Große Stichprobengrößen sind aus Gründen des Tierschutzes aber zu vermeiden. In beiden Fällen wäre dies ein Beispiel für einen unethischen und nicht gerechtfertigten Gebrauch und Umgang von Versuchstieren [26]. Des Weiteren sorgen eine adäquate Verblindung und Randomisierung für einen verstärkten Schutz gegen sogenannten *Confirmation Bias*, zu Deutsch Bestätigungsfehler [27, 28], was für eine Neigung des Menschen steht, Informationen und Sachverhalte unbewusst oder sogar aktiv zu manipulieren, um sie mit den eigenen Überzeugungen oder Erwartungen in Einklang zu bringen [29].

Hinsichtlich der chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes, oder der diabetischen Nephropathie, hat die Quantität der präklinischen Studien mit diesem Schwerpunkt, sowie weiterer Nierenerkrankungen, keinen wirklichen Anstieg erfahren [2]. Die Wahl der richtigen Mausmodelle wird bereits seit vielen Jahren diskutiert. Die Mehrheit der präklinischen Studien nutzt vorzugsweise Tiermodelle, welche eher einem Typ-1-Diabetes mit sehr frühzeitiger Nierenschädigung zuzuordnen sind, welche den Typ-2

Diabetikern mit weit fortgeschrittener Nierenschädigung in den klinischen Studien nur schwer gegenüber zu stellen sind [30]. Für die präklinische Forschung ist es notwendig, einen Diabetes Mellitus Typ 1 oder Typ 2 in den jeweiligen Versuchstieren zu induzieren, um adäquate Grundvoraussetzungen für den Versuch zu erfüllen.

Es ist für den Diabetes Typ 1 erforderlich, für die Herbeiführung eines absoluten Insulinmangels die Beta-Zellen des Pankreas zu schädigen. Dies kann in manchen speziell gezüchteten Versuchstieren durch spontane Autoimmunprozesse von statten gehen. Hierfür werden Versuchstiere verwendet, welche eine sehr hohe Inzidenz diesbezüglich aufweisen. Eine der häufigsten Arten ist die NOD (*Non-Obese Diabetic Mouse*) [31]. Sehr häufig wird auch auf die Injektion von Chemikalien wie z.B. Streptozotocin oder Alloxan zurückgegriffen, um die Beta-Zellen zu schädigen. Dies bringt vor allem einen Vorteil bezüglich der Kosten mit sich und ist vergleichbar leicht anzuwenden [32]. Ein Diabetes Mellitus Typ 1 kann außerdem genetisch oder mit Hilfe von Viren induziert werden [33]. Für den Diabetes Mellitus Typ 2 werden meist übergewichtige, teils genetisch modifizierte Versuchstiere verwendet, um den relativen Insulinmangel zu imitieren. Hierfür werde spezielle, hochkalorische Diäten genutzt (*high fat feeding*), um schlussendlich eine Insulinresistenz hervorzurufen [34]. Werden in den präklinischen Studien vielversprechende Ergebnisse bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit einer Intervention belegt, ist der nächste logische Schritt die Erprobung dieser Intervention im Rahmen einer klinischen Interventionsstudie.

1.5 Die klinische Forschung

Auf die präklinischen Studien folgen im letzten Schritt die klinischen Studien. Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Einteilung klinischer Studien, wobei der klare Fokus dieser Arbeit auf den randomisierten kontrollierten Studien liegt, welche die größte Verlässlichkeit bezüglich der Effektivität einer Intervention aufweisen [35]. Ziel der Studie ist es allerdings nicht nur die Effektivität einer Intervention oder Behandlung auf einen klar definierten Endpunkt aufzuzeigen (z.B. Heilungsrate), sondern auch eine Evaluation bezüglich Sicherheit, Nebenwirkungen und Verträglichkeit der zu testenden Substanz oder Intervention zu erheben. Zunächst wird eine Stichprobe der zu untersuchenden Bevölkerungsgruppe für die klinische Studie rekrutiert. Anschließend werden die Versuchspersonen in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhält die Intervention, die andere Gruppe eine andere Intervention, ein Placebo, eine

Vergleichstherapie oder gar keine Intervention. Die beiden Gruppen werden für einen bestimmten Zeitraum überwacht und schließlich wird der vor dem Experiment festgelegte Endpunkt verglichen. Da die Gruppen bis auf die Intervention die gleiche Behandlung erhalten, werden jegliche Unterschiede bei den am Ende gemessenen Endpunkten größtenteils der Intervention zugeschrieben [36].

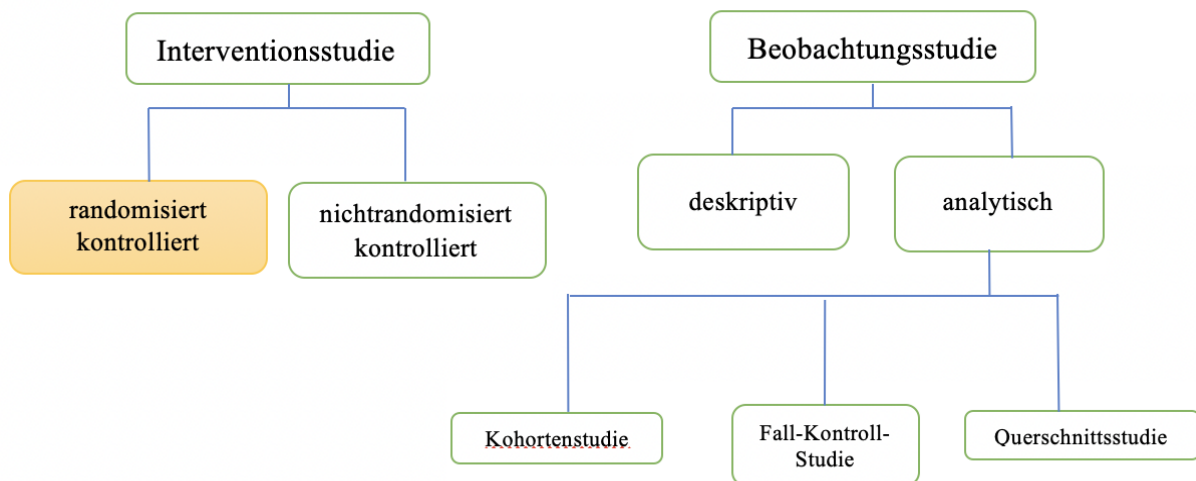


Abbildung 4: Überblick über die verschiedenen Studien. Abbildung modifiziert von Wikipedia 'Klinische Studie'.

Randomisiert und kontrolliert

Damit jegliche Unterschiede auch wirklich größtenteils der Intervention zugeschrieben werden können, müssen die Gruppen so identisch wie möglich und die zu dem Zeitpunkt der Randomisierung nicht sichtbaren oder nachgewiesenen Unterschiede oder Patient*innencharakteristika möglichst in beiden Gruppen gleichmäßig vertreten sein. Einer unabsichtlichen oder ggf. sogar absichtlichen Verfälschung der generierten Daten der Studie soll so entgegengewirkt werden. Der Begriff „kontrolliert“ bezieht sich auf die Kontrollgruppe, welche später als Vergleichsgruppe für die zu untersuchenden Endpunkte der Studie dient [37]. Eine Randomisierung erfolgt meist durch das Hinzuziehen einer Zufallszahlentabelle oder durch Computerprogramme, welche zufällige Nummern generieren. Methoden der Gruppenzuordnung beinhalten zum Beispiel die Zuordnung nach der anfänglich verteilten Patient*innennummern des Krankenhauses oder das Geburtsdatum der Studienteilnehmenden oder

Versuchspersonen [38]. Schließlich ist auch eine Verschleierung der Zuordnung der Patient*innen zu den jeweiligen Therapien ein wichtiger Faktor.

Das Fehlen einer suffizienten Verschleierung der Zuordnungen kann signifikante Auswirkungen auf den Behandlungseffekt haben [39].

Verblindung

Das menschliche Verhalten lässt sich stark davon beeinflussen von dem was wir wissen, nur zu wissen glauben, oder erwarten. Diese Erwartungen können sowohl bei der Versuchsperson als auch beim Forscher oder Behandler zu falschen subjektiven Schlussfolgerungen oder Ergebnissen führen. Das Prinzip der Verblindung versucht hier entgegenzuwirken. Dabei gehört es auch zum Prinzip der Verblindung, die Art der Behandlung in der Versuchs- und in der Kontrollgruppe gleich zu halten. Schon unterschiedliche Färbungen einer Medikation in den beiden Gruppen können Auswirkungen auf die Wirksamkeit einer Behandlung haben [40]. Es ist zwischen einer einfachen, doppelten und dreifachen Verblindung zu unterscheiden. Bei einer einfachen Verblindung kennen nur die Versuchspersonen keine Details bezüglich Ihrer Therapie. Bei einer Doppelblindstudie bezieht dies zusätzlich noch die Versuchsleiter mit ein. Die dreifache Verblindung wird seltener durchgeführt und schließt auch das datenverarbeitende Personal und die Statistiker mit ein [41].

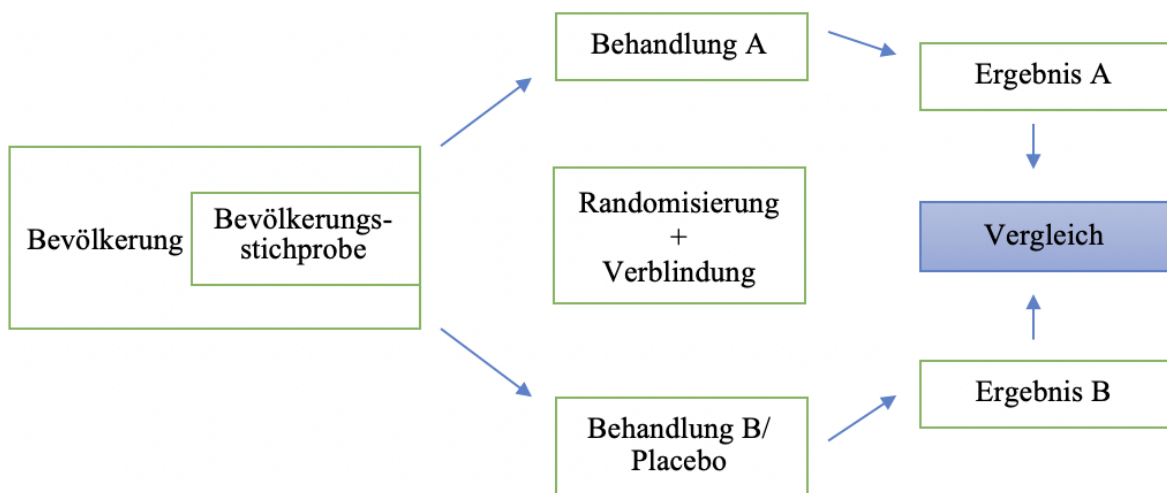


Abbildung 5: Übernommen und abgeändert von [42].

Phasen der klinischen Studien

Die randomisierten kontrollierten klinischen Studien lassen sich in verschiedene Phasen einteilen und haben jeweils verschiedene Zielsetzungen. Die Anzahl der Proband*innen steigt typischerweise mit den Phasen an.

In der Phase 0 stehen Bestimmungen von Biomarkern und Tests an Gewebeproben im Vordergrund, teilweise werden in dieser Phase aber auch schon in menschlichen Proband*innen subtherapeutische Dosen einer Substanz verabreicht und hinsichtlich der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik analysiert. In Phase 1 wird eine kleine gesunde, bevölkerungsrepräsentative Gruppe zusammengestellt und es wird unter kontrollierten Bedingungen das neue Medikament verabreicht. Weitere Datensammlungen und Analysen bezüglich Pharmakodynamik- und -kinetik, Sicherheit und Verträglichkeit sind die Hauptuntersuchungskriterien in dieser Phase. Auch die maximal tolerierbare Dosis wird in Phase 1 ermittelt. Nachdem genügend Daten bezüglich der Sicherheit, Verträglichkeit und Dosierungsbreite gesammelt wurden, kann die zu testende Substanz in einer Phase 2 Studie unter anderen Schwerpunktsetzungen weiter erforscht werden. Wichtige Unterscheidungen zur Phase 1 Studie zeigen sich vor allem darin, dass keine gesunden Proband*innen, sondern erkrankte Patient*innen das Medikament verabreicht bekommen. Auch die Anzahl der Studienteilnehmenden nimmt langsam zu.

Phase 3 Studien stellen die letzte Hürde vor einer Marktzulassung dar. Ziel dieser Phase ist ein signifikanter Wirkungsnachweis. Die Anzahl der Studienteilnehmenden kann hier in die zweistelligen Tausender gehen und die Dauer beträgt mehrere Monate oder Jahre. Die randomisierte kontrollierte klinische Studie stellt in dieser Phase den Goldstandard dar. Aufgrund der sehr großen und oft multizentrisch angelegten Studien, stellt diese Phase auch die mit Abstand teuerste der klinischen Forschung dar. Nachdem ein Medikament nach einer erfolgreichen klinischen Phase 3 Studie die Zulassung für den Markt erlangt hat, werden verschiedene Daten bezüglich weiterer seltener oder erst nach einiger Zeit eintretender Nebenwirkungen und Analysen bezüglich Risiko-Nutzen Abschätzung im Rahmen von Phase 4 Studien durchgeführt. Auch Vor- oder Nachteile verglichen mit anderen Medikamenten mit ähnlichem Wirkspektrum können analysiert werden. Es können in jeder Phase der klinischen Studien neue grundlegende Fragestellungen entstehen und ein sich schließender Kreis zu erneuten Grundlagenforschungen gezogen werden (*bedside-to-bench*).

Tabelle 1: Zusammenfassung und Vergleich der Phasen klinischer Studien

Phase	Hauptziel	Dosierung	Studien- teilnehmende	Dauer	Versuchs- konstruktion	Erfolgs- rate*
I	- gesunde Proband*innen - Überprüfung von Sicherheit und Verträglichkeit	sub-therap., ansteigende Dosierungen	20–100 gesunde Studien- teilnehmende	Wochen bis Monate	- einzelne, ansteigende Dosierungen - nicht verblindet oder kontrolliert	70%
II	- Patient*innen - Überprüfung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen	therp. Dosierungen	100–300 Patient*innen mit spez. Erkrankung	Monate	- Vergleich mit Placebo-Kontrollgruppe - klar Definierte Einschlusskriterien	33%
III	- Patient*innen; - Überprüfung von Wirksamkeit, Effektivität und Sicherheit	therap. Dosierungen	300–3000 Patient*innen mit spez. Erkrankung	Monate bis Jahre	- randomisiert - verblindet - kontrolliert	25-30%
IV	weitere Überwachung nach Zulassung	therap. Dosierungen	alle behandelten Patient*innen	Jahre	unkontrollierte Beobachtungsstudien	-

Tabelle modifiziert von Wikipedia 'Phases of clinical Research' und 'Klinische Studie'.
*Gemäß der FDA (U.S. Food and Drug Administration)

Wie bereits erwähnt sind die Grundlagenforschung sowie die präklinische und klinische Forschung bei weitem keine rein eigenständigen Disziplinen, sondern stehen in ständigem Austausch miteinander und beeinflussen sich gegenseitig. Das nächste Kapitel beschäftigt sich mit diesem Zusammenspiel und mit der Frage, wie die im Labor durchgeführten Versuche schlussendlich den Patient*innen zunutze werden. All dies ist Themenbereich der sogenannten translationalen Medizin.

1.6 Die translationale Medizin

Der Begriff translationale Medizin findet sich bereits in den 1970er Jahren vorrangig in der Pflegewissenschaft, verliert in den folgenden zwei Jahrzehnten wieder an Bedeutung und taucht, auch der Implementierung der *Special Programmes Of Research Excellence* (SPORE) in den USA sowie der Implementierung der *Roadmap* der *National Institutes of Health* (NIH) geschuldet, im Jahre 2003 wieder auf [43-46].

Das Ziel der translationalen Medizin ist es, neue Erkenntnisse aus der Forschung den Patient*innen möglichst schnell zugänglich zu machen. Sie dient also der Übertragung von Erkenntnissen aus dem Labor ans Patient*innenbett (*bench to bedside*).

Doch wie sieht diese Übertragung in der Praxis aus? Auch in diesem Fall gibt es verschiedene Modelansätze, welche die translationale Medizin zu erklären versuchen. Unterscheiden tun sich diese allerdings nicht primär hinsichtlich der verschiedenen Bereiche der medizinischer Forschungsaktivitäten, wie der Grundlagenforschung oder der (prä-)klinischen Forschung, sondern darin, ob es sich um einen unilateralen, zirkulären oder multifaktoriellen Informationsfluss handelt [47]. Das unidirektionale Modell, welches zwischen der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung verläuft, ist in diesem Falle das dominierende Konzept [45]. Das zirkuläre Model entsteht durch die Rückkopplung von der Behandlung der Patient*innen zurück an die Grundlagenforschung, bei welchem gesammelte Erfahrung und Unklarheiten bezüglich einer Therapie dort von Neuem aufgegriffen werden können. Abbildung 3 zeigt die gängigsten Modelle der translationalen Medizin in einem Bild kombiniert, nämlich eine uni- bzw. bilaterale, sowie zirkuläre Beeinflussung der Forschungsaktivitäten.

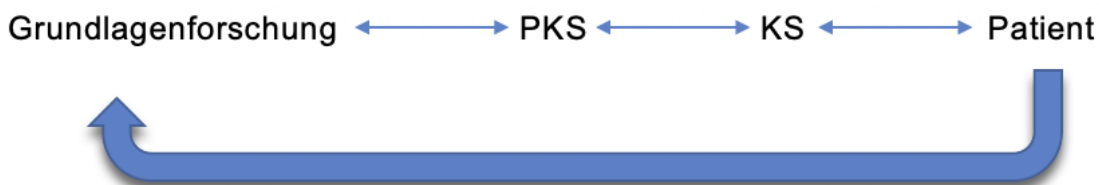


Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung eines Modells der translationalen Medizin. Dargestellt ist die interdisziplinären Beziehung und gegenseitige Beeinflussung der Grundlagenforschung, der präklinischen Forschung (PKS), der klinischen Forschung (KS) und schlussendlich der Patient*innen.

In der Literatur werden noch weitere Faktoren der translationalen Medizin genannt. Dazu gehören z.B. die Medizinsoziologie, die Forschung im Gesundheitswesen oder die Epidemiologie, sowie eine gute Zusammenarbeit der Pharmaindustrie, den Universitäten und Kliniken und den Forschungsinstitutionen [47]. Zur besseren Übersicht wurde sich in Abbildung 3 auf die wichtigsten Punkte beschränkt. Die Zulassung neuer Medikamente beansprucht mehrere Jahre, ist äußerst kostspielig und nur wenige Substanzen durchlaufen die verschiedenen Forschungsphasen und erhalten schlussendlich eine Zulassung. Eine Studie aus dem Jahr 2016 analysierte die Forschungs- und Entwicklungskosten von 106 Substanzen von 10 verschiedenen Pharmazieunternehmen und errechnete Unkosten von durchschnittlich weit über einer Milliarde Dollar pro Substanz [48].

Im Idealfall führen also neue Erkenntnisse in der Grundlagenforschung zur Durchführung präklinischer Studien, welche wiederum bei vielversprechenden Ergebnissen klinische Studien nach sich ziehen, um letztendlich den Patient*innen zugute zu kommen. Doch dieser Übergang läuft bei weitem nicht reibungslos.

Die Schwierigkeiten der translationalen Medizin, speziell Probleme im Bereich des Übergangs von präklinischen zu klinischen Studien, sind vielseitig.

1.7 Probleme der translationalen Medizin

Das Wissen um die Problematik bezüglich der translationalen Medizin und die damit verbundene vergleichsweise geringe Anzahl zugelassener Medikamente gegenüber der riesigen finanziellen Investitionen in der Grundlagen- und präklinischen Forschung, ist ein schon länger bekanntes Problem [49]. Um das Jahr 2000 herum lag die Implementierung medizinischer Anwendungen, welche aufgrund von zuversichtlichen Daten aus der Grundlagenforschung heraus entstanden, bei gerade einmal maximal 25%. Ein großer Anteil scheiterte in den präklinischen und klinischen Studien und erhielt somit keine Zulassung für den medizinischen Markt. Die Zeitspanne von der Grundlagenforschung bis hin zur Zulassung betrug im Schnitt ca. 20 Jahre [50].

Gründe und Probleme, welche zu einer so geringen Anzahl an zugelassenen medizinischen Anwendungen und Medikamente führen, sind vielseitig und können von der Grundlagenforschung bis hin zu den letzten Phasen der klinischen Studien

entstehen. Der Fokus dieser Arbeit richtet sich nicht auf dieses gesamte Spektrum, sondern auf die präklinischen und klinischen Studien.

In den letzten Jahren wurden mit Blick auf eben diese Studien vermehrt unterschiedlichste Faktoren identifiziert, welche eine mögliche Erklärung für die vergleichsweise geringe Zulassungsrate neuer Medikamente auch im Bereich der Nephrologie liefern können. Dabei lassen sich diese Faktoren einteilen in solche, welche den Studiendesigns der präklinischen und klinischen Studien selbst zuzuschreiben sind [51], und Faktoren, welche mit der Auswahl und Haltung der Versuchstiere der präklinischen Studien zu tun haben. Die Versuchstiere stehen nämlich, bezogen auf Alter, Geschlecht, Komedikation und Komorbiditäten, oft in großem Kontrast zu den Teilnehmenden der klinischen Studien stehen [52]. Diese Faktoren sorgen dafür, dass aussichtsreiche Ergebnisse in präklinischen Studien mit Vorsicht zu genießen sind. Eine prädiktive Aussage bezüglich der darauffolgenden klinischen Studien sind im Vorhinein nur schwer zu treffen. Doch was genau sind die Probleme in diesen Bereichen?

Einschlusskriterien und Endpunkte

Schon bei den Einschlusskriterien und gemessenen primären und sekundären Endpunkten gibt es zwischen den präklinischen und klinischen Studien nicht nur im Bereich der Nephrologie oft erhebliche Unterschiede. Im besten Falle sollten auch in präklinischen Studien nur Versuchstiere miteingeschlossen werden, die bereits zu Therapiebeginn Zeichen einer Nierenschädigung aufzeigen, was häufig aber nicht der Realität entspricht. Und während präklinische Studien ihre Endpunkte meist über histopathologische Parameter definieren, stehen bei den klinischen Studien die Messung von Proteinurie und glomerulärer Filtrationsrate im Vordergrund [51].

Geschlechterverteilung

Beim Begriff Geschlecht ist zu aller erst einmal das biologische Geschlecht (zu Englisch *sex*) von dem sich gesellschaftlich oder psychosozial zugehörigen fühlenden Geschlecht (zu Englisch *gender*) abzugrenzen. Dieser Abschnitt bezieht sich auf das biologische Geschlecht, also auf die Geschlechterchromosomen XX und XY. Die mit dem biologischen Geschlecht einhergehenden unterschiedlichen Hormonhaushalte und physiologischen Vorgänge im Körper können eine nicht unerhebliche Rolle bei der Verträglichkeit von Medikamenten oder Therapien spielen [53, 54]. Gerade bei

präklinischen Studien zeigt sich eine überwältigend einseitige Inkludierung rein männlicher Versuchstiere. Nur wenige Studien schließen überhaupt weibliche Tiere mit ein [55], sodass die europäische Kommission, das kanadische Institut für Gesundheitsforschung und das US-amerikanische Gesundheitsinstitut im Jahr 2016 gemeinsame Schritte unternahmen, die vermehrte Aufnahme des weiblichen Geschlechts in klinischen und präklinischen Studien zu fördern, sowie dessen generelle Berichterstattung bezüglich der Informationslage der inkludierten Geschlechter zu verbessern [56]. Ziel ist es, das weibliche Geschlecht vor allem in präklinischen Studien als biologische Variable zu implementieren und auf diesem Wege, dem Prinzip der translationalen Medizin folgend, zukünftige Therapieerfolge auch bei Patientinnen zu verbessern.

Alter der Tiere und Studienteilnehmenden

Einen weiteren limitierenden Faktor stellt das Durchschnittsalter der Versuchstiere dar, welches meist bei ca. 8-12 Wochen liegt [57]. Im jungen Alter spielen sich eine Vielzahl von unterschiedlichsten Entwicklungsvorgängen ab, welches einzeln, aber vor allem in der Summe einen großen Einfluss auf die Studienergebnisse haben können [57]. Beispiele hierfür sind die in diesem Alter stattfindende Knochen-, Immunsystem- und Gehirnentwicklung [58-60]. Es werden also Versuchstiere in unterschiedlichsten Entwicklungsstufen für präklinische Studien verwendet und Ergebnisse können durch diesen Umstand beeinflusst werden. Eine Diskrepanz zwischen dem Alter der Versuchstiere und dem Alter der Studienteilnehmenden in klinischen Studien besonders im Bereich der diabetischen Nephropathie, welche ein eher älteres Bevölkerungsspektrum betrifft, ist offensichtlich.

Komorbiditäten und Komedikation

Gerade Patient*innen, welche an einer diabetischen Nephropathie erkranken, weisen oft eine große Anzahl an Nebendiagnosen und damit einhergehenden medikamentösen Behandlungen auf. Eine reine Behandlung mittels der zu testenden Substanz ist ohne eine Standardtherapie, bei welcher bereits eine Wirksamkeit gegen eine Erkrankung bewiesen wurde, ethisch nicht vertretbar. Dementsprechend wird in diesem Falle eine sogenannte *Add-on*-Therapie gewählt, welche die zu testende Substanz oder Intervention zusätzlich zu der Standardbehandlung überprüft.

Studien bezüglich der Glomerulonephritis bzw. Lupusnephritis aus dem letzten Jahrzehnt sind hier ein gutes Beispiel [61-63].

Hier entstehen zweierlei Probleme [52]:

- Die zusätzliche Standardtherapie kann einen signifikanten Einfluss auf die gemessenen Endpunkte und generellen Studienergebnisse der klinischen Studien haben.
- Gleichzeitig liefert die SOC-Therapie (*Standard-of-Care*) einen starken Kontrast zu den präklinischen Studien, da Versuchstiere keine Multimorbidität aufweisen und eine Standardtherapie als Basis dementsprechend oft nicht gegeben wird.

All diesen Faktoren soll möglichst entgegengewirkt werden. Tabelle 2 zeigt mögliche Änderungen der präklinischen und klinischen Studien auf, um die Studienlage hinsichtlich translationaler Medizin zu verbessern.

Gegenüberstellung klinischer und präklinischer Pärchenstudien

Um einen Vergleich klinischer und präklinischer Studien bezüglich der oben genannten Kriterien anstellen zu können, ist eine direkte, medikamentenbezogene Gegenüberstellung sinnvoll. Einen wichtigen Vergleichsfaktor stellt logischerweise die gemessene Effektstärke des Medikaments der jeweiligen Studie dar. Ein oder mehrere Endpunkte müssen zuvor definiert werden, um einen Effekt messbar und vergleichbar zu machen. Es wurde deshalb geschaut, ob ein Vergleich der Effektstärken der klinischen und präklinischen Studien potentiell durchführbar ist.

Außerdem erfolgte eine Gegenüberstellung der verschiedenen Kriterien mithilfe deskriptiver Statistik und Diagrammen. Die genaue Vorgehensweise bei der Suche, Identifizierung, Analyse und Gegenüberstellung der Studien ist im Methodik-Teil aufgeführt. Neben einem durchdachten und adäquaten Studiendesign nimmt ein weiterer Aspekt eine überaus wichtige Stellung im Bereich der translationalen Medizin ein: das Niveau der Berichterstattung und die damit einhergehende Reproduzierbarkeit von sowohl präklinischen als auch klinischen Studien.

Tabelle 2: Verbesserungsansätze für die Translation von präklinischen zu klinischen Studien

Variable	Anwendung in Tierstudien	Anwendung in klinischen Studien
Einschlusskriterien	nur durch adäquate Biomarker bestätigt, erkrankte Tiere mit einschließen	Inklusion nur von Patient*innen mit geeignetem Pathomechanismus, welcher durch die Intervention therapiert werden soll
Alter	möglichst abgeschlossene biologische Entwicklung	-
Geschlecht	Geschlechterwahl wie in korrespondierenden klinischen Studien	Studiendesign soll möglichst männliches und weibliches Geschlecht gleichermaßen berücksichtigen
Interventionszeitpunkt	keine Intervention vor dem nachgewiesenen Erkrankungsbeginn initiieren	Zeitpunkt der Intervention abgestimmt auf den Mechanismus der anzuwendenden Therapie
Endpunkte	neben der Histologie zusätzliche Einbeziehung von Endpunkten, welche auch in den klinischen Studien benutzt werden	zusätzliche Einbeziehung von histologischen Befunden
Zusätzliche Standardtherapien	Implementierung der selbigen zusätzlichen Standardtherapien, welche auch bei den klinischen Studien verwendet werden	zu testende Therapie nur mit einer Standardmedikation geben, wenn die gleiche Medikamentenkombination bereits in präklinischen Studien erfolgreich erprobt wurde

Multizentrische randomisierte kontrollierte Studien	Erstellung einer multizentrischen, randomisierten kontrollierten Studie	Erstellung einer multizentrischen, randomisierten kontrollierten Studie
Randomisierung	Durchführung einer suffizienten Randomisierung	Durchführung einer suffizienten Randomisierung

Tabelle modifiziert von [51].

1.8 Die Qualität der Berichterstattung

Bis heute sind randomisierte kontrollierte klinische Studien mit einem guten Studiendesign der Goldstandard für die Implementierung von neuen Therapien, doch Studien mit insuffizienter Berichterstattung bezüglich der Methodik können zu Fehlern in der Datenerhebung zugunsten falscher positiver Ergebnisse führen [39, 64, 65]. Eine Studie aus dem Jahr 2019 fand heraus, dass sich im Bereich der Nephrologie die Qualität der Berichterstattung klinischer und präklinischer Studien in den letzten Jahren zwar gebessert hat, es aber immer noch, gerade bezogen auf die Berichterstattung der Studiendesigns und Randomisierungen, noch Luft nach oben gibt [2].

1.8.1 Die CONSORT-Kriterien

Die mangelhafte Berichterstattung der Methodik klinischer Studien ist ein allseits bekanntes Problem und durch zahlreiche Studien belegt. Studien zeigen, dass zum Beispiel im Jahr 2000 ein primärer Endpunkt nur in 45% der Fälle angegeben wurde. Bis zum Jahr 2006 gab es lediglich einen Anstieg in diesem Bereich um 8 Prozent. Suffiziente Berechnungen von Stichprobengrößen, zu Englisch *sample size calculations*, erfolgten in den selben Jahren nur in 27% bzw. 45% der Fälle [66, 67]. Ein Aufruf nach standardisierten Leitlinien für eine suffiziente und einheitlichere Berichterstattung der Methodik klinischer Studien erfolgte allerdings schon Jahrzehnte früher [68]. Im Jahr 1996 wurden die von unterschiedlichen Fachzeitschriften bereits selbstständig publizierten Leitlinien zusammengeschlossen. Dies führte zu der Entwicklung und Entstehung der sogenannten *Consolidated Standards of Reporting Trials*, den CONSORT-Richtlinien [69].

Sie stellen in insgesamt 25 Unterpunkten Vorgaben für eine suffiziente Berichterstattung bezüglich Titel, Einleitung, Methodik, Ergebnisdarstellung und Diskussion. Die aktuellste Version ist aus dem Jahr 2010. Seit Ihrer Implementierung finden die CONSORT-Kriterien großen Anklang und werden von mehr als 400 Fachzeitschriften unterstützt [70]. Einen genauen Überblick über die Kriterien liefert die Tabelle 5 im Methodik-Teil. Auch für die präklinischen Studien wurde eine Anzahl an Kriterien erstellt und zusammengefasst, um die Qualität der jeweiligen Studien objektivieren zu können.

1.8.2 Die ARRIVE-Kriterien

Präklinische Studien zeigen bezüglich suffizienter Berichterstattung speziell bei der Methodik seit Jahren ebenfalls große Schwächen auf. Über die Studiendesigns lassen sich oft keine klaren Aussagen über Verblindung, Art der Randomisierung, sowie Geschlechterverteilung oder Alter der Versuchstiere treffen [27]. Auch Informationen bezüglich der angewandten statistischen Methoden, klare Zielsetzungen und Hypothesen der Studien, sowie eine genaue Beschreibung der durchgeführten Intervention werden nicht ausreichend gemacht [28]. Eine Analyse aus dem Jahr 2015 zeigte, dass ca. 50% der präklinischen Studien nicht reproduzierbar sind. Die sich daraus berechneten Investitionen in eben jene Studien belaufen sich allein in den USA auf 28 Milliarden US-Dollar [71]. Auch das ethische Dilemma bezüglich der unnötig für die präklinische Forschung getöteten Versuchstiere ist relevant.

Ähnlich wie schon bei den klinischen Studien wurden Rufe nach einheitlicheren und suffizienteren Berichterstattungsleitlinien auch in der präklinischen Forschung lauter. Die bereits bestehenden CONSORT-Kriterien dienten den im Jahr 2010 in die Welt gerufenen Leitlinien für die präklinischen Studien quasi als Blaupause. Diese als ARRIVE-Kriterien bezeichneten Leitlinien (*Animals in Research: Reporting in Vivo Experiments*) umfassen 20 Unterpunkte ebenfalls mit Vorgaben, um die Berichterstattung präklinischer Studien in jeglicher Hinsicht zu verbessern. Die Verbesserungsvorschläge beinhalten eine strukturierte und ausführlichere Beschreibung eines breiten Spektrums der Experimente, eingeschlossen der genauen Haltungsweisen, der Anzahl, dem Alter und dem Geschlecht der Versuchstiere, sowie genauere Informationen bezüglich des Studiendesigns [27]. Eine genaue Auflistung der ARRIVE-Kriterien findet sich in Tabelle 6.

1.9 Problematik und Hypothese

In den letzten Jahren zeigten verschiedenste Studien in der Medizin fächerübergreifend große Problematiken im Bereich der translationalen Medizin auf, was verglichen mit der riesigen Quantität an Grundlagenforschung und präklinischen Studien zu einer nur geringen Zulassungsrate an Interventionen und Medikamenten führte. Ich vermutete, dass es im Forschungsbereich der diabetischen Nephropathie bzw. der chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes, deutliche Unterschiede in den Studiendesigns der präklinischen und klinischen Studien gibt, welche einen anteiligen Grund für die weiterhin bestehenden Probleme der translationalen Medizin und der damit einhergehend niedrigen Zulassungsrate neuer Therapien für Patient*innen darstellen. Es sollte darüber hinaus eruiert werden, ob die Heterogenität zwischen den Studiendesigns so gravierend ist, dass ein reiner Effektstärkenvergleich nicht durchführbar oder zielführend ist.

Des Weiteren wurde der positive, doch auf wissenschaftlicher Basis noch nicht befriedigende Trend bezüglich der Berichterstattungsqualität klinischer und präklinischer Studien im Bereich der Nephrologie bereits 2019 aufgezeigt [2]. Ich überprüfte, ob es auch speziell im Bereich der chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes im letzten Jahrzehnt weiterhin Mängel in der Qualität der Berichterstattung gab.

2. Material und Methoden

2.1 Übersicht

Die Arbeit ist in drei Teile gegliedert. Der erste Teil befasst sich mit der Methodik der Studiensuche, um die klinischen und präklinischen Studien anhand der verwendeten Medikamente zu identifizieren. Die Auswahl der geeigneten Plattform sowie die Erstellung sinnvoller Suchtermini standen hier im Vordergrund.

Für den zweiten Teil habe ich zunächst die Zusammenfassungen bzw. *Abstracts* der gefundenen Studien auf verschiedene Faktoren hin untersucht und für die später folgende Volltextanalyse dementsprechend miteingeschlossen oder aussortiert. Die Volltexte der nach diesem *Abstract-screening* übrig gebliebenen Studien wurden schließlich ein weiteres Mal auf bestimmte Kriterien überprüft, um Unterschiede und Gemeinsamkeiten innerhalb der klinischen und präklinischen Studien festzustellen. Einige dieser Faktoren dienten auch einem Studientyp-übergreifenden Vergleich, also einem direkten Vergleich zwischen den besagten klinischen und präklinischen Studien. Der dritte Teil befasst sich mit einer Qualitätsanalyse. Hierzu habe ich die leicht modifizierten CONSORT- und ARRIVE-Kriterien als Bezugspunkt gewählt, welche sich als internationale Vorzeigerichtlinien zur Qualitätsanalyse etabliert haben. Es wurden die Methodik- und Ergebnisteile aller zur Volltextanalyse zugelassenen Studien diesbezüglich analysiert [1].

2.2 Auswahl der geeigneten Plattform

Da es sich bei der Arbeit nicht nur um einen Vergleich innerhalb der KS und PKS handelt, sondern bei einigen Faktoren auch übergreifend eine Analyse stattfinden sollte, suchte ich zunächst nach einem geeigneten Weg, beide Studienarten möglichst sinnvoll miteinander zu verbinden. Aufgrund des Zugangs zu einer riesigen Quantität an wissenschaftlichen Arbeiten und einer exzellenten Filterfunktion wählte ich die Plattform *PubMed*, eine textbasierte Datenbank mit Referenzen auf medizinische Artikel, bezogen auf den gesamten Bereich der Biomedizin der nationalen medizinischen Bibliothek der Vereinigten Staaten (*National Library of Medicine NLM*).

2.3 Schlagwortsuche über Medical Subject Heading

Durch weitere Recherche erwies sich die Verwendung der auf *PubMed* spezifischen Schlagwortsuche über so genannte *medical subject headings*, kurz *MeSH-Terms* als eindeutige Methode der Wahl. Hierbei handelt es sich um einzelne Begriffe, welche von Fachleuten vergeben werden, um die Hauptthematiken der jeweiligen Artikel zu kennzeichnen. Diese zugeordneten Schlagwörter sind bei dem Großteil der Artikel bei *PubMed* einsehbar und bilden daher eine sinnvolle Suchgrundlage. Nur sehr neue Studien, welche noch nicht von einem Experten mit passenden Schlagwörtern gekennzeichnet wurden, werden mit dieser Suchfunktion nicht gefunden. Da die Analyse allerdings im Jahr 2020 für Studien von 2008 bis einschließlich 2017 durchgeführt wurde, ist diese Anzahl vernachlässigbar. Die Schlagwörter sind hierarchisch angeordnet, mit obenstehenden weitgriffigen Begriffen, wie zum Beispiel *diabetic nephropathy* und detaillierteren oder spezifischeren Unterbegriffen, sogenannte *subheadings*, wie zum Beispiel *therapy* oder *history*. Dies ermöglichte mir, meine Suchanfrage noch weiter einzuschränken.

Diabetic Nephropathies
 KIDNEY injuries associated with diabetes mellitus and affecting KIDNEY GLOMERULUS; ARTERIOLES; KIDNEY TUBULES; and the interstitium. Clinical signs include persistent PROTEINURIA, from microalbuminuria progressing to ALBUMINURIA of greater than 300 mg/24 h, leading to reduced GLOMERULAR FILTRATION RATE and END-STAGE RENAL DISEASE.
 Year introduced: 1965(1964)

PubMed search builder options

Subheadings:

<input type="checkbox"/> analysis	<input type="checkbox"/> enzymology	<input type="checkbox"/> pathology
<input type="checkbox"/> anatomy and histology	<input type="checkbox"/> epidemiology	<input type="checkbox"/> physiology
<input type="checkbox"/> blood	<input type="checkbox"/> ethnology	<input type="checkbox"/> physiopathology
<input type="checkbox"/> cerebrospinal fluid	<input type="checkbox"/> etiology	<input type="checkbox"/> prevention and control
<input type="checkbox"/> chemically induced	<input type="checkbox"/> genetics	<input type="checkbox"/> psychology
<input type="checkbox"/> classification	<input type="checkbox"/> history	<input type="checkbox"/> radiotherapy
<input type="checkbox"/> complications	<input type="checkbox"/> immunology	<input type="checkbox"/> rehabilitation
<input type="checkbox"/> congenital	<input type="checkbox"/> metabolism	<input type="checkbox"/> statistics and numerical data
<input type="checkbox"/> diagnosis	<input type="checkbox"/> microbiology	<input type="checkbox"/> surgery
<input type="checkbox"/> diagnostic imaging	<input type="checkbox"/> mortality	<input checked="" type="checkbox"/> therapy
<input type="checkbox"/> diet therapy	<input type="checkbox"/> nursing	<input type="checkbox"/> urine
<input type="checkbox"/> drug therapy	<input type="checkbox"/> organization and administration	<input type="checkbox"/> veterinary
<input type="checkbox"/> economics	<input type="checkbox"/> parasitology	<input type="checkbox"/> virology
<input type="checkbox"/> embryology		

Restrict to MeSH Major Topic.
 Do not include MeSH terms found below this term in the MeSH hierarchy.

Abbildung 6: Der durch die Schlagwortsuche identifizierte Suchbegriff diabetische Nephropathie und deren Unterbegriffe auf *PubMed*.

Nach eigenen Angaben von *PubMed* beinhaltet die *MeSH*-Datenbank etwa 26.000 verschiedene Termini, welche jedes Jahr von Experten analysiert und gegebenenfalls überarbeitet werden. Die passendsten Schlagwörter werden den jeweiligen Artikeln zugeteilt, teilweise bis zu weit über 30. Zusammenfassend gesagt stellt diese Art der Suche sicher, dass alle Artikel auf *PubMed* durch die Schlagwörter inhaltlich einheitlich gekennzeichnet werden können, ganz gleich welche vom Autor gewählten Worte in der Überschrift oder Beschreibung des Artikels vorkommen.

MeSH terms

Aged

Angiotensin Receptor Antagonists/therapeutic use

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/therapeutic use

Antihypertensive Agents/therapeutic use*

Diabetes Mellitus, Type 2/complications*

Diabetic Nephropathies/complications

Diabetic Nephropathies/physiopathology

Diabetic Nephropathies/therapy*

Disease Progression

Female

Glomerular Filtration Rate/drug effects*

Abbildung 7: Auflistung von *MeSH*-Terms einer Studie in alphabetischer Reihenfolge (nur A-G). Jede Studie wird von Experten mit einer Vielzahl von Schlagwörtern versehen.

2.4 Die Erstellung einer geeigneten Suchanfrage

Dank der sogenannten *Builder*-Funktion lässt sich durch Hinzufügen und Aneinanderreihen der Worte *AND* oder *OR* zwischen den Schlagwörtern, eine gezielte Suche gestalten. Durch diese Verbindungswörter können verschiedene *MeSH*-Termini kombiniert werden, um eine noch speziellere Suchanfrage zu generieren.

Nehmen wir folgende Suchanfrage als Beispiel:

```
"Diabetic Nephropathies"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus"[Mesh]
```

Hier werden Studien herausgesucht, welche entweder durch die Schlagwörter diabetische Nephropathie **oder** Diabetes Mellitus gekennzeichnet wurden.

Zum Zeitpunkt der Suche führte diese Suchanfrage zu 421077 Treffern.

Ein weiteres Beispiel:

```
"Diabetic Nephropathies"[Mesh] AND "Diabetes Mellitus"[Mesh]
```

In diesem Falle werden nun Studien von *PubMed* angezeigt, welche mit den Schlagwörtern diabetische Nephropathie **und** Diabetes Mellitus gekennzeichnet wurden. Diese Suchanfrage stellt die spezifischere der beiden dar und führte zu einer geringeren Anzahl von Studien als in der vorherigen Anfrage, nämlich 25095.

Eine weitere Methode, um seine Suchanfrage noch weiter auszubauen, bietet das Klammersystem. Durch die Klammern (..) und [..] können einzelne Schlagwörter in der gesamten Suchanfrage noch gruppiert werden.

Ein weiteres Beispiel zur Veranschaulichung:

```
"Diabetic Nephropathies"[Mesh] OR ("Diabetes Mellitus"[Mesh] AND "Albuminuria"[Mesh])
```

Bei dieser Suche werden Studien angezeigt, welche entweder die Schlagwörter diabetische Nephropathie **oder** beide sich zwischen den Klammern (..) befindenden Schlagwörter Diabetes Mellitus **und** Albuminurie aufweisen. Hier wurden 28645 Studien gefunden.

Der finale Suchterminus

Aus dieser Idee heraus entstand eine speziell angefertigte Suchabfolge, um die auf die Medikamente bezogenen klinischen und präklinischen Pärchen im Bereich der diabetischen Nephropathie identifizieren zu können. Folgende Suchanfrage habe ich mithilfe der *Builder*-Funktion zusammengestellt [1]:

```
"Diabetic Nephropathies/therapy"[Mesh] OR ("Diabetes Mellitus/complications"[Mesh] AND "Albuminuria/therapy"[Mesh]) AND (Randomized Controlled Trial [ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT]: "2018/01/01"[PDAT])
```

Da *diabetic nephropathy* bis zum Zeitpunkt der Analyse noch der vorherrschende Begriff war, wurde dieser Hauptsuchterminus gewählt und nicht zusätzlich noch Begriffe wie *diabetic kidney disease* oder *chronic kidney disease with diabetes*

berücksichtigt. Ich suchte zuerst die klinischen Studien, welche durch die Schlagwörter „diabetische Nephropathie/Therapie oder durch die Schlagwortkombination Diabetes Mellitus/Therapie und Albuminurie/Therapie markiert wurden. Die Unterbegriffe, Therapie bzw. Komplikationen wurden bei den Hauptschlagwörtern „diabetische Nephropathie“ bzw. „Diabetes Mellitus“ als weiterer einschränkender Faktor gewählt, um die Suche noch spezifischer zu gestalten. Der *MeSH*-Term *diabetic nephropathies* bezieht außerdem einige weitere folgende Unterschlagwörter automatisch mit ein:

- Nephropathies, Diabetic
- Nephropathy, Diabetic
- Diabetic Nephropathy
- Diabetic Kidney Disease
- Diabetic Kidney Diseases
- Kidney Disease, Diabetic
- Kidney Diseases, Diabetic
- Diabetic Glomerulosclerosis
- Kimmelstiel-Wilson Syndrome
- Kimmelstiel Wilson Syndrome
- Syndrome, Kimmelstiel-Wilson
- Kimmelstiel-Wilson Disease
- Kimmelstiel Wilson Disease
- Nodular Glomerulosclerosis
- Glomerulosclerosis, Nodular
- Glomerulosclerosis, Diabetic
- Intracapillary Glomerulosclerosis

Zusätzlich ist aus dem Suchterminus ersichtlich, dass alle Studien randomisierte kontrollierte Studien aus den Jahren 2008 bis einschließlich 2017 sein mussten. Diese Suchanfrage führte zum Zeitpunkt der Suche zu 372 Treffern bzw. klinischen Studien. Da jedes Jahr Artikel mit neuen Schlagwörter versehen werden, führt eine später durchgeführte Suche bei *PubMed* zwangsläufig zu weiteren Treffern.

Für die Analyse wurden allerdings nur die Studien, welche bis Juni 2019 anhand der Suchtermini identifiziert wurden, verwendet.

2.5 Extraktion der Studien

PubMed bietet die Option, die gefundenen Studien im sogenannten *Comma-Separated-Values-Format (CSV)* herunterzuladen. Dieses Format ermöglicht die direkte Überführung der gefundenen Daten in eine bereits übersichtlich gestaltete Excel-Datei. Für jede identifizierte Studie werden auf diesem Wege bereits der Titel, die *PubMed-ID* und die Autoren aufgelistet.



Abbildung 8: Die gefundenen Studien wurden im CSV-Format heruntergeladen.

2.6 Ausschlusskriterien für die Abstract-Analyse der klinischen Studien

Die einzelnen *Abstracts* oder Auszüge der klinischen Studien habe ich auf sieben verschiedene Hauptfaktoren hin untersucht. In einem weiteren achten Schritt überprüfte ich, ob sich für die jeweiligen klinischen Studien ein präklinisches Pärchen finden ließ und dementsprechend in- oder exkludiert werden konnte. Nach der speziellen automatisierten Schlagwortsuche stellte diese manuelle Methodik als zweite Instanz sicher, dass nur brauchbare Studien für die spätere Analyse miteinbezogen wurden. Die zu überprüfenden Faktoren beinhalteten [1]:

1. Studie wurde nicht auf Deutsch oder Englisch verfasst

Den ersten limitierenden Faktor stellte die Verwendung der englischen oder deutschen Sprache dar. Wurde die Studie auf einer anderen Sprache verfasst, habe ich dies mit der Ziffer 1 vermerkt und die Studie wurde für die spätere Analyse ausgeschlossen. Dies stellte sicher, dass es bei der späteren Ausarbeitung der benötigten Daten der Volltexte zu keinen Verständnisproblemen kam.

2. Die Studie richtete ihr Augenmerk nicht auf die diabetische Nephropathie

Da viele Studien mit bis zu 30-40 Schlagwörtern gekennzeichnet werden, wurden auch Studien bei der Eingabe des spezifischen Suchterminus angezeigt, welche ihr Hauptaugenmerk nicht auf die diabetische Nephropathie oder gar die Niere gerichtet hatten, sondern bei welchen diese Thematiken eine eher untergeordnete Rolle spielten. Das Hauptthema könnte z.B. die diabetische Neuropathie sein und die diabetische Nephropathie nur ein erwähntes Nebenthema. Trotz dieser untergeordneten Rolle der diabetischen Nephropathie werden diese Studien allerdings teilweise trotzdem mit den *MeSH*-Termini diabetische Nephropathie oder Diabetes Mellitus markiert, und somit bei der Suche mit dem speziellen Suchterminus angezeigt. Da diese Schlagwörter aber nicht das Hauptthema der Studien darstellten, wurden diese aussortiert. Dies war direkt aus den Einleitungen ersichtlich.

3. Es fand keine pharmazeutische Intervention statt

Da ich speziell nach klinischen und präklinischen Pärchen suchte, bei welchen die gleiche Medikation oder Medikamentenkombination zum Einsatz kam, wurden Studien ohne pharmazeutische Intervention von mir aussortiert. Dazu gehören z.B.:

- *Pathway*-Studien, welche sich hauptsächlich mit der genauen physiologischen und biochemischen Wirkung eines Medikaments befassen
- *Self-Care-Management*-Programme, welche ebenfalls keinen Schwerpunkt auf einer pharmazeutischen Intervention legen, sondern sich mit der Selbstversorgung der Patient*innen beschäftigen

- multifaktorielle Therapieansätze, welche neben einer medikamentösen Therapie auch Veränderungen der Bewegungs- und Essgewohnheiten mit einbeziehen
- Studien, welche die reine Kosteneffizienz analysieren

4. Die Studie war beim Zeitpunkt der Textanalyse noch nicht beendet

Es wurden Studien identifiziert, welche zum Zeitpunkt der Text-Analyse noch nicht beendet waren, und aus diesem Grunde aussortiert wurden

5. Ein Zugang zum kompletten wissenschaftlichen Paper war nicht möglich

Trotz intensiver Nachforschung gelang es mir nicht, von allen gefundenen Studien den Volltext zu erlangen. Da dieser allerdings essentiell für die weitere Analyse war, wurden diese Studien von mir exkludiert.

6. Post-Hoc Studien

Einige Studien erwiesen sich im Nachhinein als *Post-Hoc* Studien. Dies sind Studien, bei welchen nach Ende des Experiments die Daten betrachtet und auf bestimmte Kriterien hin analysiert werden. Diese Kriterien werden allerdings nicht vor, sondern erst nach dem Experiment definiert, um potentielle signifikante Unterschiede zwischen Gruppen aufzuzeigen (*post-hoc* = nach dem). *Post-hoc* Studien wurden nicht für die spätere Volltextanalyse von mir zugelassen.

7. Andere Gründe

Neben den schon genannten Gründen gab es noch ein paar weitere Faktoren, weshalb eine Studie nicht in die Volltext-Analyse von mir aufgenommen wurde. Da allerdings nur eine vergleichsweise kleine Anzahl der klinischen Studien von diesen Ausschließungskriterien betroffen waren, habe ich diese Kriterien als weitere Gründe unter Punkt sieben zusammengefasst.

Dazu gehörten:

- die Studie verglich eine konventionelle mit einer intensivierten Therapie
- die Studie basierte auf einem Vergleich ethnischer Gruppen

- die Studie befasste sich mit individualisierten Therapien
- die Vorschädigung der Niere war bereits weit fortgeschritten, sodass die mit einbezogenen Patient*innen eine Hämodialyse oder bereits ein Transplantat erhielten, weshalb ich diese Studien exkludierte
- die Schädigung der Niere wurde durch ein Kontrastmittel induziert

8. Es wurde kein präklinisches Pärchen gefunden

Für einige Studien, welche nicht aufgrund der sieben Kriterien aussortiert wurden, wurde in der darauffolgenden Suche nach präklinischen Studien kein passendes Pärchen gefunden. Dementsprechend wurden auch die jeweiligen klinischen Studien nicht für die Volltextanalyse zugelassen und im Nachhinein exkludiert. Der genaue Prozess der Pärchensuche ist in einem späteren Kapitel der Arbeit ausführlicher erläutert.

Bei der *Abstract*-Analyse wählte ich eine hierarchische Herangehensweise. Falls eine Studie schon aufgrund von Punkt 1 (Studie nicht auch Englisch oder Deutsch) von mir aussortiert wurde, entfiel eine Analyse der weiteren sechs Faktoren. Falls eine Studie erst aufgrund von Punkt 4 aussortiert wurde (die Studie war zum Zeitpunkt der Analyse des *Abstracts* noch nicht beendet), wurden die Studie nicht weiter auf die Punkte 5-8 weiter überprüft usw. Es wurden also nicht für jede Studie alle acht Kriterien überprüft. Alle Studien, welche nicht aufgrund der genannten Kriterien entfernt werden mussten, wurden für die weitere Volltextanalyse von mir inkludiert.

2.7 Die medikamentenbezogene Suche der präklinischen Studien

Das klinische und präklinische Studien nicht nur aufgrund des Studiendesigns nicht einfach zu vergleichen sind, wurde in der Einleitung bereits ausführlich beschrieben. Das Ziel war es infolgedessen nicht, Studienpärchen mit einem absolut identischen Studiendesign bezogen auf z.B. Einschlusskriterien oder gesetzte Endpunkte zu identifizieren. Genauso wenig war es das Ziel, jede einzelne stattgefundene Studie im Bereich der diabetischen Nephropathie von 2008-2017 zu identifizieren und zu analysieren. Das Ziel war es eine Methodik zu entwerfen, welche es durch eine

schlüssige Gegenüberstellung ermöglichte die klinischen und präklinischen Studien vergleichbar zu machen.

Zusammenfassend wurde also eine Analyse von Studien vollzogen, die einen guten Überblick über die Studienlage der translationalen Medizin im Bereich der diabetischen Nephropathie verschafft. Die mit Abstand sinnvollste Methodik erschien mir daher, die Studien anhand der verwendeten Medikamente oder Substanzen zusammenzufügen. Die verwendeten Substanzen waren somit der kleinste gemeinsame Nenner der klinischen und präklinischen Pärchenstudien. Da die verwendeten Medikamente der limitierende Faktor für die übergreifende Pärchenbildung darstellten, habe ich von den klinischen Studien, welche nicht aufgrund der Ausschlusskriterien 1-7 aussortiert wurden, die verwendeten Medikamentenkombinationen herausgearbeitet. Anschließend erstellte ich für jedes Medikament oder jede Medikamentenkombination einen speziellen Suchterminus, um potentielle präklinische Pärchen zu identifizieren. Auch hier spielte die Schlagwortsuche wieder eine große Rolle. Tabelle 3 zeigt einen Überblick über alle der nach der Analyse der Einleitungen noch übrig gebliebenen Medikamente und Medikamentenkombinationen in alphabetischer Reihenfolge und englischer Sprache. Zur besseren Übersicht sind die aus den klinischen Studien herausgearbeiteten 51 Substanzen oder Substanzkombinationen, zu welchen jeweils per Suchterminus ein passendes präklinisches Pärchen gefunden wurde, schwarz markiert. Weitere 72 Medikamentenkombinationen ohne präklinische Pärchenstudien sind rot markiert [1].

Tabelle 3: Medikamentenkombinationen in alphabetischer Reihenfolge

Acarbose/Metformin	Doxycycline	Pirfenidone
Aliskiren	EDTA-Chelation	Probiotic Supplement
Aliskiren/Amlodipine	Empagliflozin	Probucol
Aliskiren/Losartan	Exenatide/Glimepiride	Pyridoxin/Lipoic acid
Aliskiren/Irbesartan	Finerenone	Pyridorin
Aliskiren/Ramipril	Fosinopril/Dioscorea bulbifera	Q10
Allopurinol	Gemigliptin	Guinapil/ α -lipoic acid
Amlodipine/Tranbenazepril	Glucosides of paeony/Losartan	Ramipril/Imidapril
Amlodipine/Benidipine	GLY-230	Rosiglitazone
Amlodipine/Benazepril	Green tea	Rosiglitazone/Metformin
Amlodipine/Clinidipine	Irbesartan	Rosiglitazone/Pioglitazone

Amlodipine/Efondipine	Irbesartan/Granule	Rosiglitazone/Glimepiride
Amlodipine/enalapril	Irbesartan/Lisinopril	Rosuvastatine
Amlodipine/Losartan	Kremezin	Rosuvastatine/Atorvastatin
Amlodipine/Manidipine	Linagliptin	Salacia Chinesis
Amlodipine/Olmesartan	Lingaliptin/glimepiride	Sarprogelate 80
Amlodipine/Valsartan	Liraglutide	Saxagliptin
Amlodipine/Verapamil	Lisinopril/Losartan	Selenium
Anti-tgf-beta1-ab	Lixisenatide/Insulin-glulisine	Ehenyan Kangfu Tablet
Atorvastatin	Losartan	Silymarin
Atrasentan	Losartan/Enalapril	Sitagliptin
Avosentan	Losatan /Guinapril	Sitagliptine /Albiglutide
Azelnidipine	Losartan/Spirolactone	Sitagliptine /Glipizide
Azelnidipine/Nifedipine	Losartan/Vitamin B12	Sitagliptin /Teneligliptine
Azelnidipine/Olmesartan	Lovaza	Spirolactone
Azelnidipine/Temocapril	Manidipine/Delapril	Spirolactone/ Enalapril
Bardoxolone Methyl 25	Mesenchymal precursor cells	Sulodexide
Benazepril/Zishentongluo	Minocycline	Tangshen Formula
Benfotiamine	Mulberry Extract	Telmisartan
Beraprost Sodium	NOX-E36	Telmisartan /Amlodipine
Canagliflozin	N-acetyl cysteine/Losartan	Telmisartan /Losartan
Canagliflozin/Glimepiride	Olive oil	Telmisartan /Probocol
Canephron	Olmesartan	Telmisartan /Valsartan
Canrenone/Valsartan	Omega-3-acid	Teneligliptin
Candesartan	Pentoxifylline	Thiamine
Carnosine	Perindopril/Indapamide	Tripterygium wilfordii Hook F
Carvedilol/Metoprolol	Phosphodiesterase 5 Inh.	Valsartan
CCR2-Inhibitor CCX140-B	Pioglitazone/Aleglitazar	Verapamil /Trandolapril
Clopidogrel	Pioglitazone/Metformin	Vidagliptin
Dagliutril	Pioglitazone/Sulfonylurea	Vitamin B
Dapagliflozin	Pitavastatin/Pravastatin	Vitamin D

Tabelle übernommen von [1].

Zuallererst arbeitete ich bei den klinischen Studien für jedes gefundene Medikament den jeweilige *MeSH*-Term heraus. Für diesen Zweck kann man die gewünschte Substanz bei *PubMed* in der Suchleiste eingeben, und bei der Suchoption das Wort *MeSH* auswählen. Bei den meisten Medikamenten gibt es ein direktes Schlagwort,

was verwendet werden kann. Im folgenden Bild ist ein Beispiel mit dem Medikament Atrasentan aufgezeigt, welches seit 2019 einen eigenen *MeSH*-Term besitzt.

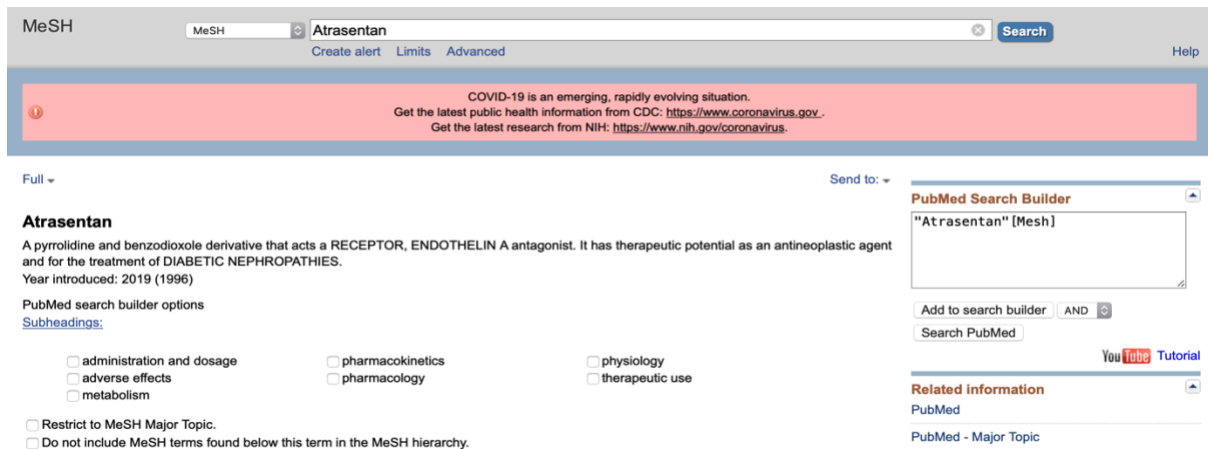


Abbildung 9: Die Substanz Atrasentan besitzt einen eigenen MeSH-Term.

Für ein paar Medikamente gibt es allerdings keinen direkten *MeSH*-Term, sondern nur ein Unterschlagwort, zu Englisch *supplementary concept term (SCT)*, welche mit bestimmten Schlagwörtern verknüpft sind. Die Substanz Aliskiren zum Beispiel besitzt keinen eigenen *MeSH*-Term, sondern ist als Unterbegriff oder *subheading* an die Schlagwörter *Amides* und *Fumarates* gebunden. Bei der *Supplementary-Concept* Suche der Substanz Aliskiren werden also Studien angezeigt, welche durch die *MeSH*-Termini *Amides* und *Fumarates* markiert wurden und führen auf diese Art zu brauchbaren Studien.

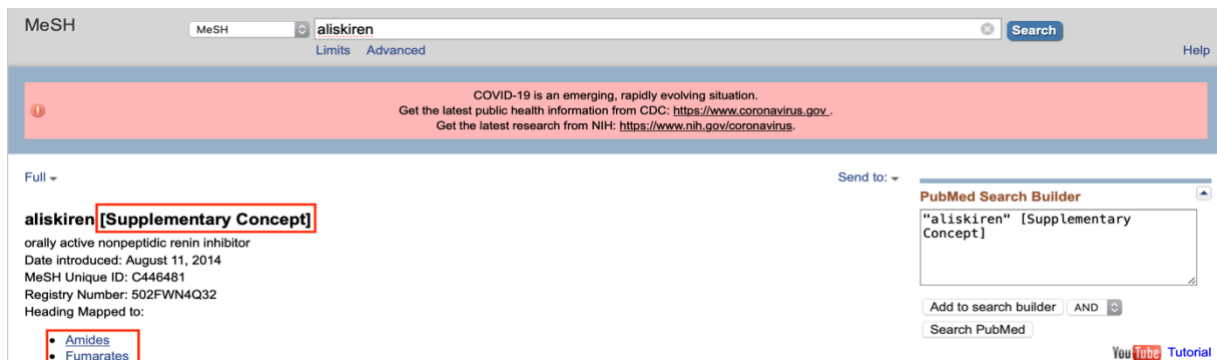


Abbildung 10: Die Substanz *Aliskiren* besitzt lediglich einen *Supplementary-Concept* Begriff, und ist mit den Schlagwörtern *Amides* und *Fumarates* verknüpft.

Die *MeSH*-Termini werden nur einmal im Jahr von Experten neu vergeben, *SCTs* allerdings wöchentlich. So ist sichergestellt, dass auch Suchbegriffe ohne eigenen *MeSH*-Terminus über diese Verknüpfung zu sinnvollen und brauchbaren Treffern/Studien führen. Mit dieser Suchfunktion konnte ich die Tabelle 4 erstellen, welche alle Substanzen und deren *MeSH*- oder *SCTs* aufzeigt. Sie stellt die einzelnen gefundenen Substanzen und deren englische Haupt- und Unterschlagwörter in alphabetischer Reihenfolge dar. Außerdem sind für die jeweiligen *SCTs* die dazugehörigen verknüpften Hauptschlagwörter mit aufgelistet [1].

Tabelle 4: Substanzen und deren Suchtermini in PubMed

Substanz	MeSH-Term	Supplementary Concept-Term
Acarbose	Acarbose	x
Albiglutid	x	rGLP-1 protein (Glucagon-Like-Peptide 1)
Aleglitazar	x	Aleglitazar (Oxazoles)
Aliskiren	x	Aliskiren (Amides, Fumarates)
Allopurinol	Allopurinol	x
Amlodipin	Amlodipin	x
Anti-tgf-beta1-ab	Transforming Growth Factor beta1	x
Atorvastatin	Atorvastatin	x
Atrasentan	Atrasentan	x
Avosentan	x	Avosentan (Pyridines, Pyrimidines)
Azelnidipin	x	Azelnidipine (Dihydropyridines)
Bardoxolonmethyl 25	Bacterial Capsules	
Benazepril	x	Benazepril (Benzazepines)
Benfotiamin	x	Benphothiamine (Thiamine)
Benidipin	x	Benidipine (Dihydropyridines)
Beraprost Sodium	x	Beraprost Sodium (Epoprostenol)
Canagliflozin	Canagliflozin	x
Candesartan	x	Candesartan (Benzimidazoles)
Canephron	x	Canephron (Plant Extracts)
Carnosin	Carnosine	x
Carvedilol	Carvedilol	x

Material und Methoden

CCR2-Inhibitor	Receptors,	
CCX140-B	CCR2/antagonists and inhibitors	x
Clevidipin	x	Cilnidipine (Dihydropyridines)
Clopidogrel	Clopidogrel	x
Dagliutril	x	SLV 306 (Benzazepines) 2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol
Dapagliflozin	x	(Benzhydryl Compounds)
Delapril	x	Delapril (Indans)
Discorea Bulbifera	Discorea	x
Doxycyclin	Doxycycline	x
EDTA-Chelaton	Edetic Acid	x
Efonidipin	x	Efonidipine (Dihydropyridines)
Empagliflozin		Empagliflozin (Benzhydryl Compounds)
Enalapril	Enalapril	x
Exenatide	Exenatide	x
Finerenone	x	BAY-94-8862 (Naphthyridines)
Fosinopril	Fosinopril	x
Gemigliptin	x	LC15-0444 (Piperidones)
Glimepirid	x	Glimepirid (Sulfonylurea Compounds)
Glipizid	Glipizide	x
Glucosidase der Pfingstrose	Glucosides/Paeonia	x
GLY-230	x	2-(3-chlorophenylamino)phenylacetic acid (Diclofenac)
Garnule	Cytoplasmic Granules	x
Grüner Tee	Tea	x
Imidapril	x	Imidapril (Imidazolidines)
Insulin Glulisine	x	Insulin Glulisine (Insulin)
Irbesartan	Irbesartan	x
Kremezin	x	AST 120 (Carbon, Oxides)
Linagliptin	Linagliptin	x
Liraglutid	Liraglutide	x
Lisinopril	Lisinopril	x

Material und Methoden

Losartan	Losartan	x
Lovaza	x	Omacor (Docosahexaenoic)
Manidipin	x	Manidipine (Dihydropyridines)
Maulbeer-Extrakt	Morus	x
Mesenchymale Stammzellen	Mesenchymal Stem Cells	x
Metoprolol	Metoprolol	x
Minocyclin	Minocycline	x
N-Acetylcystein	Acetylcysteine	x
Nifedipin	Nifedipine	x
NOX-E36	x	NOX-E36 Aptamer (Aptamers)
Olivenöl	Olive Oil	x
Olmesartan	x	Olmesartan (Imidazoles, Tetrazoles)
Omega 3 Fettsäure	Fatty Acids, Omega 3	x
Pentoxifyllin	Pentoxifylline	x
Perindopril/Indapamid	Perindopril/Indapamide	x
Pioglitazon	Pioglitazone	x
Pirfenidon	x	Pirfenidone (Pyridones)
Pitavastatin	x	Pitavastatin (Quinolines)
	Cyclic Nucleotide	
Phosphodiesterase 5 Inh.	Phosphodiesterases, Type 5	x
Pravastatin	Pravastatin	x
Probiotikum	Probiotics	x
Probucol	Probucol	x
Pyridorin		pyridoxamine Dihydrochloride (Pyridoxamine)
Pyridoxin + Liponsäure	Pyridoxin/Thioctic Acid	x
Quinapril	Quinapril	x
Q10	x	Coenzyme Q10 (Ubiquinone)
Ramipril	Ramipril	x
Rosiglitazon	Rosiglitazone	x
Rosuvastatin	Rosuvastatin Calcium	x
Salacia Chinesis	Salacia	x
Sarpogrelate 80	x	Sarpogrelate (Succinates)
Saxagliptin	x	Saxagliptin (Adamantane)

Material und Methoden

Selenium	Selenium	x
Shenyan Kangfu Tablette	x	Shenyan Kangfu (Chinese Herbal)
Silymarin	Silymarin	x
Sitagliptin	Sitagliptin Phosphate	x
Spirolacton	Spirolactone	x
Sulfonylharnstoff	Sulfonylurea Compounds	x
Sulodexid	x	glucuronyl glucosamine glycan sulfate (Glycosaminoglycans)
Tangshen Formel	x	Tangshen (Chinese Herbal)
Telmisartan	Telmisartan	
Temocapril	x	Temocapril Hydrochlorid (Thiazepines) 3-(4-(4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5- yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2 ylcarbonyl)thiazolidine)
Teneligliptin	x	(Pyrazoles)
Thiamin	Thiamine	x
Tranbenazepril	x	Benazepril (Benzazepines)
Trandplapril	x	Trandolapril (Indoles)
Wilfords Dreiflügelfrucht	Tripterygium	x
Valsartan	Valsartan	x
Verapamil	Verapamil	x
Vildagliptin	Vildagliptin	x
Vitamin B12	Vitamin B12	x
Vitamin B Komplex	Vitamin B Complex	x
Vitamin D	Ergocalciferols	x
Zishentongluo	Chinese Herbal	x

Tabelle übernommen von [1].

Wie auch bei der Suche nach den klinischen Studien habe ich in diesem Fall die Suchanfrage noch angepasst, um präklinische Studien im Bereich der diabetischen Nephropathie von den Jahren 2008 bis 2017 ausfindig zu machen.

Hieraus ergab sich folgende Suchabfrage [1]:

```
"Substanz X"[Mesh]/[Supplementary concept] AND "Diabetic Nephropathies"[Mesh] AND (("2008/01/01"[PDAT] : "2018/01/01"[PDAT]) AND Animals[Mesh:noexp])
```

Für Substanz X konnte der jeweilige *MeSH*- oder *Supplementary-Concept-Terminus* eingefügt werden. Hierbei war folgender wichtiger Aspekt zu beachten: Alle einzeln

```
"Amlodipine"[Mesh] AND "Losartan"[Mesh] AND "Diabetic Nephropathies"[Mesh] AND (("2008/01/01"[PDAT]: "2018/01/01"[PDAT]) AND "animals"[MeSH Terms:noexp]).
```

verwendeten Substanzen sind in Tabelle 2 aufgeführt, viele dieser Substanzen wurden aber, wie man in Tabelle 1 sehen kann, gemeinsam in derselben Studie verwendet. In diesem Falle wurden für die Suche der präklinischen Pärchen auch *beide* Substanzen in *einer* Suchanfrage eingebaut. Ein Beispiel:

Es wurde also nicht für jede Substanz einzeln nach präklinischen Studien gesucht, sondern ich habe mich an der Liste mit den verwendeten Medikamentenkombinationen der klinischen Studien orientiert. Die durchgeführte individualisierte Schlagwortsuche zur Identifizierung der passenden präklinischen Pärchen führte nicht bei allen Suchanfragen zu Treffern (lediglich bei 61 von 123 individuellen Suchanfragen). Da die Studien meist mit einer Vielzahl von Schlagwörtern markiert sind, führten außerdem zwangsläufig einige Suchanfragen mit verschiedenen Schlagwörtern trotzdem zu denselben Studien. Diese doppelten Studien wurden im Nachhinein identifiziert und entfernt, was bei den Ausschlusskriterien der präklinischen Studien als Punkt 7 von mir vermerkt wurde. Die zusammenfassenden Auszüge oder Abstracts der übrig gebliebenen präklinischen Studien wurden im nächsten Schritt ebenfalls auf bestimmte Faktoren hin untersucht und zur weiteren Volltextanalyse von mir ex- oder inkludiert [1]. Wie schon erwähnt sind in Tabelle 3 die Medikamentenkombinationen, für welche sich mit dem Suchterminus ein präklinisches Pärchen finden ließ, schwarz

markiert. Substanzkombinationen, für welche sich kein Pärchen finden ließ, sind rot markiert und wurden bei den Ausschlusskriterien der klinischen Studien als Punkt 8 vermerkt. Es ist ersichtlich, dass es gerade bei Kombinationen von Substanzen selten zu Treffern von präklinischen Studien gekommen ist. Durch diese spezielle medikamentenbezogene Suche konnte also die Quantität der zu analysierenden Studien noch einmal auf eine übersichtlichere, dennoch aussagekräftige Anzahl suffizient reduziert werden.

2.8 Ausschlusskriterien für die Abstract-Analyse der präklinischen Studien

Wie auch schon bei den klinischen Studien, arbeitete ich für die präklinischen Studien bestimmte Ausschlusskriterien heraus. Die präklinischen Studien untersuchte ich auf diese Kriterien hin und schloss die Studien dementsprechend ein oder aus.

1. Die Studie wurde nicht in deutscher oder englischer Sprache verfasst

Wie auch schon bei den klinischen Studien wurden nur englischsprachige Studien berücksichtigt und falls nötig, mit der Ziffer 1 markiert und entfernt.

2. Es hat keine pharmazeutische Intervention stattgefunden

Auch hier wurden Studien aussortiert, wo eine direkte medikamentöse Intervention nicht im Vordergrund stand. Zu diesen Studien gehören zum Beispiel Metaanalysen, *Reviews* oder *Pathway*-Studien.

3. Die Studie verwendete nicht die per Schlagwörter gesuchten Substanzen

Da immer mehrere Schlagwörter einer Studie zugeteilt werden, werden Studien teilweise auch mit *MeSH*-Termini von Substanzen markiert, welche nicht die stattgefundenene medikamentöse Therapie darstellen. Wenn zum Beispiel nach dem Medikament Losartan gesucht wird, können auch Studien angezeigt werden, welche Losartan in der Studie z.B. lediglich als Vergleichs- oder Bezugspunkt verwendeten, wobei die wirkliche Intervention mit einer anderen Substanz durchgeführt wurde. In diesem Falle wurde die Studie aussortiert.

4. Die Studie richtet ihr Hauptaugenmerk nicht auf die diabetische Nephropathie

Genau wie bei den klinischen Studien werden die präklinischen Studien mit einer Vielzahl von Schlagwörtern versehen und der MeSH-Terminus diabetische Nephropathie wird teilweise auch bei einer eher untergeordneten Rolle zugeordnet. Dies war in der Einleitung meist schon ersichtlich und die Studie wurde aussortiert.

5. Ein Zugang zum kompletten Paper war nicht möglich

Auch im Falle der präklinischen Studien war ein Zugang zum Volltext der Studie leider nicht immer möglich. Dementsprechend spielten diese Studien bei der nachfolgenden Volltextanalyse keine Rolle.

6. Die Studie war beim Zeitpunkt der Textanalyse noch nicht beendet

Es wurden Studien identifiziert, welche zum Zeitpunkt der Text-Analyse noch nicht beendet waren und infolgedessen ausgeschlossen.

7. Doppelte Studien

Studien die doppelt vorkamen wurden im Nachhinein entfernt.

2.9 Das medikamentenbezogene Pärchenmatching

Die übrig gebliebenen präklinischen Studien stellte ich den klinischen gegenüber. Für die spätere Volltextanalyse verwendete ich nur Studien, für welche sich durch die verwendete Suchabfolge mindestens ein Pärchen identifizieren ließ. Die Abbildung 6 gibt einen beispielhaften Überblick. Für die klinische Studie, welche wie in der Abbildung die Beispielsubstanz X verwendete, konnte folglich aus einem von zwei Gründen kein präklinisches Pärchen gefunden werden:

- 1) Die medikamentenspezifische Schlagwortsuche führte zu keinem Treffer und somit zu keinen präklinischen Pärchen. Dies war bei 63 Kombinationen der Fall.
- 2) Die medikamentenspezifische Schlagwortsuche führte zu einem Treffer, allerdings wurden 34 der gefundenen präklinischen Studien aufgrund der Ausschlusskriterien 1-7 aussortiert, was im Nachhinein auch zum Ausschluss der klinischen Pärchenstudien führte.

Die mit einbezogenen Studien und deren verwendete Medikation wurden, wie in der Beispielabbildung 11, gegenübergestellt. Dabei erfolgte die Auflistung im Ergebnisteil allerdings nicht alphabetisch, sondern es erfolgte eine Einteilung nach den Substanzgruppen. Dieser Schritt ermöglichte es mir, die zu analysierenden Volltexte noch einmal zu reduzieren.

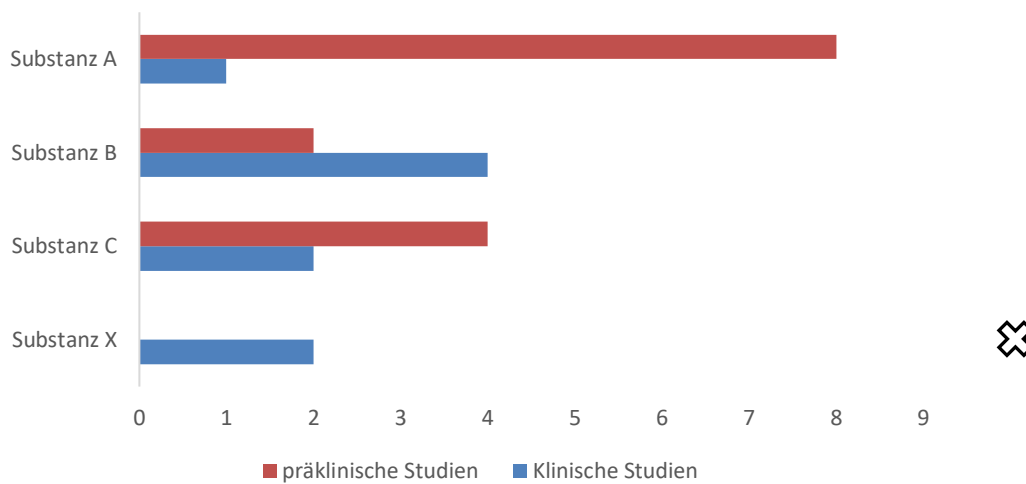


Abbildung 11: Beispielsubstanzen mit der Anzahl gefundener klinischer und präklinischer Studien. Substanz X würde aufgrund eines fehlenden Pärchenmatchings aussortiert werden (schwarzes Kreuz). In diesem Beispiel wurden für die Substanzen A, B und C Pärchenstudien identifiziert und diese würden somit in die Studie inkludiert.

Überblick der Methodik zur Identifizierung von klinischen und präklinischen Pärchenstudien zur weiteren Analyse

Erstellung eines Suchterminus zur Identifizierung klinischer Studien im Bereich der diabetischen Nephropathie der Jahre 2008-2017 in *PubMed*



Ausschluss der nicht verwendbaren klinischen Studien anhand der ausgewählten Kriterien

Erstellung individueller Suchanfragen zur Identifizierung präklinischer Pärchen anhand der in den klinischen Studien herausgearbeiteten Substanzen



Ausschluss der nicht verwendbaren präklinischen Studien anhand der ausgewählten Kriterien

Gegenüberstellung der klinischen und präklinischen Studien zur Identifizierung der potentiellen medikamentenbezogenen Pärchen



Ausschluss der klinischen Studien, zu welchen im Nachhinein kein präklinisches Pärchen gefunden werden konnte

Volltext- und Qualitätsanalyse der klinischen und präklinischen Pärchenstudien

2.10 Die Volltextanalyse

Die Kriterien der Volltextanalyse stellten einen essentiellen Teil der Arbeit dar, da sie die Grundlage dafür bilden, sowohl die klinischen und präklinischen Studien untereinander, als auch für einigen Faktoren studienübergreifend vergleichen zu können. Dafür teilte ich die klinischen Studien in Phase 2 und Phase 3 Studien ein. Außerdem analysierte ich bei den präklinischen Studien, ob es sich um sogenannte *Proof-Of-Concept* Studien handelte oder ob bereits ein z.B. gewisses Level von Albuminurie als Einschlusskriterium vorausgesetzt war. *Proof-Of-Concept* Studien prüfen, wie der Name beinhaltet, lediglich ein bestimmtes Konzept. Die wichtigen gemessenen Endpunkte für einen potentiellen Vergleich spielen in solchen Studien nur eine untergeordnete Rolle. Darüber hinaus war es möglich, eine genaue Auflistung anzufertigen, wie oft welche Datensätze zu den jeweiligen Kriterien überhaupt gefunden wurden [1]. In einem späteren Teil der Arbeit wurde zwar eine genaue Qualitätsanalyse der Studien mithilfe der ARRIVE- und CONSORT-Kriterien durchgeführt, die Auflistung der gefundenen Datensätze spiegelt allerdings auch einen nicht unwichtigen Teil der Qualität einer Studie wieder und sollten auch hier berücksichtigt werden.

2.10.1 Kriterien für die Volltextanalyse der klinischen Studien

Die geforderten Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien spiegeln einen sehr wichtigen Faktor wieder, da hier eine Analyse nicht nur bezüglich der Homo- bzw. die Heterogenität innerhalb der klinischen Studien, sondern auch studienübergreifend mit den präklinischen Studien angestellt werden kann. Mit Hilfe dieser Analyse lässt sich feststellen, welche Kriterien beim Einschluss der Proband*innen die größte Rolle spielen. Es erfolgte eine Ausarbeitung bezüglich der Phase 2 und Phase 3 Studien.

Alter

Ein erhöhtes Alter geht vermehrt mit Komorbiditäten einher, daher stellte die Herausarbeitung der Altersgruppen sowie der berechnete Mittelwert der klinischen Studien einen interessanten und wichtigen Punkt dar.

Geschlecht

Es wurde aufgezeigt, wie hoch der gemittelte prozentuale Anteil der männlichen und weiblichen Patient*innen der klinischen Studien war und ob eine suffiziente Einbeziehung von beiden Geschlechtern stattgefunden hat.

Diabetes Typ

Oft war der Diabetes Typ schon aus den Einschlusskriterien ersichtlich. Falls nicht, wurde dieser aus dem Volltext herausgearbeitet und vermerkt.

RAAS-Inhibitoren als Basistherapie

Normalerweise erhalten Studienteilnehmende, welche sich für klinische Studien zu Verfügung stellen, immer eine leitliniengerechte Basistherapie, da die Studie sonst aus ethischen Gründen nicht vertretbar wäre. Diese sogenannte *Standard of Care (SOC)*, besteht meistens aus Medikamenten, welche in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) eingreifen. Dazu gehören Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer), Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) und Renin-Hemmer. Aus diesem Grund wurde analysiert, bei wie vielen Studien diese Basistherapie vermerkt wurde und wie hoch der jeweilige Anteil der RAAS-Inhibitor-Medikation war (Abbildung 12). Dieser Aspekt spielt gerade im Vergleich mit den präklinischen Studien eine wichtige Rolle, da eine gegebene Basismedikation ein wichtiger Baustein für das Studiendesign darstellt und den Therapieerfolg grundlegend beeinflusst.

Primäre und sekundäre Endpunkte

Auch die verschiedenen gemessenen Endpunkte werden vor jeder Studie festgelegt. Diese wurden von mir aus den Studien herausgearbeitet, um diese auch in diesem Fall innerhalb der klinischen Studien sowie studienübergreifend vergleichen zu können. Es wurde auch hier zwischen Phase 2 und Phase 3 Studien unterschieden.

Anzahl der Studienteilnehmenden, Dosierungen und Länge der Interventionen

Ich vermerkte, ob ausreichend Informationen bezüglich dieser Punkte gefunden wurden. Ein Vergleich dieser Kriterien mit den präklinischen Studien oder innerhalb der klinischen Studien fand aufgrund schlechter Vergleichbarkeit nicht statt.

ACEI only (<i>n</i> [%]) ^c	44 (90.0)	42 (84.0)	50 (91.0)	40 (93.0)	47 (86.0)	0.59
ARB only (<i>n</i> [%]) ^c	2 (4.1)	5 (10.0)	3 (5.5)	2 (4.7)	5 (9.1)	0.68
ACEI plus ARB (<i>n</i> [%])	1 (2.0)	3 (6.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0.37
Neither ACEI nor ARB (<i>n</i> [%])	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (2.3)	2 (3.6)	0.50
Statins (<i>n</i> [%])	14 (29.0)	12 (24.0)	14 (26.0)	10 (23.0)	24 (44.0)	0.13

Abbildung 12: Tabelle einer Beispielstudie, welche den Anteil der mit RAAS-Inhibitoren als SOC behandelten Proband*innen zeigt. Tabelle als Beispieldarstellung übernommen von [72].

2.10.2 Kriterien für die Volltextanalyse der präklinischen Studien

Einschlusskriterien

Wie auch bei den klinischen Studien arbeitete ich die jeweiligen Einschlusskriterien heraus und analysierte sie, um innerhalb der klinischen Studien sowie studienübergreifend einen direkten Vergleich anstellen zu können. Zusätzlich nahm bei den präklinischen Studien der gemessene Blutzucker der Versuchstiere als Einschlusskriterium eine zentrale Rolle ein. Zur Überprüfung einer eventuellen Heterogenität innerhalb der präklinischen Studien untersuchte ich, nach wie vielen Tagen nach einer Streptozotocin-Injektion (STZ) der Blutzucker gemessen wurde und wie hoch dieser sein musste, um die Versuchstiere in das Experiment zu inkludieren. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten rechnete ich, falls notwendig, die Blutzuckerwerte in mg/dl um.

Herbeiführung der Nierenschädigung

Für dieses Kriterium analysierte ich, wie genau eine Nierenschädigung der Versuchstiere herbeigeführt wurde. Waren die Schädigungen eher durch Substanzen induziert oder doch vermehrt durch eine Nephrektomie? Beispielsweise beeinflusst die Variation bezüglich Dosierung sowie Anzahl der Injektionen besagter nierenschädigender Substanzen auch hier wieder den Therapieerfolg und Verlauf. Eine spezielle Analyse bezüglich Dosierungen und Anzahl der Applikationen zwecks Vergleichbarkeit innerhalb präklinischer Studien führte ich bezogen auf die Substanz Streptozotocin durch, da diese mit Abstand den größten Anteil bei den artifiziell herbeigeführten Nierenschädigungen stellte. Die große Heterogenität stellte ich in einem Balkendiagramm dar.

Versuchstiere

Die wichtigsten und am meisten vorkommenden 10 Maus- bzw. Rattentypen wurden aus den Volltexten herausgearbeitet, der Rest wurde unter „Andere“ vermerkt. Bei Studien, bei welchen zwecks Vergleichsmöglichkeiten mehr als einen Maus- oder Rattentyp verwendet wurde, vermerkte ich dies. Um einen prozentualen Überblick zu bekommen, teilte ich schließlich die Anzahl der gefundenen Maustypen durch die Anzahl der analysierten Studien.

Alter bei Beginn der Therapie

Auch bei Versuchstieren hat das jeweilige Alter einen großen Einfluss auf den Therapieerfolg. Deshalb wurde herausgearbeitet, mit welchem Alter eine artifizielle Schädigung der Niere herbeigeführt wurde und wie viele Tage nach der Schädigung schließlich mit einer Therapie gestartet wurde. Die Ergebnisse stellte ich schließlich in einem Säulendiagramm dar.

Geschlecht

Bei den meisten Studien wurde vermerkt, wie die genaue Verteilung der Geschlechter aussah. So fand ich heraus, ob auch bei den präklinischen Studien eine ausgeglichene Einbindung männlicher und weiblicher Tiere erfolgte.

Diabetes-Typ

Auch bei den präklinischen Studien wurde der Diabetes-Typ herausgearbeitet, um eine eventuelle Heterogenität der klinischen und präklinischen Studien zu demonstrieren. Wie genau die Unterscheidung zwischen Diabetes Typ 1 und 2 erfolgt, wurde in der Einleitung bereits beschrieben.

RAAS-Inhibitor als Komedikation

Da bei den klinischen Studien eine Basistherapie normalerweise ein fester Bestandteil des Studiendesigns darstellt, eruierte ich, ob dies auch bei den präklinischen Studien der Fall war.

Primäre und sekundäre Endpunkte

Bei diesem Kriterium stellt sich nicht nur die Frage, welche primären oder sekundären Endpunkte bei den präklinischen Studien eine Rolle spielten, sondern ob diese überhaupt definiert wurden. Diesbezüglich erfolgte eine Ausarbeitung.

Länge der Intervention

Ich ermittelte die kürzeste und längste Therapiedauer sowie den Mittelwert.

Anzahl der Tiere

Auch die jeweilige Anzahl der Versuchstiere wurde ermittelt und analysiert, um sich in diesem Bereich einen besseren Überblick zu verschaffen. Ich erarbeitete eine Auflistung der Mengenverteilung sowie eine Berechnung des studienübergreifenden Mittelwertes.

Anzahl der Studienteilnehmenden, Dosierungen und Länge der Interventionen

Auch bei den präklinischen Studien wurde für diese Kriterien herausgearbeitet, ob ausreichend Informationen bezüglich dieser Punkte gefunden wurden. Für die Länge der Interventionen sowie die Anzahl der Versuchstiere wurde außerdem der Mittelwert und die Range errechnet, um eventuelle Heterogenitäten innerhalb der präklinischen Studien aufzuzeigen.

Zuallerletzt wurden die verschiedenen Kriterien nochmals gegenübergestellt, um diese zu vergleichen bzw. deren generelle Vergleichbarkeit zu eruieren. Hier sollten mögliche Unterschiede nochmals veranschaulicht, und auch ein potentieller Vergleich der Effektstärken als durchführbar oder nicht durchführbar eingeordnet werden.

2.11 Die Qualitätsanalyse

Für alle zur Volltextanalyse zugelassenen klinischen und präklinischen Studien wurden Qualitätsanalysen anhand der seit Jahren etablierten ARRIVE- (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*) und CONSORT-Richtlinien (*Consolidated Statement of Reporting Trials*) durchgeführt.

Qualitätsanalyse der klinischen Studien mithilfe der CONSORT-Richtlinien

Die offizielle neueste Version der CONSORT-Richtlinien aus dem Jahr 2010 besteht aus einer 25-Punkte Checkliste mit jeweiligen Unterpunkten. Für diese Arbeit wurde für insgesamt 19 Kernkriterien und deren Subkriterien eine Analyse durchgeführt, sodass am Ende 31 verschiedene Unterpunkte bewertet wurden. Als Vorlage diente hierbei die Arbeit von Chatzimanouil, *et al.* [2], welche noch zusätzliche Kriterien zu den offiziellen CONSORT-Richtlinien aus dem Jahr 2010 beifügte. Dazu gehörten zum Beispiel die Verlustanalyse oder die *Intention-to-treat*-Analyse. *Intention-to-treat* bedeutet, dass die Daten aller Patient*innen, die man vorher beabsichtigte (*intention*) zu behandeln (*to treat*), nachher auch in der Auswertung berücksichtigt werden. Dies geschieht unabhängig davon, ob die Behandlung auch tatsächlich in der geplanten Form (*per protocol*) durchgeführt wurde. Es wurde also überprüft, ob die Studienteilnehmeranzahl zum Zeitpunkt der Gruppenzuteilung mit der späteren Analyse übereinstimmen. Hiermit lässt sich eine starke Verfälschung der Daten durch eine von Studienteilnehmenden frühzeitige Beendigung der Studie verhindern. Außerdem wurde versucht durch eine Verlustanalyse für jede Studie herauszufinden, wie viel Prozent der den Gruppen zugeteilten Studienteilnehmenden nicht in die Analyse inkludiert wurden. Da das Hauptaugenmerk der Analyse auf der Ausarbeitung der Qualität der Methodik und Ergebnisdarstellung lag, wurden die Kriterien „Titel und Zusammenfassung“, „Einleitung“, sowie „Hintergrund und Ziele“ und deren jeweilige Unterpunkte nicht berücksichtigt. Für die Analyse wurden die benötigten Daten extrahiert und anschließend mit einer Punktzahl versehen (0 für nicht ausreichend, 1 für unklar oder zu wenig ausreichend, 2 für eine adäquate Berichterstattung). Die Datenerhebung für die Qualitätsanalyse der klinischen Studien anhand der CONSORT-Checkliste wurde freundlicherweise von Dr. med. Monika Świdarska (M.S.) übernommen. Die Datenerhebung für die Qualitätsanalyse der präklinischen Studien unter Einbeziehung der ARRIVE-Richtlinien wurde jeweils komplett von Manga Motrapu (M.M.) und mir durchgeführt und im Anschluss besprochen und nach weiterer Rücksprache, falls notwendig, korrigiert und angeglichen, um eine hohe Interobserver-Variabilität zu gewährleisten. Ich fertigte daraufhin die Analysen, Auswertungen und Darstellungen aller erhobenen Daten an [1]. Wann immer es Zusatz- oder Beiblätter zu den jeweiligen Studien gab, wurde diese bei der Qualitätsanalyse berücksichtigt.

Tabelle 5: Die CONSORT-Kriterien

		0: nicht beschrieben	1: unklar / ungenügend beschrieben	2: ausreichend beschrieben
Studiendesign	A) Studiendesign (z.B. parallel, faktoriell) einschließlich Zuteilungsverhältnis der Patient*innen in der Gruppe	nicht erwähnt	Erwähnung des Studiendesigns jedoch ohne Zuteilungsverhält.	ausreichend beschrieben
	B) wichtige Änderungen der Methoden nach Studienbeginn (z.B. Eignungskriterien) mit Gründen	nicht beschrieben	–	beschrieben
Proband*innen	C) Eignungskriterien der Proband*innen oder Patient*innen	nicht beschrieben	ungenügend beschrieben (z.B. nur Ausschlusskriterien)	ausreichend beschrieben
	Umgebung und Ort der Studiendurchführung	nicht beschrieben	ungenügend beschrieben (z.B. nur multizentrisch erwähnt, keine genaue Ortsangabe)	ausreichend beschrieben
Intervention	durchgeführte Interventionen in jeder Gruppe mit präzisen Details, einschließlich wie und wann die Interventionen durchgeführt wurden, um eine Replikation der Studie zu ermöglichen	nicht beschrieben	ungenügend beschrieben	ausreichend beschrieben
Endpunkte	A) vollständig definierte, primäre und sekundäre Endpunkte, einschließlich wie und wann sie erhoben wurden	nicht beschrieben	ungenügend beschrieben	ausreichend beschrieben

Material und Methoden

	A) Änderungen der Endpunkte nach Studienbeginn mit Angabe der Gründe		nicht beschrieben	–	beschrieben
Fallzahlbestimmung	A) wie wurde die Fallzahl berechnet?		nicht beschrieben	ungenügend beschrieben	ausreichend beschrieben
	B) falls zutreffend, Erklärung aller Zwischenanalysen und Abbruchkriterien		nicht beschrieben	ungenügend beschrieben	ausreichend beschrieben
Randomisierung	Erzeugung der Behandlungsfolge	A) Methode zur Generierung der Zufallszuteilung	nicht beschrieben	–	beschrieben
		B) Art der Randomisierung; Details jedweder Restriktionen (z.B. Blockbildung, Blockgröße)	nicht beschrieben	–	beschrieben
	Zuteilung/ Mechanismen der Geheimhaltung der Behandlungsfolge	Mechanismen zur Umsetzung der Zuteilungssequenz (z.B. sequenziell nummerierte Behälter) und Beschreibung aller Schritte zur Geheimhaltung der Sequenz bis zur Interventionszuordnung	nicht beschrieben	–	beschrieben
	Durchführung der Zuteilung	wer führte die Zufallszuteilung durch, wer nahm die Teilnehmer in die Studie auf und wer teilte die Teilnehmer den Interventionen zu	nicht beschrieben	–	beschrieben
Verblindung	A) Status		nicht verblindet	verblindet	doppelt Verblindet

Material und Methoden

	<p>B) falls durchgeführt, wer war bei der Interventionszuordnung verblindet? (Z.B. Teilnehmer*innen, ärztliches Personal, Therapeut*innen, diejenigen, die die Endpunkte beurteilten)</p>	nicht beschrieben	ungenügend beschrieben	ausreichend beschrieben	-
	<p>C) falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit der Interventionen</p>	nicht beschrieben	ungenügend beschrieben	ausreichend beschrieben	ausreichend beschrieben
Statistische Methodik	<p>A) statistische Methoden, die zum Vergleich der Gruppen hinsichtlich primärer und sekundärer Endpunkte eingesetzt wurden</p>	nicht beschrieben	ungenügend beschrieben	ausreichend beschrieben	ausreichend beschrieben
	<p>B) Methoden, die für zusätzliche Analysen eingesetzt wurden, wie Subgruppenanalysen, adjustierte Analysen</p>	nicht beschrieben	ungenügend beschrieben	ausreichend beschrieben	ausreichend beschrieben
Ein- und Ausschlüsse (z.B. mit einem Flussdiagramm)	<p>A) Diagramm</p>	nein	-		ja
	<p>B) für jede Gruppe Anzahl der Studienteilnehmenden, die randomisiert zugeteilt wurden, die die geplante Intervention erhielten und die hinsichtlich des primären Endpunkts analysiert wurden</p>	nicht beschrieben	ungenügend beschrieben	ausreichend beschrieben	ausreichend beschrieben
	<p>C) für jede Gruppe Zahl der Studienausscheider und Ausschlüsse nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</p>	nicht beschrieben	beschrieben, aber ohne genannte Gründe	ausreichend beschrieben	ausreichend beschrieben
Rekrutierung	<p>A) Zeitraum der Rekrutierung und Nachbeobachtung</p>	nicht beschrieben	nur eins von beidem beschrieben	ausreichend beschrieben	ausreichend beschrieben
	<p>B) warum die Studie endete oder gestoppt wurde</p>	nicht beschrieben	-	beschrieben	beschrieben
Patient*innen-Charakteristika zu Studienbeginn	eine Tabelle demographischer und klinischer Charakteristika für jede Gruppe	nicht beschrieben	ungenügend beschrieben (es fehlen demographische/ klinische Daten/Tabelle)	beschrieben	beschrieben

Anzahl der ausgewerteten Proband*innen/ Patient*innen	für jede Gruppe, Anzahl der Teilnehmenden, die in die Analyse eingeschlossen wurden und Angabe, ob diese der Anzahl der ursprünglich zugeteilten Gruppen entsprach	nicht beschrieben	ungenügend beschrieben	ausreichend beschrieben
Intention-to-treat-Analyse	auf den primären Endpunkt bezogen	inadäquat/ nicht beschrieben	inadäquat/ unklar beschrieben	adäquat beschrieben
Verlustanalyse	(n willkürlich zugeordnet - n in der Analyse)/ n willkürlich zugeordnet	errechenbar	–	nicht erreichbar
Ergebnisse und Schätzmethoden	A) für jeden primären und sekundären Endpunkt Ergebnisse für jede Gruppe und die geschätzte Effektgröße sowie ihre Präzision (z.B. 95%-Konfidenzintervall)	nicht beschrieben	ungenügend beschrieben	ausreichend beschrieben
	B) für binäre Endpunkte wird empfohlen, sowohl die absoluten als auch die relativen Effektgrößen anzugeben	nicht beschrieben	absolut oder relativ	beides Ausreichend beschrieben
Zusätzliche Analysen	Resultate von weiteren Analysen, einschließlich Subgruppenanalysen und adjustierten Analysen mit Angabe, ob diese präspezifiziert oder exploratorisch durchgeführt wurden	nicht beschrieben	ungenügend beschrieben	ausreichend beschrieben
Schaden	alle wichtigen Schäden (früher „unerwünschte Wirkungen“ genannt) innerhalb jeder Gruppe (siehe CONSORT für Schäden [12])	nicht beschrieben	ungenügend beschrieben	ausreichend beschrieben

Tabelle abgewandelt von [2]

Qualitätsanalyse der präklinischen Studien mithilfe der ARRIVE-Richtlinien

Für die Analyse der Tierstudien wurden 13 Hauptkriterien der ARRIVE-Richtlinien überprüft und ebenfalls jeweils mit 0, 1 oder 2 bewertet. Für die einzelnen Hauptkriterien 3, 6, 10 und 13 wurden insgesamt weitere 7 Unterkriterien überprüft, sodass es in Summe zu einer Untersuchung von 20 Kriterien kam. Auch hier lag das Hauptaugenmerk wieder auf der Methodik und den Resultaten.

Tabelle 6: Die ARRIVE-Kriterien

Material und Methoden

		0: Nicht beschrieben	1: Unklar / ungenügend beschrieben	2: Ausreichend beschrieben
Ethisches Statut	Indikation des Ursprungs der ethischen Erlaubnis (z.B. <i>Animal [Scientific Procedures] Act 1986</i>) und nationale oder institutionelle Richtlinien für die Betreuung und Haltung der Tiere	Tierlizenz nicht erwähnt	–	erwähnt
Studiendesign	A) Anzahl der Versuchs- und Kontrollgruppen	beschrieben	lediglich werden Experiment- und Kontrollgruppen erwähnt, es gibt aber keine klare Beschreibung	klare Aussage über die Anzahl der Experiment- und Kontrollgruppen
	B) Randomisierung und Details zur untersuchten Einheit	Randomisierung wird nicht erwähnt	Randomisierung für einzelne Experimente beschrieben	Randomisierung für alle Experimente beschrieben
	C) Verblindung fand statt	Verblindung wird nicht erwähnt	Verblindung für einzelne Experimente erwähnt	Verblindung bei allen Experimenten erwähnt
	D) Flussdiagramm	nicht inkludiert	–	inkludiert
Versuchsverfahren	für jedes Experiment und für jede Versuchs- und Kontrollgruppe werden präzise Details der durchgeführten Versuchsverfahren beschrieben	keine Beschreibung der im Experiment durchgeführten Prozeduren	ungenügende Beschreibung der im Experiment durchgeführten Prozeduren	ausreichende Beschreibung der im Experiment durchgeführten Prozeduren
Versuchstiere	Details der Versuchstiere, einschließlich Spezies, Familienstamm, Geschlecht, Entwicklungsstufe, Gewicht und andere relevante Informationen	keine Details über die Versuchstiere sind beschrieben	wenigstens die Spezies oder der Familienstamm sind beschrieben	Spezies oder Familienstamm der Versuchstiere beschrieben + eine weitere Eigenschaft (Alter, Geschlecht)

Material und Methoden

Haltung und Züchtung	Haltungs- und Züchtungsrelevante Vorkehrungen	keine Erwähnung über Haltung und Züchtung	mindestens ein Detail bezogen auf Haltung und Züchtung	mindestens zwei Details bezogen auf Haltung und Züchtung (Wasserversorgung, Lichtzyklus etc.)
Fallzahlbestimmung	A) Angabe über die genaue Anzahl von Versuchstieren in jedem Experiment und die Anzahl der Versuchstiere in jeder Einzelnen Versuchsgruppe	nicht beschrieben	zumindest die Anzahl der Versuchstiere in jeder der Versuchsgruppen ist beschrieben	genaue Angabe über die Anzahl von Versuchstieren in jedem Experiment und die Anzahl der Versuchstiere in jeder Einzelnen Versuchsgruppe
	B) Erklärung darüber, wie die Anzahl der Versuchstiere bestimmt wurden/Angabe über die Berechnung der Fallzahlbestimmung	nicht beschrieben	–	beschrieben
	C) Angabe darüber, ob und welche Experimente reproduziert wurden	nicht beschrieben	explizite Erwähnung von nur einfach durchgeführten Experimenten	Angabe über die Reproduktion von mindestens einem Experiment
Zuteilung der Versuchstiere zu den jeweiligen Gruppen	Details über Zuteilungsverfahren	nicht beschrieben	–	beschrieben
Endpunkte	Festlegung auf primäre und sekundäre Endpunkte	nicht beschrieben	unklar	detaillierte und spezifische Angabe von gesuchten Endpunkten im Statistikteil der Studie
Statistische Methodik	A) Angabe zur statistischen Methode, welche benutzt wurde	nicht beschrieben	–	beschrieben

Material und Methoden

	<p>B) Angabe zur genauen Analyseeinheit für jeden Datensatz (z.B. Gruppe von Versuchstieren, nur ein Versuchstier, Neurone etc.)</p>	nicht beschrieben	unklar	genaue Angabe im Statistikeil der Studie
	<p>C) Angabe darüber, ob eine Testung stattfand, um zu prüfen, ob der Datensatz die Annahme der statistischen Herangehensweise erfüllte</p>	nicht beschrieben	–	beschrieben
Charakteristika der Versuchstiere zu Studienbeginn	für jede Versuchsgruppe wurden relevante Gesundheitscharakteristiken vor der Testung benannt und überprüft	nicht Beschrieben	Erwähnung von mindestens einer Gesundheitseigenschaft der Versuchstiere vor der Testung	ausreichend beschrieben
Analysierte Zahlen	analysierte Zahlen (inklusive exkludierte Versuchstiere + Begründung)	nicht Beschrieben	nicht ausreichend beschrieben	ausreichend beschrieben
Ergebnisse und Schätzmethoden	Beschreibung der Ergebnisse für jede Analyse inklusive Präzisionsmaß (z.B. Standardfehler oder Konfidenzintervall)	nicht Beschrieben	Ergebnisse werden beschrieben, jedoch ohne Präzisionsmaß	ausreichend beschrieben
Unerwünschte Ereignisse	Details über unerwünschte Ereignisse und diesbezüglichen Anpassungen des Experiments	nicht Beschrieben	–	beschrieben

Tabelle abgewandelt von [2]

2.12 Test-Reproduzierbarkeitsanalyse

Interobserver-Variabilität

Von den zwei durchgeführten Qualitätsanalysen der klinischen und präklinischen Studien stellte sich die Analyse der Tierstudien aufgrund der viel höheren Anzahl der Studien als die aufwendigere und somit fehleranfälligere Analyse heraus.

Um hier die Reproduzierbarkeit festzustellen, wurde eine weitere Untersucherin zur Analyse hinzugezogen (Manga Motrapu, M.M), welche ebenfalls eine komplette numerische ARRIVE-Analyse der 189 präklinischen Studien durchführte. Jedes Kriterium jeder einzelnen Studie wurde auf unterschiedliche Bewertungen hin geprüft. Bei Abweichungen wurde die genaue Bedeutung des jeweiligen Kriteriums nochmals begutachtet und die Analyse gegebenenfalls wiederholt, um eine hohe *Interobserver*-Variabilität von mindestens 90% und eine somit möglichst korrekte Interpretation der Daten zu gewährleisten [1].

2.13 Statistik

Um den jeweiligen Anteil der gefundenen und analysierten Kriterien darzustellen wurden die Studien, welche das jeweils gesuchte Kriterium aufwiesen, durch die komplette Anzahl der Studien geteilt und in einem passenden Diagramm schließlich abgebildet. Auch die Kriterien selbst, wie zum Beispiel das Geschlecht oder der Diabetestyp, wurden auf diese Weise analysiert. Wann immer möglich wurden die klinischen Phase 2 und 3 Studien oder sogar die präklinischen Studien in einem Diagramm gegenübergestellt. Für das Alter der Versuchstiere und Patient*innen wurde jeweils die Altersspanne und der Mittelwert ermittelt.

Das Durchschnittsalter der Testpersonen und Versuchstiere wurde aufaddiert und durch die Anzahl der Studien geteilt. Falls es Abweichungen bei den Angaben zum Beispiel bezüglich des Alters gab (Wochen oder Monate), wurden 4 Wochen als ein Monat gewertet. Teilweise wurden auch mehrere Informationen in einem Diagramm untergebracht. Bei der Darstellungsart für die Heterogenität der Einschlusskriterien bezogen auf die Blutzuckerlevel wurde zum Beispiel ein Ballondiagramm gewählt, um die Anzahl der Studien darzustellen, welche bestimmte Blutzuckerlevel und Messungstage beinhalteten. Für die Qualitätsanalyse wurde ein Balkendiagramm gewählt, welche die numerische Bewertung (0, 1 oder 2) jedes einzelnen Kriteriums prozentual genau darstellt [1].

Bezogen auf die Berichterstattung können hier noch verbesserungswürdige von schon gut dokumentierten Kriterien abgegrenzt werden.

3. Ergebnisse

3.1 Die Abstract-Analysen

3.1.1 Ausschlusskriterien für die klinischen Studien

Es wurde folgender Suchterminus zur Identifizierung der klinischen Studien bei *PubMed* verwendet [1]:

```
"Diabetic Nephropathies/therapy"[Mesh] OR ("Diabetes Mellitus/complications"[Mesh] AND "Albuminuria/therapy"[Mesh]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT]: "2018/01/01"[PDAT])
```

Diese Suchanfrage führte zum Zeitpunkt der Studiensuche zu insgesamt 372 Treffern. Diese 372 Studien wurden auf 8 verschiedene Gesichtspunkte hin untersucht und gegebenenfalls aussortiert. Die übrig gebliebenen Studien wurden für die folgende Volltextanalyse zugelassen. Wie bereits erwähnt, wurde eine hierarchische Herangehensweise beim Ausschluss der klinischen Studien gewählt. Die genaue Reihenfolge wurde in der Methodik beschrieben. Das heißt, dass nicht jede Studie auf alle 8 Kriterien untersucht wurde, sondern dass eine Stufenweise Analyse erfolgte. Erfüllte eine Studie bereits das Ausschlusskriterium 1 (Studie nicht auf Englisch oder Deutsch), wurde diese Studie mit einer 1 markiert und die anderen 7 Kriterien wurden nicht untersucht. Erfüllte eine Studie das Ausschlusskriterium 4 (Studie war zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht beendet), wurden die Kriterien 5-8 nicht weiter untersucht. Zum Ausschlusskriterium 8 (kein präklinisches Pärchen) gibt es noch Folgendes zu erwähnen:

Zuallererst wurden die 372 klinischen Studien auf die ersten 7 Kriterien hin überprüft. Diese Kriterien führten bereits zum Ausschluss von 203 Studien. Für die zu diesem Zeitpunkt übrigen 169 Studien konnten insgesamt 123 verschiedene Substanzen oder Substanzkombinationen eruiert werden und deren Schlagwörter in die individuellen Suchanfragen zu Identifizierung präklinischer Pärchen implementiert werden. Bei 62 der 123 Substanzkombinationen führte die Suchanfrage zu keinem Ergebnis, bei 61 Suchanfragen konnten jeweils mindestens eine präklinische Studie identifiziert

werden. Bei weiteren 10 Substanzkombinationen wurden die gefundenen präklinischen Studien beim folgenden *Abstract*-Screening aussortiert. Aus diesem Grund wurden auch die zugehörigen klinischen Studien im Nachhinein entfernt. Am Ende wurden 72 klinische Studien mit insgesamt 51 verschiedenen Substanzkombinationen für die Volltextanalyse zugelassen [72-143]. 300 der 372 Studien (80,6%) wurden aufgrund von mindestens einem der 8 Ausschlusskriterien aussortiert, die meisten aufgrund von einem fehlenden präklinischen Pärchen. 72 Studien (19,4%) wurden für die danach folgende Volltextanalyse berücksichtigt [1].

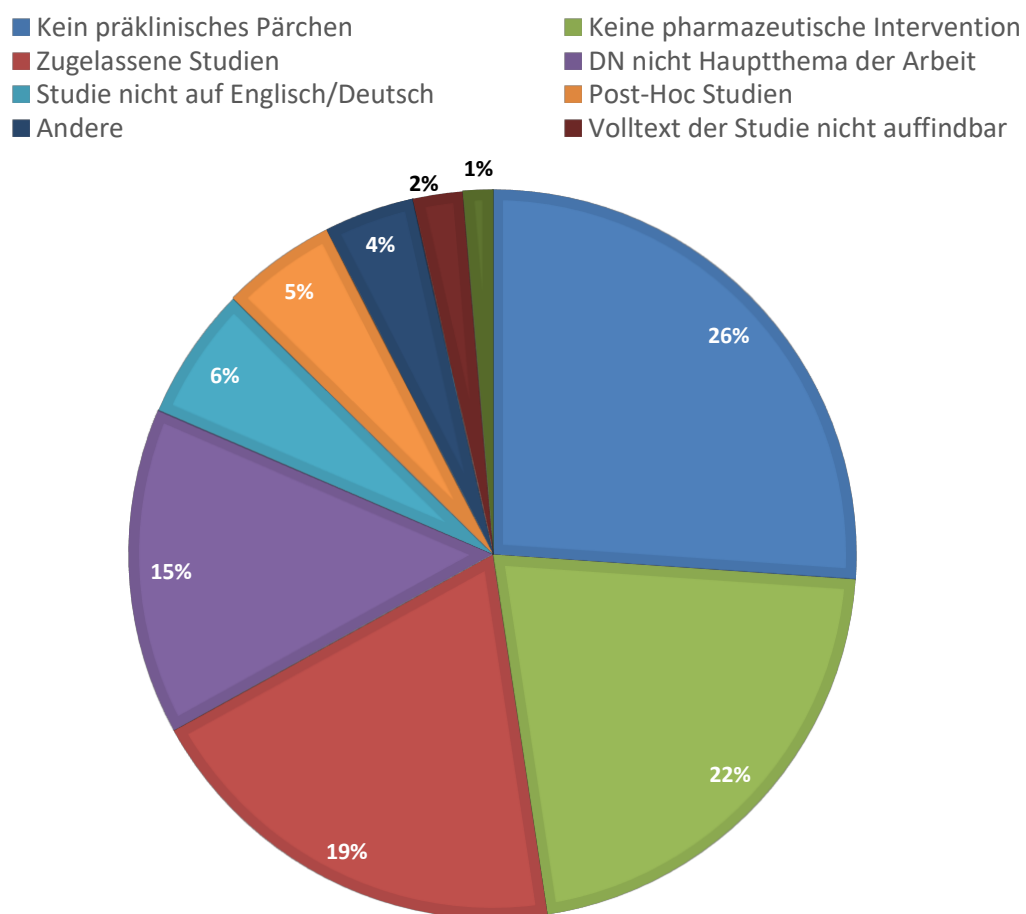


Abbildung 13: Ausschlusskriterien der klinischen Studien. Das Kreisdiagramm zeigt den prozentualen Anteil der inkludierten Studien, sowie den prozentualen Anteil der verschiedenen Ausschlusskriterien der exkludierten Studien. Die Zahlen wurden zur besseren Übersicht auf- bzw. abgerundet. Es erfolgte eine hierarchische Herangehensweise der Ausschlusskriterien 1-8. 72 Studien (19%) der insgesamt 372 Studien wurden für die darauffolgende Volltextanalyse zugelassen. Diese sind im Kuchendiagramm hervorgehoben. 300 der 372 Studien (80,6%) wurden aufgrund von mindestens einem der 8 Ausschlusskriterien aussortiert, die meisten aufgrund von einem fehlenden präklinischen Pärchen.

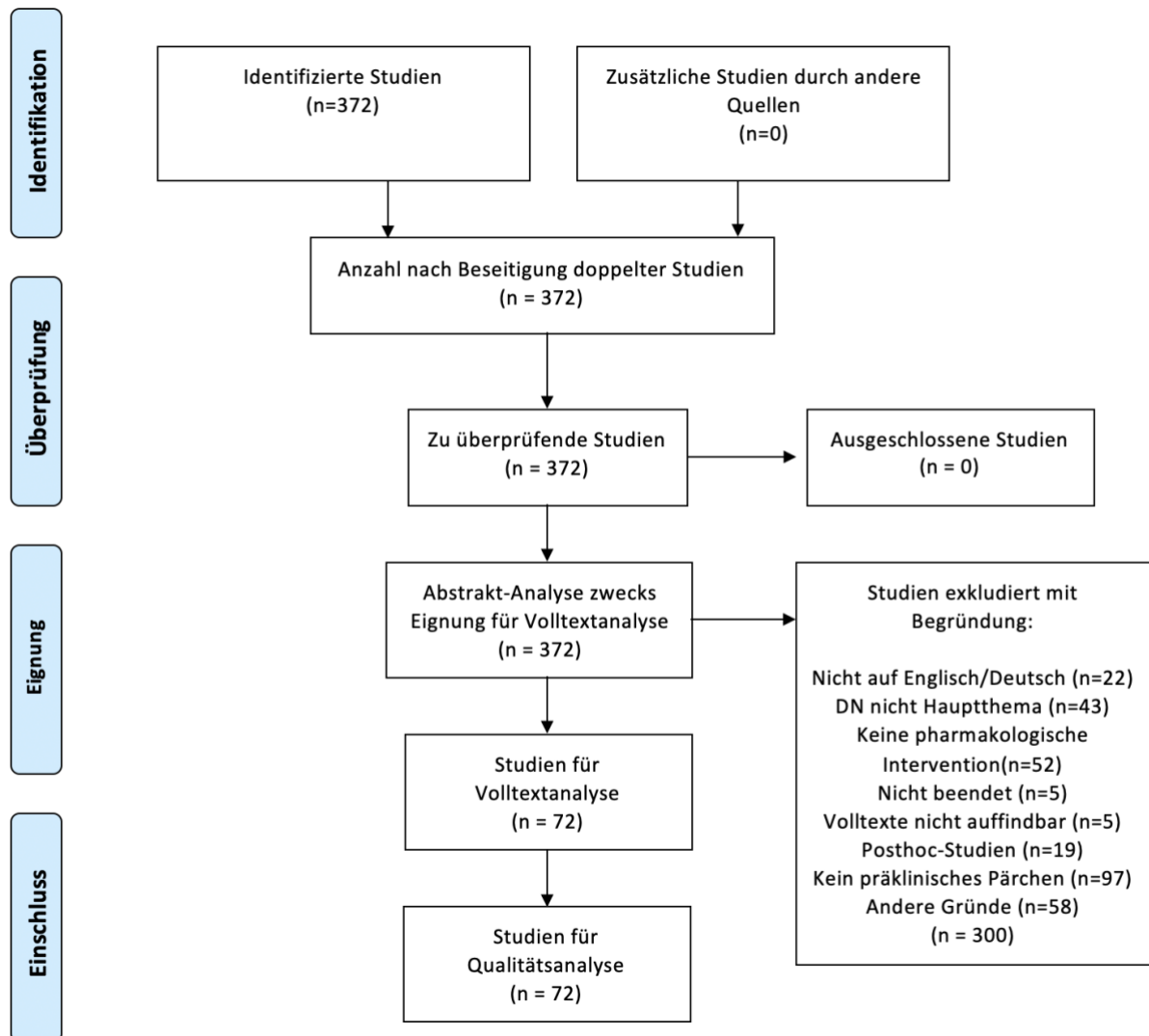


Abbildung 14: Das Flussdiagramm zeigt den Vorgang zur Identifizierung der eingeschlossenen klinischen Studien. Abbildung übernommen von [1].

Ausschlusskriterien für die präklinischen Studien

Von den 123 medikamentenbezogenen Suchanfragen zur Identifizierung präklinischer Pärchenstudien führten lediglich 61 zu insgesamt 360 Treffern/präklinischen Studien. 62 Suchanfragen führten zu keinen Treffern. Die gefundenen präklinischen Studien wurden, wie auch schon die klinischen Studien, einer *Abstract*-Analyse unterzogen [1]. Auch hier wurde wieder eine hierarchische Herangehensweise gewählt (1-7). Schlussendlich wurden 189 präklinische Studien anschließend der Volltextanalyse unterzogen [144-332].

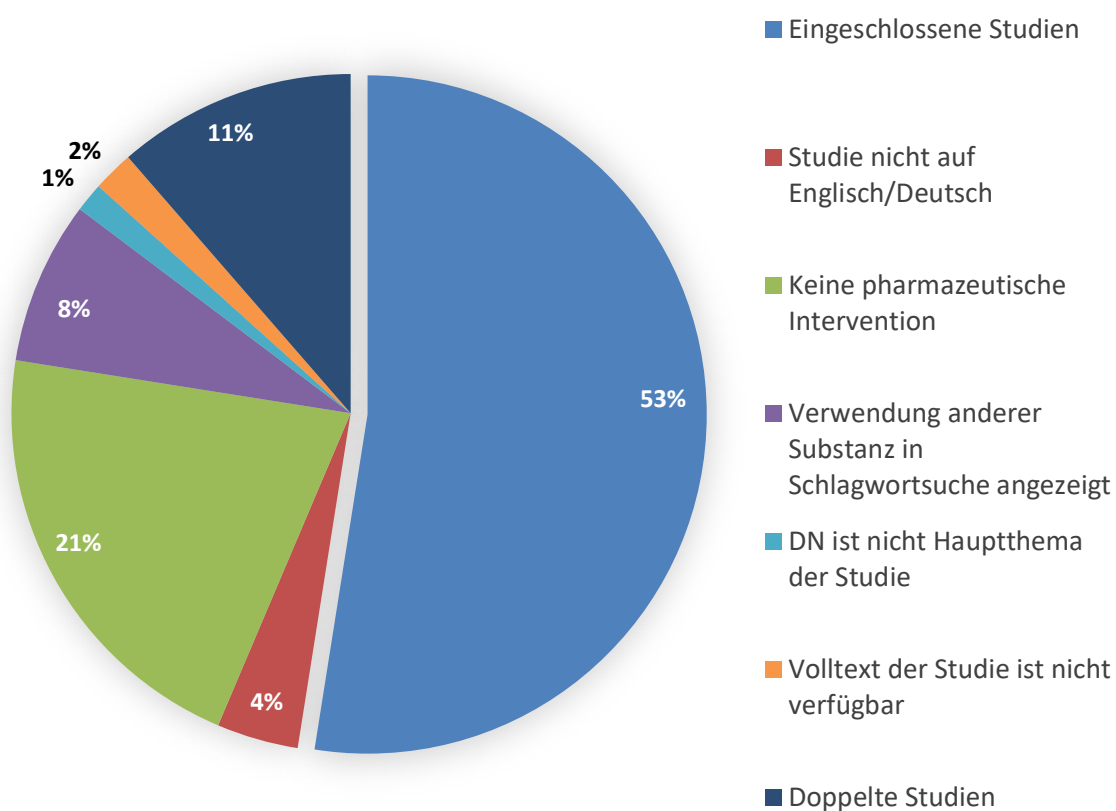


Abbildung 16: Präklinische Studien und deren Ausschlusskriterien. Das Kreisdiagramm zeigt den prozentualen Anteil der inkludierten präklinischen Studien, sowie den prozentualen Anteil der verschiedenen Ausschlusskriterien der exkludierten Studien. Wenn man die doppelten Studien nicht mit einberechnet wurden von 321 Studien 189 für die Volltextanalyse inkludiert. Diese sind ebenfalls im Kuchendiagramm hervorgehoben.

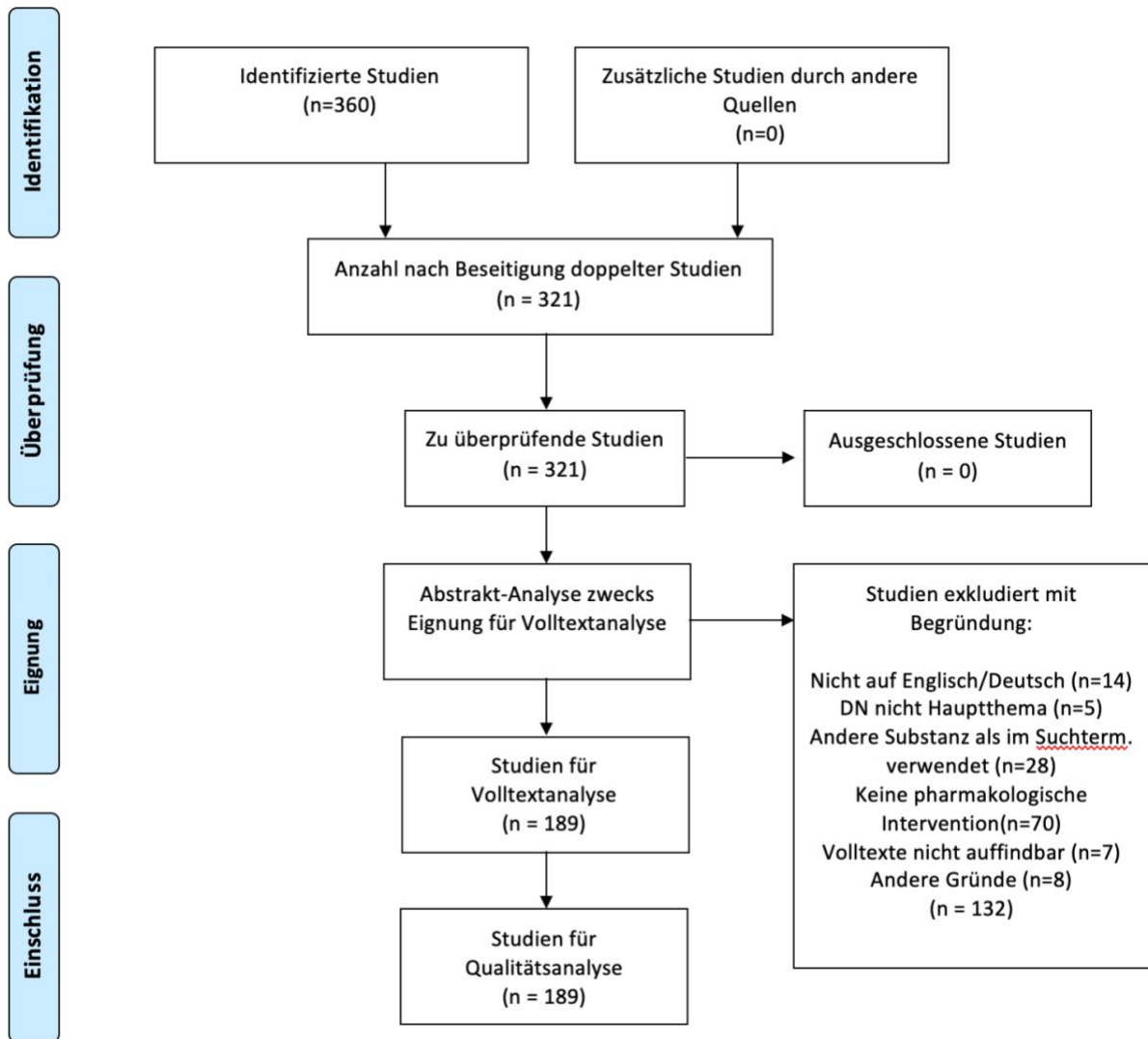


Abbildung 17: Das Flussdiagramm zeigt den Vorgang zur Identifizierung der eingeschlossenen präklinischen Studien. Abbildung übernommen von [1].

3.2 Zusammenführung der Pärchen und Studiendesign

Substanzkombination und Anzahl der klinischen und präklinischen Studien

Ich fragte mich, welche Substanzgruppen bei den klinischen und präklinischen Studien am häufigsten verwendet wurden, um hier schon eventuelle Unterschiede erkennen zu können. Nach dem durchgeführten Screening bleiben schließlich nur Studien für die folgende Volltextanalyse übrig, welche nicht aufgrund der Ausschlusskriterien herausgearbeitet wurden und welche pro herausgearbeiteter Substanzgruppe mindestens eine klinische und eine präklinische Studie aufwiesen. Die Substanzgruppen, zu welchen jeweils ein klinisches und ein präklinisches Pärchen gefunden wurde, sind in Abbildung 3 aufgeführt. Diese gibt einen generellen Überblick über die am meisten verwendeten Substanzgruppen in der Forschung der diabetischen Nephropathie. Während bei den klinischen Studien eine relativ heterogene Verteilung der 72 Studien auf die Medikamentenkombinationen zu sehen ist (jeweils 1-3 Studien oder 1,4%-4,2%), stellen Sartane die mit Abstand größte Substanzklasse bei den präklinischen Studien dar. Es wurden bei 189 Studien 78-mal Sartane verwendet (41,3%). Als zweitmeist verwendete Substanzgruppe fallen bei den präklinischen Studien die Antidiabetika auf, welche in 31 Studien verwendet wurden (16,4%). Weitere Substanzgruppen und deren prozentuale Anteile waren:

Renin-Hemmer 4,8%, Statine 4,2%, Omega-3-Ethylester 2,6%, Calciumblocker 1,6%, Endothelin-Alpha-Rezeptor Antagonist 1,6%, Antihyperlipidämische Substanzen 1,6%, Gichtmedikamente 1%, Mineralkortikoidantagonisten 0,5% Triterpene 0,5%, Vitamin B1 Vorstufen 0,5% [1].

Zusammenfassend lässt sich also bei den klinischen Studien eine größere Heterogenität bei den Substanzklassen nachweisen, bei den präklinischen Studien lag der Schwerpunkt eindeutig auf den Sartanen und antidiabetischen Medikamenten.

Ergebnisse

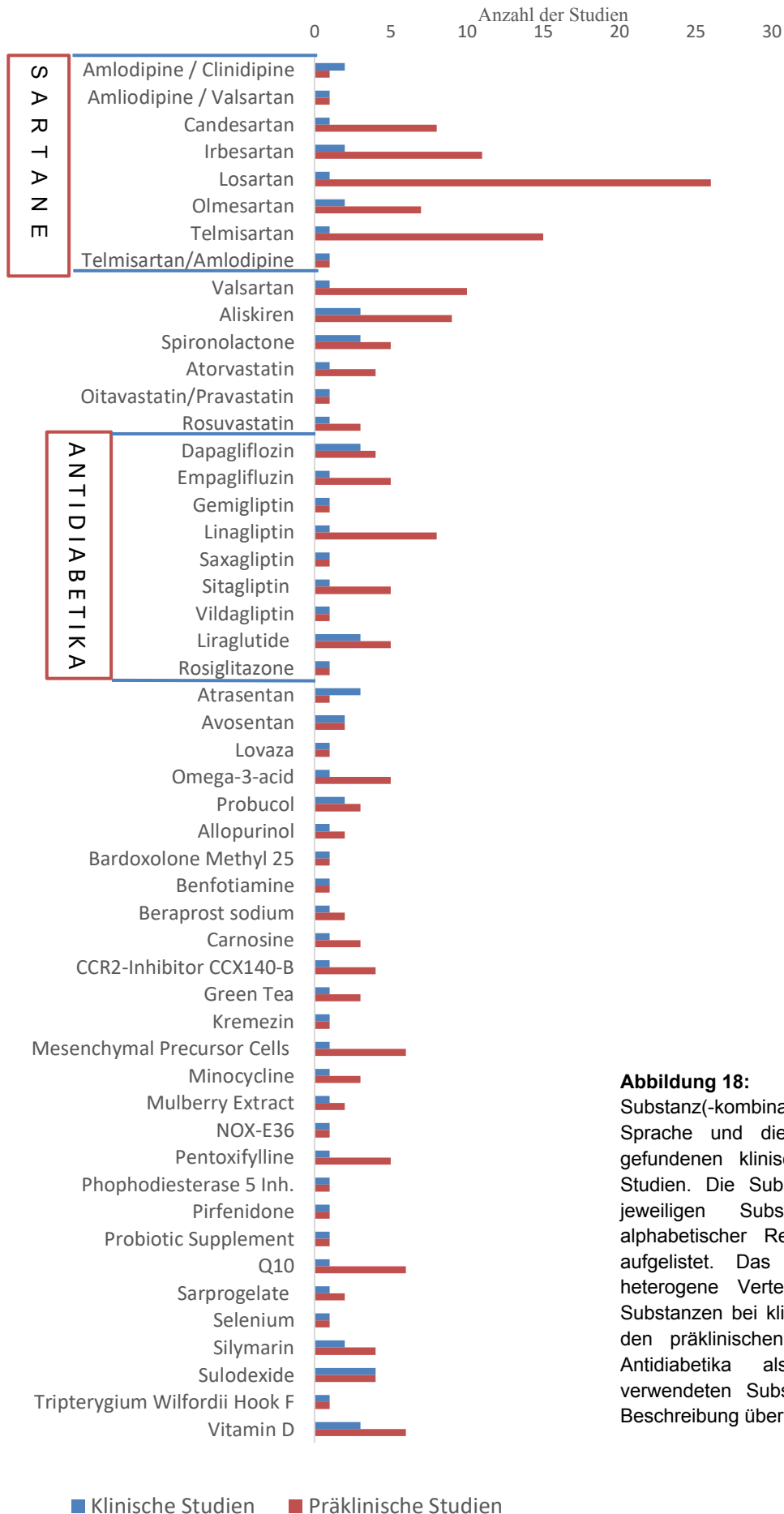


Abbildung 18:

Substanz(-kombinationen) in englischer Sprache und die jeweilige Anzahl der gefundenen klinischen und präklinischen Studien. Die Substanzen sind nach den jeweiligen Substanzklassen und in alphabetischer Reihenfolge auf Englisch aufgelistet. Das Diagramm zeigt eine heterogene Verteilung der verwendeten Substanzen bei klinischen Studien und bei den präklinischen Studien Sartane und Antidiabetika als die am meisten verwendeten Substanzen. Abbildung und Beschreibung übernommen von [1]

Studiendesigns

Die klinischen Studien wurden in Phase 2 und Phase 3 Studien eingeteilt. Für die präklinischen Studien wurde geschaut, ob es sich um sogenannte *Proof-of-concept* Studien handelte oder ob bereits ein bestimmter Albuminurie-Wert als Einschlusskriterium für die Versuchstiere gewählt wurde. Von den 72 klinischen Studien handelte es sich bei 57 Studien (79,2%) um Phase 2 Studien und bei 15 Studien (20,8%) um Phase 3 Studien. Bei den 189 präklinischen Studien überwogen die *Proof-Of-Concept*-Studien massiv mit einem Anteil von 187 Studien (99%). Lediglich 2 Studien stellten monozentrische Studien dar. Diese gaben als Einschlusskriterium ein zuvor bestimmtes Mindestlevel an Proteinurie bei den Versuchstieren als Voraussetzung an [1]. Dies zeigt, dass gerade bei den präklinischen Studien noch nachgebessert werden muss, da reine *Proof-Of-Concept* Studien vom Studiendesign der klinischen Studien sehr fern sind, was somit ein großes Problem im Bereich der translationalen Medizin darstellt.

Prozentualer Anteil der gefundenen Kriterien

Wie oft die gesuchten Kriterien auch wirklich auffindbar waren liefert ein wichtiges Indiz für die allgemeine Qualität der Studien. Ich analysierte, wie oft die jeweiligen Kriterien in den wissenschaftlichen Arbeiten vermerkt wurden. Hierbei spielte es keine Rolle, in welcher Phase sich die klinische Studie befand oder ob es sich bei den präklinischen Studien um *Proof-Of-Concept*-Studien handelte oder nicht. Dies sollte Aufschluss unter anderem über die Qualität, den Informationszugang und dem Studiendesign geben. Speziell bei den gemessenen Endpunkten sind bei den präklinischen Studien nur in 2 Fällen (1%) ein primärer, und bei keiner einzigen Studie ein sekundärer Endpunkt angegeben worden und dementsprechend fast nicht existent. Bei den klinischen Studien wurden bei 95,8% ein primärer und bei 73,6% ein sekundärer Endpunkt genannt. Die gemessenen Endpunkte stellten somit die größte Heterogenität innerhalb der genannten Kriterien dar. Auch bei der Begleittherapie im Sinne eines RAAS-Inhibitors gab es große Unterschiede. Bei den klinischen Studien wurden bei 54 von 72 Studien (75%) Informationen bezüglich einer derartigen Begleittherapie gegeben. Bei den präklinischen war dies lediglich bei 24 Studien (12,7%) der Fall [1]. In einem späteren Kapitel wird jeweils noch einmal ausführlicher auf die RAAS-Inhibitor Begleittherapien eingegangen.

Ergebnisse

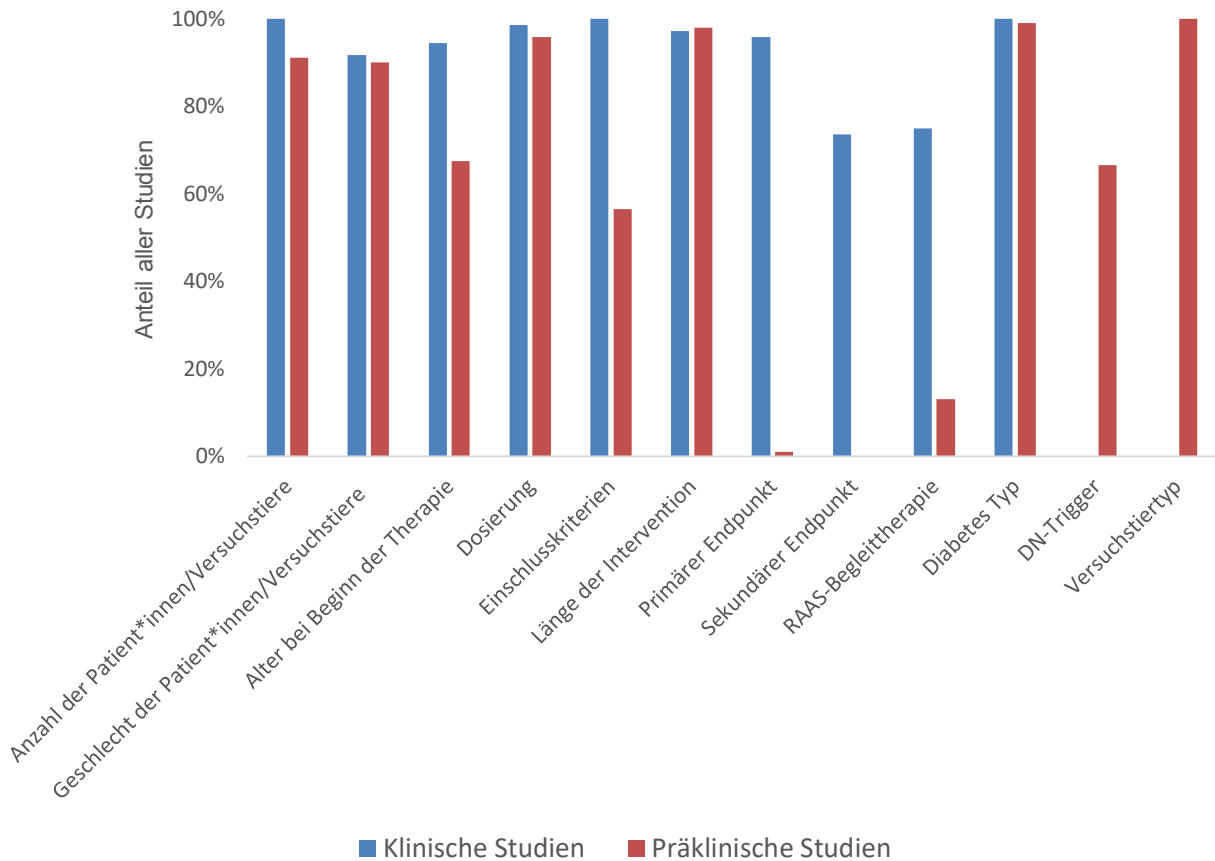


Abbildung 19 gibt einen Überblick über den prozentualen Anteil der gefundenen Kriterien bei den präklinischen und klinischen Studien. Bei der Benennung der Endpunkte, der RAAS-Begleittherapie und den Einschlusskriterien zeigten sich die größten Unterschiede. Die Kriterien DN-Trigger (DN = Diabetische Nephropathie) und Versuchstiertyp wurden lediglich für die präklinischen Studien ausgewertet. Abbildung und Beschreibung übernommen von [1].

Klar definierte Einschlusskriterien waren bei den klinischen Studien ebenfalls bei Weitem mehr vertreten als bei den PKS. Bei 100% der klinischen Studien wurden Einschlusskriterien aufgeführt, bei den präklinischen war dies lediglich bei 107 Studien (56,1%) der Fall. Bei den Tierstudien führten lediglich 126 von 189 Studien (66,7%) eine genaue Beschreibung der herbeigeführten Nierenschädigung auf (DN-Trigger). Den größten Anteil stellte hier die Applikation von Streptozotocin (STZ), insgesamt 103 Mal. Eine Kombination aus STZ-Applikation zuzüglich z.B. einer Nephrektomie, einer Diät oder einer Niconamid-Applikation erfolgte 14 Mal. Eine Nierenschädigung komplett ohne STZ-Applikation, z.B. durch alleinige Alloxangabe, erfolgte neun Mal [1].

Zusammenfassend sind bei der Informationsbereitstellung und dem Studiendesign der KS und PKS bei einigen Kriterien grundlegende Unterschiede zu erkennen. Die gefundenen Kriterien wurden daraufhin untersucht.

3.3 Volltextanalyse der klinischen Studien

Im nachfolgenden Kapitel werden von den klinischen Studien die Einschlusskriterien, Alter und Geschlecht der Patient*innen, der Diabetestyp, die RAAS-Begleittherapie und die primären und sekundären Endpunkte analysiert. Danach erfolgt eine Analyse der Selbigen und noch weiteren Kriterien der präklinischen Studien. Zusammenfassend werden schließlich die wichtigsten vergleichbaren Kriterien der KS und PKS noch einmal gegenübergestellt. Zu aller Erst stehen die Einschlusskriterien der Studien im Vordergrund.

Einschlusskriterien

Zum Vergleich innerhalb der verschiedenen Studienphasen der klinischen Studien, sowie für den Vergleich mit den präklinischen Studien, wurden die jeweiligen Einschlusskriterien für die Patient*innen herausgearbeitet. Fast immer wurde bei den KS eine Kombination von verschiedenen Kriterien verlangt. Sowohl für die Phase 2 als auch für die Phase 3 Studien war ein Diabetes Mellitus Typ 1 oder 2 das mit Abstand häufigste Einschlusskriterium, jeweils mit 100%. Eher häufigere gefragte Kriterien der Phase 2 bzw. Phase 3 Studien waren außerdem ein erhöhter Albumin-Kreatinin/Quotient (*urinary-albumin-to-creatinine-ratio*, UACR) mit 46,7% bzw. 36,8%, eine erhöhte Albuminausscheidungsrate (*urinary-albumin-excretion-rate*, UAER) mit 20% bzw. 47,4%, die glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) mit 42,1% bzw. 40%, das Alter mit 47,4% bzw. 33,3%, und ein RAAS-Inhibitor als Komedikation mit 36,8% bzw. 33,3%.

Weniger häufig verlangte Kriterien waren:

erhöhtes HbA1c-Level (21,1% bzw. 13,3%), erhöhtes Serumkreatinin (12,3% bzw. 20%), erhöhte Blutdruckwerte (22,8% bzw. 20%), CKD-Grad 1-4 (3,5% bzw. 13,3%), erhöhte Blutzuckerwerte (1,8% bzw. 6,7%) [1]. Es zeigt sich innerhalb der Einschlusskriterien eine große Heterogenität, mit z.B. dem geforderten Diabetestyp, einer erhöhten glomerulären Filtrationsrate oder einem Mindestalter als am häufigsten genannte Kriterien und auf der anderen Seite ein erhöhter HbA1c oder Blutzuckerwerte als eher selten geforderte Einschlusskriterien.

Phasenübergreifend bestehen allerdings, wie in Abbildung 20 zu sehen ist, keine großen Unterschiede. Die 11 Kriterien werden bei den Phase 2- und Phase 3 Studien ähnlich oft verlangt. Neben den Einschlusskriterien spielt das Alter der Testpersonen eine wichtige Rolle.

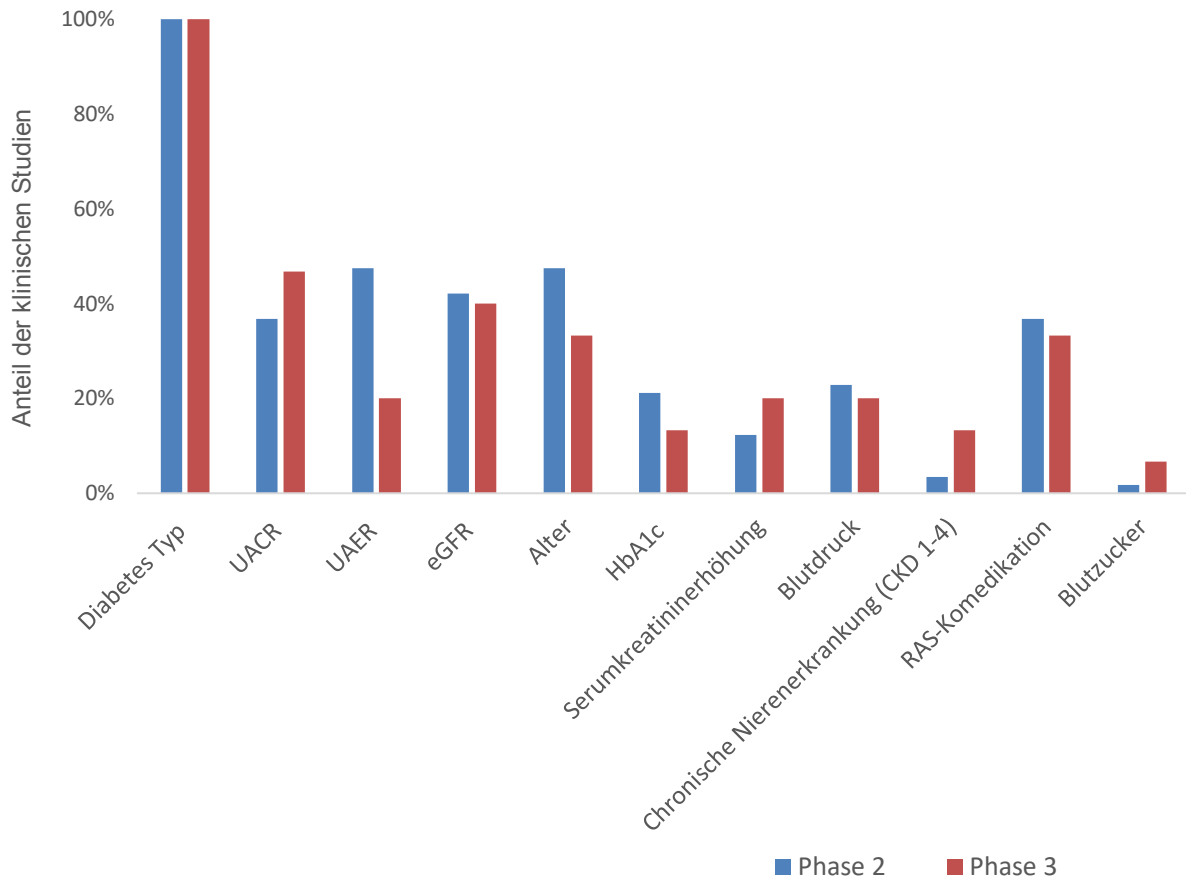


Abbildung 20: Der Diabetestyp stellte bei den Phase 2, sowie bei den Phase 3 Studien das wichtigste Einschlusskriterium dar. Studienphasenübergreifend wurden die 11 Kriterien ähnlich oft verlangt, große Unterschiede zeigten sich nicht.

Alter

Das Alter bei Therapiebeginn spielt eine wichtige Rolle für den Therapieerfolg. Aus diesem Grund habe ich das Durchschnittsalter der Phase 2- und Phase 3 Patient*innen errechnet, um hier schon eventuelle Unterschiede aufzudecken. Allerdings lässt sich das Alter der Patient*innen sehr wohl auch mit dem Alter der Versuchstiere bei Therapiebeginn vergleichen, da ein für Menschen eher hohes Alter

gegenüber einem für die Versuchstiere eher junges Alter auch eine hohe Diskrepanz im Sinne der translationalen Medizin darstellen würde.

Bei insgesamt 68 von 72 klinischen Studien wurde das Durchschnittsalter der Testpersonen angegeben oder konnte selbstständig mithilfe der angegebenen Patient*innendaten errechnet werden [1]. Bei drei Phase 2 und bei einer Phase 3 Studie konnte das Durchschnittsalter nicht ermittelt werden.

Die herausgearbeiteten Durchschnittsalter wurden durch die jeweilige Anzahl der Studien geteilt, um einen auf die Phase 2 und Phase 3 Studien, sowie einen phasenunabhängigen Mittelwert des Durchschnittsalters der Studienteilnehmenden zu ermitteln. Die Prozentzahlen errechnen sich aus der Gesamtanzahl geteilt durch die jeweilige Anzahl der Studien. Phase 3 Proband*innen waren im Schnitt 5,8 Jahre älter als Phase 2 Proband*innen.

Die Altersspannweite betrug:

- Phase 2: 12,9 - 68,8 Jahre
- Phase 3: 58 - 68,9 Jahre

Das Durchschnittsalter betrug:

- Phase 2: 57,7 Jahre
- Phase 3: 63,5 Jahre
- Gesamt: 59,8 Jahre

Bei den Phase 2 Studien stachen 2 Studien heraus, welche im Vergleich sehr junge Testpersonen hatten (12,9 und 24 Jahre im Schnitt). Diese Studien befassten sich mit dem Diabetes Mellitus Typ 1. Im Großen und Ganzen bestehen also zwischen den Studienteilnehmenden der Phasen zwei und drei keine stark therapiebeeinflussenden Altersunterschiede. Neben dem Alter war eine Analyse der Geschlechterverteilung der klinischen Studien als nächstes sinnvoll.

Geschlechterverteilung

Auch die Geschlechterverteilung stellt einen wichtigen Faktor im Vergleich zu den präklinischen Studien dar. Bei den Phase 3 Studien gaben 14 von 15 den genauen Anteil der Geschlechter an. Bei den Phase 2 Studien waren dies 52 von 57 Studien. Bei 6 Studien gab es keine genaue Angabe der Geschlechterverteilung.

Die Prozentzahlen errechnen sich aus der Gesamtanzahl geteilt durch die jeweilige Anzahl der Studien. Es ist ersichtlich, dass männliche Patienten mit fast zwei Dritteln die Mehrheit der Probanden darstellen [1]. Eine ausgeglichene Geschlechterverteilung war nicht gegeben. Diese wäre wenigstens innerhalb der klinischen Studien wünschenswert. Der Vergleich zu den Tierstudien wird auch in einem späteren Kapitel besprochen. Große Unterschiede zwischen den Phase 2 und 3 Studien gab es nicht. Als nächstes wurde ein Blick auf den Diabetestyp der Proband*innen geworfen.

Tabelle 7: Phasenabhängige und gesamte Geschlechtsverteilung

Geschlecht	Phase 2	Phase 3	Gesamt
männlich	63,7%	64,8%	64%
weiblich	36,3%	35,2%	36%

Diabetestyp

Bei allen 72 Studien konnte der Diabetestyp ermittelt werden. Die Prozentzahlen errechnen sich aus der Gesamtanzahl geteilt durch die jeweilige Anzahl der Studien. Der Diabetes Mellitus Typ 2 stellt mit Abstand phasenübergreifend wie auch insgesamt den größeren Anteil dar [1]. Dies ist eine wichtige Erkenntnis, da wie bereits erwähnt ein Diabetes Mellitus als alleinige oder kombinierte Ursache einer chronischen Nierenerkrankung überwiegend nur per Biopsie bestätigt werden kann, welche bei Patient*innen nur selten durchgeführt wird [12, 13]. Andere Ursachen einer CKD sind häufig. Dementsprechend stellt die medikamentöse Begleittherapie einen weiteren wichtigen zu analysierenden Faktor dar.

Tabelle 8: Phasenabhängige und gesamte Darstellung des DM Typ 1 und 2

Diabetes Typ	Phase 2	Phase 3	Gesamt
1	7%	0%	5,6%
2	89,5%	100%	91,7%
1 und 2	3,5%	0%	2,7%

RAAS-Begleittherapie

Bei klinischen Studien wird zusätzlich zu dem zu überprüfenden Medikament stets auch eine bewährte Standard-Therapie verabreicht, meist im Sinne eines RAAS-Inhibitors. Für einen phasenübergreifenden- und studientypübergreifenden Vergleich habe ich für die Studien, welche einen RAAS-Inhibitor nicht als Gegenstand der Untersuchung hatten, den durchschnittlich prozentualen Anteil der zusätzlich mit RAAS-Inhibitoren behandelten Patient*innen ausgerechnet und tabellarisch dargestellt. Die Tabelle 9 zeigt einerseits bei wie viel Prozent der klinischen Studien eine Angabe zu einer RAAS-Begleittherapie gemacht wurde. Da bei diesen 54 Studien (75%) nicht immer alle Patient*innen zusätzlich zur untersuchten Substanz einen RAAS-Inhibitor bekamen, ist außerdem der prozentuale Durchschnitt der Proband*innen angegeben, welche zusätzlich einen RAAS-Inhibitor erhielten [1]. Große Unterschiede zwischen den Phase 2 und 3 Studien bestehen nicht. Generell gibt es phasenübergreifend keine großen Diskrepanzen, im Gegensatz zu den präklinischen Studien, was in einem späteren Kapitel besprochen wird. Schlussendlich wurden die gemessenen Endpunkte analysiert und gegenübergestellt.

Tabelle 9: Phasenabhängige und gesamte Darstellung der RAAS-Begleittherapie

	Phase 2	Phase 3	Gesamt
Angabe RAAS	77,2%	66,7%	75%
% der Pat. die RAAS-Inhibitoren bekamen (im Durchschnitt)	92,4%	85,3%	91,1%

Primäre Endpunkte der klinischen Studien

Im nächsten Schritt stellte sich die Frage nach der phasen(-un) abhängigen Verteilung der gemessenen Endpunkte. Es wurden bei 95,8% der 72 klinischen Studien mindestens ein primärer Endpunkt angegeben. Lediglich drei der 57 Phase 2 Studien definierten keinen klaren primären Endpunkt, im Gegensatz dazu ließ sich bei allen 15 Phase 3 Studien ein primärer Endpunkt nachweisen. Bei den Phase 2 Studien stellten hier die UAER mit 52,7%, die UACR mit 27,3% und eGFR mit 23,6% den größten

Anteil dar. Bei den Phase 3 Studien stellen den größten Anteil das signifikante kardiovaskuläre Ereignis mit 46,7%, die Nierenerkrankung im Endstadium 33,3% und der nicht-kardiovaskulär bedingte Tod und die Serumkreatininerhöhung jeweils 26,7%. Der gemessene Blutdruck (5,5% bzw. 6,7%) und das HbA1c (9,1% bzw. 6,7%) wurden bei beiden Studienphasentypen weniger als zu messender primärer Endpunkt verwendet [1]. Somit ist die nicht nur phasenabhängige, sondern auch phasenunabhängige stark ausgeprägte Heterogenität innerhalb der gemessenen primären Endpunkte der klinischen Studien zu beobachten.

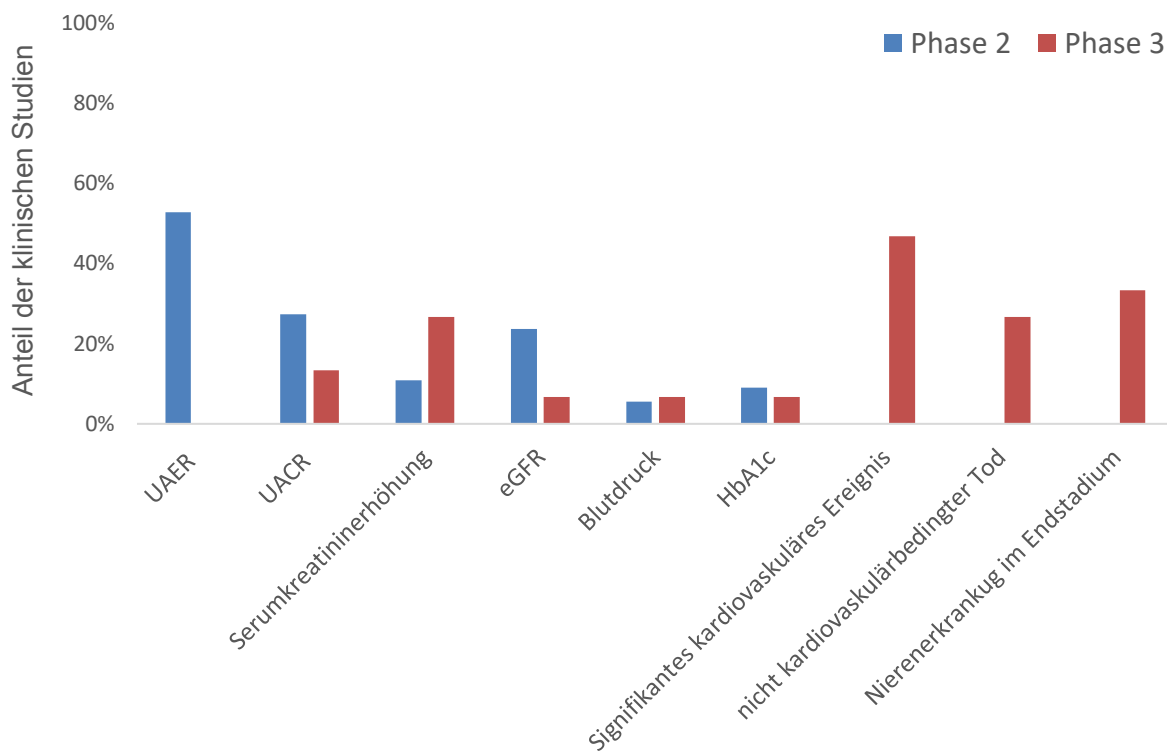


Abbildung 21: Phasenabhängige, sowie phasenunabhängige Heterogenität der gemessenen primären Endpunkte der klinischen Studien.

Sekundäre Endpunkte der klinischen Studien

Für die gemessenen sekundären Endpunkte stellte sich ebenfalls die Frage nach der phasen(-un) abhängigen Verteilung. Bei insgesamt 53 der 72 klinischen Studien (73,6%) wurde ein oder mehrere sekundäre Endpunkte klar definiert, sodass die Auswertung sich auf 42 der 57 Phase 2 und 11 der 15 Phase 3 Studien bezog. Bei Phase 2 Studien stellten folgende Kriterien die sekundären Endpunkte in absteigender

Reihenfolge dar: erhöhte Blutdruckwerte mit 35,7%, eGFR mit 31%, UAER mit 26,2%, erhöhte HbA1c-Werte mit 23,8%, UACR mit 16,7%, Erhöhung des Serumkreatinins mit 11,9%, Nierenerkrankung im Endstadium 2,4%. Bei den Phase 3 Studien waren dies ebenfalls in absteigender Reihenfolge: eGFR 45,5%, signifikantes kardiovaskuläres Ereignis 27,3%, UAER, UACR und erhöhte Blutdruckwerte mit jeweils 18,2% und erhöhte HbA1c-Werte mit 9,1% [1]. Auch hier untermauert noch einmal Abbildung 22 die phasenabhängige und phasenunabhängige starke Heterogenität der gemessenen sekundären Endpunkte.

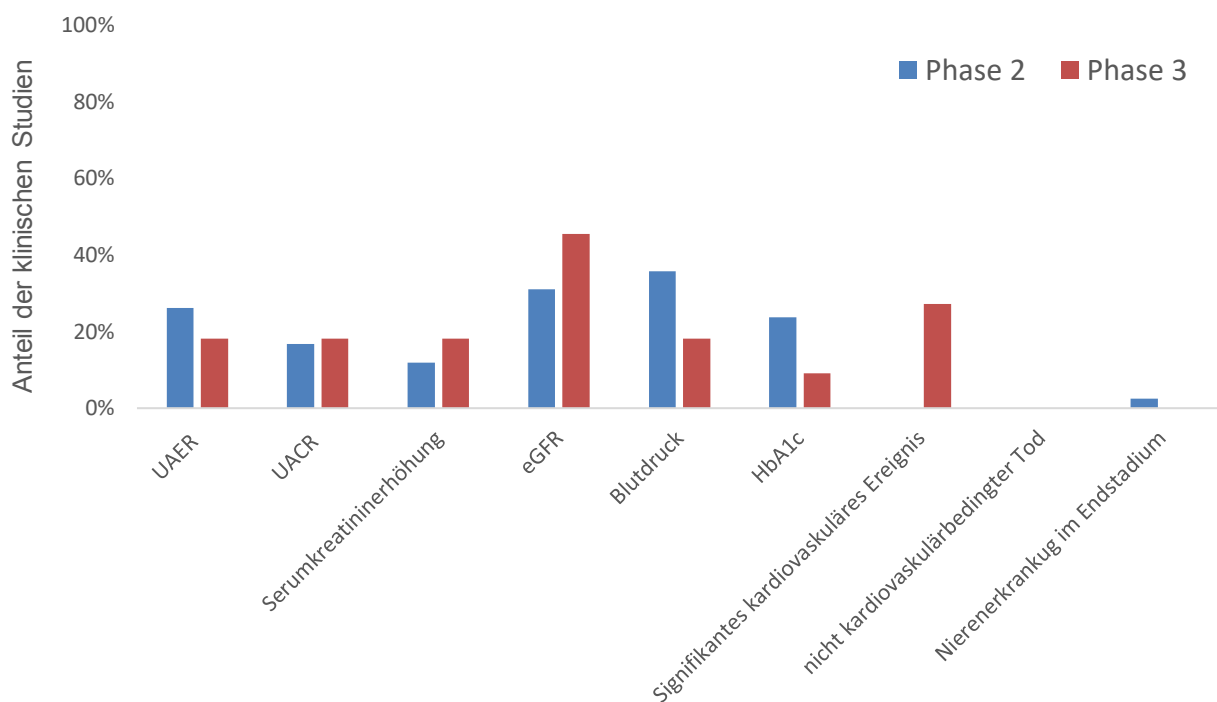


Abbildung 22: Phasenabhängige, sowie phasenunabhängige Heterogenität der gemessenen sekundären Endpunkte der klinischen Studien.

3.4 Volltextanalyse der präklinischen Studien

Die Volltextanalyse der präklinischen Studien beschäftigt sich, wie auch schon die klinischen Studien, mit den Einschlusskriterien, dem Alter bei Therapiebeginn, dem Geschlecht der Versuchstiere, dem Diabetestyp, der RAAS-Begleittherapie und mit den definierten primären und sekundären Endpunkten. Zusätzlich wurde der Mittelwert der Länge der Intervention und die Anzahl der Versuchstiere berechnet.

Die Analyse all dieser Kriterien dient einerseits dem Vergleich innerhalb der präklinischen Studien, andererseits dienen sie auch als studientypübergreifende Vergleichsmöglichkeit zwischen den klinischen und präklinischen Studien. Des Weiteren erfolgte außerdem speziell für die präklinischen Studien zuerst eine Darstellung der verschiedenen Versuchstiere, sowie eine genauere Analyse der Herbeiführung der Nierenschädigung und der Einschlusskriterien um hier potentiell weitere Heterogenitäten aufzeigen zu können. Zuallererst steht bei den präklinischen Studien die Auswahl der passenden Versuchstiere zur Auswahl.

Versuchstiere

Es stellt sich zunächst die Frage nach der genauen Auswahl und der Verteilung der Versuchstiere innerhalb der präklinischen Studien. Da viele verschieden gewählten Maus- und Rattentypen potentiell zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können, stellt dies ein weiteres bekanntes Problem in der translationalen Medizin dar. Bei der Analyse der 189 PKS stellten die Rattentypen *Sprague Dawley* mit 27,5%, *Wistar* mit 15,3% und *Db/db C57BLKS* mit 14,3% die am häufigsten Typen dar. Der Häufigkeit nach in absteigender Reihenfolge folgten daraufhin: *Albino Wistar* mit 5,8%, *C57BL/6* mit 5,3%, *Ins2 Akita* mit 4,2%, *SHR* und *APO-E KO* mit jeweils 3,7 %, *ZDF* mit 3,2 %. Wichtig zu erwähnen ist, dass in 26 der 189 Studien (13,8%) 19(!) weitere unterschiedliche Versuchstiere verwendet wurden. Dies zeigt, dass allein schon bei der Auswahl der Versuchstiere eine große Heterogenität vorhanden ist. Nach der Wahl der Versuchstiere muss meist noch eine artifizielle Nierenschädigung herbeigeführt werden.

Diabetes Typ

Bei den Tierstudien bezogen sich 117 Studien auf einen DM Typ 1 und 72 Studien auf einen DM Typ 2. Hier sind deutliche Unterschiede zu den klinischen Studien zu sehen, wo der Diabetes Typ 2 mit über 90% bei den Testpersonen vertreten war [1]. Für die darauffolgende Analyse wurden die 10 am meisten verwendeten Versuchstiertypen herausgearbeitet. In der Einleitung wurden die verschiedenen Mechanismen zur Herbeiführung der verschiedenen Diabetestypen bereits besprochen. Die Abbildung 23 zeigt die Unterteilung der Versuchstiere in Diabetes Mellitus Typ 1 und 2.

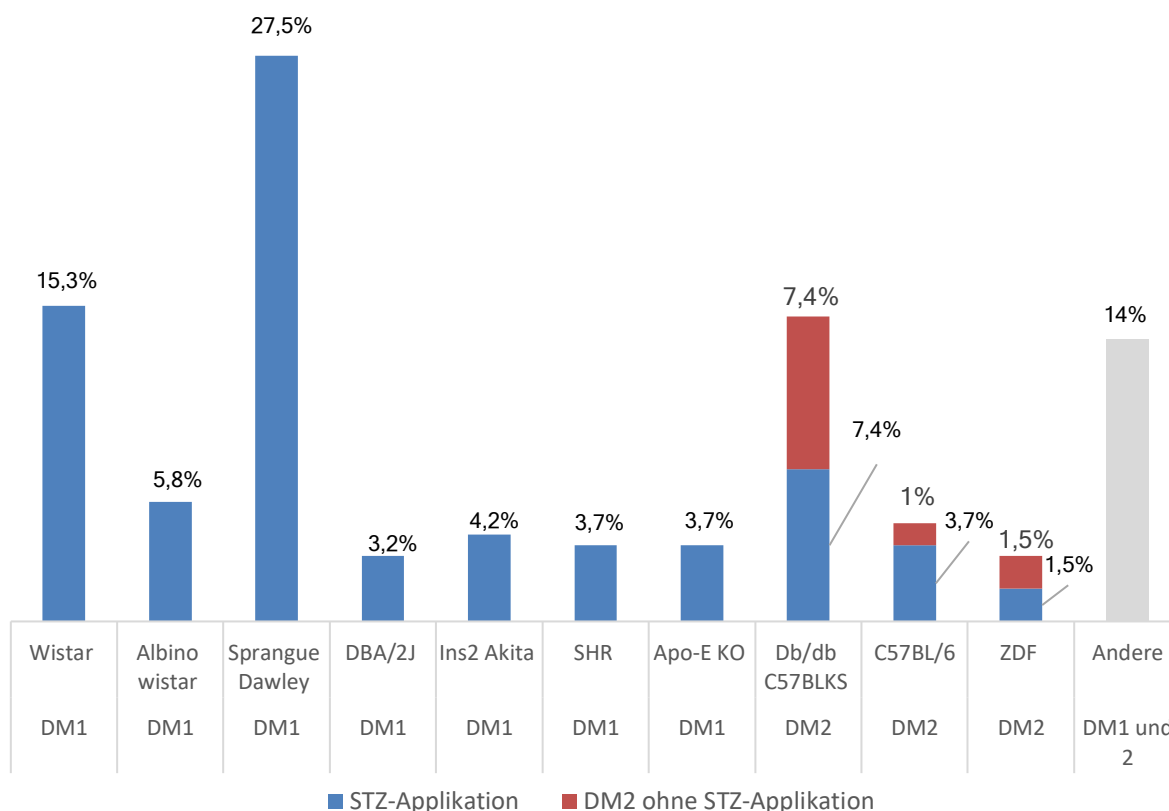


Abbildung 23: Überblick über die 10 am meisten genutzten Versuchstiere der 189 präklinischen Studien. 163 der 189 Studien nutzten jeweils eine der 10 häufigsten Versuchstiere, die 19 weiteren Versuchstiertypen sind auf 26 Studien aufgeteilt und unter „Andere“ im Diagramm vermerkt. Es ist zu sehen, dass auch bei Tieren mit einem Diabetes Mellitus Typ 2 ebenfalls oft STZ appliziert wird. Bei den Versuchstieren Wistar, Albino Wistar, Sprague Dawley, Spontaneously Hypertensive Rat (SHR) und Zucker Diabetic Fatty Rat (ZDF) handelt es sich um Ratten, bei allen anderen um Mäuse.

Auch bei einem Diabetes Typ 2 wurde teilweise zusätzlich noch Streptozotocin gegeben, um eine zusätzliche Insulinopenie zu provozieren. Neben dem Diabetestyp hat auch eine Komedikation einen großen Einfluss auf den Therapieerfolg. Ob der sogenannte *Standard of Care* bei den präklinischen Studien eine ähnliche große Rolle spielt, wie in den klinischen Studien, wurde im nächsten Abschnitt überprüft.

Streptozotocin-Applikationen zur Nierenschädigung

Die Streptozotocin-Applikationen waren die mit Abstand meist verwendete Vorgehensweise zum Hervorrufen einer Nierenschädigung. Zusammengefasst wurde nur bei 66,7%, also bei 126 von 189 PKS, eine Angabe zur Art der herbeigeführten

Nierenschädigung gemacht. STZ wurde, entweder allein (103 Studien) oder in Kombination mit anderen Substanzen, Diäten oder z.B. mit einer Nephrektomie angewandt (14 Studien), insgesamt also in 117 Studien. Bei 9 Studien wurde eine andere Herangehensweise gewählt [1]. Im nächsten Schritt stellte sich für mich die Frage, wie heterogen sich die STZ-Applikation bezogen auf die Anzahl der Applikationen und die jeweiligen Dosierungen darstellte. In Abbildung 24 sind die Anzahl der Applikationstage aufgezeigt. Ein Großteil der 117 Studien welche STZ nutzten (80,5%) verwendete lediglich eine einmalige Applikation an einem Tag. In 23 Studien (19,5%) wurde STZ mehr als einmal bzw. mehrere Tage hintereinander appliziert. Da stets nur eine einzige Applikation am Tag durchgeführt wurde, entsprechen die Anzahl der Applikationstage auch der Anzahl der Applikationen insgesamt.

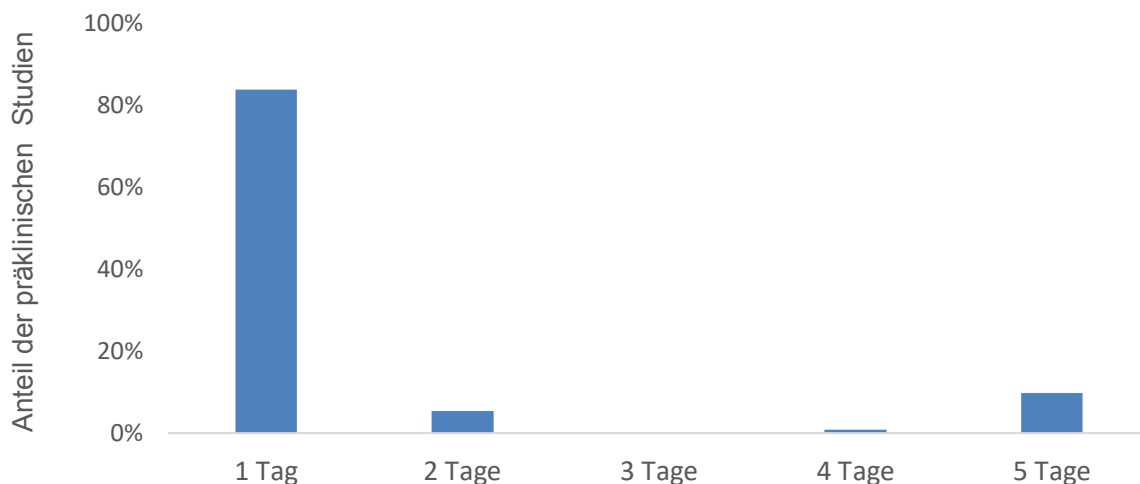


Abbildung 24: Anzahl der STZ-Applikationstage. In 80,5% der Studien, welche eine Nierenschädigung via STZ-Applikation hervorriefen, erfolgte lediglich eine einmalige Applikation an einem Tag. 19,5% der Studien applizierten STZ 2, 4 oder sogar 5 Mal.

Im nächsten Schritt beschäftigte ich mich mit den STZ-Dosierungen. Zur besseren Übersicht wurden dafür nur jene 94 präklinische Studien berücksichtigt, welche lediglich eine einmalige STZ-Injektion durchführten. Die häufigsten Applikationsdosen befanden sich zwischen 50 und 65 mg/kg. In diesem Intervall agierten insgesamt 65,4% aller Studien. Die restlichen 34,6% der Studien, also mehr als ein Drittel, verwendeten STZ-Dosierungen zwischen 25 und 45 mg/kg bzw. zwischen 70 und 200 mg/kg [1]. Es bestehen also weniger große Unterschiede in der Anzahl der STZ-Applikationen, allerdings zeigt die Dosierungshöhe eine große Heterogenität auf.

Nachdem eine Nierenschädigung herbeigeführt wurde, müssen noch die passenden Exemplare für die Studie herausgesucht werden. Als am häufigsten angewandte Methode zeigte sich die Messung des Blutzuckers der Versuchstiere.

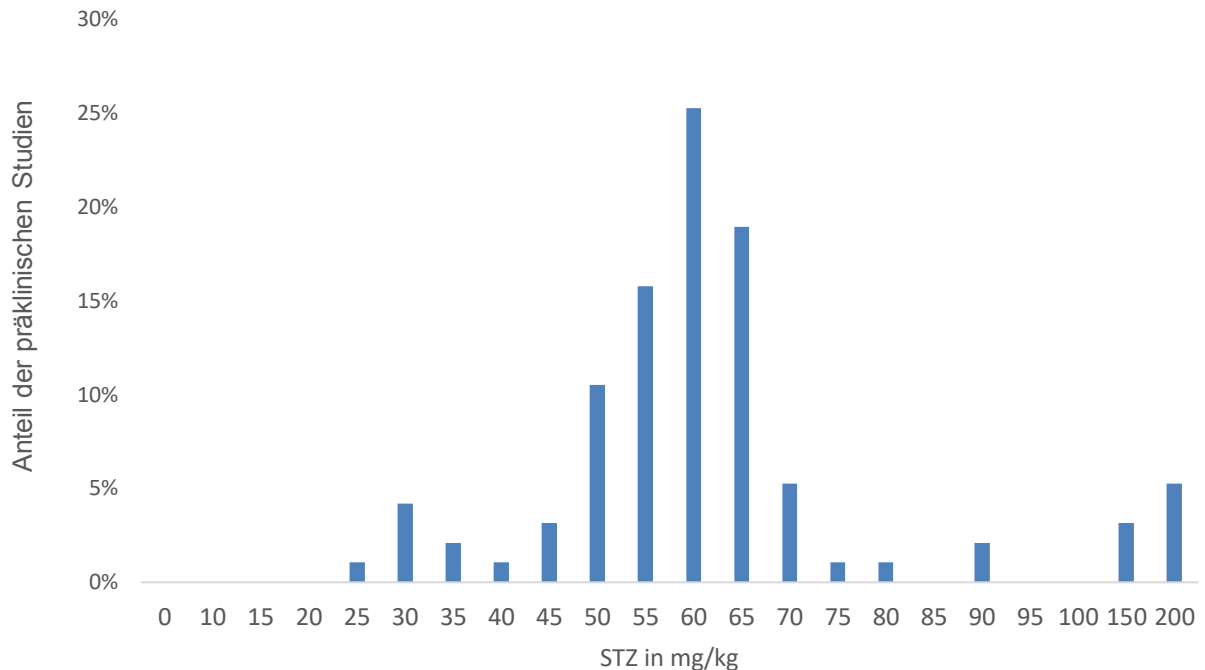


Abbildung 25: Unterschiede in STZ Dosierungen zur Herbeiführung einer Nierenschädigung. Es wurden lediglich die 94 präklinischen Studien berücksichtigt, welche eine einmalige STZ-Applikation angegeben hatten. Abbildung und Beschreibung übernommen von [1].

Blutzuckerlevel und Messungszeitpunkt nach STZ-Injektion

Für 107 von 189 PKS (56%) wurden klare Einschlusskriterien für die Versuchstiere definiert. Bei 102 dieser 107 Studien stellte dieses Einschlusskriterium lediglich ein bestimmtes Blutzuckerlevel nach einer bestimmten Zeit nach der STZ-Applikation dar. Dies steht in großem Kontrast zu den klinischen Studien, wo ein bestimmtes Blutzuckerlevel als Einschlusskriterium von allen 11 analysierten Kriterien mit Abstand das am wenigsten verlangte Kriterium darstellte. Es wurde für die präklinischen Studien speziell zur Darstellung der Heterogenität der unterschiedlich angesetzten Blutzuckerlevel und Messungstage ein Ballondiagramm erstellt.

Die Position der Ballons im Diagramm stellt das jeweilig benötigte Blutzuckerlevel in mg/dl und den Messungstag nach der STZ-Applikation dar. Die Größe der Ballons

korreliert mit der Anzahl der Studien, welche die jeweilige Kombination aus Blutzuckerlevel und Messungstag voraussetzten. Auch in diesem Fall ist wieder eine sehr starke Heterogenität zu sehen, da 12 verschieden große Ballons über das Diagramm weit verteilt sind. Eine überwiegend vorkommend klar feststellbare Kombination aus Blutzuckerlevel und Messungszeit nach STZ-Applikation lässt sich nicht feststellen [1]. Eine Nierenschädigung wurde also meist artifiziell herbeigeführt. Ein Faktor, welcher mit einer Zunahme nicht artifiziell herbeigeführter organischer Probleme einhergeht, ist das Alter. Deshalb wurde auch bei den präklinischen Studien eine Analyse der Altersklassen der Versuchstiere durchgeführt.

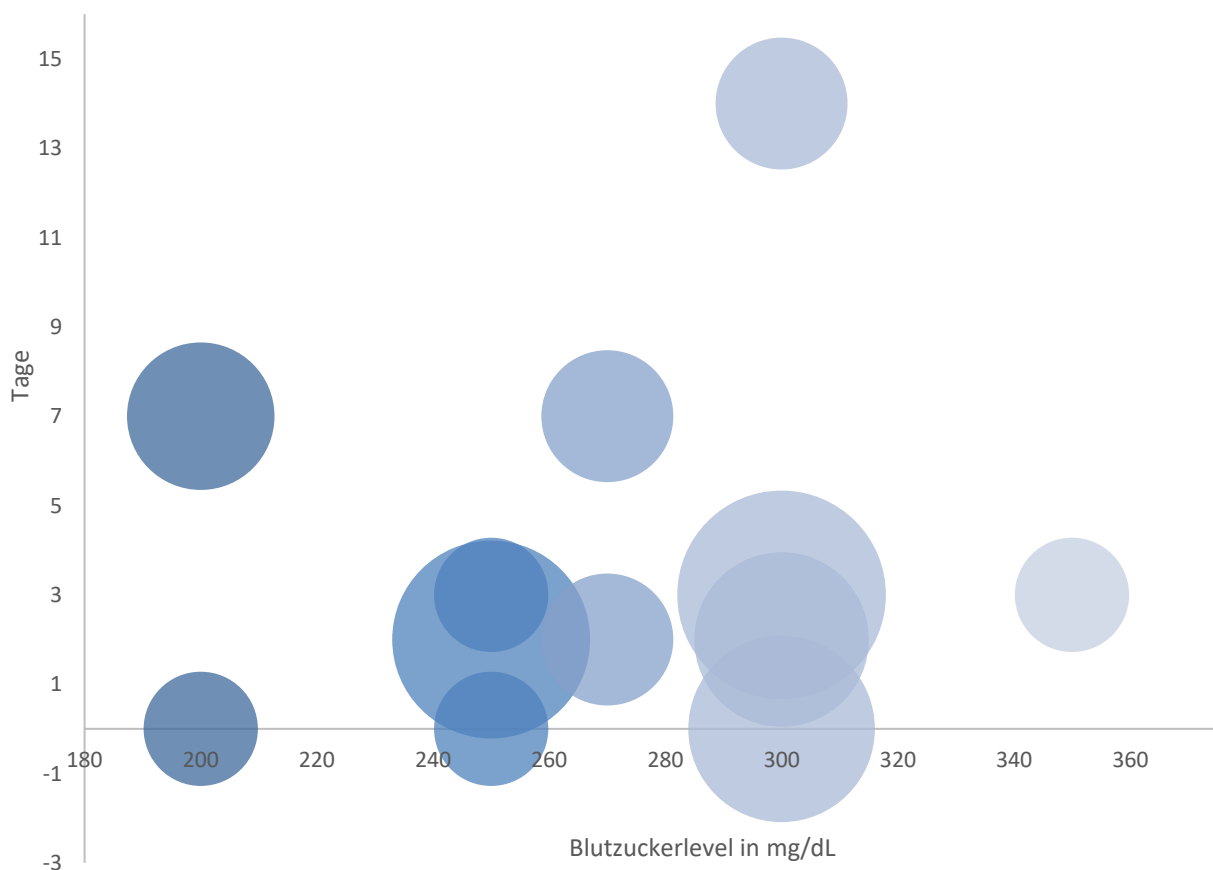


Abbildung 26: Heterogenität der Einschlusskriterien bezogen auf Blutzuckerlevel und Messungszeit nach STZ-Injektion. Um jeweils den kompletten Ballon abzubilden, wurden für die Y-Achse Werte bis -3 gewählt. Das Ballondigramm zeigt eine große Heterogenität bezüglich der Einschlusskriterien der präklinischen Studien. Die Größe der Ballons korreliert mit der Anzahl der Studien, welche die jeweiligen Blutzuckerlevel und Messungszeit nach STZ-Injektion als Einschlusskriterium aufwiesen. Zur besseren Übersicht sind im Diagramm nur Studien aufgezeigt, zu welchen die jeweiligen Kombinationen mindestens zu drei Treffern führten. Dies war bei 83 der 102 Studien der Fall. Abbildung und Beschreibung übernommen von [1].

Alter bei Therapiebeginn

Für den Vergleich innerhalb präklinischer Studien, aber auch für den studententypübergreifenden Vergleich habe ich das Alter bei Beginn der Therapie herausgearbeitet. Bei einigen Studien war das Alter bei der STZ-Applikation angegeben, bei manchen auch die Zeit, nach welcher nach der STZ-Behandlung mit der Therapie begonnen wurde. Daraus wurde im Anschluss das Alter zu Beginn der Therapie errechnet. Manchmal war auch direkt das Alter bei Beginn der Therapie beigeschrieben. Bei 129 von 189 Studien wurde das Alter bei Therapiebeginn angegeben oder konnte selbst berechnet werden. Die verschiedenen Alter der Tiere wurden aufaddiert und durch die Anzahl der Studien geteilt.

1411 (aufaddierte Wochen) / 129 (Studien) entsprechen 10,9 Wochen im Durchschnitt. Die Altersspanne reichte von vier Wochen bis 50 Wochen bei Therapiebeginn [1].

Abbildung 27 liefert einen Überblick der ausgeprägten unterschiedlichen Altersverteilung der Versuchstiere beim Zeitpunkt des Therapiebeginns. Am häufigsten wurden die Therapien gestartet bei den Lebenswoche 6 mit 11,6%, Lebenswochen 7 und 10 mit jeweils 12,4% und 11,6% und Lebenswoche 8 mit 17,8%. Generell sieht man, dass es große Unterschiede bezüglich Alter bei Therapiebeginn schon innerhalb der Tierstudien gibt. Bei den klinischen Studien wurde bereits eine unausgeglichene Geschlechterverteilung festgestellt. Für die Vergleichbarkeit wurde für die präklinischen Studien eine ähnliche Analyse angestellt.

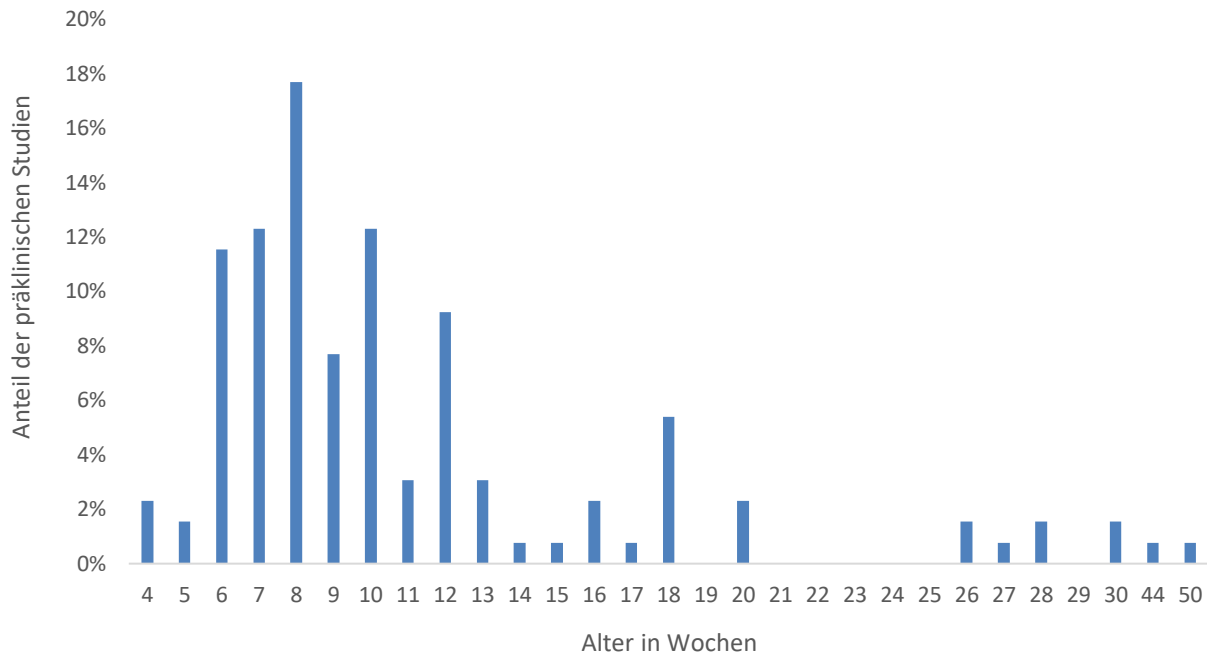


Abbildung 27: Alter der Versuchstiere bei Therapiebeginn. Am häufigsten wurde mit der Therapie zwischen der 6. und 12. Lebenswoche begonnen. Es herrscht eine starke Heterogenität bezogen auf das Alter bei Therapiebeginn bei den Tierstudien.

Geschlechterverteilung

Auch bei den präklinischen Studien wurden die Geschlechter der miteinbezogenen Versuchstiere analysiert, um eventuelle Schwächen bei der Ausgeglichenheit der Geschlechterverteilung innerhalb der Tierstudien aufzudecken und einen Vergleich mit den klinischen Studien anstellen zu können. Bei 170 von 189 PKS wurden genaue Angaben zur Geschlechterverteilung gemacht. Die berechneten Mittelwerte ergaben, dass 94% männliche Tiere und 6% weibliche Tiere waren. Dabei wurden die Prozente aufaddiert und durch die Anzahl der Studien (nicht die Gesamtanzahl der Tiere von allen Studien) geteilt. Nur zwei von 170 Studien zeigten Variabilität bei der Geschlechterverteilung und bezogen beide Geschlechter mit ein. Einmal männlich/weiblich mit 63%/37% und einmal mit 50%/50%.

Nur in 12 Studien wurden überhaupt weibliche Tiere für eine Studie benutzt, 10 davon nutzten ausschließlich weibliche Tiere und zwei in Kombination mit männlichen Tieren. Innerhalb der präklinischen Studien zeigt sich somit ein eher homogenes Bild der Geschlechterverteilung. Verglichen mit den klinischen Studien werden hier allerdings große Unterschiede deutlich, wo mindestens ein Drittel der Studienteilnehmenden weiblichen Geschlechts waren [1].

RAAS-Inhibitor als Komedikaton

Auch hier bezog sich die Analyse nur auf Studien, welche einen RAAS-Inhibitor nicht als Gegenstand der Untersuchung hatten. Eine RAAS-Inhibitor-Komedikation, welche bei den klinischen Studien den *Standard-of-Care* darstellt, wurde lediglich bei 24 von 189 präklinischen Studien durchgeführt, welches einem prozentualen Anteil von 12,7% entspricht. Hiervon wurden bei 13 Studien ACE-Hemmer, bei 9 Studien Angiotensin-Inhibitoren und bei 2 Studien Aliskiren, jeweils zusätzlich zur zu überprüfenden Medikation, verabreicht [1]. Dieses Ergebnis steht in großem Kontrast zu den klinischen Studien. Auch die Endpunkte liefern einen immens wichtigen Hinweis hinsichtlich der Vergleichbarkeit präklinischer und klinischer Studien. All die oben genannten Faktoren können einen Einfluss auf die letztendlich gemessenen Endpunkte haben.

Primäre und sekundäre Endpunkte

Bei der Analyse der Endpunkte ging es hauptsächlich um die Fragestellung, wie groß der Unterschied zu den in den klinischen Studien gemessenen Endpunkten ist. Bei den primären und sekundären Endpunkten ließ sich wohl mitunter die größte Heterogenität gegenüber den klinischen Studien nachweisen. Von den 189 präklinischen Studien nannten nur 2 Studien am Anfang einen primären Endpunkt: beide die Messung der Proteinurie [1]. Bei den sekundären Endpunkten ließ sich kein einziger nachweisen. Dies stellt ein großes Problem für die Vergleichbarkeit klinischer und präklinischer Studien dar.

Länge der Intervention

Bei 184 von 189 Studien war die Länge der Intervention genau angegeben. Für eine einheitliche Darstellung wurden die angegebenen Monate in Wochen umgerechnet, ein Monat spiegelte demnach 4 Wochen wider. Die Behandlungsspanne lag zwischen einer und 63 Wochen. Der Durchschnitt lag hier bei:

1815 aufaddierte Wochen / 184 präklinische Studien, also 9,9 Wochen.

Ein *follow-up* erfolgte, im Gegensatz zu den klinischen Studien, nie.

Anzahl der Versuchstiere

Bei 186 von 189 Studien wurde die genaue Anzahl der Versuchstiere genannt. Hier wurden manchmal Spannen angegeben, z.B. drei Gruppen mit sechs bis sieben Mäusen. In dem Falle wurde dann 6,5 mit 3 multipliziert und falls nötig aufgerundet. Durchschnittlich wurden 7415 Versuchstiere /186 präklinische Studien, also 39,9 Versuchstiere pro Studie verwendet. Das Spektrum reichte von 8 bis zu 190 Versuchstiere. Innerhalb der Tierstudien gibt es also große Unterschiede, was die Anzahl der verwendeten Versuchstiere angeht. Für den Vergleich klinischer und präklinischer Studien wurden die wichtigsten Kriterien im nächsten Abschnitt nochmals gegenübergestellt, um die diesbezüglich große Heterogenität nochmals zu verdeutlichen.

3.5 Gegenüberstellung der präklinischen und klinischen Studien

Ein Vergleich der Effektstärken erwies sich aufgrund der extrem großen Heterogenität der klinischen und präklinischen Studien, speziell bezogen auf die gemessenen Endpunkte, als nicht durchführbar und wurde aus diesem Grunde wieder verworfen. Es erfolgte demnach abschließend eine Gegenüberstellung der präklinischen und klinischen Studien bezogen auf die geforderten Einschlusskriterien, das Alter und Geschlecht der eingeschlossenen Versuchstiere und Patient*innen, dem geforderten Diabetestyp, der Begleittherapie mit RAAS-Inhibitoren und der Messung der primären und sekundären Endpunkte. Während die klinischen Studien eine Vielzahl von Einschlusskriterien aufweisen, von welchen UACR, UAER, die eGFR und das Alter die häufigsten darstellen, wird bei den präklinischen Studien lediglich ein gewisses Blutzuckerlevel vorausgesetzt, welches bei den klinischen Studien fast keine Rolle spielte. Das Durchschnittsalter der Patient*innen lag mit 59,8 Jahren, bei den Versuchstieren lag dieses bei 11,2 Wochen. Auf die Geschlechtsreife und die Gesamtlebensdauer von den verwendeten Versuchstieren und Menschen bezogen bestehen hier deutliche Differenzen. Auch die Geschlechterverteilung zeigte starke Unterschiede auf. Bei den klinischen Studien waren ca. 64% der Patient*innen männlich, 36% weiblich. Bei den Tierstudien waren 94% männlich, 6% weiblich. Der Diabetestyp 2 war bei den klinischen Studien mit 91,7% mit Abstand am häufigsten vertreten, bei den präklinischen Studien lediglich 38,1%. Ein RAAS-Inhibitor als

Basistherapie wurde bei 75% aller klinischen Patient*innen angewandt, bei den PKS nur bei 12,7%. Eine sehr starke Heterogenität zeigte sich bei den gemessenen Endpunkten. Klinische Studien wiesen in der Summe eine Vielzahl von unterschiedlichen primären und sekundären Endpunkten auf, präklinischen Studien definierten in nur 2 Fällen einen primären, und in keinem einzigen Fall einen sekundären Endpunkt [1]. Diese finale Gegenüberstellung der analysierten Kriterien stellt die weiterhin bestehende große Problematik der translationalen Medizin im Bereich der chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes dar und bestätigt die Annahme, dass die sehr heterogenen Studiendesigns einen vermeintlich großen Anteil an der eher geringen Rate der neu zugelassenen Therapien in diesem Bereich haben. Nachdem die Unterschiede präklinischer und klinischer Studien nun belichtet wurden, ist eine objektive Qualitätsanalyse der analysierten Studien angezeigt. Diese stellen einen wichtigen Baustein zur Beurteilungsfähigkeit in diesem Feld dar.

Tabelle 10: Kriterien der Klinischen und präklinische Studien im Vergleich

Kriterium	Klinische Studien	Präklinische Studien
Nierenschädigung	unterschiedliche Pathogenese	artifizuell, meist medikamentös herbeigeführt
Einschlusskriterien	diverse meist Alter, UAER, UACR und eGFR	hauptsächlich Blutzuckerwerte
Alter und gesundheitliche Konstitution	alte, meist multimorbide Patient*innen	meist junge, gesunde Versuchstiere
Geschlecht	64% männlich	94% männlich
Endpunkte	Diverse	Endpunkte werden fast nie festgelegt
Diabetes Typ	91,7% DM Typ 2	38,1% DM Typ 2
RAAS-Komedikation	bei fast allen Proband*innen vorhanden	nur bei 20% der Versuchstiere vorhanden

Tabelle übernommen von [1]

3.6 Qualitätsanalyse mithilfe der CONSORT- und ARRIVE-Kriterien

Im letzten Teil geht es schließlich um die Qualitätsanalysen der 72 klinischen und 189 präklinischen Studien mithilfe der CONSORT- bzw. ARRIVE-Analysen. Die verschiedenen Kriterien wurden, wie bei Tabelle 5 und 6 aufgelistet, abhängig von der Informationslage analysiert. Die Ziffern 0, 1 und 2 bewerten die Kriterien als entweder nicht erfüllt, unzureichend bzw. teilweise erfüllt oder ausreichend erfüllt.

3.6.1 Qualitätsanalyse der klinischen Studien: Die CONSORT-Analyse

Die Tabelle 5 gibt eine genaue Beschreibung der jeweiligen Kriterien. Die Ergebnisse der CONSORT-Analyse sind in 2 Diagrammen dargestellt (Abbildung 28 und 29), jeweils für den Methodik- und den Ergebnisteil der analysierten Studien.

Im Methodik-Teil fand eine genaue Beschreibung des Studiendesigns, sowie eine Beschreibung von Änderungen der Methodik nach Studienbeginn nur in 26,4% bzw. 5,6% der Fälle statt. Eignungskriterien für die Proband*innen wurden in 83,3% der Fälle ausführlich aufgeführt, eine ausreichende Umgebungsbeschreibung der Studiendurchführung erfolgte in 47,2% aller Studien. Präzise Details und suffiziente Orts- und Zeitangaben der durchgeführten Intervention erfolgten zu 91,7%. Klare primäre und sekundäre Endpunkte wurden bei 73,6% der Studien definiert, Angaben zu Änderungen der Endpunkte erfolgten im Gegensatz dazu nur in 12,5% der Fälle. Erklärungen zur Fallzahlberechnung erfolgten bei knapp zwei Drittel der Studien, zusätzliche Angaben zu Zwischenanalysen oder Abbruchkriterien nur bei etwas mehr als einem Drittel. Das Kriterium Erzeugung der Behandlungsfolge beinhaltet die Methodik zur Generierung der Zufallsverteilung sowie Details bezüglich der Art der Randomisierung bzw. jedweder Restriktionen wie z.B. Blockbildung. Hierzu wurden in 34,7- bzw. 56,9% der Fälle keine Angaben gemacht. Mechanismen der Geheimhaltung der Behandlungsfolge und deren Durchführung wurden zu 47,2- bzw. 33,3% suffizient erwähnt. Bei der Verblindung wurde bei einem Fünftel der Studien überhaupt keine Angaben gemacht, was separat als „k.A.“ vermerkt wurde. Wer genau verblindet wurde (ärztliches Personal oder Patient*innen) und ob Ähnlichkeiten bei den Interventionen bestanden wurde beides jeweils knapp zu einem Drittel suffizient angegeben. Die statistische Methodik zum Vergleich hinsichtlich der Endpunkte und Angaben über zusätzliche Analysen erfolgten bei 77,8- und 62,5% der Studien [1].

Ergebnisse

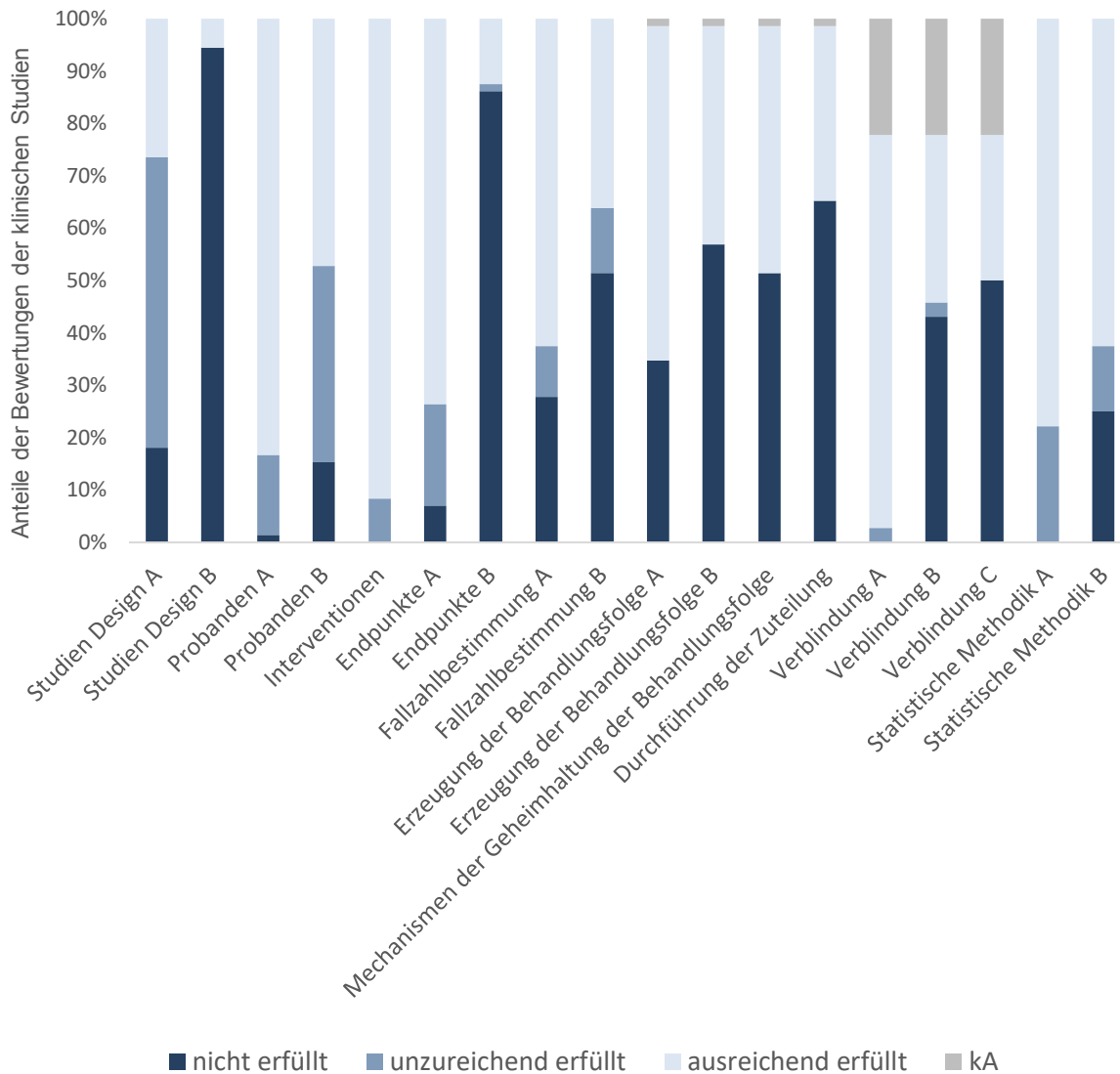


Abbildung 28: Qualitätsüberprüfung der klinischen Studien anhand der CONSORT-Kriterien. Für die 72 klinischen Studien der Jahre 2008 bis 2017 wurden die Methodik-Kriterien mithilfe der Zahlenskala 0-2 bewertet und deren jeweilig prozentualer Anteil im Diagramm dargestellt. Für ein paar Kriterien wurden lediglich die Ziffern 0 oder 2 vergeben. Abbildung und Beschreibung übernommen von [1].

Im Ergebnis-Teil wurde in fast 70% der Studien ein Flussdiagramm zur Darstellung der Ein- und Ausschlüsse verwendet. Eine Angabe zur genauen Anzahl der Studienteilnehmenden bzw. Studienausscheider erfolgte bei 83,3% bzw. 61,1% aller präklinischen Studien (Ein- und Ausschlüsse A-C). Informationen über den Zeitraum der Rekrutierung (A + B) und weshalb eine Studie beendet wurde fand man nur bei 22,2% und 12,5%. Angaben zu Patient*innencharakteristika wurden bei fast allen

Studien tabellarisch suffizient aufgeführt. Auch die genaue Anzahl der Proband*innen pro Gruppe wurde in Drei Viertel der Fälle übersichtlich dargestellt.

Eine *Intention-to-treat*- bzw. eine Verlustanalyse war in knapp 50% bzw. in knapp 95% der Fälle adäquat durchführbar. Die Kriterien Ergebnisse und Schätzmethoden, welche sich auf die gemessenen Endpunkte beziehen, wurden 70,8% und 38,9% suffizient dargestellt. Über zusätzliche Analysen und eventuell entstandene Schäden wurde in 44,4% und 65,5% der Fälle berichtet [1]. Zusammenfassend zeigen der Methodik- und Ergebnisteil der CONSORT-Analyse vielerlei Verbesserungspotential.

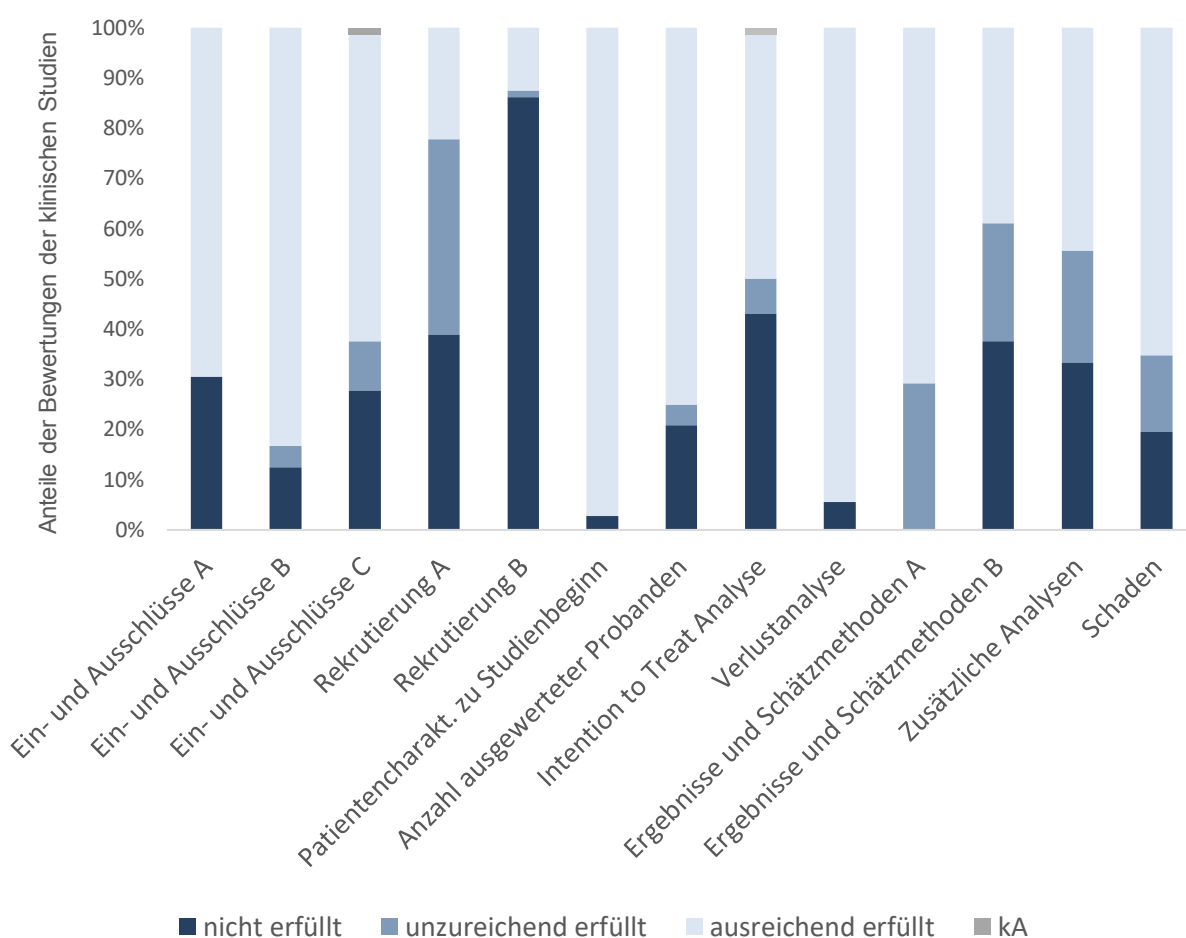


Abbildung 29: Ergebnisteil der CONSORT Analyse. Für die 72 klinischen Studien der Jahre 2008 bis 2017 wurden die Ergebnis-Kriterien der CONSORT-Analyse mithilfe der Zahlenskala 0-2 bewertet und deren jeweilig prozentualer Anteil im Diagramm dargestellt. Abbildung und Beschreibung übernommen von [1].

3.6.2 Qualitätsanalyse der präklinischen Studien: Die ARRIVE-Analyse

Die 189 präklinischen Studien wurden nach insgesamt 20 der ARRIVE-Kriterien ausgewertet. Ausreichende Angaben zum ethischen Statut, inbegriffen des Ursprungs der ethischen Erlaubnis, wurden nur bei einem Drittel aller Studien gemacht.

Eine suffiziente Informationslage bezüglich Anzahl der Versuchs- und Kontrollgruppe gab es in 83% der Fälle, bezüglich Randomisierung bei der Hälfte aller Studien und bezüglich Verblindung nur bei knapp 30%. Ein Flussdiagramm wurde nur bei 7% der Studien inkludiert. Angaben zu Versuchsverfahren und Versuchstieren mit präzisen Details wurden bei nahezu allen Studien gemacht. Haltungs- und züchtungsrelevante Vorkehrungen wurden bei zwei Dritteln aller Studien ausreichend beschrieben. Auch eine genaue Angabe über die Anzahl der genutzten Versuchstiere pro Experiment erfolgte in knapp drei Vierteln der Fälle. Sehr schlecht beschrieben wurden auf der anderen Seite die Berechnung der Fallzahlbestimmung, sowie ob und welche Experimente reproduziert wurden. Genaue Zuteilungsverfahren wurden bei der Hälfte der Studien beschrieben, primäre Endpunkte wurden nur in 2 von 189 Studien vorher festgelegt, sekundäre Endpunkte überhaupt nicht. Eine ausreichende Angabe über die genaue statistische Methode war bei fast jeder Studie gegeben. Angaben zur genauen Analyseeinheit und ob eine Testung stattfand, um zu prüfen ob der Datensatz die Annahme der statistischen Herangehensweise erfüllte, wurden fast nie gemacht.

Patient*innencharakteristika vor Studienbeginn wurden nur bei 5% aller Studien inkludiert, analysierte Zahlen inklusive exkludierter Versuchstiere und deren Begründung bei 63%. Bei jeder Studie wurde eine ausreichende Beschreibung der Ergebnisse durchgeführt, Details bezüglich unerwünschter Ereignisse wurden nur bei 2,6% der Studien bekanntgegeben [1].

Es stellt, wie auch schon bei der CONSORT-Analyse der klinischen Studien, ein Bild der präklinischen Studien dar, welches auf vielerlei Kriterien bezogen noch Anpassungen in Sachen Informationsbereitstellung benötigt. Es gibt also nicht nur im direkten Vergleich der Studiendesigns der präklinischen und klinischen Studien starkes Verbesserungspotential, sondern auch in der objektiven Berichterstattung. Die Hypothese bestätigte sich also in der Analyse.

Ergebnisse

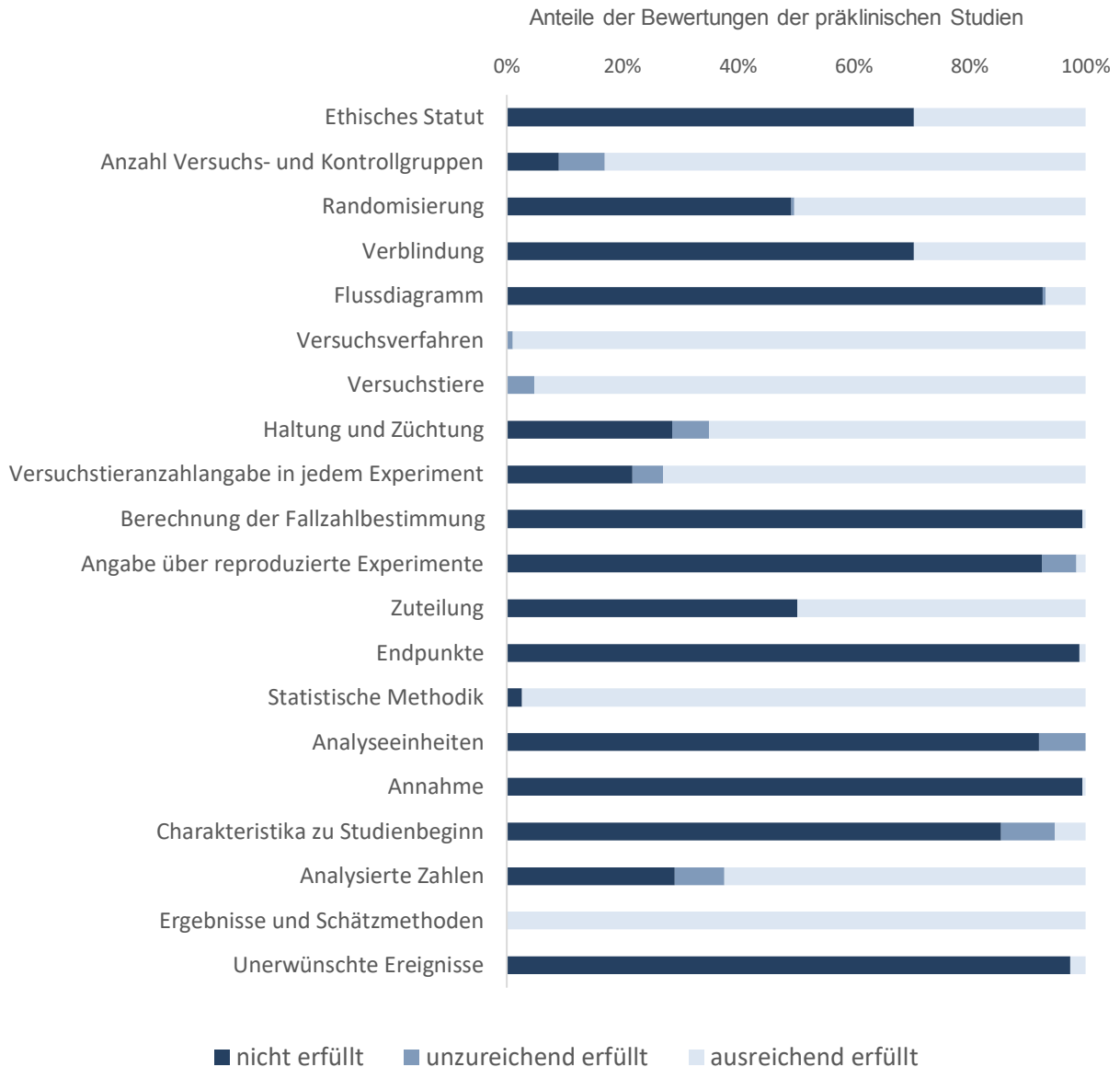


Abbildung 30: ARRIVE Analyse. Bezogen auf die 20 analysierten Kriterien stellt sich ein sehr heterogenes Bild bezüglich Studiendesign und Informationsbereitstellung dar. Abbildung und Beschreibung übernommen von [1].

Die *Interobserver*-Variabilität bei der ARRIVE-Analyse lag bei 96,1% [1]. Die restlichen knapp 4%, welche die Unterschiede ausmachten, bestanden zum Beispiel aufgrund des Kriteriums Haltung, da hier einige Studien lediglich Raumtemperatur in den Käfigen und keine genauen Temperaturangaben machten, was zu unterschiedlichen Bewertungen führte. Auch welche Kriterien alle beim Thema Versuchstiere verzeichnet sein sollten, führte zu kleinen Uneinigkeiten. Beim Unterpunkt Randomisierung war teilweise nicht klar, ob diese sich nur auf einzelne Experimente oder die ganze Studie bezog, was ebenfalls zu kleinen Abweichungen in der Bewertung führte.

4. Diskussion

4.1 Bestätigung der Hypothese

Ich ging davon aus, dass es starke Unterschiede im Studiendesign und eine unbefriedigende Berichterstattungsqualität der präklinischen und klinischen Studien in den letzten 10 Jahren im Bereich der chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes gab, und ein direkter studienübergreifender Effektstärkenvergleich aus diesem Grund nur schwer realisierbar wäre.

Dies überprüfte ich anhand der oben beschriebenen Methodik. Eine Analyse dieser Art wurde meines Wissens bis zum jetzigen Zeit noch nicht durchgeführt. Diese Annahmen bestätigten sich in meiner Arbeit und liefern somit einen Erklärungsansatz für die weiterhin eher geringe Anzahl an neuen Therapien für Patient*innen in diesem Bereich bei gleichzeitiger hoher Rate an präklinischer Forschung. Sowohl der rein prozentuale Anteil der gefundenen Informationen bezüglich der einzelnen Kriterien als auch die Unterschiede bei der Wahl der Einschlusskriterien, des Alters, des Geschlechts und der gemessenen Endpunkte der PKS und KS zeigen eindeutiges Verbesserungspotential auf und müssen weiter angeglichen werden. In der Qualitätsanalyse mittels CONSORT- und ARRIVE-Analyse enthielten beide Studienarten teilweise weiterhin große Mängel in der Berichterstattung, was sich unter anderem negativ auf die Reproduzierbarkeit dieser Studien niederschlagen kann.

4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.2.1 Große Unterschiede bei den Studiendesigns

Trotz der bereits seit längerem bekannten Probleme in der translationalen Medizin zeigen die Studiendesigns im Bereich der chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes weiterhin große Unterschiede und Schwächen auf. Diese reichen von der Auswahl und Charakteristika der geeigneten Versuchstiere und Patient*innen bis hin zu den gemessenen Endpunkten. Die weitreichenden Konsequenzen der Auswahl dieser Kriterien liefern Diskussionsbedarf. Schon der prozentuale Anteil einiger Kriterien zeigt, unabhängig von der durchgeführten CONSORT- und ARRIVE-Analysen,

teilweise Schwächen in der Qualität der Berichterstattung auf. Vor allem der Diabetes Mellitus Typ 2 ist eine Erkrankung, welche die ältere Bevölkerung mit meist schon bestehenden Vorerkrankungen betrifft. Die Inkludierung von diesem Alter entsprechenden Versuchstieren zur bestmöglichen Imitation dieses Patient*innencharakteristikums ist sinnvoll. Leider sieht die Realität anders aus. Es werden vorzugsweise junge, gesunde Versuchstiere für die Studien berücksichtigt. Bei anderen, schon in jüngeren Jahren auftretenden Nierenerkrankungen wie z.B. dem Alport-Syndrom, ist die Verwendung jüngerer Versuchstiere sicherlich indiziert. Für die chronische Nierenerkrankung bei Diabetes stellt das junge Alter allerdings ein weiteres Problem im Studiendesign der präklinischen Studien dar [1].

Eine groß angelegte Studie aus dem Jahr 2016 untersuchte ebenfalls die am häufigsten gewählten Altersklassen und befragte die jeweiligen Wissenschaftler nach Ihren Beweggründen für die Auswahl der Versuchstiere dieses Alters [57]. Das Alter lag meist zwischen 8-12 Wochen und überschneidet sich mit meiner Analyse, bei welcher ich ein Durchschnittsalter von 10,9 Wochen errechnete. Die Definition von erwachsenen Versuchstieren variierte jeweils stark, ein klarer Bezug auf z.B. die Geschlechtsreife ließ sich nicht eindeutig feststellen. Als Gründe für die Entscheidung gegen die Auswahl älterer Versuchstiere wurden von den Wissenschaftlern unter anderem der höhere Kosten- und Zeitaufwand, sowie eine höhere Ressourcenverschwendung genannt. Generell ist es schwierig das Alter einer Maus oder Ratte mit der eines Menschen zu vergleichen. Eine Studie definierte die Überlebensrate der jeweiligen Spezies als sinnvollsten Anhaltspunkt. Eine C57BL6/J Maus wurde beispielsweise mit einem 20-30 Jahre alten Menschen, eine 10-14 Monate alte Maus mit einem 38-47 Jahre alten Menschen, und eine 18-24 Monate alte Maus mit einem 56-69 jährigen Menschen gleich gestellt [333]. All diese Altersgruppen liegen weit über dem, was in dieser und weiteren Arbeiten analysiert wurde. Weitere Anpassungen sind hier unumgänglich.

Bei der Wahl des Geschlechts der Versuchstiere wurden bei den allermeisten Studien männliche Tiere bevorzugt [1]. Dies lässt sich hauptsächlich erklären durch die Annahme, dass weibliche Hormone einen Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnten. Ein Diabetes Mellitus wird bei den Versuchstieren oft auch unterstützend durch eine sogenannte *high-fat-diet* induziert. Es gibt allerdings Anzeichen dafür, dass es geschlechterbezogene Unterschiede beim Energieverbrauch und der

Nahrungsaufnahme bei kurzfristig durchgeführten hochkalorischen Diäten gibt [334]. Gerade aufgrund dieser und weiterer Unterschiede wäre eine ausgewogene Inkludierung beider Geschlechter sinnvoll, um unterschiedliche Ergebnisse zu erkennen und auszuwerten. Auch in Verhaltensstudien von Tieren ist der unterschiedliche Hormonhaushalt ein oft gebrauchtes Argument, auch wenn eine groß angelegte Schmerzstudie von 2005 zu dem Ergebnis kam, dass es bezogen auf das Schmerzverhalten der Tiere keine Unterschiede zwischen den männlichen und weiblichen Versuchstieren gibt [335]. Navigationsaufgaben werden von beiden Geschlechertypen normalerweise gleich gut ausgeführt [336].

Bezüglich des Diabetestyps waren in den von mir analysierten Studien jeweils beide Typen vertreten, wobei der Diabetes Mellitus Typ 2 bei den klinischen, und der Diabetes Mellitus Typ 1 bei den präklinischen Studien den Hauptanteil ausmachte [1]. In den präklinischen Studien ist die Auswahl der passenden Versuchstiere von großer Bedeutung, um die Pathogenese des Diabetes Mellitus, sowie Folgeerkrankungen, und die Entwicklung und Testung neuer Medikamente und Therapien effizient voranzubringen. Trotz der schon bestehenden großen Anzahl unterschiedlichster Modelle werden weiterhin vor allem die stetige Verbesserung folgender Kriterien diskutiert und gefordert [337]:

- die Pathogenese sollte der des Menschen möglichst ähnlich, und für dessen Erforschung geeignet sein
- die Tiermodelle sollten adäquat auf Antidiabetika reagieren können

Die geforderten Einschlusskriterien und die gemessenen Endpunkte nehmen eine weitere zentrale Rolle bei der nötigen Angleichung präklinischer und klinischer Studien ein. Während von den klinischen Studien eine Vielzahl von Kriterien gefordert werden, beschränken sich die Einschlusskriterien der Tierstudien fast ausschließlich auf den Blutzuckerspiegel, welches darüber hinaus auch innerhalb dieser Studien sehr stark variiert. Ein gewisses Mindestalter oder Biomarker zur Bestätigung eines vorhandenen Nierenschadens, wie die glomeruläre Filtrationsrate, werden hier nicht berücksichtigt [1]. Studienübergreifend möglichst ähnliche Einschlusskriterien stellen aber einen

wichtigen Faktor für die Vergleichbarkeit zwischen Mensch und Tier und somit in der translationalen Medizin dar.

Gleiches gilt für die gemessenen Endpunkte, wo sich ein noch drastischeres Bild darstellt, da bei den analysierten präklinischen Studien nur zwei überhaupt einen primären Endpunkt definierten [1]. Angleichungen werden auch in diesem Bereich seit längerem gefordert, sowohl die Implementierung von Endpunkten in Tierstudien, welche auch bei Patient*innen gemessen werden, als auch die Durchführung von Biopsien als histologischer Endpunkt bei klinischen Studien, welcher noch vermehrt in präklinischen Studien verwendet werden [51]. Des Weiteren ist es interessant zu beobachten, dass die diabetische Nephropathie, was die Häufigkeit der wissenschaftlichen Arbeiten verglichen mit anderen Nierenerkrankungen angeht, bei den präklinischen Studien weiter oben einreicht, während sie bei den klinischen Studien eher im unteren Spektrum vertreten ist. Erkrankungen oder Thematiken wie die Niereninsuffizienz, die Nierentransplantation, die Hypertension oder Nierenersatztherapien waren häufiger vertreten [2]. Dies könnte ein weiteres Indiz dafür sein, dass präklinische Studien im Bereich der chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes eher in selteneren Fällen klinische Studien nach sich ziehen, und das trotz offensichtlicher weiterhin verbesserungswürdiger Studiendesigns.

4.2.2 Durchführbarkeit eines direkten Effektstärkenvergleiches

Die Vermutung liegt nahe, dass Studien, welche ein weniger aufwendiges Studiendesign und niedrigere Qualitätsmerkmale aufweisen, zu einer höheren Effektstärke eines Medikaments führen könnten. Da die klinischen und präklinischen Pärchen anhand der Medikamente zusammengeführt wurden, wäre ein direkter Vergleich der Effektstärke in Anbetracht der unterschiedlichen Qualitätsmerkmale der Studien eine logische Konsequenz. Um einen direkten Effektstärkenvergleich zwischen klinischen und präklinischen Studien feststellen zu können, sind allerdings ähnliche Studiendesigns, oder zumindest Endpunkte, notwendig. Aufgrund der starken Heterogenität eben dieser gemessenen oder nicht gemessenen Endpunkte erwies sich diese Art der Analyse als nicht realisierbar [1]. Die schlechte Durchführbarkeit dieses Vergleichs an sich markiert allerdings ein eigenständiges wichtiges Ergebnis dieser Arbeit. Die Problematik der gemessenen Effektstärke ist aber auch innerhalb der klinischen oder präklinischen Studien ein bereits bekanntes Problem. Eine Arbeit

aus dem Jahr 2011 untersuchte bei 35 viel zitierten Studien die errechnete Effektstärke verschiedener Biomarker und verglich diese mit korrespondierenden größeren Studien und Metaanalysen. In 86% der Fälle viel die Effektstärke in der kleineren Studie höher aus, als in der zu vergleichenden Studien und Metaanalysen [338]. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass Faktoren wie die Größe einer durchgeführten Studie und potentielle selektive Berichterstattung, aufgrund von z.B. Publikationsdruck, zu vermeidlich inkorrekten Ergebnissen führen können. All diese Dinge müssen bei der Verwendung der Effektstärke als Richtwert für den gemessenen Effekt in Betracht gezogen werden, denn es handelt sich hier um ein hochkomplexes Thema mit vielen Variablen.

4.2.3 Verbesserungspotential in der Berichterstattung klinischer Studien

Die aktuellste Version der CONSORT-Richtlinien stammt aus dem Jahr 2010, weshalb eine Momentaufnahme klinischer Studien aus den Jahren 2008 bis 2017 zur Analyse der Berichterstattungsqualität der 25 Unterpunkte der *Consolidated Standards of Reporting Trials* von großem Interesse war.

Chatzimanouil M, *et al.* [2] lieferten bereits starke Indizien dafür, dass es trotz der schon seit einiger Zeit bestehenden Kriterien zwar Verbesserungen, aber weiterhin Mängel gibt. Diese Analyse bezog sich allerdings auf den kompletten Bereich der Nephrologie und wählte 5 renommierte Fachzeitschriften und deren Publikationen der Jahre 1996, 2006 und 2016 als Vergleichszeitraum. Meine Arbeit richtete ihre Aufmerksamkeit, unabhängig von der Fachzeitschrift, auf die chronische Nierenerkrankung bei Diabetes von den Jahren 2008 bis 2017, was einen eindeutigen Trend innerhalb dieses Zeitraums nur schwer analysierbar macht. Dennoch zeigte sich hier ein ähnliches Bild wie in der zuvor genannten Arbeit. Schwächen in der Berichterstattung zeigten sich in allen Bereichen des Studiendesigns. Lediglich die Beschreibung der Intervention, die Patient*innencharakteristika zu Beginn der Intervention und die Verlustanalyse wurden ausreichend beschrieben [1]. Laut der Internetseite *consort-statement.org* ist mit einer weiteren zeitnahen überarbeiteten Version der Kriterien nicht zu rechnen.

Die Kriterien an sich dürften allerdings die weiterhin bestehende schlechte Umsetzung der CONSORT-Kriterien für die randomisierten kontrollierten Studien nicht erklären. Die wohl eher mangelhafte Umsetzung der nun schon seit 2010 bestehenden Kriterien scheint wahrscheinlicher [339]. Allerdings gibt es bereits einige Erweiterungspakete,

welche die unterschiedlichsten Studiendesigns und Interventionstypen unterstützen sollen. Verschiedene Fachbereiche passen die standardisierten Kriterien teilweise bereits selbstständig an ihre jeweiligen Bedürfnisse an [340, 341]. Auch nationale Analysen, ob die Einhaltung der CONSORT-Kriterien durchgeführt wurden, gibt es bereits [342].

Ein durchdachtes Studiendesign, eine adäquate Berichterstattung und die damit einhergehende Reproduzierbarkeit von klinischen Studien bilden die Basis für gute wissenschaftliche Arbeiten. Ohne objektive Berichterstattungskriterien und deren Einhaltung rücken die für den jeweiligen Wissenschaftler*innen subjektiv unwichtigeren Aspekte in den Hintergrund und können einen großen Einfluss auf eben diese Reproduzierbarkeit nehmen. Die weltweit gute Zugänglichkeit der CONSORT-Kriterien ist bereits seit Jahren gegeben. Weitere mögliche Optionen, welche zur erhöhten Anwendung der Kriterien führen könnten, wäre eine von den jeweiligen Fachjournalen obligatorisch geforderte Anwendung dieser Kriterien. Weniger drastisch wäre ein obligatorischer Vermerk in den Studien, ob die CONSORT-Kriterien jeweils berücksichtigt wurden. Es bleibt zu hoffen, dass eine sorgfältige, objektive Berichterstattung anhand international anerkannter und ausgewählter Kriterien schon sehr bald einen festen Bestandteil von klinischen Studien abbildet, was schlussendlich den Patient*innen zu Gute kommen würde.

4.2.4 Niedrige Qualität in der Berichterstattung präklinischer Studien

Ähnlich wie auch bei den klinischen Studien sollte die Einführung von Kriterien zur objektiver Berichterstattung zu Verbesserungen bei den präklinischen Studien führen. Wie auch die CONSORT-Kriterien wurden für diesen Zweck die ARRIVE-Kriterien im selben Jahr ins Leben gerufen. Die Arbeit von Chatzimanouil M, *et al.* [2] beinhaltete auch die Herausarbeitung der Berichterstattungsqualität von präklinischen Studien der Nephrologie in den Jahren 1996, 2006 und 2016. Auch hier stellte sich ein ähnlich schlechtes Bild dar. In meiner Analyse bestätigte sich dieser schlechte Trend für Studien der chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes der Jahre 2008 bis 2017.

Die Kriterien, welche ausreichend umschrieben wurden, umfassten die Beschreibung der Versuchsverfahren und Versuchstiere, die statistische Methodik und die Ergebnisse und Schätzmethoden. Ein Viertel aller untersuchten Kriterien wies extreme Mängel auf und lieferten in nur unter 5% der Fälle eine ausreichende Berichterstattung

bezüglich dieser Kriterien [1]. Wie auch die CONSORT-Richtlinien werden die ARRIVE-Richtlinien von den unterschiedlichen Fachbereichen teilweise selbstständig angepasst [343-345].

Seit dem 14. Juli 2020 gibt es eine Überarbeitung der ARRIVE-Guidelines (*ARRIVE-Guidelines 2.0*) mit schlüssigeren Erklärungen und Beispielen. Dies stellt sicherlich eine große Hilfe dar, da die vorherigen Erklärungen nicht immer voll verständlich waren, was sich auch durch leichte Unterschiede in der Bewertung der verschiedenen Kriterien von der Analytistin M.M. und mir widerspiegelte. Auf der Internetseite arriveguidelines.org wird nun jedes Kriterium noch einmal einzeln erklärt und zwei bis drei Beispiele genannt. Leider fand unsere Analyse vor der Einführung dieser neuen Richtlinien statt. Es gibt außerdem Bemühungen, deren Zugänglichkeit und Einhaltung zu erleichtern. Seit Januar 2021 ist die Check-Liste neben Englisch in sechs weiteren Sprachen zu erhalten: Französisch, Deutsch, Holländisch, Portugiesisch, Italienisch und Chinesisch. Des Weiteren wurde ein spezieller Fragebogen für die einzelnen Fachjournale erstellt, um die Überprüfung der Kontrolle und Umsetzung der Kriterien auf Seiten der Journale zu erleichtern. Auch eine kleinere Version der Kriterien, die *ARRIVE-Essential-10*, ist erhältlich und stellt die 10 wichtigsten Mindestanforderungen dar. Im Großen und Ganzen lässt sich hier also trotz weiterhin eher mäßiger Berichterstattungsqualität der präklinischen Studien darauf hoffen, dass es sehr bald aufgrund der guten Zugänglichkeit und stetigen Verbesserungen der ARRIVE-Kriterien einen positiven Trend in Sachen objektiver Berichterstattung zu sehen sein wird. All diese Verbesserungen wären sicherlich auch für die CONSORT-Kriterien machbare und sinnvolle Ansatzpunkte, um auch für die klinischen Studien die Umsetzung und Einhaltung der Kriterien zu erleichtern.

4.3 Ausblick

Was die Ergebnisse dieser Arbeit bedeuten könnten, was zukünftig verbessert werden sollte und welche weiteren Analysen denkbar wären, um noch mehr Wissen in diesem Feld zu generieren, bilden einen wichtigen Baustein für den Ausblick im Forschungsbereich der chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes. Sicherlich wären Analysen dieser Art nicht nur bezogen auf weiteren Nephropathien, sondern auch bezogen auf andere Pathologien interessant um potentielle Probleme in Studiendesign

und Berichterstattungsqualität aufzudecken und Verbesserungsvorschläge anzubringen.

Die sehr heterogenen Studiendesigns der klinischen und präklinischen Studien und die nicht befriedigende Qualität der Berichterstattungsqualität wurden schon ausreichend beschrieben [1]. Neben den bereits überarbeiteten und besser zugänglich gemachten Qualitätskriterien der CONSORT- und ARRIVE-Richtlinien, wurde eine obligatorische Einführung von zu erfüllenden Qualitätskriterien der Fachjournale selbst bereits diskutiert. Diese Forderung wird seit längerem von einigen Fachzeitschriften umgesetzt, darunter das *Journal of the American Society of Nephrology (JASN)*, welches unter anderem vorherig bestehende Wortanzahllimitierung für den Methodik-Teil abschaffte und generell ein größeres Augenmerk auf diesen Teil der Arbeit bei der Überprüfung legt [346]. Weitere Möglichkeiten beinhalten die Einführung von Studienregistrierungen. Für klinische Studien wurden diese bereits seit 2005 von dem *International Committee of Medical Journal Editors* gefordert und teilweise umgesetzt, für präklinische Studien gibt es seit 2019 ebenfalls die Möglichkeit, Studien auf *preclinicaltrials.eu* vor der Durchführung anzumelden [347]. Studienregistrierungen bieten den Vorteil, dass z.B. vor der Studie festgelegte Endpunkte schlussendlich auch gemessen werden und Studien auch bei nicht befriedigenden Ergebnissen publiziert werden. Außerdem sind die verschiedenen Einschlusskriterien bereits ersichtlich und können vor Beginn noch durch Verbesserungsvorschläge seitens z.B. eines Fachjournals ergänzt werden.

Ein medikamentenbezogener, studienübergreifender Effektstärkenvergleich der klinischen und präklinischen Studien war aufgrund der stark unterschiedlichen oder nicht gemessenen Endpunkte nicht durchführbar. Eine Aufarbeitung bezüglich der objektiven Studienqualität mithilfe der ARRIVE- bzw. CONSORT-Richtlinien und der jeweiligen Effektstärkengröße wäre allerdings sicherlich aufschlussreich gewesen, um mögliche Korrelationen von Berichterstattungsqualität und Effektstärkengröße aufzudecken. Außerdem wäre es interessant zu wissen, ob die Qualität der Berichterstattung im Bereich der chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes seit der Einführung der Qualitätskriterien 2010 einen positiven Trend aufweist. Beide dieser Analysen wären bestimmt eine sinnvolle Ergänzung meiner Arbeit gewesen und sind daher mögliche Ansatzpunkte für zukünftige Forschungsarbeiten.

Doch nicht nur dem Menschen werden diese stetigen Verbesserungen letztendlich zu Gute kommen, sondern auch dem Tierwohl. Die weitere Anpassung der Studiendesigns und Berichterstattungsqualität reduziert die Anzahl von präklinischen Studien von niedriger Qualität und Reproduzierbarkeit, sodass weniger Tierstudien ohne nennenswerten Mehrwert aufgrund der schlechten Studienplanung durchgeführt werden müssen. Die international anerkannten Qualitätsrichtlinien bezüglich klinischer und präklinischer Forschung ist durch die CONSORT- und ARRIVE-Richtlinien bereits gegeben, internationale Standards bezüglich der Haltung und dem Umgang mit den Versuchstieren sind bis heute noch nicht implementiert, was nicht nur wissenschaftliche, sondern auch tierrechtliche Konsequenzen nach sich zieht [348]. Genauere Berichterstattung inklusive Angaben bezüglich der genauen Anzahl der Versuchstiere pro Käfig, der Temperatur, sowie Wasser- und Nahrungszugänglichkeit lassen zumindest einen Rückschluss auf die Rahmenbedingungen der Haltung während des Experiments schließen, doch weitere international einheitlichere Angaben bezüglich der Tierhaltung sind aus ethischer Sicht unumgänglich. *Das Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)* und das *International Council for Laboratory Animal Science* fordern in seinen im Dezember 2012 veröffentlichten Richtlinien bereits die konsequente Umsetzung der sogenannten *3 Rs (Replacement, Reduce, Refine)*. Die Nutzung alternativer wissenschaftlicher Techniken, die Reduzierung der Anzahl der verwendeten Versuchstiere und die Verbesserung der Haltungsqualitäten stehen hier im Vordergrund [349].

4.4 Limitationen

Bezogen auf die stattgefundene Analyse ergibt sich die erste Limitation aus der Wahl einer einzigen Plattform für die Auswahl der geeigneten Studien. *PubMed* an sich ist für eine Analyse dieser Art aufgrund des Bekanntheitsgrades und der großen Anzahl an klinischen und präklinischen Studien hervorragend geeignet, dennoch wäre das Hinzuziehen von ein bis zwei weiteren Plattformen für die Identifizierung potentieller weiterer Studien eine sinnvolle Option gewesen.

Die *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* zum Beispiel, ist eine weitere große Anlaufstelle speziell für randomisierte kontrollierte Studien und wäre eine weitere mögliche Alternative für die Identifizierung klinischer Studien gewesen.

Die anschließende Zusammenführung präklinischer und klinischer Studien anhand der verwendeten Medikamente mithilfe der in der Einleitung beschriebenen Schlagwortsuche oder *MeSH*-Funktion zeigt ebenfalls kleine Schwächen auf. Die Markierung der Studien mit geeigneten Schlagworten findet nur einmal jährlich statt, sodass gerade neuere Studien durch diese Art der Suche eventuell nicht gefunden werden. Die Gefahr wurde durch die Inkludierung von Studien nur bis einschließlich 2017 zwar minimiert, doch ist es nicht auszuschließen, dass Studien auch Jahre nach der Publikation noch nicht mit den richtigen Schlagworten bestückt werden. Durch die Verwendung der ebenfalls beschriebenen *Supplementary Concept Terms (SCTs)*, welche häufiger vergeben werden, wurde versucht, die Tragweite dieses potentiellen Problems abzufedern.

Ursprünglich war es die Idee, die klinischen und präklinischen Studien anhand der Medikamente zusammenzuführen, um einen Effektstärkenvergleich anstellen zu können. Da sich ein solcher Vergleich allerdings als nicht durchführbar herausstellte, wäre eine andere, weniger aufwändige Suche und Identifizierung von Studien für die Untersuchung der Kriterien und der Qualität sinnvoll gewesen. Des Weiteren waren die Volltexte von jeweils 2% (insgesamt 12) der klinischen und präklinischen Studien nicht auffindbar. Dies stellt sicherlich keinen großen Anteil dar, ist aber trotzdem eine erwähnenswerte Limitation meiner Arbeit.

Für die stattgefundene Qualitätsanalyse der präklinischen Studien anhand der *ARRIVE*-Kriterien wäre die Verwendung der neueren Kriterien (*ARRIVE 2.0*) eine Hilfe gewesen, um bei der *Interobserver*-Variabilität eine vielleicht nahe 100 prozentige Übereinstimmung zu generieren. Da die Analyse allerdings vor der Veröffentlichung dieser neueren Kriterien stattfand, war dies leider nicht möglich. Dennoch zeigt die Verwendung der älteren Version der *ARRIVE*-Richtlinien eine Limitation der Arbeit auf, da es aufgrund von nicht klar beschriebenen Kriterien zu kleineren Deutungsunterschieden mit mir und der zweiten Analyistin Manga Motrapu (M.M.) kam. Des Weiteren ist es wichtig zu erwähnen, dass bei der *CONSORT*-Analyse zwar alle Kriterien vor der Überprüfung im Vorfeld genau besprochen wurden, die Datenerhebung selbst allerdings nur von Monika Świdarska (M.S.) durchgeführt wurde [1]. Dies hängt damit zusammen, dass der Karger-Verlag für den auf dieser Dissertation basierend publizierten Artikel im Fachjournal *Nephron* die Vorgabe machte, dass mindestens 15% der Daten unabhängig von 2 Personen erhoben

werden und im Anschluss verglichen werden müssen. Diese Vorgabe wurde mit der zweifach unabhängigen Datenerhebung von 189 der insgesamt 261 Studien (72,4%) weit übertroffen. Für die Dissertation wäre eine unabhängige Datenerhebung und ein anschließender Vergleich des kompletten Datensatzes allerdings sinnvoll gewesen und stellt eine klare Limitation meiner Arbeit dar.

4.5 Fazit

Zusammenfassend zeigen sich im studienübergreifenden Vergleich große Unterschiede in den Studiendesigns der präklinischen und klinischen Studien. Die größten Unterschiede zwischen den Tier- und Menschenstudien sind bei dem gewählten Alter und Geschlecht, sowie den geforderten Einschlusskriterien und gemessenen Endpunkten der Versuchstiere und Studienteilnehmenden anzutreffen. Aufgrund dieser starken Heterogenität ist ein medikamentenbezogener Effektstärkenvergleich nicht durchführbar. Zur Verbesserung der translationalen Medizin, sowie zur Vermeidung zahlreicher durchgeführter Tierversuche ohne nennenswerten Mehrwert, sind weitere Anpassung, speziell bei den präklinischen Studien, unumgänglich. Die Qualität der Berichterstattung präklinischer und klinischer Studien im Bereich der chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes der Jahre 2008-2017 weisen Mängel bei zahlreichen Kriterien auf, was negative Auswirkungen bezüglich der Aussagekraft und Reproduzierbarkeit haben kann.

Es bleibt zu hoffen, dass die verbesserte Verständlichkeit und Zugänglichkeit der CONSORT- und ARRIVE-Richtlinien, sowie die weiterhin bestehenden Forderungen zur Anpassung klinischer und präklinischer Studien schon in naher Zukunft weltweit standardmäßig adäquat berücksichtigt und umgesetzt werden, um schlussendlich weitere Therapiemöglichkeiten für die chronische Nierenerkrankung bei Diabetes zu ermöglichen.

Literaturverzeichnis

1. Könn, V., et al., *Drug Testing for Chronic Kidney Disease and Diabetes in Animals versus Humans: A Comparative Analysis of Study Designs and Reporting Qualities*. Nephron, 2022: p. 1-11.
2. Chatzimanouil, M.K.T., L. Wilkens, and H.J. Anders, *Quantity and Reporting Quality of Kidney Research*. J Am Soc Nephrol, 2019. **30**(1): p. 13-22.
3. WHO, *Global status report on diabetes*. 2016.
4. Cho, N.H., et al., *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045*. Diabetes Res Clin Pract, 2018. **138**: p. 271-281.
5. Koye, D.N., et al., *The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease*. Adv Chronic Kidney Dis, 2018. **25**(2): p. 121-132.
6. Chen, L., D.J. Magliano, and P.Z. Zimmet, *The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives*. Nat Rev Endocrinol, 2011. **8**(4): p. 228-36.
7. Chatterjee, S., K. Khunti, and M.J. Davies, *Type 2 diabetes*. Lancet, 2017. **389**(10085): p. 2239-2251.
8. Bommer, C., et al., *The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2017. **5**(6): p. 423-430.
9. Rayburn, W.F., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus: highlights from the American Diabetes Association*. J Reprod Med, 1997. **42**(9): p. 585-6.
10. Romagnani, P., et al., *Chronic kidney disease*. Nat Rev Dis Primers, 2017. **3**: p. 17088.
11. Anders, H.J., et al., *CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease*. Nat Rev Nephrol, 2018. **14**(6): p. 361-377.
12. Gonzalez Suarez, M.L., et al., *Diabetic nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy?* World J Diabetes, 2013. **4**(6): p. 245-55.
13. Fiorentino, M., et al., *Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies*. Nephrol Dial Transplant, 2017. **32**(1): p. 97-110.
14. Navaneethan, S.D., et al., *Diabetes Control and the Risks of ESRD and Mortality in Patients With CKD*. Am J Kidney Dis, 2017. **70**(2): p. 191-198.
15. Chelluboina, B. and R. Vemuganti, *Chronic kidney disease in the pathogenesis of acute ischemic stroke*. J Cereb Blood Flow Metab, 2019. **39**(10): p. 1893-1905.
16. Ghoshal, S. and B.I. Freedman, *Mechanisms of Stroke in Patients with Chronic Kidney Disease*. Am J Nephrol, 2019. **50**(4): p. 229-239.
17. Di Lullo, L., et al., *Chronic kidney disease and cardiovascular complications*. Heart Fail Rev, 2015. **20**(3): p. 259-72.
18. Rutherford, E. and P.B. Mark, *What happens to the heart in chronic kidney disease?* J R Coll Physicians Edinb, 2017. **47**(1): p. 76-82.
19. Anders, H.J., A.J. Peired, and P. Romagnani, *SGLT2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, 'diabetic nephropathy', IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions*. Nephrol Dial Transplant, 2020.
20. McCullough, K.P., et al., *Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030*. J Am Soc Nephrol, 2019. **30**(1): p. 127-135.
21. Qarni, B., et al., *Kidney care in low- and middle-income countries*. Clin Nephrol, 2020. **93**(1): p. 21-30.
22. Liyanage, T., et al., *Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review*. Lancet, 2015. **385**(9981): p. 1975-82.
23. Perkovic, V., et al., *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy*. N Engl J Med, 2019. **380**(24): p. 2295-2306.
24. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2015. **373**(22): p. 2117-28.

25. Heerspink, H.J.L., et al., *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease*. N Engl J Med, 2020. **383**(15): p. 1436-1446.
26. van der Worp, H.B., et al., *Can animal models of disease reliably inform human studies?* PLoS Med, 2010. **7**(3): p. e1000245.
27. Kilkenny, C., et al., *Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research*. Vet Clin Pathol, 2012. **41**(1): p. 27-31.
28. Kilkenny, C., et al., *Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals*. PLoS One, 2009. **4**(11): p. e7824.
29. Glick, M., *Believing is seeing: Confirmation bias*. J Am Dent Assoc, 2017. **148**(3): p. 131-132.
30. Anguiano Gómez, L., et al., *The diabetes pandemic suggests unmet needs for 'CKD with diabetes' in addition to 'diabetic nephropathy'-implications for pre-clinical research and drug testing*. Nephrol Dial Transplant, 2018. **33**(8): p. 1292-1304.
31. Yang, Y. and P. Santamaria, *Lessons on autoimmune diabetes from animal models*. Clin Sci (Lond), 2006. **110**(6): p. 627-39.
32. Dufrane, D., et al., *Streptozotocin-induced diabetes in large animals (pigs/primates): role of GLUT2 transporter and beta-cell plasticity*. Transplantation, 2006. **81**(1): p. 36-45.
33. van der Werf, N., et al., *Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes*. Diabetes Metab Res Rev, 2007. **23**(3): p. 169-83.
34. Van Belle, T.L., P. Taylor, and M.G. von Herrath, *Mouse Models for Type 1 Diabetes*. Drug Discov Today Dis Models, 2009. **6**(2): p. 41-45.
35. Evans, D., *Hierarchy of evidence: a framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions*. J Clin Nurs, 2003. **12**(1): p. 77-84.
36. McGovern, D.V., RM ; Summerskill, WSM ; Levi, M., *Key Topics in Evidence-Based Medicine*. 2001: p. 160.
37. Roberts, C. and D. Torgerson, *Randomisation methods in controlled trials*. Bmj, 1998. **317**(7168): p. 1301.
38. M., L.T.A.S., *How to report statistics in medicine*. European Journal of Surgery, 1998. **164**(8): p. 638-638.
39. Schulz, K.F., et al., *Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials*. Jama, 1995. **273**(5): p. 408-12.
40. de Craen, A.J., et al., *Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness*. Bmj, 1996. **313**(7072): p. 1624-6.
41. Ferreira Antunes, J.L., *A dictionary of epidemiology*. J Epidemiol Community Health, 2009. **63**(5): p. 337.
42. Akobeng, A.K., *Understanding randomised controlled trials*. Arch Dis Child, 2005. **90**(8): p. 840-4.
43. Johnson, J.E., *Translating research to practice*. American Nurses Association 1979: p. 125-133.
44. Mitchell, P.H., *Lost in translation?* J Prof Nurs, 2004. **20**(4): p. 214-5.
45. van der Laan, A.L. and M. Boenink, *Beyond bench and bedside: disentangling the concept of translational research*. Health Care Anal, 2015. **23**(1): p. 32-49.
46. Zerhouni, E., *Medicine. The NIH Roadmap*. Science, 2003. **302**(5642): p. 63-72.
47. Leefmann, J., *Was ist Translationale Medizin? Zu Begriff, Geschichte und Epistemologie eines Forschungsparadigmas*. 2019. p. 119-140.
48. DiMasi, J.A., H.G. Grabowski, and R.W. Hansen, *Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs*. J Health Econ, 2016. **47**: p. 20-33.
49. Maienschein, J., et al., *The ethos and ethics of translational research*. Am J Bioeth, 2008. **8**(3): p. 43-51.
50. Contopoulos-Ioannidis, D.G., E. Ntzani, and J.P. Ioannidis, *Translation of highly promising basic science research into clinical applications*. Am J Med, 2003. **114**(6): p. 477-84.

51. Anders, H.J., D.R. Jayne, and B.H. Rovin, *Hurdles to the introduction of new therapies for immune-mediated kidney diseases*. Nat Rev Nephrol, 2016. **12**(4): p. 205-16.
52. Holderied, A. and H.-J. Anders, *Animal models of kidney inflammation in translational medicine*. Drug Discovery Today: Disease Models, 2014. **11**: p. 19-27.
53. Heinrich, J., et al., *Drug safety: most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women*. A letter to The Honorable Tom Harkin, The Honorable Olympia J. Snowe, The Honorable Barbara A. Mikulski, United States Senate, The Honorable Henry Waxman, House of Representatives. Washington DC: United States General Accounting Office, 2001.
54. Klein, S.L., et al., *Opinion: Sex inclusion in basic research drives discovery*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(17): p. 5257-8.
55. Zakiniaiez, Y., et al., *Balance of the Sexes: Addressing Sex Differences in Preclinical Research*. Yale J Biol Med, 2016. **89**(2): p. 255-9.
56. Duchesne, A., C. Tannenbaum, and G. Einstein, *Funding agency mechanisms to increase sex and gender analysis*. Lancet, 2017. **389**(10070): p. 699.
57. Jackson, S.J., et al., *Does age matter? The impact of rodent age on study outcomes*. Lab Anim, 2017. **51**(2): p. 160-169.
58. Bandeira, F., R. Lent, and S. Herculano-Houzel, *Changing numbers of neuronal and non-neuronal cells underlie postnatal brain growth in the rat*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. **106**(33): p. 14108-14113.
59. Fu, Y., et al., *Cellular composition characterizing postnatal development and maturation of the mouse brain and spinal cord*. Brain Structure and Function, 2013. **218**(5): p. 1337-1354.
60. Somerville, J., et al., *Growth of C57BL/6 mice and the material and mechanical properties of cortical bone from the tibia*. Calcified tissue international, 2004. **74**(5): p. 469-475.
61. Appel, G.B., et al., *Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(5): p. 1103-12.
62. Rovin, B.H., et al., *Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(4): p. 1215-26.
63. Trachtman, H., et al., *A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF- β antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis*. Kidney Int, 2011. **79**(11): p. 1236-43.
64. Jüni, P., D.G. Altman, and M. Egger, *Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials*. Bmj, 2001. **323**(7303): p. 42-6.
65. Moher, D., *CONSORT: an evolving tool to help improve the quality of reports of randomized controlled trials*. Consolidated Standards of Reporting Trials. Jama, 1998. **279**(18): p. 1489-91.
66. Chan, A.W. and D.G. Altman, *Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals*. Lancet, 2005. **365**(9465): p. 1159-62.
67. Hopewell, S., et al., *The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed*. Bmj, 2010. **340**: p. c723.
68. DerSimonian, R., et al., *Reporting on methods in clinical trials*. N Engl J Med, 1982. **306**(22): p. 1332-7.
69. Schulz, K.F., D.G. Altman, and D. Moher, *CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. Bmj, 2010. **340**: p. c332.
70. Davidoff, F., *News from the International Committee of Medical Journal Editors*. Ann Intern Med, 2000. **133**(3): p. 229-31.
71. Freedman, L.P., I.M. Cockburn, and T.S. Simcoe, *The Economics of Reproducibility in Preclinical Research*. PLoS Biol, 2015. **13**(6): p. e1002165.
72. Wenzel, R.R., et al., *Avosentan reduces albumin excretion in diabetics with macroalbuminuria*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(3): p. 655-64.

73. Abbasi, B., R. Ghiasvand, and M. Mirlohi, *Kidney Function Improvement by Soy Milk Containing Lactobacillus plantarum A7 in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy: a Double-Blinded Randomized Controlled Trial*. Iran J Kidney Dis, 2017. **11**(1): p. 36-43.
74. Abe, M., et al., *Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on kidney function and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy*. J Atheroscler Thromb, 2011. **18**(11): p. 1018-28.
75. Alkhalaf, A., et al., *A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on benfotiamine treatment in patients with diabetic nephropathy*. Diabetes Care, 2010. **33**(7): p. 1598-601.
76. Ando, K., et al., *Comparison of the antialbuminuric effects of L-/N-type and L-type calcium channel blockers in hypertensive patients with diabetes and microalbuminuria: the study of assessment for kidney function by urinary microalbumin in randomized (SAKURA) trial*. Int J Med Sci, 2013. **10**(9): p. 1209-16.
77. Andress, D.L., et al., *Clinical efficacy of the selective endothelin A receptor antagonist, atrasentan, in patients with diabetes and chronic kidney disease (CKD)*. Life Sci, 2012. **91**(13-14): p. 739-42.
78. Bahmani, F., et al., *Effect of Selenium Supplementation on Glycemic Control and Lipid Profiles in Patients with Diabetic Nephropathy*. Biol Trace Elem Res, 2016. **172**(2): p. 282-289.
79. Borges, C.M., et al., *The use of green tea polyphenols for treating residual albuminuria in diabetic nephropathy: A double-blind randomised clinical trial*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 28282.
80. Colhoun, H.M., et al., *Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)*. Am J Kidney Dis, 2009. **54**(5): p. 810-9.
81. de Zeeuw, D., et al., *Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease*. N Engl J Med, 2013. **369**(26): p. 2492-503.
82. de Zeeuw, D., et al., *The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a randomised trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015. **3**(9): p. 687-96.
83. 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.
84. Elajami, T.K., et al., *Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids Attenuate Progression of Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease*. J Am Heart Assoc, 2017. **6**(7).
85. Elbarbary, N.S., et al., *The effect of 12 weeks carnosine supplementation on renal functional integrity and oxidative stress in pediatric patients with diabetic nephropathy: a randomized placebo-controlled trial*. Pediatr Diabetes, 2018. **19**(3): p. 470-477.
86. Endo, K., et al., *Probucol suppresses initiation of chronic hemodialysis therapy and renal dysfunction-related death in diabetic nephropathy patients: Sakura study*. J Atheroscler Thromb, 2013. **20**(5): p. 494-502.
87. Engel, S.S., et al., *Safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: outcomes from TECOS*. Diabetes Obes Metab, 2017. **19**(11): p. 1587-1593.
88. Engelen, L., et al., *Irbesartan treatment does not influence plasma levels of the advanced glycation end products N(epsilon)(1-carboxymethyl)lysine and N(epsilon)(1-carboxyethyl)lysine in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. A randomized controlled trial*. Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(11): p. 3573-7.
89. Fallahzadeh, M.K., et al., *Effect of addition of silymarin to renin-angiotensin system inhibitors on proteinuria in type 2 diabetic patients with overt nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Am J Kidney Dis, 2012. **60**(6): p. 896-903.

90. Ge, Y., et al., *Treatment of diabetic nephropathy with Tripterygium wilfordii Hook F extract: a prospective, randomized, controlled clinical trial.* J Transl Med, 2013. **11**: p. 134.
91. Groop, P.H., et al., *Linagliptin and its effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: the randomized MARLINA-T2D trial.* Diabetes Obes Metab, 2017. **19**(11): p. 1610-1619.
92. Heerspink, H.J., et al., *Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers.* Diabetes Obes Metab, 2016. **18**(6): p. 590-7.
93. Heerspink, H.L., et al., *Effects of sulodexide in patients with type 2 diabetes and persistent albuminuria.* Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(6): p. 1946-54.
94. Heidari, A., et al., *Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Gene Expressions Related to Insulin, Lipid, and Inflammation Pathways in Patients With Diabetic Nephropathy.* Iran J Kidney Dis, 2018. **12**(1): p. 14-21.
95. Hwang, Y.C., et al., *Reduction in microalbuminuria by calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension-A randomized, open-label, active-controlled, superiority, parallel-group clinical trial.* Int J Clin Pract, 2017. **71**(9).
96. Imai, E., et al., *Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study.* Diabetologia, 2011. **54**(12): p. 2978-86.
97. Jin, S.M., et al., *Probucol in Albuminuric Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Renin-Angiotensin System Blockade: A 16-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016. **36**(10): p. 2108-14.
98. Joergensen, C., et al., *Vitamin D analogue therapy, cardiovascular risk and kidney function in people with Type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a randomized trial.* Diabet Med, 2015. **32**(3): p. 374-81.
99. Kaku, K., et al., *Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by diet and exercise.* Diabetes Obes Metab, 2014. **16**(11): p. 1102-10.
100. Karalliedde, J., et al., *Effect of renin-angiotensin system blockade on soluble Klotho in patients with type 2 diabetes, systolic hypertension, and albuminuria.* Clin J Am Soc Nephrol, 2013. **8**(11): p. 1899-905.
101. Kato, S., et al., *Anti-albuminuric effects of spironolactone in patients with type 2 diabetic nephropathy: a multicenter, randomized clinical trial.* Clin Exp Nephrol, 2015. **19**(6): p. 1098-106.
102. Kimura, S., et al., *Randomized comparison of pitavastatin and pravastatin treatment on the reduction of urinary albumin in patients with type 2 diabetic nephropathy.* Diabetes Obes Metab, 2012. **14**(7): p. 666-9.
103. Kohan, D.E., et al., *Addition of atrasentan to renin-angiotensin system blockade reduces albuminuria in diabetic nephropathy.* J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(4): p. 763-72.
104. Kojima, M., et al., *Titration of telmisartan, but not addition of amlodipine, reduces urine albumin in diabetic patients treated with telmisartan-diuretic.* J Hypertens, 2013. **31**(1): p. 186-91.
105. Konishi, K., et al., *AST-120 (Kremezin) initiated in early stage chronic kidney disease stunts the progression of renal dysfunction in type 2 diabetic subjects.* Diabetes Res Clin Pract, 2008. **81**(3): p. 310-5.
106. Kothny, W., et al., *One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment.* Diabetes Obes Metab, 2012. **14**(11): p. 1032-9.
107. Lewis, E.J., et al., *Sulodexide for kidney protection in type 2 diabetes patients with microalbuminuria: a randomized controlled trial.* Am J Kidney Dis, 2011. **58**(5): p. 729-36.

108. Liyanage, G.C., et al., *Effects of high-dose parenteral vitamin D therapy on lipid profile and blood pressure in patients with diabetic nephropathy: A randomized double-blind clinical trial*. Diabetes Metab Syndr, 2017. **11 Suppl 2**: p. S767-s770.
109. Mann, J.F., et al., *Avosentan for overt diabetic nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(3): p. 527-35.
110. Mann, J.F., et al., *Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2009. **151**(1): p. 1-10, w1-2.
111. Mann, J.F.E., et al., *Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2017. **377**(9): p. 839-848.
112. Menne, J., et al., *C-C motif-ligand 2 inhibition with emapticap pegol (NOX-E36) in type 2 diabetic patients with albuminuria*. Nephrol Dial Transplant, 2017. **32**(2): p. 307-315.
113. Momeni, A., et al., *Effect of allopurinol in decreasing proteinuria in type 2 diabetic patients*. Iran J Kidney Dis, 2010. **4**(2): p. 128-32.
114. Navarro-González, J.F., et al., *Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial*. J Am Soc Nephrol, 2015. **26**(1): p. 220-9.
115. Nielsen, S.E., et al., *Spirolactone diminishes urinary albumin excretion in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria: a randomized placebo-controlled crossover study*. Diabet Med, 2012. **29**(8): p. e184-90.
116. Nielsen, S.E., et al., *Levels of NT-proBNP, markers of low-grade inflammation, and endothelial dysfunction during spironolactone treatment in patients with diabetic kidney disease*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2013. **14**(2): p. 161-6.
117. Nowicki, M., et al., *Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment*. Diabetes Obes Metab, 2011. **13**(6): p. 523-32.
118. Ogawa, S., et al., *Reduced albuminuria with sarpogrelate is accompanied by a decrease in monocyte chemoattractant protein-1 levels in type 2 diabetes*. Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(2): p. 362-8.
119. Packham, D.K., et al., *Allogeneic Mesenchymal Precursor Cells (MPC) in Diabetic Nephropathy: A Randomized, Placebo-controlled, Dose Escalation Study*. EBioMedicine, 2016. **12**: p. 263-269.
120. Packham, D.K., et al., *Sulodexide fails to demonstrate renoprotection in overt type 2 diabetic nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2012. **23**(1): p. 123-30.
121. Parving, H.H., et al., *Baseline characteristics in the Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE)*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2012. **13**(3): p. 387-93.
122. Perrin, N.E., G.A. Jaremko, and U.B. Berg, *The effects of candesartan on diabetes glomerulopathy: a double-blind, placebo-controlled trial*. Pediatr Nephrol, 2008. **23**(6): p. 947-54.
123. Persson, F., et al., *Optimal antiproteinuric dose of aliskiren in type 2 diabetes mellitus: a randomised crossover trial*. Diabetologia, 2010. **53**(8): p. 1576-80.
124. Petrykiv, S.I., et al., *The albuminuria-lowering response to dapagliflozin is variable and reproducible among individual patients*. Diabetes Obes Metab, 2017. **19**(10): p. 1363-1370.
125. Pistrosch, F., et al., *Effect of thiazolidinedione treatment on proteinuria and renal hemodynamic in type 2 diabetic patients with overt nephropathy*. Horm Metab Res, 2012. **44**(12): p. 914-8.
126. Rabbani, N., et al., *Effect of Irbesartan treatment on plasma and urinary markers of protein damage in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria*. Amino Acids, 2012. **42**(5): p. 1627-39.
127. Ritz, E., et al., *Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes: the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study*. Diabetologia, 2010. **53**(1): p. 49-57.

128. Satirapoj, B., et al., *Effect of sulodexide on urinary biomarkers of kidney injury in normoalbuminuric type 2 diabetes: a randomized controlled trial*. J Diabetes Res, 2015. **2015**: p. 172038.
129. Scheele, W., et al., *Phosphodiesterase Type 5 Inhibition Reduces Albuminuria in Subjects with Overt Diabetic Nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2016. **27**(11): p. 3459-3468.
130. Shah, A.P., et al., *Effects of Minocycline on Urine Albumin, Interleukin-6, and Osteoprotegerin in Patients with Diabetic Nephropathy: A Randomized Controlled Pilot Trial*. PLoS One, 2016. **11**(3): p. e0152357.
131. Sharma, K., et al., *Pirfenidone for diabetic nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(6): p. 1144-51.
132. Shima, A., et al., *Beraprost Sodium Protects Against Diabetic Nephropathy in Patients with Arteriosclerosis Obliterans: A Prospective, Randomized, Open-label Study*. J Nippon Med Sch, 2015. **82**(2): p. 84-91.
133. Soleimani, A., et al., *Metabolic response to omega-3 fatty acid supplementation in patients with diabetic nephropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Clin Nutr, 2017. **36**(1): p. 79-84.
134. Taghizadeh, M., et al., *Metabolic Response to Mulberry Extract Supplementation in Patients With Diabetic Nephropathy: a Randomized Controlled Trial*. Iran J Kidney Dis, 2017. **11**(6): p. 438-446.
135. Tiryaki, Ö., C. Usalan, and Z.A. Sayiner, *Vitamin D receptor activation with calcitriol for reducing urinary angiotensinogen in patients with type 2 diabetic chronic kidney disease*. Ren Fail, 2016. **38**(2): p. 222-7.
136. Uzu, T., et al., *Comparative Effects of Direct Renin Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker on Albuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes. A Randomized Controlled Trial*. PLoS One, 2016. **11**(12): p. e0164936.
137. 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.
138. von Scholten, B.J., et al., *Effects of liraglutide on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes and albuminuria: A sub-analysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial*. Diabetes Obes Metab, 2017. **19**(6): p. 901-905.
139. Voroneanu, L., et al., *Addition of silymarin to renin-angiotensin system blockers in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus and proteinuria: a prospective randomized trial*. Int Urol Nephrol, 2017. **49**(12): p. 2195-2204.
140. Wanner, C., et al., *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2016. **375**(4): p. 323-34.
141. Weil, E.J., et al., *Effect of losartan on prevention and progression of early diabetic nephropathy in American Indians with type 2 diabetes*. Diabetes, 2013. **62**(9): p. 3224-31.
142. Weir, M.R., et al., *Antihypertensive effects of double the maximum dose of valsartan in African-American patients with type 2 diabetes mellitus and albuminuria*. J Hypertens, 2010. **28**(1): p. 186-93.
143. Yoon, S.A., et al., *Efficacy, safety and albuminuria-reducing effect of gemigliptin in Korean type 2 diabetes patients with moderate to severe renal impairment: A 12-week, double-blind randomized study (the GUARD Study)*. Diabetes Obes Metab, 2017. **19**(4): p. 590-598.
144. Abdel-Rahman, E.M., P.M. Abadir, and H.M. Siragy, *Regulation of renal 12(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid in diabetes by angiotensin AT1 and AT2 receptors*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2008. **295**(5): p. R1473-8.
145. Ahmadvand, H., M. Tavafi, and A. Khosrowbeygi, *Amelioration of altered antioxidant enzymes activity and glomerulosclerosis by coenzyme Q10 in alloxan-induced diabetic rats*. J Diabetes Complications, 2012. **26**(6): p. 476-82.

146. Albrecht, T., et al., *Carnosine Attenuates the Development of both Type 2 Diabetes and Diabetic Nephropathy in BTBR ob/ob Mice*. Sci Rep, 2017. **7**: p. 44492.
147. Alter, M.L., et al., *DPP-4 inhibition on top of angiotensin receptor blockade offers a new therapeutic approach for diabetic nephropathy*. Kidney Blood Press Res, 2012. **36**(1): p. 119-30.
148. An, Z.M., et al., *Effects and clinical significance of pentoxifylline on the oxidative stress of rats with diabetic nephropathy*. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2015. **35**(3): p. 356-361.
149. Anbar, H.S., et al., *Comparison of the effects of levocetirizine and losartan on diabetic nephropathy and vascular dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats*. Eur J Pharmacol, 2016. **780**: p. 82-92.
150. Aritomi, S., et al., *Additive effects of cilnidipine and angiotensin II receptor blocker in preventing the progression of diabetic nephropathy in diabetic spontaneously hypertensive rats*. Clin Exp Nephrol, 2013. **17**(1): p. 41-50.
151. Arozal, W., et al., *Effects of angiotensin receptor blocker on oxidative stress and cardio-renal function in streptozotocin-induced diabetic rats*. Biol Pharm Bull, 2009. **32**(8): p. 1411-6.
152. Awad, A.S., et al., *Monocyte/macrophage chemokine receptor CCR2 mediates diabetic renal injury*. Am J Physiol Renal Physiol, 2011. **301**(6): p. F1358-66.
153. Balakumar, P., V.A. Chakkarwar, and M. Singh, *Ameliorative effect of combination of benfotiamine and fenofibrate in diabetes-induced vascular endothelial dysfunction and nephropathy in the rat*. Mol Cell Biochem, 2009. **320**(1-2): p. 149-62.
154. Bishnoi, H.K., N. Mahadevan, and P. Balakumar, *The combined strategy with PPAR α agonism and AT $_1$ receptor antagonism is not superior relative to their individual treatment approach in preventing the induction of nephropathy in the diabetic rat*. Pharmacol Res, 2012. **66**(4): p. 349-56.
155. Blount, M.A., et al., *Candesartan augments compensatory changes in medullary transport proteins in the diabetic rat kidney*. Am J Physiol Renal Physiol, 2008. **294**(6): p. F1448-52.
156. Boels, M.G., et al., *Atrasentan Reduces Albuminuria by Restoring the Glomerular Endothelial Glycocalyx Barrier in Diabetic Nephropathy*. Diabetes, 2016. **65**(8): p. 2429-39.
157. Callera, G.E., et al., *Differential renal effects of candesartan at high and ultra-high doses in diabetic mice-potential role of the ACE2/AT2R/Mas axis*. Biosci Rep, 2016. **36**(5).
158. Castoldi, G., et al., *Prevention of diabetic nephropathy by compound 21, selective agonist of angiotensin type 2 receptors, in Zucker diabetic fatty rats*. Am J Physiol Renal Physiol, 2014. **307**(10): p. F1123-31.
159. Cavusoglu, T., et al., *The protective effect of losartan on diabetic neuropathy in a diabetic rat model*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2015. **123**(8): p. 479-84.
160. Cha, J.J., et al., *Sulodexide improves renal function through reduction of vascular endothelial growth factor in type 2 diabetic rats*. Life Sci, 2013. **92**(23): p. 1118-24.
161. Chang, Y.K., et al., *Dapagliflozin, SGLT2 Inhibitor, Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury*. PLoS One, 2016. **11**(7): p. e0158810.
162. Chen, X.W., et al., *Irbesartan Ameliorates Diabetic Nephropathy by Suppressing the RANKL-RANK-NF- κ B Pathway in Type 2 Diabetic db/db Mice*. Mediators Inflamm, 2016. **2016**: p. 1405924.
163. Chin, H.J., et al., *Omacor, n-3 polyunsaturated fatty acid, attenuated albuminuria and renal dysfunction with decrease of SREBP-1 expression and triglyceride amount in the kidney of type II diabetic animals*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(5): p. 1450-7.
164. Dai, H.Y., et al., *Effects of angiotensin receptor blocker on phenotypic alterations of podocytes in early diabetic nephropathy*. Am J Med Sci, 2011. **341**(3): p. 207-14.

165. de Assis, A.M., et al., *Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids revert renal responses induced by a combination of 2 protocols that increase the amounts of advanced glycation end product in rats*. Nutr Res, 2015. **35**(6): p. 512-22.
166. Deb, D.K., et al., *Combined vitamin D analog and AT1 receptor antagonist synergistically block the development of kidney disease in a model of type 2 diabetes*. Kidney Int, 2010. **77**(11): p. 1000-9.
167. Dong, Y.F., et al., *Aliskiren enhances protective effects of valsartan against type 2 diabetic nephropathy in mice*. J Hypertens, 2010. **28**(7): p. 1554-65.
168. Duan, S.B., et al., *Epithelial-to-mesenchymal transdifferentiation of renal tubular epithelial cell mediated by oxidative stress and intervention effect of probucol in diabetic nephropathy rats*. Ren Fail, 2012. **34**(10): p. 1244-51.
169. El-Mahdy, N.A., M.E. El-Sayad, and A.H. El-Kadem, *Combination of telmisartan with sildenafil ameliorate progression of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic model*. Biomed Pharmacother, 2016. **81**: p. 136-144.
170. Elrashidy, R.A., M.E. Asker, and H.E. Mohamed, *Beneficial effects of pioglitazone against cardiovascular injury are enhanced by combination with aliskiren in a rat model of diabetic nephropathy*. J Pharm Pharmacol, 2012. **64**(6): p. 862-71.
171. Eren, Z., et al., *Effects of paricalcitol and aliskiren combination therapy on experimental diabetic nephropathy model in rats*. Kidney Blood Press Res, 2014. **39**(6): p. 581-90.
172. Ezquer, F., et al., *Proregenerative Microenvironment Triggered by Donor Mesenchymal Stem Cells Preserves Renal Function and Structure in Mice with Severe Diabetes Mellitus*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 164703.
173. Ezquer, F.E., et al., *Systemic administration of multipotent mesenchymal stromal cells reverts hyperglycemia and prevents nephropathy in type 1 diabetic mice*. Biol Blood Marrow Transplant, 2008. **14**(6): p. 631-40.
174. Fang, Y., et al., *Autologous transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats by inhibiting oxidative stress, pro-inflammatory cytokines and the p38 MAPK signaling pathway*. Int J Mol Med, 2012. **30**(1): p. 85-92.
175. Feldman, D.L., et al., *Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)27 rats*. Hypertension, 2008. **52**(1): p. 130-6.
176. Fujita, H., et al., *Modulation of renal superoxide dismutase by telmisartan therapy in C57BL/6-Ins2(Akita) diabetic mice*. Hypertens Res, 2012. **35**(2): p. 213-20.
177. Fujita, H., et al., *The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential*. Kidney Int, 2014. **85**(3): p. 579-89.
178. Fukuda, M., et al., *Potentiation by candesartan of protective effects of pioglitazone against type 2 diabetic cardiovascular and renal complications in obese mice*. J Hypertens, 2010. **28**(2): p. 340-52.
179. 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.
180. Gallo, L.A., et al., *Once daily administration of the SGLT2 inhibitor, empagliflozin, attenuates markers of renal fibrosis without improving albuminuria in diabetic db/db mice*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 26428.
181. Gandhi, S., B. Srinivasan, and A.S. Akarte, *Aliskiren improves insulin resistance and ameliorates diabetic renal vascular complications in STZ-induced diabetic rats*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2013. **14**(1): p. 3-13.
182. Gangadharan Komala, M., et al., *Inhibition of kidney proximal tubular glucose reabsorption does not prevent against diabetic nephropathy in type 1 diabetic eNOS knockout mice*. PLoS One, 2014. **9**(11): p. e108994.
183. Gangadharan Komala, M., et al., *Saxagliptin reduces renal tubulointerstitial inflammation, hypertrophy and fibrosis in diabetes*. Nephrology (Carlton), 2016. **21**(5): p. 423-31.

184. Gao, Q., et al., *Treatment of db/db diabetic mice with triptolide: a novel therapy for diabetic nephropathy*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(11): p. 3539-47.
185. Garman, J.H., et al., *Omega-3 fatty acid rich diet prevents diabetic renal disease*. Am J Physiol Renal Physiol, 2009. **296**(2): p. F306-16.
186. Gavrilova, Y.S., et al., *Effect of Linagliptin on Structural Changes in the Kidney in Experimental Type 2 Diabetes Mellitus*. Bull Exp Biol Med, 2016. **161**(4): p. 501-4.
187. Ge, J., et al., *Huangkui capsule, an extract from Abelmoschus manihot (L.) medic, improves diabetic nephropathy via activating peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α/γ and attenuating endoplasmic reticulum stress in rats*. J Ethnopharmacol, 2016. **189**: p. 238-49.
188. Gembardt, F., et al., *The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension*. Am J Physiol Renal Physiol, 2014. **307**(3): p. F317-25.
189. Giunti, S., et al., *The pleiotropic actions of rosuvastatin confer renal benefits in the diabetic Apo-E knockout mouse*. Am J Physiol Renal Physiol, 2010. **299**(3): p. F528-35.
190. Gu, J., et al., *Olmesartan Prevents Microalbuminuria in db/db Diabetic Mice Through Inhibition of Angiotensin II/p38/SIRT1-Induced Podocyte Apoptosis*. Kidney Blood Press Res, 2016. **41**(6): p. 848-864.
191. Guan, J., et al., *Effects of beraprost sodium on renal function and inflammatory factors of rats with diabetic nephropathy*. Genet Mol Res, 2014. **13**(2): p. 4154-8.
192. Hamza, A.H., et al., *Mesenchymal stem cells: a future experimental exploration for recession of diabetic nephropathy*. Ren Fail, 2017. **39**(1): p. 67-76.
193. Han, K.H., et al., *Prolonged administration enhances the renoprotective effect of pentoxifylline via anti-inflammatory activity in streptozotocin-induced diabetic nephropathy*. Inflammation, 2010. **33**(3): p. 137-43.
194. Hartner, A., et al., *Renal protection by low dose irbesartan in diabetic nephropathy is paralleled by a reduction of inflammation, not of endoplasmic reticulum stress*. Biochim Biophys Acta, 2014. **1842**(4): p. 558-65.
195. Hendarto, H., et al., *GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases*. Metabolism, 2012. **61**(10): p. 1422-34.
196. Hofni, A., et al., *Combination therapy with spironolactone and candesartan protects against streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats*. Eur J Pharmacol, 2014. **744**: p. 173-82.
197. Hu, W., et al., *Rosiglitazone ameliorates diabetic nephropathy by reducing the expression of Chemerin and ChemR23 in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats*. Inflammation, 2012. **35**(4): p. 1287-93.
198. Hussein, M.M. and M.K. Mahfouz, *Effect of resveratrol and rosuvastatin on experimental diabetic nephropathy in rats*. Biomed Pharmacother, 2016. **82**: p. 685-92.
199. Jo, F., et al., *Olmesartan induces renoprotective effects by stimulating angiotensin type 2 receptors and reducing oxidative stress in diabetic nephropathy*. Kidney Blood Press Res, 2011. **34**(6): p. 418-23.
200. Jung, E., et al., *Gemigliptin improves renal function and attenuates podocyte injury in mice with diabetic nephropathy*. Eur J Pharmacol, 2015. **761**: p. 116-24.
201. Kakimoto, T., et al., *Automated image analysis of a glomerular injury marker desmin in spontaneously diabetic Torii rats treated with losartan*. J Endocrinol, 2014. **222**(1): p. 43-51.
202. Kanasaki, K., et al., *Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen*. Diabetes, 2014. **63**(6): p. 2120-31.
203. Kang, J.J., et al., *The collecting duct is the major source of prorenin in diabetes*. Hypertension, 2008. **51**(6): p. 1597-604.

204. Kang, M.Y., et al., *Preventive effects of green tea (Camellia sinensis var. assamica) on diabetic nephropathy*. Yonsei Med J, 2012. **53**(1): p. 138-44.
205. Kang, Y.S., et al., *Aliskiren improves insulin resistance and ameliorates diabetic vascular complications in db/db mice*. Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(4): p. 1194-204.
206. Kang, Y.S., et al., *CCR2 antagonism improves insulin resistance, lipid metabolism, and diabetic nephropathy in type 2 diabetic mice*. Kidney Int, 2010. **78**(9): p. 883-94.
207. Kanter, M., et al., *Protective effects of irbesartan and alpha lipoic acid in STZ-induced diabetic nephropathy in rats*. Ren Fail, 2010. **32**(4): p. 498-505.
208. Khazim, K., et al., *The antioxidant silybin prevents high glucose-induced oxidative stress and podocyte injury in vitro and in vivo*. Am J Physiol Renal Physiol, 2013. **305**(5): p. F691-700.
209. Kim, D.H., et al., *Gamma linolenic acid exerts anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in diabetic nephropathy*. Yonsei Med J, 2012. **53**(6): p. 1165-75.
210. Kobayashi, S., et al., *Blockade of serotonin 2A receptor improves glomerular endothelial function in rats with streptozotocin-induced diabetic nephropathy*. Clin Exp Nephrol, 2008. **12**(2): p. 119-125.
211. Komers, R., et al., *Rho kinase inhibition protects kidneys from diabetic nephropathy without reducing blood pressure*. Kidney Int, 2011. **79**(4): p. 432-42.
212. Komers, R., et al., *Transcriptome-based analysis of kidney gene expression changes associated with diabetes in OVE26 mice, in the presence and absence of losartan treatment*. PLoS One, 2014. **9**(5): p. e96987.
213. Koshizaka, M., et al., *An angiotensin II type 1 receptor blocker prevents renal injury via inhibition of the Notch pathway in Ins2 Akita diabetic mice*. Exp Diabetes Res, 2012. **2012**: p. 159874.
214. Kosugi, T., et al., *eNOS knockout mice with advanced diabetic nephropathy have less benefit from renin-angiotensin blockade than from aldosterone receptor antagonists*. Am J Pathol, 2010. **176**(2): p. 619-29.
215. Kosugi, T., et al., *Effect of lowering uric acid on renal disease in the type 2 diabetic db/db mice*. Am J Physiol Renal Physiol, 2009. **297**(2): p. F481-8.
216. Kumar Bhatt, L. and V. Addepalli, *Minocycline with aspirin: an approach to attenuate diabetic nephropathy in rats*. Ren Fail, 2011. **33**(1): p. 72-8.
217. Kumar, G.S., et al., *Selenium nanoparticles involve HSP-70 and SIRT1 in preventing the progression of type 1 diabetic nephropathy*. Chem Biol Interact, 2014. **223**: p. 125-33.
218. Lakshmanan, A.P., et al., *Modulation of AT-1R/MAPK cascade by an olmesartan treatment attenuates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic mice*. Mol Cell Endocrinol, 2012. **348**(1): p. 104-11.
219. Lakshmanan, A.P., et al., *Telmisartan attenuates oxidative stress and renal fibrosis in streptozotocin induced diabetic mice with the alteration of angiotensin-(1-7) mas receptor expression associated with its PPAR- γ agonist action*. Free Radic Res, 2011. **45**(5): p. 575-84.
220. Lee, E.S., et al., *Sarpogrelate hydrochloride ameliorates diabetic nephropathy associated with inhibition of macrophage activity and inflammatory reaction in db/db mice*. PLoS One, 2017. **12**(6): p. e0179221.
221. Lee, S.H., et al., *Effects of an oral adsorbent on oxidative stress and fibronectin expression in experimental diabetic nephropathy*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(7): p. 2134-41.
222. Liu, F., et al., *Overexpression of angiotensinogen increases tubular apoptosis in diabetes*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(2): p. 269-80.
223. Liu, G., et al., *4-HNE expression in diabetic rat kidneys and the protective effects of probucol*. J Endocrinol Invest, 2016. **39**(8): p. 865-73.
224. Liu, Y., et al., *Combined losartan and nitro-oleic acid remarkably improves diabetic nephropathy in mice*. Am J Physiol Renal Physiol, 2013. **305**(11): p. F1555-62.

225. Liu, Y.N., et al., *Sulodexide Protects Renal Tubular Epithelial Cells from Oxidative Stress-Induced Injury via Upregulating Klotho Expression at an Early Stage of Diabetic Kidney Disease*. J Diabetes Res, 2017. **2017**: p. 4989847.
226. Lo, C.S., et al., *Dual RAS blockade normalizes angiotensin-converting enzyme-2 expression and prevents hypertension and tubular apoptosis in Akita angiotensinogen-transgenic mice*. Am J Physiol Renal Physiol, 2012. **302**(7): p. F840-52.
227. Lu, L., et al., *Effects of atorvastatin on progression of diabetic nephropathy and local RAGE and soluble RAGE expressions in rats*. J Zhejiang Univ Sci B, 2011. **12**(8): p. 652-9.
228. Lu, Y.C., et al., *Effect of Lactobacillus reuteri GMNL-263 treatment on renal fibrosis in diabetic rats*. J Biosci Bioeng, 2010. **110**(6): p. 709-15.
229. Maheshwari, R., et al., *Effect of concomitant administration of coenzyme Q10 with sitagliptin on experimentally induced diabetic nephropathy in rats*. Ren Fail, 2017. **39**(1): p. 130-139.
230. Maheshwari, R.A., et al., *Effect of coenzyme Q10 alone and its combination with metformin on streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic nephropathy in rats*. Indian J Pharmacol, 2014. **46**(6): p. 627-32.
231. Mahfoz, A.M., et al., *Anti-diabetic and renoprotective effects of aliskiren in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in female rats*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2016. **389**(12): p. 1315-1324.
232. Manni, M.E., et al., *The protective effect of losartan in the nephropathy of the diabetic rat includes the control of monoamine oxidase type A activity*. Pharmacol Res, 2012. **65**(4): p. 465-71.
233. Maraqa, A.D., *Effect of atorvastatin on interleukins and prostaglandin E2 in the kidney of type 1 diabetic rats*. Eur Cytokine Netw, 2016. **27**(4): p. 97-101.
234. Matavelli, L.C. and H.M. Siragy, *Reduction of aldosterone production improves renal oxidative stress and fibrosis in diabetic rats*. J Cardiovasc Pharmacol, 2013. **61**(1): p. 17-22.
235. Mavroei, V., et al., *Losartan affects glomerular AKT and mTOR phosphorylation in an experimental model of type 1 diabetic nephropathy*. J Histochem Cytochem, 2013. **61**(6): p. 433-43.
236. Mega, C., et al., *Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker diabetic fatty rat)*. Exp Diabetes Res, 2011. **2011**: p. 162092.
237. Mehanna, O.M., et al., *Effect of phosphodiesterase inhibitors on renal functions and oxidant/antioxidant parameters in streptozotocin-induced diabetic rats*. Arch Physiol Biochem, 2018. **124**(5): p. 424-429.
238. Menini, S., et al., *Protection from diabetes-induced atherosclerosis and renal disease by D-carnosine-octylester: effects of early vs late inhibition of advanced glycation end-products in Apoe-null mice*. Diabetologia, 2015. **58**(4): p. 845-53.
239. Mima, A., et al., *Urinary Smad1 is a novel marker to predict later onset of mesangial matrix expansion in diabetic nephropathy*. Diabetes, 2008. **57**(6): p. 1712-22.
240. Motawi, T.K., S.A. El-Maraghy, and M.A. Senousy, *Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin AT1 receptor blockade downregulate angiotensin-converting enzyme expression and attenuate renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats*. J Biochem Mol Toxicol, 2013. **27**(7): p. 378-87.
241. Mulay, S.R., A.B. Gaikwad, and K. Tikoo, *Combination of aspirin with telmisartan suppresses the augmented TGFbeta/smad signaling during the development of streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy*. Chem Biol Interact, 2010. **185**(2): p. 137-42.
242. Nagata, T., et al., *Tofogliflozin, a novel sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, improves renal and pancreatic function in db/db mice*. Br J Pharmacol, 2013. **170**(3): p. 519-31.

243. Nakashima, S., et al., *Linagliptin blocks renal damage in type 1 diabetic rats by suppressing advanced glycation end products-receptor axis*. *Horm Metab Res*, 2014. **46**(10): p. 717-21.
244. Ninichuk, V., et al., *Late onset of Ccl2 blockade with the Spiegelmer mNOX-E36-3'PEG prevents glomerulosclerosis and improves glomerular filtration rate in db/db mice*. *Am J Pathol*, 2008. **172**(3): p. 628-37.
245. Nishiyama, A., et al., *Strict angiotensin blockade prevents the augmentation of intrarenal angiotensin II and podocyte abnormalities in type 2 diabetic rats with microalbuminuria*. *J Hypertens*, 2008. **26**(9): p. 1849-59.
246. Ohmura, T., et al., *Renoprotective effects of telmisartan on renal injury in obese Zucker rats*. *Acta Diabetol*, 2012. **49 Suppl 1**: p. S15-24.
247. Ohtomo, S., et al., *Reduction of albuminuria by angiotensin receptor blocker beyond blood pressure lowering: evaluation in megin/receptor for advanced glycation end products/inducible nitric oxide synthase triple transgenic diabetic nephropathy mouse model*. *Nephrology (Carlton)*, 2008. **13**(6): p. 517-21.
248. Ojima, A., et al., *Empagliflozin, an Inhibitor of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Exerts Anti-Inflammatory and Antifibrotic Effects on Experimental Diabetic Nephropathy Partly by Suppressing AGEs-Receptor Axis*. *Horm Metab Res*, 2015. **47**(9): p. 686-92.
249. Olurische, C.O., et al., *Sitagliptin-Moringa oleifera coadministration did not delay the progression nor ameliorated functional and morphological anomalies in alloxan-induced diabetic nephropathy*. *Indian J Pharmacol*, 2017. **49**(5): p. 366-373.
250. Ott, I.M., et al., *Effects of stimulation of soluble guanylate cyclase on diabetic nephropathy in diabetic eNOS knockout mice on top of angiotensin II receptor blockade*. *PLoS One*, 2012. **7**(8): p. e42623.
251. Pan, X.H., et al., *Bone-marrow mesenchymal stem cell transplantation to treat diabetic nephropathy in tree shrews*. *Cell Biochem Funct*, 2014. **32**(5): p. 453-63.
252. Patinha, D., et al., *Angiotensin II contributes to glomerular hyperfiltration in diabetic rats independently of adenosine type I receptors*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013. **304**(5): p. F614-22.
253. Peixoto, E.B., et al., *Reduced LRP6 expression and increase in the interaction of GSK3 β with p53 contribute to podocyte apoptosis in diabetes mellitus and are prevented by green tea*. *J Nutr Biochem*, 2015. **26**(4): p. 416-30.
254. Persson, M.F., et al., *Coenzyme Q10 prevents GDP-sensitive mitochondrial uncoupling, glomerular hyperfiltration and proteinuria in kidneys from db/db mice as a model of type 2 diabetes*. *Diabetologia*, 2012. **55**(5): p. 1535-43.
255. Pessôa, B.S., et al., *Spiroolactone improves nephropathy by enhancing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and reducing oxidative stress in diabetic hypertensive rat*. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2012. **13**(1): p. 56-66.
256. Peters, V., et al., *Carnosine treatment largely prevents alterations of renal carnosine metabolism in diabetic mice*. *Amino Acids*, 2012. **42**(6): p. 2411-6.
257. Pofi, R., et al., *Phosphodiesterase-5 inhibition preserves renal hemodynamics and function in mice with diabetic kidney disease by modulating miR-22 and BMP7*. *Sci Rep*, 2017. **7**: p. 44584.
258. Portero-Otín, M., et al., *Inhibition of renin angiotensin system decreases renal protein oxidative damage in diabetic rats*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008. **368**(3): p. 528-35.
259. RamachandraRao, S.P., et al., *Pirfenidone is renoprotective in diabetic kidney disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2009. **20**(8): p. 1765-75.
260. Rao, R.P., A. Jain, and B. Srinivasan, *Dual therapy versus monotherapy of trandolapril and telmisartan on diabetic nephropathy in experimentally induced type 2 diabetes mellitus rats*. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2011. **12**(3): p. 169-75.
261. Reddy, M.A., et al., *Losartan reverses permissive epigenetic changes in renal glomeruli of diabetic db/db mice*. *Kidney Int*, 2014. **85**(2): p. 362-73.

262. Ren, X., et al., *Irbesartan ameliorates diabetic nephropathy by reducing the expression of connective tissue growth factor and alpha-smooth-muscle actin in the tubulointerstitium of diabetic rats*. Pharmacology, 2009. **83**(2): p. 80-7.
263. Ren, X., et al., *Influence of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Sitagliptin on Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2 Signaling in Rats with Diabetic Nephropathy*. Pharmacology, 2017. **100**(1-2): p. 1-13.
264. Renno, W.M., et al., *Effect of green tea on kidney tubules of diabetic rats*. Br J Nutr, 2008. **100**(3): p. 652-9.
265. Riera, M., et al., *Paricalcitol modulates ACE2 shedding and renal ADAM17 in NOD mice beyond proteinuria*. Am J Physiol Renal Physiol, 2016. **310**(6): p. F534-46.
266. Rossini, M., et al., *Sulodexide ameliorates early but not late kidney disease in models of radiation nephropathy and diabetic nephropathy*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(6): p. 1803-10.
267. Sanchez-Niño, M.D., et al., *Beyond proteinuria: VDR activation reduces renal inflammation in experimental diabetic nephropathy*. Am J Physiol Renal Physiol, 2012. **302**(6): p. F647-57.
268. Sato-Horiguchi, C., et al., *Telmisartan attenuates diabetic nephropathy by suppressing oxidative stress in db/db mice*. Nephron Exp Nephrol, 2012. **121**(3-4): p. e97-e108.
269. Satoh, M., et al., *Angiotensin II type 1 receptor blocker ameliorates uncoupled endothelial nitric oxide synthase in rats with experimental diabetic nephropathy*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(12): p. 3806-13.
270. Sayyed, S.G., et al., *An orally active chemokine receptor CCR2 antagonist prevents glomerulosclerosis and renal failure in type 2 diabetes*. Kidney Int, 2011. **80**(1): p. 68-78.
271. Sebeková, K., et al., *Functional and partial morphological regression of established renal injury in the obese Zucker rat by blockade of the renin-angiotensin system*. Am J Nephrol, 2009. **29**(3): p. 164-70.
272. Sen, S., et al., *Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade on streptozotocin-induced diabetic nephropathy*. Ren Fail, 2008. **30**(10): p. 1023-33.
273. Seok, S.J., et al., *Blockade of CCL2/CCR2 signalling ameliorates diabetic nephropathy in db/db mice*. Nephrol Dial Transplant, 2013. **28**(7): p. 1700-10.
274. Shahzad, K., et al., *Stabilization of endogenous Nrf2 by minocycline protects against Nlrp3-inflammasome induced diabetic nephropathy*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 34228.
275. Sharkovska, Y., et al., *Blood pressure and glucose independent renoprotective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition in a mouse model of type-2 diabetic nephropathy*. J Hypertens, 2014. **32**(11): p. 2211-23; discussion 2223.
276. Sharma, A.K., et al., *Dual therapy of vildagliptin and telmisartan on diabetic nephropathy in experimentally induced type 2 diabetes mellitus rats*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2014. **15**(4): p. 410-8.
277. Sheela, N., et al., *Effect of silymarin on streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic nephropathy in rats*. Iran J Kidney Dis, 2013. **7**(2): p. 117-23.
278. Shi, S., et al., *Interactions of DPP-4 and integrin β 1 influences endothelial-to-mesenchymal transition*. Kidney Int, 2015. **88**(3): p. 479-89.
279. Shin, S.J., et al., *Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes*. PLoS One, 2016. **11**(11): p. e0165703.
280. Shiota, A., et al., *Loss of ACE2 accelerates time-dependent glomerular and tubulointerstitial damage in streptozotocin-induced diabetic mice*. Hypertens Res, 2010. **33**(4): p. 298-307.
281. Singh, R.S., et al., *Greater efficacy of atorvastatin versus a non-statin lipid-lowering agent against renal injury: potential role as a histone deacetylase inhibitor*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 38034.

282. Sönmez, M.F. and M. DüNDAR, *Ameliorative effects of pentoxifylline on NOS induced by diabetes in rat kidney*. Ren Fail, 2016. **38**(4): p. 605-13.
283. Soto, C., et al., *Effect of silymarin on kidneys of rats suffering from alloxan-induced diabetes mellitus*. Phytomedicine, 2010. **17**(14): p. 1090-4.
284. Sourris, K.C., et al., *Ubiquinone (coenzyme Q10) prevents renal mitochondrial dysfunction in an experimental model of type 2 diabetes*. Free Radic Biol Med, 2012. **52**(3): p. 716-723.
285. Sun, H.K., et al., *Phosphodiesterase inhibitor improves renal tubulointerstitial hypoxia of the diabetic rat kidney*. Korean J Intern Med, 2012. **27**(2): p. 163-70.
286. Sung, J.K., et al., *Aldose reductase inhibitor ameliorates renal vascular endothelial growth factor expression in streptozotocin-induced diabetic rats*. Yonsei Med J, 2010. **51**(3): p. 385-91.
287. Taira, M., et al., *Spironolactone exhibits direct renoprotective effects and inhibits renal renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic rats*. Eur J Pharmacol, 2008. **589**(1-3): p. 264-71.
288. Takashima, S., et al., *Stromal cell-derived factor-1 is upregulated by dipeptidyl peptidase-4 inhibition and has protective roles in progressive diabetic nephropathy*. Kidney Int, 2016. **90**(4): p. 783-96.
289. Tamura, Y., et al., *Differential effect of statins on diabetic nephropathy in db/db mice*. Int J Mol Med, 2011. **28**(5): p. 683-7.
290. Taneda, S., et al., *Eicosapentaenoic acid restores diabetic tubular injury through regulating oxidative stress and mitochondrial apoptosis*. Am J Physiol Renal Physiol, 2010. **299**(6): p. F1451-61.
291. Tang, L., et al., *Dapagliflozin slows the progression of the renal and liver fibrosis associated with type 2 diabetes*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2017. **313**(5): p. E563-e576.
292. Tang, L., et al., *Valsartan inhibited HIF-1 α pathway and attenuated renal interstitial fibrosis in streptozotocin-diabetic rats*. Diabetes Res Clin Pract, 2012. **97**(1): p. 125-31.
293. Teles, F., et al., *Regression of glomerular injury by losartan in experimental diabetic nephropathy*. Kidney Int, 2009. **75**(1): p. 72-9.
294. Terami, N., et al., *Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice*. PLoS One, 2014. **9**(6): p. e100777.
295. Toba, H., et al., *Inhibition of the renal renin-angiotensin system and renoprotection by pitavastatin in type1 diabetes*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010. **37**(11): p. 1064-70.
296. Tofovic, D.S., V.P. Bilan, and E.K. Jackson, *Sitagliptin augments angiotensin II-induced renal vasoconstriction in kidneys from rats with metabolic syndrome*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010. **37**(7): p. 689-91.
297. Tominaga, N., et al., *Very high doses of valsartan provide renoprotection independently of blood pressure in a type 2 diabetic nephropathy rat model*. Nephrology (Carlton), 2009. **14**(6): p. 581-7.
298. Tsai, S.F., et al., *Novel findings of secreted cyclophilin A in diabetic nephropathy and its association with renal protection of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor*. Clin Chim Acta, 2016. **463**: p. 181-192.
299. Tufescu, A., et al., *Combination of exercise and losartan enhances renoprotective and peripheral effects in spontaneously type 2 diabetes mellitus rats with nephropathy*. J Hypertens, 2008. **26**(2): p. 312-21.
300. Tunçdemir, M. and M. Öztürk, *The effects of angiotensin-II receptor blockers on podocyte damage and glomerular apoptosis in a rat model of experimental streptozotocin-induced diabetic nephropathy*. Acta Histochem, 2011. **113**(8): p. 826-32.
301. Tunçdemir, M. and M. Öztürk, *Regulation of the Ku70 and apoptosis-related proteins in experimental diabetic nephropathy*. Metabolism, 2016. **65**(10): p. 1466-77.

302. Vallon, V., et al., *SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice*. Am J Physiol Renal Physiol, 2014. **306**(2): p. F194-204.
303. Vessal, G., et al., *Silymarin and milk thistle extract may prevent the progression of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats*. Ren Fail, 2010. **32**(6): p. 733-9.
304. Vieitez, P., et al., *Systemic and local effects of angiotensin II blockade in experimental diabetic nephropathy*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2008. **9**(2): p. 96-102.
305. Wang, C., et al., *Irbesartan can improve blood lipid and the kidney function of diabetic nephropathy*. Discov Med, 2015. **20**(108): p. 67-77.
306. Wang, C., et al., *Quercetin and allopurinol ameliorate kidney injury in STZ-treated rats with regulation of renal NLRP3 inflammasome activation and lipid accumulation*. PLoS One, 2012. **7**(6): p. e38285.
307. Wang, S., et al., *Mesenchymal stem cells ameliorate podocyte injury and proteinuria in a type 1 diabetic nephropathy rat model*. Biol Blood Marrow Transplant, 2013. **19**(4): p. 538-46.
308. Wang, W., et al., *Protective effects of aliskiren and valsartan in mice with diabetic nephropathy*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2014. **15**(4): p. 384-95.
309. Watanabe, M., et al., *Amelioration of diabetic nephropathy in OLETF rats by prostaglandin I(2) analog, beraprost sodium*. Am J Nephrol, 2009. **30**(1): p. 1-11.
310. Watson, A.M., et al., *The endothelin receptor antagonist avosentan ameliorates nephropathy and atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E knockout mice*. Diabetologia, 2010. **53**(1): p. 192-203.
311. Wu, J., et al., *The protective effect of telmisartan in Type 2 diabetes rat kidneys is related to the downregulation of thioredoxin-interacting protein*. J Endocrinol Invest, 2013. **36**(7): p. 453-9.
312. Wu, W., et al., *Multi-glycoside of Tripterygium wilfordii Hook. f. attenuates glomerulosclerosis in a rat model of diabetic nephropathy by exerting anti-microinflammatory effects without affecting hyperglycemia*. Int J Mol Med, 2017. **40**(3): p. 721-730.
313. Yang, S., et al., *Probucol ameliorates renal injury in diabetic nephropathy by inhibiting the expression of the redox enzyme p66Shc*. Redox Biol, 2017. **13**: p. 482-497.
314. Yoon, J., et al., *DW1029M, a novel botanical drug candidate, inhibits advanced glycation end-product formation, rat lens aldose reductase activity, and TGF- β 1 signaling*. Am J Physiol Renal Physiol, 2014. **306**(10): p. F1161-70.
315. Yoshida, S., et al., *Urinary oxidative stress markers closely reflect the efficacy of candesartan treatment for diabetic nephropathy*. Nephron Exp Nephrol, 2009. **111**(1): p. e20-30.
316. Yuan, H., et al., *Minocycline Attenuates Kidney Injury in a Rat Model of Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy*. Biol Pharm Bull, 2016. **39**(8): p. 1231-7.
317. Yue, T., et al., *Combination of coenzyme Q10-loaded liposomes with ultrasound targeted microbubbles destruction (UTMD) for early theranostics of diabetic nephropathy*. Int J Pharm, 2017. **528**(1-2): p. 664-674.
318. Yung, S., et al., *Sulodexide decreases albuminuria and regulates matrix protein accumulation in C57BL/6 mice with streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy*. PLoS One, 2013. **8**(1): p. e54501.
319. Zhang, K., et al., *Angiotensin(1-7) attenuates the progression of streptozotocin-induced diabetic renal injury better than angiotensin receptor blockade*. Kidney Int, 2015. **87**(2): p. 359-69.
320. Zhang, Q., et al., *A novel formula from mulberry leaf ameliorates diabetic nephropathy in rats via inhibiting the TGF- β 1 pathway*. Food Funct, 2015. **6**(10): p. 3307-15.
321. Zhang, W., et al., *The protective effects of beta-casomorphin-7 against glucose - induced renal oxidative stress in vivo and vitro*. PLoS One, 2013. **8**(5): p. e63472.

322. Zhang, Y., et al., *Long-term therapeutic effect of vitamin D analog doxercalciferol on diabetic nephropathy: strong synergism with AT1 receptor antagonist*. Am J Physiol Renal Physiol, 2009. **297**(3): p. F791-801.
323. Zhang, Z., et al., *Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(41): p. 15896-901.
324. Zhao, X., et al., *Liraglutide inhibits autophagy and apoptosis induced by high glucose through GLP-1R in renal tubular epithelial cells*. Int J Mol Med, 2015. **35**(3): p. 684-92.
325. Zhong, Y., et al., *Puerarin attenuated early diabetic kidney injury through down-regulation of matrix metalloproteinase 9 in streptozotocin-induced diabetic rats*. PLoS One, 2014. **9**(1): p. e85690.
326. Zhou, G., et al., *Valsartan slows the progression of diabetic nephropathy in db/db mice via a reduction in podocyte injury, and renal oxidative stress and inflammation*. Clin Sci (Lond), 2014. **126**(10): p. 707-20.
327. Zhou, Q., et al., *Spirolactone rescues Dot1a-Af9-mediated repression of endothelin-1 and improves kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats*. PLoS One, 2012. **7**(10): p. e47360.
328. Zhou, Q.L., et al., *Effect of losartan on cyclooxygenase-2 expression in normal human mesangial cells and kidneys of rats with diabetic nephropathy*. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2008. **33**(9): p. 790-9.
329. Zhou, S., et al., *Renoprotective effect of atorvastatin on STZ-diabetic rats through attenuating kidney-associated dysmetabolism*. Eur J Pharmacol, 2014. **740**: p. 9-14.
330. Zhou, S.J., et al., *Liraglutide ameliorates renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats by activating endothelial nitric oxide synthase activity via the downregulation of the nuclear factor- κ B pathway*. Mol Med Rep, 2014. **10**(5): p. 2587-94.
331. Zhu, X., et al., *Inhibiting MicroRNA-503 and MicroRNA-181d with Losartan Ameliorates Diabetic Nephropathy in KKAY Mice*. Med Sci Monit, 2016. **22**: p. 3902-3909.
332. Zoja, C., et al., *Analogues of bardoxolone methyl worsen diabetic nephropathy in rats with additional adverse effects*. Am J Physiol Renal Physiol, 2013. **304**(6): p. F808-19.
333. Dutta, S. and P. Sengupta, *Men and mice: Relating their ages*. Life Sci, 2016. **152**: p. 244-8.
334. Huang, K.P., et al., *Sex differences in response to short-term high fat diet in mice*. Physiol Behav, 2020. **221**: p. 112894.
335. Mogil, J.S. and M.L. Chanda, *The case for the inclusion of female subjects in basic science studies of pain*. Pain, 2005. **117**(1-2): p. 1-5.
336. Fritz, A.K., I. Amrein, and D.P. Wolfer, *Similar reliability and equivalent performance of female and male mice in the open field and water-maze place navigation task*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017. **175**(3): p. 380-391.
337. Al-Awar, A., et al., *Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models*. J Diabetes Res, 2016. **2016**: p. 9051426.
338. Ioannidis, J.P. and O.A. Panagiotou, *Comparison of effect sizes associated with biomarkers reported in highly cited individual articles and in subsequent meta-analyses*. Jama, 2011. **305**(21): p. 2200-10.
339. Vassar, M., et al., *Using the CONSORT statement to evaluate the completeness of reporting of addiction randomised trials: a cross-sectional review*. BMJ Open, 2019. **9**(9): p. e032024.
340. Kwatra, S.G. and S. Kang, *Embracing the CONSORT statement for randomized controlled trials in dermatology*. Br J Dermatol, 2019. **180**(6): p. 1277-1278.
341. Reis, A., et al., *Compliance of Randomized Clinical Trials in Noncarious Cervical Lesions With the CONSORT Statement: A Systematic Review of Methodology*. Oper Dent, 2018. **43**(3): p. E129-e151.
342. Song, T.J., et al., *CONSORT in China: past development and future direction*. Trials, 2015. **16**: p. 243.

343. Baker, D. and S. Amor, *Publication guidelines for refereeing and reporting on animal use in experimental autoimmune encephalomyelitis*. J Neuroimmunol, 2012. **242**(1-2): p. 78-83.
344. Percie du Sert, N., *Maximising the output of osteoarthritis research: the ARRIVE guidelines*. Osteoarthritis Cartilage, 2012. **20**(4): p. 253-5.
345. Ting, K.H., C.L. Hill, and S.L. Whittle, *Quality of reporting of interventional animal studies in rheumatology: a systematic review using the ARRIVE guidelines*. Int J Rheum Dis, 2015. **18**(5): p. 488-94.
346. Nephrology, J.o.t.A.S.o. 2021, August 8; Available from: <https://jasn.asnjournals.org/>.
347. protocols, I.r.o.p.t. *Registration of your study*. 2021, November 1; Available from: <https://preclinicaltrials.eu/>.
348. Bayne, K. and P.V. Turner, *Animal Welfare Standards and International Collaborations*. Ilar j, 2019. **60**(1): p. 86-94.
349. and, C.F.I.O.O.M.S. and T.I.C.F.L.A. SCIENCE, *INTERNATIONAL GUIDING PRINCIPLES FOR BIOMEDICAL RESEARCH INVOLVING ANIMALS*. 2012 December.

Abkürzungsverzeichnis

WHO	World Health Organization
DM Typ1/2	Diabetes Mellitus Typ 1 und 2
DKD	Diabetic Kidney Disease
NDKD	Non-Diabetic Kidney Disease
CKD	Chronic Kidney Disease
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
SOC	Standard of Care
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
SGLT2	Sodium-dependent Glucose Cotransporter 2
KS	Klinische Studien
PKS	Präklinische Studien
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
ARRIVE	Animals in Research: Reporting in Vivo Experiments
MeSH	Medical Subject Headings
SCT	Supplementary Concept Term
STZ	Streptozotocin
BZ	Blutzucker
DN-Trigger	Methodik zu Herbeiführung einer Nierenschädigung
UACR	Urinary Albumin/Creatinine Quotient
UAER	Urinary Albumin Excretion Rate
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
HbA1c	Glycated Hemoglobin A1c

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Könn, Valentin Eduard

—

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Heterogenität und Qualität klinischer und präklinischer Studien zur chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 12.10.2022

Ort, Datum

Valentin Eduard Könn

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hans-Joachim Anders für die ausgezeichnete Beratung und Unterstützung bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Außerdem gilt mein Dank Manga Motrapu und Monika Świderska, welche mich freundlicherweise bei der Datenerhebung unterstützten.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, welche mich auch über meinen akademischen Weg hinaus immer begleiten und unterstützen und mir im ärztlichen, aber vor allem im menschlichen Handeln stets als Wegweiser bereitstehen.

Publikationsliste

[1] Könn, V., Motrapu M., Świdarska M.K. and H.J. Anders, *Drug Testing for Chronic Kidney Disease and Diabetes in Animals versus Humans: A Comparative Analysis of Study Designs and Reporting Qualities*. Nephron, 2022: p. 1-11.

DOI: 10.1159/000523666