

**Proteomanalyse im Urin zur  
Erkennung einer diabetischen  
Nephropathie bei  
Patientinnen und Patienten  
mit Diabetes mellitus und  
arteriellem Hypertonus**

**Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)**

Auftrag: D13-01  
Version: 1.0  
Stand: 28.05.2015

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

03.01.2013

**Interne Auftragsnummer:**

D13-01

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Vorbericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite       |
|---|-------------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>vii</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>viii</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>ix</b>   |
| <b>Kurzfassung</b> .....  | <b>x</b>    |
| <b>1 Hintergrund</b> .....  | <b>1</b>    |
| <b>2 Ziel der Untersuchung</b> .....  | <b>3</b>    |
| <b>3 Projektbearbeitung</b> .....   | <b>4</b>    |
| <b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....  | <b>4</b>    |
| <b>3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf</b> .....   | <b>4</b>    |
| <b>4 Methoden</b> .....   | <b>6</b>    |
| <b>4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der Proteomanalyse</b> .....                               | <b>6</b>    |
| 4.1.1 Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der Proteomanalyse ..... | 6           |
| 4.1.1.1 Population .....  | 6           |
| 4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....  | 6           |
| 4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....  | 6           |
| 4.1.1.4 Studientypen .....  | 7           |
| 4.1.1.5 Studiendauer .....  | 7           |
| 4.1.2 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss („Nutzenstudien“).....                         | 7           |
| <b>4.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der Proteomanalyse</b> ....                                   | <b>8</b>    |
| 4.2.1 Einschlusskriterien zur Ermittlung der prognostischen Güte.....   | 9           |
| 4.2.1.1 Population .....  | 9           |
| 4.2.1.2 Prüftechnologie .....   | 9           |
| 4.2.1.3 Zielgrößen .....  | 9           |
| 4.2.1.4 Studientypen .....  | 9           |
| 4.2.1.5 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss für Studien zur prognostischen Güte .....    | 9           |
| <b>4.3 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen</b> .....                        | <b>10</b>   |
| <b>4.4 Informationsbeschaffung</b> .....  | <b>10</b>   |
| 4.4.1 Bibliografische Literaturrecherche .....  | 10          |

|  |   |           |
|--|---|-----------|
| 4.4.2  | Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien..... | 11        |
| 4.4.2.1  | Systematische Übersichten .....   | 11        |
| 4.4.2.2  | Öffentlich zugängliche Studienregister .....  | 11        |
| 4.4.2.3  | Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....   | 11        |
| 4.4.2.4  | Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen .....   | 11        |
| 4.4.2.5  | Informationen aus der Anhörung.....   | 12        |
| 4.4.3  | Selektion relevanter Studien.....   | 12        |
| <b>4.5</b>                                     | <b>Informationsbewertung.....</b>   | <b>12</b> |
| 4.5.1  | Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien .....   | 13        |
| 4.5.2  | Bewertung von Primärstudien zur prognostischen Güte.....  | 14        |
| <b>4.6</b>                                     | <b>Informationssynthese und -analyse.....</b>   | <b>14</b> |
| 4.6.1  | Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....  | 14        |
| 4.6.2  | Meta-Analysen .....   | 15        |
| 4.6.2.1  | Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien.....   | 15        |
| 4.6.2.2  | Meta-Analysen für Prognosestudien.....  | 15        |
| 4.6.3  | Sensitivitätsanalysen .....   | 16        |
| 4.6.4  | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....   | 16        |
| <b>4.7</b>                                     | <b>Änderungen der Methodik.....</b>   | <b>17</b> |
| <b>5</b>                                       | <b>Ergebnisse.....</b>  | <b>18</b> |
| <b>5.1</b>                                     | <b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....</b>  | <b>18</b> |
| 5.1.1  | Bibliografische Literaturrecherche.....   | 18        |
| 5.1.2  | Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien..... | 19        |
| 5.1.2.1  | Systematische Übersichten .....   | 19        |
| 5.1.2.2  | Öffentlich zugängliche Studienregister .....  | 20        |
| 5.1.2.3  | Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....   | 20        |
| 5.1.2.4  | Informationen aus der Anhörung.....   | 20        |
| 5.1.3  | Resultierender Studienpool .....  | 21        |
| <b>5.2</b>                                     | <b>Charakteristika und Ergebnisse der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....</b>  | <b>21</b> |
| <b>5.3</b>                                     | <b>Zusammenfassung der Beleglage.....</b>   | <b>22</b> |
| <b>6</b>                                       | <b>Diskussion.....</b>  | <b>23</b> |
| <b>7</b>                                       | <b>Fazit.....</b>   | <b>25</b> |
| <b>8</b>                                       | <b>Literatur .....</b>  | <b>26</b> |
| <b>Anhang A – Suchstrategien .....</b>         | <b>30</b>   |           |
| A.1 – Bibliografische Literaturrecherche ..... | 30  |           |
| A.2 – Suche in Studienregistern .....          | 33  |           |

**Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen ..... 34**

## Tabellenverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zur Nutzenbewertung der Proteomanalyse ..... | 8            |
| Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur Bewertung der prognostischen Güte der Proteomanalyse .....                | 10           |
| Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studie unklarer Relevanz .....  | 20           |

## Abbildungsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings .....  | 19           |
| Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)..... | 21           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b>          | <b>Bedeutung</b>   |
|---------------------------|--|
| ACE                       | Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)  |
| AKR                       | Albumin-Kreatinin-Ratio  |
| AT1-Rezeptor-antagonisten | Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten  |
| CONSORT                   | Consolidated Standards of Reporting Trials   |
| DNP                       | diabetische Nephropathie   |
| G-BA                      | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| eGFR                      | geschätzte glomeruläre Filtrationsrate   |
| ICH E3                    | International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Structure and Content of Clinical Study Reports E3 |
| IQWiG                     | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen   |
| ITT                       | intention to treat   |
| KDOQI                     | Kidney Disease Outcome Quality Initiative  |
| KO                        | Körperoberfläche   |
| PRISMA                    | Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses   |
| RCT                       | randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)   |
| TREND                     | Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs  |

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 03.01.2013 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer DNP bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus beauftragt.

## **Fragestellung**

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer diagnostisch-therapeutischen Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse im Vergleich zu einer diagnostisch-therapeutischen Strategie ohne Anwendung der Proteomanalyse beziehungsweise keiner Diagnostik (= „konventionelle diagnostisch-therapeutische Strategie“)

jeweils bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, und

- die Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der Proteomanalyse bei der Erkennung einer diabetischen Nephropathie in dieser Patientengruppe. Dabei soll die Frage untersucht werden, ob durch diese diagnostische Methode Patientinnen und Patienten mit Entwicklung einer diabetischen Nephropathie früher identifiziert werden als mit dem bisherigen diagnostischen Standard.

## **Methoden**

Es wurden vergleichende randomisierte und nicht randomisierte Interventionsstudien eingeschlossen, die die Proteomanalyse als Teil der diagnostisch-therapeutischen Strategie im Hinblick auf

- Gesamtmortalität,
- kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre),
- terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation),
- Morbidität (z. B. koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens),
- stationäre Behandlung jeglicher Ursache,
- alle unerwünschten Ereignisse

untersuchten. Daneben wurden Studien zur prognostischen Güte der Proteomanalyse eingeschlossen.

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die letzte Suche fand am 09.01.2015 statt.

Darüber hinaus wurden öffentlich zugängliche Studienregister, durch den G-BA übermittelte Unterlagen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Publikationen gesichtet.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, öffentlich zugänglichen Studienregistern, der durch den G-BA übermittelten Unterlagen und im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan eingereichten Informationen von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Da keine für die Fragestellung relevante systematische Übersicht identifiziert werden konnten, entfielen diese weiteren Bearbeitungsschritte für systematische Übersichten.

### **Ergebnisse**

Es wurde keine Studie als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

### **Fazit**

Der patientenrelevante Nutzen bzw. Schaden einer diagnostisch-therapeutischen Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse zur Erkennung einer DNP ist aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar.

Die diagnostische Güte konnte nicht bewertet werden, da für den indikationsgemäß frühen Zeitpunkt der Proteomanalyse kein gültiger Referenztest vorliegt. Die prognostische Güte der Proteomanalyse ist aufgrund fehlender geeigneter Studien ebenfalls unklar.

**Schlagerwörter:** Proteomik, Diabetische Nephropathien, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** Proteomics, Diabetic Nephropathies, Benefit Assessment, Systematic Review

## 1 Hintergrund

Die diabetische Nephropathie (DNP) ist eine durch Diabetes mellitus verursachte chronische Nierenerkrankung. In Deutschland ist sie die häufigste Ursache für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz. Ursächlich für die Entstehung der DNP ist die chronische Hyperglykämie. Diese kann sowohl bei Typ-1-Diabetikern als auch bei Typ-2-Diabetikern, auch unter Therapie, auftreten [1].

Eine häufige Komorbidität bei Diabetes, vor allem bei Typ-2-Diabetikern, ist der arterielle Hypertonus, der den Verlauf von chronischen Nierenerkrankungen negativ beeinflusst [2,3]. Mehr als zwei Drittel aller Diabetiker in Deutschland weisen einen Hypertonus auf [4]. Sowohl Diabetes mellitus als auch der arterielle Hypertonus können zu mikro- und makrovaskulären Schädigungen führen, sodass neben Nierenerkrankungen auch verschiedene kardiovaskuläre Komplikationen gehäuft auftreten können [5].

Die DNP geht mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und in der Regel mit einer erhöhten Proteinausscheidung einher. Bereits in einem frühen Stadium kann der Proteinverlust über die Messung von Albumin im Urin abgeschätzt werden. Hierbei wird die Albumin-Kreatinin-Ratio (AKR), der Quotient aus Albuminmenge im Urin und Kreatininspiegel, als diagnostisches Kriterium empfohlen. Man unterscheidet zwischen einer Mikroalbuminurie (AKR 30 bis 299 mg Albumin/g Kreatinin) und einer Makroalbuminurie (AKR  $\geq$  300 mg Albumin/g Kreatinin) [5-7]. Sofern nur die absolute Albuminausscheidung gemessen wird, spricht man bei Werten von 30 bis 299 mg Albumin/24 h von einer Mikroalbuminurie, während eine Ausscheidung von über  $\geq$  300 mg Albumin/24 h einer Makroalbuminurie entspricht.

Patienten mit Mikroalbuminurie weisen meist eine stabile Nierenfunktion auf, haben jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Makroalbuminurie und die Entwicklung einer DNP [5]. Die manifeste DNP wird in der Regel erst durch eine persistierende Makroalbuminurie diagnostiziert. Die Makroalbuminurie ist mit einer langsamen Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) assoziiert, einem Maß für die Funktionalität der Nieren. Die Niereninsuffizienz wird in Abhängigkeit von der eGFR in die Stadien leichtgradig (eGFR 60 bis 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup> KO), mäßiggradig (eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> KO), hochgradig (eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup> KO) und terminal (eGFR < 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> KO) unterteilt [5]. Spätestens in letzterem Stadium treten Symptome auf, wie zum Beispiel eine Neuropathie [8].

Die Proteinausscheidung im Urin, insbesondere von Albumin, ist im Zusammenhang mit der DNP einerseits diagnostisches Kriterium, andererseits prognostischer Marker für eine Verschlechterung der Nierenfunktion [9], ohne dabei bereits allein einer DNP zu entsprechen. Verschiedene Leitlinien zum Thema empfehlen vor diesem Hintergrund ein Screening auf Albuminurie mit der Begründung, dass dies eine genauere Risikoabschätzung für renale und die damit assoziierten kardiovaskulären Folgeerkrankungen erlaube [5,10-15]. Allerdings

kann eine Mikroalbuminurie auch reversibel [16-18] oder durch andere Erkrankungen verursacht sein [11]. Ferner kann auch bei Normoalbuminurie eine DNP vorliegen [5], womit die Aussagekraft der AKR als diagnostisches und prognostisches Kriterium eingeschränkt ist.

Die Primärprävention der DNP zielt auf die Verhütung der inzipienten DNP; die Sekundärprävention auf die Verhütung der Progression und Entwicklung zur manifesten DNP. In beiden Fällen ist bei Diabetikern der Blutzucker entsprechend individuell vereinbarten Therapiezielen einzustellen [5].

Bei Diabetikern mit arteriellem Hypertonus wird die Therapie um antihypertensive Medikamente ergänzt, in der Regel mit Hemmstoffen des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (Angiotensin Converting Enzyme, ACE, ACE-Hemmer) oder Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (AT1-Rezeptorantagonisten) [5,19-22]. Diese Therapie wird für Diabetiker mit arteriellem Hypertonus empfohlen – unabhängig von der AKR –, also auch bei Patienten mit Normoalbuminurie. Dagegen sehen Leitlinien keinen Vorteil darin, bereits bei normotensiven Diabetikern ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten einzusetzen, solange nicht mindestens eine Mikroalbuminurie nachweisbar ist [5,6].

Es stellt sich allerdings die Frage, ob eine noch frühere Feststellung eines pathologischen Zustandes – vor der Diagnose einer Mikro- oder Makroalbuminurie – verbunden mit einer frühzeitigen Anpassung der Therapie bereits einen Nutzen für den Patienten haben könnte.

Die Proteomanalyse ist eine neue diagnostische Methode, die dazu dient, eine DNP zu einem sehr frühen Zeitpunkt festzustellen oder vorherzusagen, und zwar unabhängig von einer erhöhten AKR. Im Gegensatz zum diagnostischen Standard analysiert die Proteomanalyse nicht allein die Konzentration eines Proteins (Albumin) im Urin, sondern kombiniert verschiedene Biomarker in einem Klassifikator [23]. Mithilfe zum Beispiel einer Massenspektroskopie nach kapillarelektrophoretischer Trennung erfolgt im Sinne einer „diagnostischen Karte“ eine spezifische und umfassende Darstellung von Proteinen und Peptiden (z. B. aus Kollagenen, Blutproteinen und nierenspezifischen Proteinen) aus dem Urin des Patienten [24]. Anhand dieser DNP-spezifischen Proteine wird sodann ein Score berechnet, der zu einer klinischen Aussage bezüglich DNP führt [25].

Die Proteomanalyse soll bei Patienten mit Diabetes mellitus eine DNP früher und präziser als mit der konventionellen Diagnostik vorhersagen. Die frühere Diagnose soll eine frühere oder gezieltere therapeutische Intervention ermöglichen und damit eine Nierenschädigung und andere diabetesassoziierte Folgeerkrankungen verringern oder vermeiden und sogar eine Rückbildung einer möglichen Schädigung erreichen [24].

## 2 Ziel der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer diagnostisch-therapeutischen Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse im Vergleich zu einer diagnostisch-therapeutischen Strategie ohne Anwendung der Proteomanalyse beziehungsweise keiner Diagnostik (= „konventionelle diagnostisch-therapeutische Strategie“)

jeweils bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, und

- die Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der Proteomanalyse bei der Erkennung einer diabetischen Nephropathie in dieser Patientengruppe. Dabei soll die Frage untersucht werden, ob durch diese diagnostische Methode Patientinnen und Patienten mit Entwicklung einer diabetischen Nephropathie früher identifiziert werden als mit dem bisherigen diagnostischen Standard.

### **3 Projektbearbeitung**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 03.01.2013 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer DNP bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts sind externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Patientenvertretern unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen vorgesehen. Trotz Anfragen bei Patientenorganisationen kam eine solche Konsultation nicht zustande.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 26.06.2013 wurde am 04.07.2013 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 01.08.2013 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden.

Es wurden zum vorläufigen Berichtsplan keine Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Der vorliegende Vorbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und/oder Ergänzungen des Berichts führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

#### **3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

##### **Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan**

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

##### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

Im Vergleich zum Berichtsplan ergaben sich im Vorbericht lediglich redaktionelle Änderungen. Insbesondere wurde in Abschnitt 4.2.1.1 sowie in Tabelle 2 ausdrücklich

aufgenommen, dass die in die Studien zur prognostischen Güte der Proteomanalyse einzuschließenden Patienten neben Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus eine Normoalbuminurie aufweisen müssen.

Wie bereits im Berichtsplan beschrieben, ist Zweck der Proteomanalyse, eine DNP unabhängig von einer erhöhten AKR vor der Diagnose einer Mikroalbuminurie zu erkennen. Die Proteomanalyse soll damit eine **sich entwickelnde** DNP erkennen beziehungsweise eine DNP **vorhersagen**, noch bevor der bisherige diagnostische Standard mit Nachweis einer Albuminurie einsetzt (Kapitel 1 sowie Abschnitt 4.2.1). Zielpopulation der Proteomanalyse können für die diagnostische und prognostische Fragestellung daher nur **normoalbuminurische** Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus sein. Dementsprechend wurde das Kriterium der Normoalbuminurie im Rahmen der Bearbeitung des Vorberichts zur Klarstellung ergänzt.

## **4 Methoden**

Im Folgenden werden die Methoden zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und zur Bewertung der diagnostischen beziehungsweise prognostischen Güte separat beschrieben.

### **4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der Proteomanalyse**

Um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der diagnostischen Methode der Proteomanalyse zu bewerten, genügt es nicht festzustellen, inwieweit sie den gängigen diagnostischen Methoden überlegen ist. Vielmehr geht es darum festzustellen, inwieweit sich eine frühere bzw. präzisere Diagnosestellung auf das weitere Management des Patienten auswirkt und inwieweit, in letzter Konsequenz, das veränderte Management patientenrelevante Endpunkte wie zum Beispiel Mortalität, Morbidität oder die Lebensqualität beeinflusst.

Diese Fragen lassen sich beispielsweise durch Studien untersuchen, in denen die Patienten je nach Proteomanalyse-Befund randomisiert entweder der bisherigen, von der Proteomanalyse unabhängigen Standardtherapie oder einer aufgrund des Proteomanalyse-Befundes adaptierten Therapie zugeteilt werden (sogenanntes „Strategiedesign“). Aber auch andere Studiendesigns kommen infrage [26]. Wie sich die Behandlungsoptionen verändern und welche Auswirkungen die unterschiedlichen Strategien schließlich auf patientenrelevante Endpunkte haben, lässt sich am besten durch Studien mit ausreichender Nachbeobachtungszeit beantworten.

#### **4.1.1 Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der Proteomanalyse**

##### **4.1.1.1 Population**

Eingeschlossen werden Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus.

##### **4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention besteht aus einer diagnostisch-therapeutischen Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse. Als Vergleichsintervention (= „konventionelle diagnostisch-therapeutische Strategie“) kommt jede diagnostisch-therapeutische Strategie ohne Anwendung der Proteomanalyse beziehungsweise keine Diagnostik in Betracht.

##### **4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität,
- kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre),
- terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation),
- Morbidität (z. B. koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle),

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens),
- stationäre Behandlung jeglicher Ursache,
- alle unerwünschten Ereignisse.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

#### **4.1.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher bevorzugt RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Ist die auf RCTs basierende Datenlage nicht hinreichend, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der Proteomanalyse mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können (zum Beispiel kleine Fallzahl, wenige Ereignisse [geringe Präzision], hohes Verzerrungspotenzial), werden gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektiv geplante, jedoch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber gegebenenfalls bestärken.

#### **4.1.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **4.1.2 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss („Nutzenstudien“)**

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zur Nutzenbewertung der Proteomanalyse

| <b>Einschlusskriterien</b>   |  |
|--|--|
| E1a  | Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)  |
| E2a  | Prüfintervention: diagnostisch-therapeutische Strategie mit Anwendung der Proteomanalyse (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)  |
| E3a  | Vergleichsintervention: diagnostisch-therapeutische Strategie ohne Anwendung der Proteomanalyse beziehungsweise keiner Diagnostik (= konventionelle diagnostisch-therapeutische Strategie; siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)                         |
| E4a  | patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert   |
| E5a  | RCTs<br>(Bei nicht hinreichend auf RCTs basierender Datenlage werden gegebenenfalls prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien [mit und ohne experimentelle Gruppenzuteilung], wie in Abschnitt 4.1.1.4 beschrieben, eingeschlossen.) |
| E6a  | Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>   |
| <p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [27] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [28] oder des TREND-Statements [29] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p> |  |

## 4.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der Proteomanalyse

Neben dem patientenrelevanten Nutzen der Proteomanalyse soll laut Auftragskonkretisierung auch die diagnostische und prognostische Güte bei der Erkennung einer diabetischen Nephropathie in dieser Patientengruppe untersucht werden. Als Standarddiagnostik (= Referenztest) gilt der Nachweis einer Albuminurie bzw. ein pathologisch verändertes Nierenparenchym. Zur Erhebung der diagnostischen Güte müsste die Proteomanalyse zeitgleich mit diesem Referenztest erhoben werden. Da die Proteomanalyse die Entwicklung einer DNP Jahre vor der Standarddiagnostik erkennen soll, ist eine diagnostische Querschnitterhebung mit diesem Referenztest ungeeignet. Ein zu diesem frühen Zeitpunkt gültiger Referenztest liegt nicht vor.

Eine Bewertung der diagnostischen Güte der Proteomanalyse ist aus den genannten Gründen daher nicht möglich.

Im Rahmen des vorliegenden Berichts werden aus diesen Gründen nur Prognosestudien (Längsschnittdesign) herangezogen. Studien, die die mehrfache Messung der AKR als Referenzstandard für eine DNP verwenden, werden als prognostische Studien verstanden.

## **4.2.1 Einschlusskriterien zur Ermittlung der prognostischen Güte**

### **4.2.1.1 Population**

Eingeschlossen werden Patienten mit Diabetes mellitus, arteriellem Hypertonus und Normoalbuminurie.

### **4.2.1.2 Prüftechnologie**

Prüftechnologie („Indextest I“) ist die Proteomanalyse.

### **4.2.1.3 Zielgrößen**

Als Zielgrößen für Prognosestudien werden die terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation) und die manifeste DNP betrachtet.

### **4.2.1.4 Studientypen**

Um die prognostische Güte der Proteomanalyse möglichst unverzerrt bestimmen zu können, soll eine Gruppe von Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt rekrutiert und mit der Proteomanalyse untersucht wurde, im zeitlichen Verlauf untersucht werden (Längsschnitt-design). Dabei sind grundsätzlich zum einen ein konsekutiver Einschluss der Patienten und die Dokumentation aller fehlenden Werte notwendig. Zum anderen sollen die Proteomanalyse-Positiven und die Proteomanalyse-Negativen zeitlich parallel, prospektiv und im direkten Vergleich beobachtet werden (historische Vergleiche oder der Vergleich positiver und negativer Ergebnisse aus unterschiedlichen Patientenkollektiven liefern keine verlässlichen Daten). Im Idealfall soll die weitere Behandlung dieser Patienten ohne das Wissen um die Ergebnisse der Proteomanalyse erfolgen (Verblindung).

Lebensstilfaktoren wie zum Beispiel Rauchen, Bewegungsmangel, Übergewicht und damit assoziierte Lipidstoffwechselstörungen haben auch einen prognostischen Wert für die Entwicklung patientenrelevanter Endpunkte der Niereninsuffizienz [30]. Die prognostischen Modelle sollten bezüglich dieser und anderer bereits bekannter Risikomarker und relevanter Störgrößen statistisch adjustiert sein.

### **4.2.1.5 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss für Studien zur prognostischen Güte**

Primärstudien werden einbezogen, wenn sie alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur Bewertung der prognostischen Güte der Proteomanalyse

| <b>Einschlusskriterien</b>   |  |
|--|--|
| E1b  | Patienten mit Diabetes mellitus, arteriellem Hypertonus und Normoalbuminurie (siehe auch Abschnitt 4.2.1.1)  |
| E2b  | Prüftechnologie: diagnostische Strategie mit Anwendung der Proteomanalyse (siehe auch Abschnitt 4.2.1.2)     |
| E3b  | Zielgrößen: terminale Niereninsuffizienz oder manifeste DNP (siehe auch Abschnitt 4.2.1.3)                   |
| E4b  | prospektiv geplante Kohortenstudien mit adäquater Adjustierung von Störgrößen (siehe auch Abschnitt 4.2.1.4) |
| E5b  | keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen   |
| E6b  | Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>   |
| <p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [31] oder des STROBE-Statements [32] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p> <p>STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p> |  |

### 4.3 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 (Prüfintervention [E2a], bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie beziehungsweise bei Prognosestudien die Prüftechnologie [E2b]) und bei der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3a (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) erfüllen.

### 4.4 Informationsbeschaffung

#### 4.4.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials),

- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments).

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Recherche wurde während der Projektbearbeitung aktualisiert. Die letzte Suche fand am 09.01.2015 statt.

#### **4.4.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien**

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.4.3 „Selektion relevanter Studien“).

##### **4.4.2.1 Systematische Übersichten**

Relevante systematische Übersichten waren hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien zu sichten.

##### **4.4.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 15.01.2015 statt.

##### **4.4.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen**

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

##### **4.4.2.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen**

Es war geplant, Anfragen an die Autoren der Publikationen zu stellen, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studierendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren und keine Sponsoren, i. d. R. die Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen, zu einer Studie identifizierbar waren.

#### **4.4.2.5 Informationen aus der Anhörung**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

#### **4.4.3 Selektion relevanter Studien**

##### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

##### **Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen**

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus der folgenden Suchquelle waren von einem Reviewer auf Studien zu sichten und diese dann auf ihre Relevanz zu bewerten; der gesamte Prozess inklusive der Bewertungen war durch einen zweiten Reviewer zu überprüfen:

- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan eingereichte Informationen.

Identifizierte relevante systematische Übersichten waren nach weiteren potenziell relevanten Studien zu durchsuchen und deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander zu prüfen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, waren diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufzulösen.

#### **4.5 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Es war geplant, alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse

hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, zu überprüfen.

#### **4.5.1 Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien**

##### **Datenextraktion**

Es war geplant, alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen zu extrahieren.

##### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Es war geplant, das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie zu bewerten, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollten insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet werden:

##### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

##### **B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial sollte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts sollte zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, sollte das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden. Ansonsten sollten die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ sollte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung führen. Die Klassifizierung sollte vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse dienen und die Sicherheit der Aussage beeinflussen.

#### **4.5.2 Bewertung von Primärstudien zur prognostischen Güte**

Die Studien sollten zunächst nach Indikationen, Studientypen und gegebenenfalls Technologievergleichen aufgeteilt und separat dargestellt werden. Die Angaben zu Studienpopulationen, gegebenenfalls verglichenen Technologien, methodischen Aspekten und Ergebnissen einzelner Studien sollten tabellarisch dargestellt werden.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Primärstudien zur prognostischen Güte sollte auf Basis eines Instruments erfolgen, das auf den Arbeiten von Hayden et al. [33,34] und Altman et al. [35] basiert [36].

Das Verzerrungspotenzial der Primärstudien zur prognostischen Güte sollte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Primärstudie als „hoch“ sollte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der prognostischen Güte führen. Die Klassifizierung sollte vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse dienen und sollte die Sicherheit der Aussage beeinflussen.

#### **4.6 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen sollten einer Informationssynthese und -analyse unterzogen werden. Wenn möglich sollten über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt werden. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen sollte darüber hinaus in jedem Fall erfolgen.

##### **4.6.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten sollten im Bericht vergleichend beschrieben werden.

In bestimmten Fällen sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der prognostischen Güte einbezogen werden. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Bewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [37].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [38].

Die Ergebnisse sollten auch dann nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der prognostischen Güte einbezogen werden, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

## **4.6.2 Meta-Analysen**

### **4.6.2.1 Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Für die statistische Auswertung sollten primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten erfolgen [39]. In begründeten Ausnahmefällen sollten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollten diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für stetige Variablen sollte die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen sollten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen sollte ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet werden [40].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität erfolgen [41]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,2$  für Heterogenitätstest), sollte der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.6.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.6.4).

### **4.6.2.2 Meta-Analysen für Prognosestudien**

Die Meta-Analysen von Prognosestudien sollten entsprechend dem Vorgehen bei der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens erstellt werden.

### 4.6.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren sollten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen bilden, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ sollte für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Bei vergleichenden Interventionsstudien kann das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird. Bei Prognosestudien würden nicht robuste Ergebnisse dazu führen, dass keine Aussage über die prognostische Güte des Indextests getroffen werden kann.

### 4.6.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollten hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.6.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren sollten die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen werden. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Typ der Diabeteserkrankung,
- Zeitspanne seit Diagnose der Diabeteserkrankung bzw. des Bluthochdrucks,
- Komorbiditäten.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

#### **4.7 Änderungen der Methodik**

##### **Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan**

- Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan keine Änderungen der Methodik.

##### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

- Im Vergleich zum Berichtsplan ergaben sich im Vorbericht keine Änderungen der Methodik.

## **5 Ergebnisse**

Neben der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der Proteomanalyse zur Erkennung einer DNP anhand von vergleichenden Interventionsstudien sollten darüber hinaus auch die Ergebnisse von Prognosestudien dargestellt werden. Da die Literatursuche für beide Studientypen mit einer Recherche abgedeckt wurde, sind die Ergebnisse der Informationsbeschaffung zusammenfassend dargestellt.

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Nach Ausschluss von 654 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 1603 zu screenenden Treffern.

1559 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 44 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Alle 44 wurden aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Kein Treffer erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Studieneinschluss.

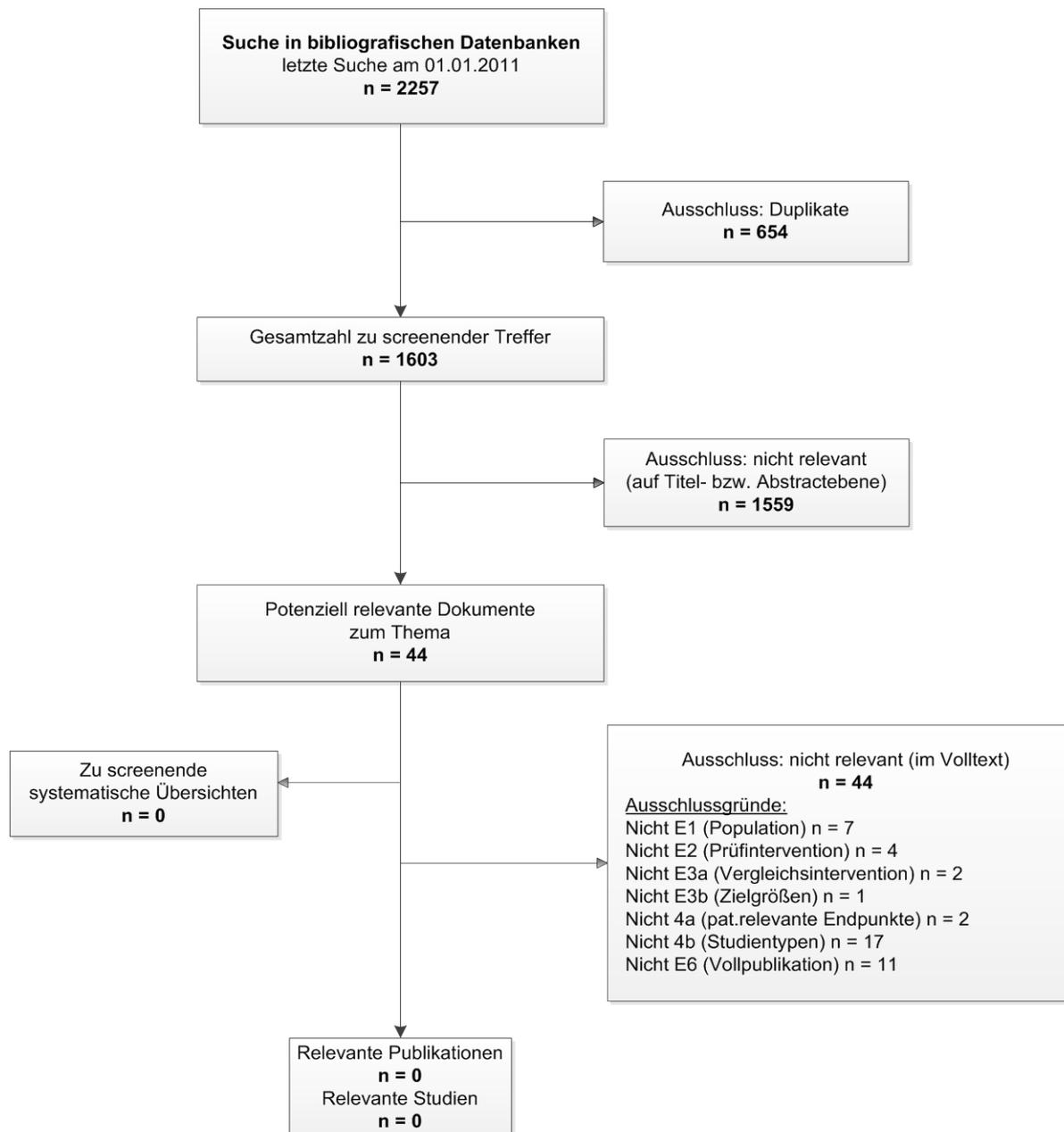


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

## 5.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

### 5.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine relevanten systematischen Übersichten identifiziert.

### 5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt 4.4.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde die folgende Studie unklarer Relevanz identifiziert:

Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studie unklarer Relevanz

| Studienregister ID | Studie   | Studienregister         | Status  | Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden |
|--------------------|--|-------------------------|---------|--|
| NCT02040441        | Proteomic Prediction and Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibition Prevention Of Early Diabetic nephRopathy In TYpe 2 Diabetic Patients With Normoalbuminuria (PRIORITY) | ClinicalTrials.gov [42] | laufend | nein   |

Für laufende Studien wurden keine Autorenanfragen gestellt.

### 5.1.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden 85 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Literaturrecherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieben damit 5 im Volltext zu sichtende Dokumente.

Alle Dokumente wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrunds in Anhang B.

Kein Dokument erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Studieneinschluss.

### 5.1.2.4 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

### 5.1.3 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

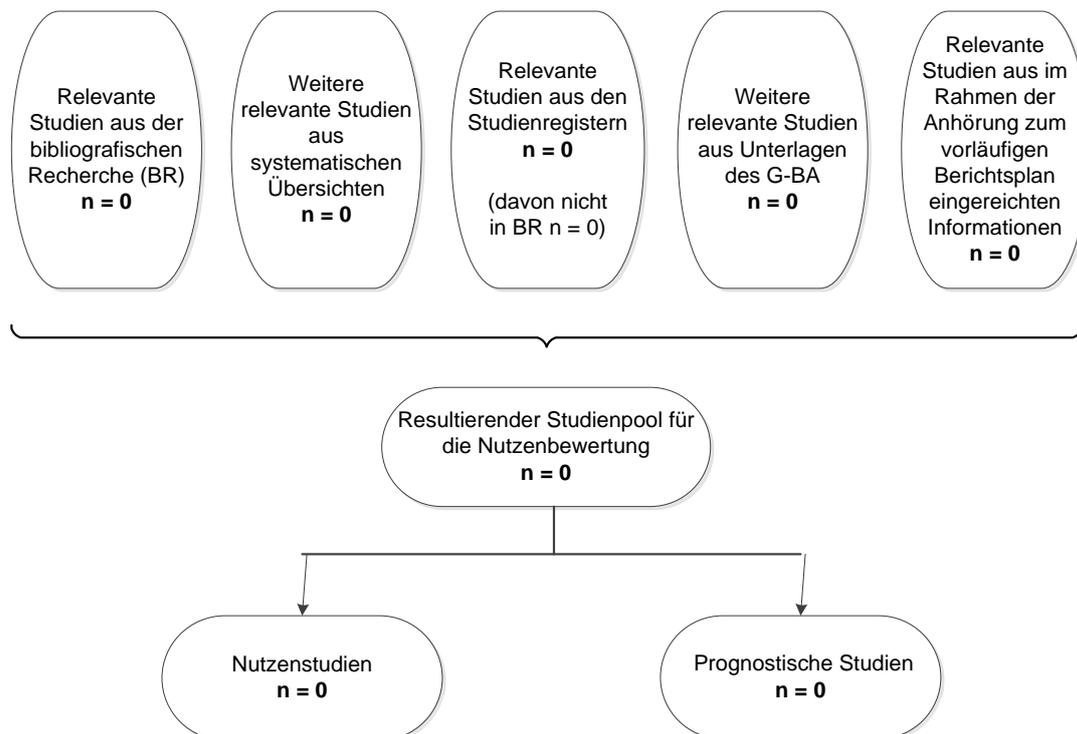


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnte keine für die vorliegende Fragestellung relevante Studie identifiziert werden.

## 5.2 Charakteristika und Ergebnisse der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Eine Darstellung von Studiencharakteristika und -ergebnissen entfällt mangels eingeschlossener Studien. Das gilt gleichermaßen für Nutzenstudien und für Studien zur Bewertung der prognostischen Güte.

### **5.3 Zusammenfassung der Beleglage**

Der patientenrelevante Nutzen bzw. Schaden einer diagnostisch-therapeutischen Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse zur Erkennung einer DNP ist aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar.

Die prognostische Güte der Proteomanalyse ist ebenfalls aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar.

## 6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung einer diagnostisch-therapeutischen Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse im Vergleich zu einer diagnostisch-therapeutischen Strategie ohne Anwendung der Proteomanalyse beziehungsweise keiner Diagnostik (= „konventionelle diagnostisch-therapeutische Strategie“) jeweils bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus, arteriellem Hypertonus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Darüber hinaus sollte die diagnostische und prognostische Güte der Proteomanalyse bei der Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus, arteriellem Hypertonus und Normoalbuminurie bewertet werden. Dabei sollte die Frage untersucht werden, ob durch diese diagnostische Methode Patientinnen und Patienten mit Entwicklung einer diabetischen Nephropathie früher identifiziert werden als mit dem bisherigen diagnostischen Standard.

In die Nutzenbewertung konnte keine Studie als relevant für die Fragestellung eingeschlossen werden. Relevante systematische Übersichten konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Da die Proteomanalyse prognostische Informationen zu einem Zeitpunkt erhebt, zu dem nach bisheriger Standarddiagnostik (basierend auf dem Nachweis einer Albuminurie bzw. eines pathologisch veränderten Nierenparenchyms) keine DNP vorliegt, war eine Bewertung der diagnostischen Güte der Proteomanalyse nicht sinnvoll und wurde nicht durchgeführt. Zur prognostischen Güte der Proteomanalyse konnten keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen.

Aufgrund der Datenlage bleiben damit sowohl der Nutzen als auch die prognostische Güte der Proteomanalyse unklar. Zweifel am Nutzen einer Erkennung der DNP bzw. des Risikos für eine DNP bei Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie zu einem Zeitpunkt, an dem die bisherigen Tests zum Nachweis einer DNP anhand des Nachweises einer Albuminurie oder auch durch Nierenbiopsie keinen Befund liefern, bestehen insbesondere in Hinblick auf den klinischen Nutzen eines so frühen Befundes, da für Deutschland die leitlinienkonforme Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus bereits bei Normoalbuminurie neben verhaltensbezogenen Komponenten die Gabe von ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten vorsieht [5,19-22].

Im Rahmen der Recherche in Studienregistern wurde eine laufende Studie identifiziert, deren Ergebnisse gegebenenfalls eine Aussage zum Nutzen der Proteomanalyse erlauben werden. Die Studie soll bis Dezember 2017 laufen. Es handelt sich um die Studie „Proteomic Prediction and Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibition Prevention Of Early Diabetic nephRopathy In TYpe 2 Diabetic Patients With Normoalbuminuria (PRIORITY)“ [42]. In dieser Studie sollen 3280 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Normoalbuminurie im Alter zwischen 18 und 74 Jahren eingeschlossen werden [43]. Mittels Proteomanalyse sollen Patienten entsprechend einem „risk score“ hinsichtlich des Proteinmusters nach „low risk pattern“ und „high risk pattern“ stratifiziert werden. Das Risiko

bezieht sich auf das Risiko, eine DNP zu entwickeln [23]. Patienten mit niedrigem Risiko sollen Teil einer Beobachtungsstudie werden. Patienten mit hohem Risiko, deren Anteil bei 20 % erwartet wird [43], nehmen an der Interventionsstudie teil. Sie sollen randomisiert der Interventionsgruppe (Standardtherapie plus zusätzlich 25 mg Spironolacton oral 1-mal täglich) oder Kontrollgruppe (Standardtherapie plus Placebo) zugewiesen werden. Ziel der Interventionsstudie ist der Nachweis eines Nutzens einer frühzeitigen Proteomanalyse-basierten Intervention, die den Beginn einer DNP verhindern oder verzögern soll [23]. Die patientenrelevanten Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität sind als sekundäre Endpunkte angegeben, primärer Endpunkt der Studie ist die Entwicklung einer manifesten Mikroalbuminurie.

Die zu erwartenden Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten könnten für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung relevant sein. Gleichwohl ist der zu erwartende Aussagewert dieser laufenden Studie für die Fragestellung dieses Berichts aufgrund der für PRIORITY festgelegten Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer gering. Aufgrund des weitestgehenden Ausschlusses hypertoner Patienten ist nur mit einer geringen Überschneidung der Studienpopulation mit der für die vorliegende Bewertung relevanten Population zu rechnen: Für die Teilnahme an PRIORITY sind Patienten mit einem systolischen Blutdruck von  $< 110$  mm Hg und  $> 160$  mm Hg und einem diastolischen Blutdruck von  $> 100$  mm Hg ausgeschlossen. Als Schwellenwerte für die Hypertonie gelten ein systolischer Blutdruck von mehr als 140 mm Hg und / oder ein diastolischer Blutdruck von mehr als 90 mm Hg [44]. Damit kann für die vorliegende Fragestellung nur eine Subgruppe mit einem systolischen Blutdruck von 140 bis 160 mm Hg und einem diastolischen Blutdruck von 90 bis 100 mm Hg relevante Ergebnisse liefern. Bei der geplanten Fallzahl von 3280 bleibt somit abzuwarten, ob diese Studie aufgrund der eingeschränkten Power belastbare Daten für die vorliegende Fragestellung bringen wird. Darüber hinaus ist das gewählte Studiendesign vermutlich nur bedingt geeignet, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten. Es handelt sich um ein Anreicherungsdesign, bei dem nur Patienten mit mutmaßlich hohem Risiko für die Entwicklung einer Mikroalbuminurie randomisiert behandelt werden. Somit bleibt aus der Studie selbst offen, ob Patienten mit mutmaßlich niedrigem Risiko nicht ebenfalls von einer Therapie profitieren würden.

## **7 Fazit**

Der patientenrelevante Nutzen bzw. Schaden einer diagnostisch-therapeutischen Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse zur Erkennung einer DNP ist aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar.

Die diagnostische Güte konnte nicht bewertet werden, da für den indikationsgemäß frühen Zeitpunkt der Proteomanalyse kein gültiger Referenztest vorliegt. Die prognostische Güte der Proteomanalyse ist aufgrund fehlender geeigneter Studien ebenfalls unklar.

## 8 Literatur

1. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2): B21-B29.
2. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001; 161(9): 1207-1216.
3. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005; 165(8): 923-928.
4. Du Y, Gößwald A, Lange C, Scheidt-Nave C. Prevalence and co-morbidity of diabetes mellitus among adults in Germany: results of the Robert Koch-Institute health telephone interview survey „German Health Update (GEDA) 2009“. *Gesundheitswesen* 2010; 72(08/09): P130.
5. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter; Version 5; Langfassung [online]. 05.2013 [Zugriff: 30.04.2015]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-001dl\\_S3\\_Nierenerkrankungen\\_bei\\_Diabetes\\_Erwachsene\\_2013-05\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001dl_S3_Nierenerkrankungen_bei_Diabetes_Erwachsene_2013-05_01.pdf).
6. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(5): 850-886.
7. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S79-S83.
8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1): S1-S266.
9. Levey AS, De Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80(1): 17-28.
10. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011; 17(Suppl 2): 1-53.
11. Clase CM, Kiberd BA, Garg AX. Relationship between glomerular filtration rate and the prevalence of metabolic abnormalities: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Nephron Clin Pract* 2007; 105(4): c178-c184.

12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN Guidelines; Band 116). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.
13. Chadban S, Howell M, Twigg S, Thomas M, Jerums G, Cass A et al. Assessment of kidney function in type 2 diabetes. *Nephrology* 2010; 15(Suppl 1): S146-S161.
14. Chadban S, Howell M, Twigg S, Thomas M, Jerums G, Alan C et al. National evidence based guideline for diagnosis, prevention and management of chronic kidney disease in type 2 diabetes. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2009. URL: [http://www.nhmrc.gov.au/files\\_nhmrc/file/publications/synopses/di18-diabetes-kidney-disease.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/file/publications/synopses/di18-diabetes-kidney-disease.pdf).
15. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32(Suppl 1): S1-S201.
16. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(10): 2983-7987.
17. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000; 49(9): 1399-1408.
18. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(23): 2285-2293.
19. Toeller M. Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel* 2005; 14(2): 75-94.
20. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2008; 4(1): 32-64.
21. Halle M, Kemmer F, Stumvoll M, Thurm U, Zimmer P. Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus: evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [online]. 10.2008 [Zugriff: 12.07.2013]. URL: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/EBL\\_Bewegung\\_2008.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Bewegung_2008.pdf).
22. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2009; 36(Sonderheft 1 Therapieempfehlungen): 1-43.
23. Bahlmann FH, Zürbig P, Koeck T, Mischak H. Diabetische Nephropathie: aktuelle Diagnostik und Therapie mittels Urinproteomanalyse. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2015; 44(1): 1-9.

24. Haubitz M, Fliser D, Haller H. Proteomanalyse: eine neue Perspektive für die klinische Diagnostik. *Dtsch Arztebl Ausg A* 2004; 101(21): A1514-A1517.
25. Zürbig P, Jerums G, Hovind P, Macisaac RJ, Mischak H, Nielsen SE et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2012; 61(12): 3304-3313.
26. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
27. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
28. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
29. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
30. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, Brancati FL. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003; 14(4): 479-487.
31. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): W1-W12.
32. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
33. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006; 144(6): 427-437.
34. Hayden JA, Van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013; 158(4): 280-286.
35. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323(7306): 224-228.
36. Wolff R, Westwood M, Scheibler F, Schröer-Günther M, Janßen I, Kleijnen J. Assessment of risk of bias in prognostic studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (Suppl): 23.
37. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.

38. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
39. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
40. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
41. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
42. Steno Diabetes Center. Proteomic prediction and renin angiotensin aldosterone system inhibition prevention of early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria (PRIORITY): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.01.2015 [Zugriff: 22.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040441>.
43. PRIORITY Consortium. PRIORITY: study description [online]. [Zugriff: 08.07.2013]. URL: <http://www.eu-priority.org/index.php/study-description>.
44. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie [online]. 01.06.2008 [Zugriff: 23.04.2015]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/046-001\\_S2\\_Behandlung\\_der\\_arteriellen\\_Hypertonie\\_abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/046-001_S2_Behandlung_der_arteriellen_Hypertonie_abgelaufen.pdf).

## Anhang A – Suchstrategien

### A.1 – Bibliografische Literaturrecherche

#### 1. Embase

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2015 January 08

| #  | Searches   |
|----|--|
| 1  | Diabetic Nephropathy/                              |
| 2  | ((diabetic* or diabetes*) adj6 nephropath*).ti,ab. |
| 3  | *Kidney Diseases/co,di                             |
| 4  | chronic kidney disease*.ti,ab.                     |
| 5  | or/1-4   |
| 6  | proteom*.ti,ab.                                    |
| 7  | Proteomics/  |
| 8  | Protein Analysis/                                  |
| 9  | Proteome/an  |
| 10 | Biological Markers/                                |
| 11 | ((urine* or urinary*) adj6 biomarker*).ti,ab.      |
| 12 | Urinary Proteomics/                                |
| 13 | or/6-10  |
| 14 | Urinalysis/  |
| 15 | Urine Level/                                       |
| 16 | Protein Urine Level/                               |
| 17 | (urine* or urinary*).ti,ab.                        |
| 18 | or/14-17   |
| 19 | (13 and 18) or 11 or 12                            |
| 20 | and/5,19   |
| 21 | animals/ not humans/                               |
| 22 | 20 not 21  |

#### 2. MEDLINE

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to November Week 3 2014
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations January 08, 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 19, 2014

| #  | Searches   |
|----|--|
| 1  | Diabetic Nephropathies/                            |
| 2  | *Kidney Diseases/ur                                |
| 3  | ((diabetic* or diabetes*) adj6 nephropath*).ti,ab. |
| 4  | chronic kidney disease*.ti,ab.                     |
| 5  | or/1-4   |
| 6  | Proteomics/  |
| 7  | Proteome/an  |
| 8  | Biological Markers/ur                              |
| 9  | proteom*.ti,ab.                                    |
| 10 | ((urine* or urinary*) adj6 biomarker*).ti,ab.      |
| 11 | or/6-10  |
| 12 | 5 and 11   |
| 13 | exp animals/ not humans.sh.                        |
| 14 | 12 not 13  |

### 3. PubMed

#### *Suchoberfläche: NLM*

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

| Search | Query   |
|--------|---|
| #1     | Search (diabetic*[tiab] OR diabetes*[tiab]) AND nephropath*[tiab] |
| #2     | Search chronic kidney disease*[tiab]                              |
| #3     | Search #1 OR #2   |
| #4     | Search proteom*[tiab]   |
| #5     | Search (urine*[tiab] OR urinary*[tiab]) AND biomarker*[tiab]      |
| #6     | Search #3 AND (#4 OR #5)  |
| #7     | Search #6 NOT medline[sb]   |

### 4. The Cochrane Library

#### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1 of 12, January 2015

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 12 of 12, December 2014
- Database of Abstracts of Reviews of Effects, Issue 4 of 4, Oct 2014
- Health Technology Assessment Database, Issue 4 of 4, Oct 2014

| <b>ID</b> | <b>Search</b>  |
|-----------|--|
| #1        | MeSH descriptor: [Diabetic Nephropathies] explode all trees                            |
| #2        | (diabetic* or diabetes*) near/6 nephropath*  |
| #3        | MeSH descriptor: [Kidney Diseases] this term only and with qualifiers: [Urine - UR]    |
| #4        | chronic kidney disease*  |
| #5        | proteom*   |
| #6        | #1 or #2 or #3 or #4   |
| #7        | MeSH descriptor: [Proteomics] this term only   |
| #8        | MeSH descriptor: [Proteome] this term only and with qualifiers: [Analysis - AN]        |
| #9        | MeSH descriptor: [Biological Markers] this term only and with qualifiers: [Urine - UR] |
| #10       | (urine* or urinary*) near/6 biomarker*   |
| #11       | #6 or #7 or #8 or #9 or #10  |
| #12       | #5 and #11   |

## A.2 – Suche in Studienregistern

### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

| Suchstrategie |
|---------------|
|---------------|

|   |
|---|
| (proteome OR proteomic) AND (diabetic nephropathy OR kidney disease) [ALL-FIELDS] |
|---|

### 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

| Suchstrategie |
|---------------|
|---------------|

|   |
|---|
| proteome AND diabetic nephropathy [ALL-FIELDS]  |
| proteomic AND diabetic nephropathy [ALL-FIELDS] |
| proteomic AND kidney disease [ALL-FIELDS]       |
| proteome AND kidney disease [ALL-FIELDS]        |

## **Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen**

### **E1**

1. Assal HS, Tawfeek S, Rasheed EA, El-Lebedy D, Thabet EH. Serum cystatin C and tubular urinary enzymes as biomarkers of renal dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2013; 6: 7-13.
2. Chou KM, Lee CC, Chen CH, Sun CY. Clinical value of NGAL, L-FABP and albuminuria in predicting GFR decline in type 2 diabetes mellitus patients. *PLoS One* 2013; 8(1): e54863.
3. Merchant ML, Perkins BA, Boratyn GM, Ficociello LH, Wilkey DW, Barati MT et al. Urinary peptidome may predict renal function decline in type 1 diabetes and microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(9): 2065-2074.
4. Nkuipou-Kenfack E, Durantou F, Gayraud N, Argiles A, Lundin U, Weinberger KM et al. Assessment of metabolomic and proteomic biomarkers in detection and prognosis of progression of renal function in chronic kidney disease. *PLoS One* 2014; 9(5): e96955.
5. O'Seaghda CM, Hwang SJ, Larson MG, Meigs JB, Vasani RS, Fox CS. Analysis of a urinary biomarker panel for incident kidney disease and clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(11): 1880-1888.
6. Verhave JC, Bouchard J, Goupil R, Pichette V, Brachemi S, Madore F et al. Clinical value of inflammatory urinary biomarkers in overt diabetic nephropathy: a prospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 101(3): 333-340.
7. Zürbig P, Decramer S, Dakna M, Jantos J, Good DM, Coon JJ et al. The human urinary proteome reveals high similarity between kidney aging and chronic kidney disease. *Proteomics* 2009; 9(8): 2108-2117.

### **E2**

1. Kim HJ, Cho EH, Yoo JH, Kim PK, Shin JS, Kim MR et al. Proteome analysis of serum from type 2 diabetics with nephropathy. *J Proteome Res* 2007; 6(2): 735-743.
2. Matys U, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Dobrzycki S. Assessment of kidney function in diabetic patients: is there a role for new biomarkers NGAL, cystatin C and KIM-1? *Adv Med Sci* 2013; 58(2): 353-361.
3. Merchant ML, Niewczas MA, Ficociello LH, Lukenbill JA, Wilkey DW, Li M et al. Plasma kininogen and kininogen fragments are biomarkers of progressive renal decline in type 1 diabetes. *Kidney Int* 2013; 83(6): 1177-1184.
4. Parving HH, Persson F, Rossing P. Microalbuminuria: a parameter that has changed diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 107(1): 1-8.

### **E3a**

1. Rajesh KS, Dheeba B, Sampathkumar P, Sivakumar R. Proteomic analysis of human blood and urine in diabetic nephropathy. *Int J Pharm Pharm Sci* 2014; 6(11): 496-502.

2. Stefanovic V, Pesic I, Cukuranovic R, Müller G, Dihazi H. Proteomic studies in endemic nephropathy. *Prilozi* 2014; 35(1): 35-42.

### **E3b**

1. Zubiri I, Posada-Ayala M, Sanz-Maroto A, Calvo E, Martin-Lorenzo M, Gonzalez-Calero L et al. Diabetic nephropathy induces changes in the proteome of human urinary exosomes as revealed by label-free comparative analysis. *J Proteomics* 2014; 96: 92-102.

### **E4a**

1. Caseiro A, Barros A, Ferreira R, Padrao A, Aroso M, Quintaneiro C et al. Pursuing type 1 diabetes mellitus and related complications through urinary proteomics. *Transl Res* 2014; 163(3): 188-199.

2. Siwy J, Schanstra JP, Argiles A, Bakker SJL, Beige J, Boucek P et al. Multicentre prospective validation of a urinary peptidome-based classifier for the diagnosis of type 2 diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(8): 1563-1570.

### **E4b**

1. Agarwal R, Duffin KL, Laska DA, Voelker JR, Breyer MD, Mitchell PG. A prospective study of multiple protein biomarkers to predict progression in diabetic chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(12): 2293-2302.

2. Bellei E, Rossi E, Lucchi L, Uggeri S, Albertazzi A, Tomasi A et al. Proteomic analysis of early urinary biomarkers of renal changes in type 2 diabetic patients. *Proteomics Clin Appl* 2008; 2(4): 478-491.

3. Bhensdadia NM, Hunt KJ, Lopes-Virella MF, Michael Tucker J, Mataria MR, Alge JL et al. Urine haptoglobin levels predict early renal functional decline in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013; 83(6): 1136-1143.

4. Dihazi H, Müller GA, Lindner S, Meyer M, Asif AR, Oellerich M et al. Characterization of diabetic nephropathy by urinary proteomic analysis: identification of a processed ubiquitin form as a differentially excreted protein in diabetic nephropathy patients. *Clin Chem* 2007; 53(9): 1636-1645.

5. Gu W, Zou LX, Shan PF, Chen YD. Analysis of urinary proteomic patterns for diabetic nephropathy by ProteinChip. *Proteomics Clin Appl* 2008; 2(5): 744-750.

6. Jain S, Rajput A, Kumar Y, Uppuluri N, Arvind AS, Tatu U. Proteomic analysis of urinary protein markers for accurate prediction of diabetic kidney disorder. *J Assoc Physicians India* 2005; 53(6): 513-520.

7. Jin J, Ku YH, Kim Y, Kim Y, Kim K, Lee JY et al. Differential proteome profiling using iTRAQ in microalbuminuric and normoalbuminuric type 2 diabetic patients. *Exp Diabetes Res* 2012: 168602.

8. Meier M, Kaiser T, Herrmann A, Knueppel S, Hillmann M, Koester P et al. Identification of urinary protein pattern in type 1 diabetic adolescents with early diabetic nephropathy by a novel combined proteome analysis. *J Diabetes Complications* 2005; 19(4): 223-232.
9. Mischak H. Characterization and validation of CE-MS-based urinary proteome biomarker analysis for the early detection of diabetic nephropathy. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(9): A219.
10. Mischak H, Kaiser T, Walden M, Hillmann M, Wittke S, Herrmann A et al. Proteomic analysis for the assessment of diabetic renal damage in humans. *Clin Sci* 2004; 107(5): 485-495.
11. Otu HH, Can H, Spentzos D, Nelson RG, Hanson RL, Looker HC et al. Prediction of diabetic nephropathy using urine proteomic profiling 10 years prior to development of nephropathy. *Diabetes Care* 2007; 30(3): 638-643.
12. Papale M, Di Paolo S, Magistroni R, Lamacchia O, Di Palma AM, De Mattia A et al. Urine proteome analysis may allow noninvasive differential diagnosis of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2010; 33(11): 2409-2415.
13. Rossing K, Mischak H, Dakna M, Zürbig P, Novak J, Julian BA et al. Urinary proteomics in diabetes and CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(7): 1283-1290.
14. Sims EK, Evans-Molina C. Urinary biomarkers for the early diagnosis of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes mellitus: a "steady stream" of information using proteomics. *Transl Res* 2014; 163(3): 183-187.
15. Snell-Bergeon JK, Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, Hokanson JE, Schiffer E et al. Evaluation of urinary biomarkers for coronary artery disease, diabetes, and diabetic kidney disease. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(1): 1-9.
16. Wu J, Chen YD, Yu JK, Shi XL, Gu W. Analysis of urinary proteomic patterns for type 2 diabetic nephropathy by ProteinChip. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91(2): 213-219.
17. Zürbig P, Jerums G, Hovind P, Macisaac RJ, Mischak H, Nielsen SE et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2012; 61(12): 3304-3313.

## **E6**

1. Abstracts of the 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. *Nephrology* 2014; 19(Suppl 2): 1-217.
2. Bellei E, Cuoghi A, Monari E, Bergamini S, Ligabue G, Cappelli G et al. Detection of predictive urinary biomarkers of nephropathy in type 1 and type 2 diabetes by proteomic analysis. *Biochim Clin* 2013; 37(Suppl): S605.
3. Jiang W, Yang YC, Xiao DW, Yun XX, Liu H, Huang WF. Analysis of urinary biomarkers in patients with diabetic nephropathy using Au chip technology. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(Suppl 1): S606.

4. Lindhardt M, Persson F, Zürbig P, Stalmach A, Mischak H, Lambers Heerspink H et al. Urinary proteomics predict onset of microalbuminuria in normoalbuminuric type 2 diabetic patients in the DIRECT 2 study. *Diabetologia* 2013; 56(Suppl 1): S45.
5. Masanori H. The urinary podocyte and its clinical significance. *Nephrology* 2014; 19(Suppl 2): 13.
6. Papale M, Vocino G, Di Paolo S, Pontrelli P, Conserva F, Rocchetti MT et al. The progression of renal damage in type 2 diabetes mellitus (T2D) correlates with the increased excretion of ubiquitinated proteins: report of a proteomic study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(Suppl 1): i167.
7. Persson F, Lindhardt M, Zürbig P, Stalmach A, Mischak H, Lambers Heerspink H et al. Urinary proteomics predict onset of microalbuminuria in a cohort of normoalbuminuric type 1 diabetic patients in the DIRECT 1 study. *Diabetologia* 2013; 56(Suppl 1): S476.
8. Rossing P, Zürbig P, Panagiotopoulos S, Nielsen SE, Hovind P, MacIsaac RJ et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2010; 53(Suppl 1): S480-S481.
9. Toshio Y, Hitoshi S, Hiroshi M, Masashi K, Akifumi O, Ayu O et al. A novel biomarker, urinary trefoil factor 3 significantly predicts the renal outcomes in patients with chronic kidney disease. *Nephrology* 2014; 19(Suppl 2): 73.
10. Zürbig P, Panagiotopoulos S, MacIsaac R, Conrads S, Mischak H, Rossing P et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *NDT Plus* 2010; 3(Suppl 3): iii551.
11. Zürbig P, Rossing P, Navis GJ, Rychlik I, Winklhofer-Roob BM, Mischak H. Urinary proteome analysis for diagnosis of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2010; 53(Suppl 1): S113-S114.

#### **Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen**

##### **E4a**

1. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009; 151(1): 11-20, w13-14.

##### **E4b**

1. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341(15): 1127-1133.
2. Roscioni SS, de Zeeuw D, Hellemons ME, Mischak H, Zürbig P, Bakker SJ et al. A urinary peptide biomarker set predicts worsening of albuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2013; 56(2): 259-267.

## **E6**

1. Lindhardt M, Persson FI, Zürbig P, Stalmach A, Mischak H, de Zeeuw D et al. Urinary Proteomics Predict Onset of Microalbuminuria in a cohort of Normoalbuminuric Type 2 Diabetic Patients in the DIRECT 1 Study. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 41A.
2. Lindhardt M, Persson FI, Zürbig P, Stalmach A, Mischak H, de Zeeuw D et al. Urinary Proteomics Predict Onset of Microalbuminuria in Normoalbuminuric Type 2 Diabetic Patients in the DIRECT 2 Study. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 213A.