

# Antidiabetika und Nierenerkrankungen

## Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED)

**Patienten mit Diabetes tragen das Risiko einer früh einsetzenden Abnahme der Nierenfunktion. Das erfordert eine Abschätzung der Nierenfunktion mindestens einmal jährlich und gegebenenfalls Anpassungen oder Umstellungen der Therapie.**

### SWISS MEDICAL WEEKLY

Das Risiko für Hypoglykämien nimmt mit abnehmender Nierenfunktion zu, Hypoglykämien gehören zu den häufigen Therapiekomplicationen, die Spitaleinweisungen notwendig machen. Auch aus der Schweiz liegen Zahlen vor, die eine substantielle Zunahme dialysepflichtiger Diabetiker belegen. Zudem zeigten Untersuchungen an Diabetikern in der Westschweiz, dass rund 30 Prozent eine Niereninsuffizienz im Stadium III, eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR)  $< 60$  ml/min und/oder eine Mikroalbuminurie oder Proteinurie aufwiesen. Rund 10 Prozent der Diabetiker hatten eine geschätzte GFR unter 60 ml/min. Bei solchen Patienten ist der Einsatz oraler Antidiabetika in jedem Fall zu überprüfen. Bei erwachsenen Diabetikern wird mindestens einmal pro Jahr eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Diese muss die Bestimmung der Kreatininspiegel und die Schätzung der GFR (eGFR) anhand einer der gängigen Formeln (MDRD, CKD-EPI, Cockcroft-Gault) und des Albumin-Kreatinin-Verhältnisses im Urin umfassen.

Seit den Neunzigerjahren ist der Stellenwert einer intensiven Glykämiekontrolle und einer intensiven Blutdrucksenkung zur Erhaltung der Nierenfunktion bei Diabetikern genauer

studiert worden. Strengere Blutzucker- und Blutdruckzielwerte haben über die Jahre zu einer Abnahme der Proteinurieinzidenz geführt. US-amerikanische Daten zeigten aber verblüffenderweise keine Abnahme der Inzidenz von Niereninsuffizienzen mit einer eGFR  $< 60$  ml/min.

### Orale Antidiabetika bei chronischer Niereninsuffizienz

Unter den oralen Antidiabetika erhöhen Sulfonylharnstoffe und Glinide das Risiko für Hypoglykämien, da sie die Freisetzung von Insulin aus den Betazellen unabhängig vom Blutzuckerspiegel stimulieren. Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist ebenfalls ein Risikofaktor für Hypoglykämien.

### Sulfonylharnstoffe

Mit den Sulfonylharnstoffen bestehen bei Typ-2-Diabetikern Erfahrungen seit über 50 Jahren. Das gesteigerte Hypoglykämierisiko bei Diabetikern mit Niereninsuffizienz beruht auf der Akkumulation aktiver Metaboliten. Ausserdem können weitere Faktoren dazu beitragen, etwa Weglassen von Kohlenhydraten, Mangelernährung, exzessiver Alkoholkonsum, Herzinsuffizienz, fortgeschrittenes Alter oder Medikamenteninteraktionen (Verdrängung der Sulfonylharnstoffe aus ihrer Plasmaproteinbindung).

*Glibenclamid* (z.B. Daonil®) wird in der Leber metabolisiert und hälftig über Galle und Urin ausgeschieden. Die hepatobiliäre Elimination kann eine eingeschränkte Ausscheidung über die Nieren teilweise kompensieren. Bei Niereninsuffizienz können Hypoglykämien schwer ausfallen und länger als 24 Stunden anhalten. Bei leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60–90 ml/min) ist Vorsicht geboten, in höheren Niereninsuffizienzstadien (eGFR  $< 60$  ml/min) ist Glibenclamid kontraindiziert.

*Glimepirid* (z.B. Amaryl®) wird in der Leber zu zwei Hauptmetaboliten umgewandelt, von denen einer Hypoglykämiewirkung besitzt. Auch Glimepirid kann bei Niereninsuffizienz schwere, prolongierte Hypoglykämien verursachen. Bei einer GFR  $< 60$  ml/min ist Glimepirid kontraindiziert, bei leichterer Nierenfunktionsstörung muss eine Dosisanpassung erfolgen (*Tabelle*).

*Gliclazid* (z.B. Diamicon®) wird hepatisch zu inaktiven Metaboliten umgewandelt, die zu 80 Prozent mit dem Urin ausgeschieden werden. Verschiedene Studien belegen, dass Gliclazid ein geringeres Hypoglykämierisiko aufweist als die beiden anderen in der Schweiz verfügbaren Sulfonylharnstoffe. Daher kann Gliclazid als einziger Sulfonylharnstoff auch bei GFR 40–60 ml/min eingesetzt werden, muss aber abgesetzt werden, wenn die GFR unter 40 ml/min fällt.

## Merksätze

- ❖ Wegen der stetigen Zunahme von Typ-2-Diabetikern mit Nierenschädigung sind das regelmässige Monitoring der Nierenfunktion sowie konsequente Dosisanpassungen bei den Antidiabetika von grosser praktischer Bedeutung.
- ❖ Da grosse Studien zur Sicherheit der oralen Antidiabetika bei Niereninsuffizienz fehlen, sind die heutigen Therapieempfehlungen nur eine Momentaufnahme und müssen mit Hinzukommen neuer Daten laufend angepasst werden.

Tabelle:

## Empfehlungen zum Einsatz von Antidiabetika bei eingeschränkter Nierenfunktion

	Halbwertszeit	Einsatz bei Niereninsuffizienz	
<b>Sulfonylharnstoffe:</b>			
Glibenclamid (Daonil® oder Generika)	6–10 h	GFR > 60	Ja
		GFR < 60	Nein
Glimepirid (Amaryl® oder Generika)	5–7 h	GFR > 60	Ja
		GFR < 60	Nein
Gliclazid (Diamicron® oder Generika)	6–15 h	GFR > 60	Ja
		GFR 40–60	mit Vorsicht
		GFR < 60	Nein
<b>Glinide:</b>			
Repaglinid (Novonorm® oder Generikum)	0,6–1,8 h		Ja
Nateglinid (Starlix®)	1,2–1,8 h		mit Vorsicht
<b>Biguanide:</b>			
Metformin (Glucophage® oder Generika)	4–9 h	GFR > 60	Ja
		GFR 45–60	mit Vorsicht; nur bei Fehlen von Faktoren, welche das Risiko für Laktatazidose erhöhen
<b>Glitazone:</b>			
Pioglitazon (Actos® oder Generika)	3–7 h (aktive u. inaktive Metaboliten: 16–24 h)	GFR > 60	Ja
		GFR < 60	mit Vorsicht: Risiko für Wasser- und Natriumretention
<b>Alphaglukosidasehemmer:</b>			
Acarbose (Glucobay®)		GFR > 60	Ja
		GFR < 60	Nein
<b>GLP-1-Rezeptor-Agonisten:</b>			
Exenatid (Byetta®)	2,4 h	GFR > 60	Ja
		GFR 30–60	beschränkte Erfahrung; mit Vorsicht
		GFR < 30	Nein
Liraglutid (Victoza®)	13 h	GFR > 50	Ja
		GFR < 50	Nein
<b>DPP-4-Hemmer:</b>			
Sitagliptin (Januvia®, Xeluvia®)	8–24 h	GFR > 50	Ja
		GFR 30–50	50 mg/Tag
		GFR < 30	25 mg/Tag; beschränkte Erfahrung
Vildagliptin (Galvus®)	1,5–4,5 h	GFR > 50	Ja
		GFR < 50	*
Saxagliptin (Onglyza®)	2–4 h	GFR < 50	Ja
		GFR 30–50	2,5 mg/Tag
		GFR 15–30	2,5 mg/Tag; beschränkte Erfahrung
Linagliptin (Trajenta®)	10–40 h	GFR < 50	Ja
		GFR < 50	Ja; beschränkte Erfahrung

\* Seit Dezember 2012 hat Vildagliptin auch die Zulassung für die Dosierung von 50 mg/Tag bei mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung mit einer GFR < 50; in den Empfehlungen in der Originalarbeit von 2012 ist dieser Umstand noch nicht berücksichtigt. (Red.)

**Glinide**

Glinide haben einen rascheren Wirkungseintritt als die Sulfonylharnstoffe, besitzen aber eine geringere Wirkung. Das Hypoglykämierisiko ist geringer als mit den Sulfonylharnstoffen. *Repaglinid* (z.B. Novonorm®) wird hauptsächlich hepatisch metabolisiert. Eine Niereninsuffizienz kann zwar die Halbwertszeit leicht verlängern, Repaglinid ist jedoch selbst bei

schwererer Nierenfunktionsstörung oder bei Dialysepatienten nicht kontraindiziert. Die präprandiale Dosis sollte anhand der postprandialen Blutzuckerwerte titriert werden. *Nateglinid* (Starlix®) und seine aktiven Metaboliten können bei eingeschränkter Nierenfunktion akkumulieren. Deshalb soll Nateglinid bei Patienten mit Nierenerkrankung nur mit Vorsicht eingesetzt werden (Tabelle).

### Metformin

Internationale Empfehlungen sehen *Metformin* (z.B. *Glucophage*®) als Medikament der ersten Wahl bei Typ-2-Diabetes. Unverändertes Metformin wird in den Nieren über glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden, weshalb es bei eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Metformin-anreicherung kommen kann. Das kann mit dem Risiko für Laktatazidose gekoppelt sein. Wie die Autoren der Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie betonen, ist das Laktatazidoserisiko von Metformin jedoch tiefer als die durch schwere Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoffen oder Insulin bei Nierenerkrankungen hervorgerufene Morbidität und Mortalität. Eine kausale Beziehung zwischen Metforminakkumulation und Laktatazidose konnte im Übrigen nie klar nachgewiesen werden. Dennoch ist erneut daran zu erinnern, dass Metformin bei Erbrechen, Durchfall oder anderen Dehydratationsursachen ebenso wie bei Untersuchungen mit jodhaltigen Kontrastmitteln unbedingt abzusetzen ist. Die Empfehlungen raten zu einer regelmässigen Überwachung der Nierenfunktion bei mit Metformin behandelten Diabetikern sowie zu häufigerem Monitoring bei einer GFR zwischen 45 und 60 ml/min und zum Absetzen der Therapie, wenn die GFR unter 45 ml/min abgefallen ist (*Tabelle*). Ein Magenbypass erhöht die Bioverfügbarkeit von Metformin um 50 Prozent, weshalb schon bei geringerer Einschränkung der Nierenfunktion eine Dosisreduktion erfolgen sollte.

### Glitazone

Das Risiko einer Wasser- und Natriumretention wurde schon bald nach der Markteinführung der Glitazone erkannt, ebenso, dass es bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Insulintherapie zusätzlich ansteigt. Das gilt auch für das mit gewissen Einschränkungen im Handel verbliebene *Pioglitazon* (*Actos*®) und betrifft 5 bis 15 Prozent der Behandelten. Die Pharmakokinetik von *Pioglitazon* wird durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht verändert, weshalb keine Dosisanpassungen notwendig sind. Dennoch raten die Empfehlungen bei chronischer Nierenerkrankung wegen des Risikos für Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz zur Vorsicht und bei einer eGFR < 60 ml/min zu «grosser Vorsicht».

### Alphaglukosidasehemmer

*Acarbose* (*Glucobay*®) besitzt nur eine geringe hypoglykämische Wirksamkeit. Wegen fehlender Erfahrungen und des Risikos für Akkumulation wird von der Verwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion abgeraten.

### Inkretinmimetika

Zwei neue Therapieansätze basieren auf der Physiologie der Inkretinhormone: die GLP-1-Rezeptor-Agonisten und die DPP-4-Enzymhemmer (Gliptine).

#### GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Die subkutan zu verabreichenden GLP-1-Rezeptor-Agonisten *Exenatid* (*Byetta*®) und *Liraglutid* (*Victoza*®) sind eine Behandlungsoption für Patienten, die unter Metformin oder kombinierten oralen Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen. Zudem ist bei sehr stark übergewichtigen Typ-2-Diabetikern deren Eigenschaft zur

Gewichtsreduktion nützlich. Exenatid wird primär durch glomeruläre Filtration ausgeschieden, ausserdem via Proteolyse. Bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) wird daher vom Einsatz gänzlich abgeraten, bei einer GFR zwischen 30 und 60 ml/min wird zu «grosser Vorsicht» geraten, da die gastrointestinalen Nebenwirkungen zunehmen können. Das Exenatidpräparat mit verzögerter Freisetzung (*Bydureon*®) wird bei Nierenerkrankung ab Stadium III nicht empfohlen. Im Gegensatz zu Exenatid zeigt *Liraglutid* bei leichter, mittlerer und selbst bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung keine Verlängerung der Halbwertszeit oder reduzierte Clearance. Noch sind aber die Erfahrungen sehr beschränkt, weshalb bei fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz eine Kontraindikation gegeben scheint (*Tabelle*).

#### DPP-4-Hemmer

Die oral verabreichbaren Gliptine haben zwar einen gemeinsamen Wirkmechanismus, aber sehr unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften, denen die Empfehlungen Rechnung tragen (*Tabelle*). Bei Kombination mit Metformin sind insbesondere auch dessen Kontraindikationen zu beachten. Die Halbwertszeit von *Sitagliptin* (*Januvia*®, *Xelvia*®) ist bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöht und korreliert mit dem Grad der Niereninsuffizienz. Bei einer GFR zwischen 30 und 50 ml/min ist eine Halbierung der Dosis erforderlich. Bei schwerer Niereninsuffizienz oder Dialysebedürftigkeit kann eine noch geringere Dosis eingesetzt werden, allerdings sind die Erfahrungen in dieser Situation noch sehr beschränkt.

Das Ausmass der Exposition zu *Vildagliptin* (*Galvus*®) ist bei mittlerer bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung erhöht, korreliert jedoch nicht mit dem Mass der Funktionseinbusse. Bis auf eine GFR > 50 ml/min ist daher keine Dosisanpassung notwendig. Eine neue Studie kam zum Schluss, dass *Vildagliptin* in einer 50-mg-Dosis auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz effektiv und gut verträglich sei. *Saxagliptin* (*Onglyza*®) wird primär über die Nieren ausgeschieden. Zudem unterliegt *Saxagliptin* einer Metabolisierung über CYP3A4/5-Enzyme, weshalb die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4/5-Inhibitoren eine Dosisreduktion erforderlich macht. Das gilt auch bei mittelschwerer (GFR 30–50 ml/min) und schwerer (GFR 15–30 ml/min) Niereninsuffizienz.

*Linagliptin* (*Trajenta*®) zeigt eine sehr hohe Plasmaproteinbindung und wenig Biotransformation. *Linagliptin* wird überwiegend über die Fäzes ausgeschieden, die renale Exkretion ist minimal (ca. 1%). Daher sind selbst bei schweren Nierenfunktionseinschränkungen keine Dosisanpassungen erforderlich. Noch sind aber die therapeutischen Erfahrungen in solchen Situationen beschränkt (*Tabelle*). ❖

#### Halid Bas

Anne Zanchi et al.: Antidiabetic drugs and kidney disease. Recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13629.

Interessenkonflikte: Alle Autoren deklarieren bezahlte Vortragsaktivitäten sowie Einsatz in den Advisory Boards aller grossen Pharmafirmen mit Interessen auf dem Gebiet der Diabetestherapie.