

Keine Angst bei tiefer eGFR und SGLT2-Hemmern

Diabetesmanagement bei chronischer Nierenerkrankung

Die Empfehlungen zur Therapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Nierenerkrankung unterliegen einem beachtenswerten Wandel. Dies hat vor allem mit den in rascher Folge erschienenen Ergebnissen grosser Behandlungsstudien mit SGLT2-Hemmern, aber auch mit weiteren positiven Entwicklungen bei den GLP-1-Rezeptor-Agonisten sowie Erfahrungen mit einem neuartigen Mineralokortikoidrezeptor-antagonisten zu tun. Die KDIGO-Guideline musste schon nach 2 Jahren angepasst werden.

Angesichts neuer Evidenz von hoher Qualität ist schon 2 Jahre nach der Erstpublikation (1) der KDIGO-Praxis-Guideline zum Diabetesmanagement bei chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease [CKD]; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ein Update erschienen (2, 3), das den raschen Entwicklungen auf diesem Gebiet Rechnung trägt. Das Guideline-Update umfasst insgesamt 13 formelle Empfehlungen sowie 52 Praxispunkte für Ärztinnen und Ärzte, die mit solchen Patienten zu tun haben.

Zunächst betont auch das Update die Wichtigkeit einer umfassenden Betreuung mit dem Ziel einer Kontrolle multipler Risikofaktoren. Der Fokus liegt dabei auf der Erhaltung der Nierenfunktion und des Wohlbefindens. Den Lebensstil betreffende Interventionen (Diät, körperliche Aktivität, Rauchverzicht, Gewichtskontrolle) haben dabei eine Schlüsselfunktion, ergänzt durch Therapieansätze, für die eine Verbesserung im Verlauf von renalen und kardiovaskulären Endpunkten bei Patienten mit Diabetes und CKD nachgewiesen werden konnte. Dies betrifft die SGLT2-Inhibitoren (SGLT2i; SGLT2: sodium-glucose linked transporter 2), die – unabhängig von der Blutzuckerkontrolle – als bevorzugte First-Line-Behand-

lung bei Typ-2-Diabetikern mit Niereninsuffizienz herausgehoben werden. Der SGLT2i kann mit Metformin kombiniert werden. Um das individuelle Glykämieziel zu erreichen, kann ein GLP-1-Rezeptor-Agonist (GLP-1-RA; GLP: glucagon-like peptide) hinzugefügt werden; bei Bedarf können auch noch weitere glukosesenkende Medikamente verschrieben werden. Liegt eine arterielle Hypertonie vor, gehört ein Renin-Angiotensin-Inhibitor in maximal tolerierter Dosierung zur First-Line-Behandlung. Bei persistierender Albuminurie (≥ 30 mg/g) und normalem Serumkalium wird ein nicht steroidaler Mineralokortikoidrezeptorantagonist (nsMRA) empfohlen. Eine Statintherapie mittlerer oder hoher Intensität sollte bei allen Patienten Teil der Grundmedikation sein. Bei klinischer Arteriosklerose kommen Plättchenhemmer zum Einsatz, bei entsprechendem Risiko und erhöhten Lipiden weitere lipidsenkende Substanzen.

SGLT2-Hemmer: GFR-Schwelle gesenkt

Die KDIGO-Guideline hatte noch 2020 empfohlen, SGLT2i bei Nierenerkrankung und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von mindestens $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ einzusetzen. Nun empfiehlt das Update den Beginn einer SGLT2i-Behandlung bei Patienten mit einer eGFR von mindestens $20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (*Kasten*). Seit der ursprünglichen Publikation waren 7 grosse Studien zu den renalen und kardiovaskulären Auswirkungen verschiedener SGLT2i erschienen, die eine tiefere eGFR-Schwelle ermöglichen. Darüber hinaus hat die Guideline-Arbeitsgruppe angesichts der starken Evidenz bei verschiedenen Patientengruppen mit CKD, auch solchen ohne Diabetes, die Empfehlungen aus dem Kapitel 4 über blutzuckersenkende Therapien in das Kapitel 1 über die Grundlagen einer umfassenden Betreuung verschoben. Dieser Wechsel erkennt die Evidenz an, dass der Behandlungsnutzen der SGLT2i von der Glykämiekontrolle unabhängig ist und in der Organprotektion von Herz und Nieren besteht.

Von den 7 Studien zeigten 4 an Herzinsuffizienzpatienten mit reduzierter respektive erhaltener Auswurfraction Vorteile bei den kardiovaskulären Ereignissen und bei der Progression der Nierenerkrankung als präspezifizierte sekundäre Endpunkte. Je 1 Studie mit Dapagliflozin und Sotagliflozin rekrutierte Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion

Steckbrief

Wer hat die Leitlinie erstellt?

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

Wann wurde sie aktualisiert? 2022

Für welche Patienten?

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) und Diabetes

Was ist neu?

- ▲ Die GFR-Schwelle für den Einsatz von SGLT2-Hemmern wurde auf $\geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ gesenkt.
- ▲ Bei gewissen Patienten mit Albuminurie trotz maximal dosierter Therapie mit einem Renin-Aldosteron-Inhibitor kann ein nicht steroidaler Mineralokortikoidrezeptorantagonist eingesetzt werden.
- ▲ Bei Patienten mit Adipositas, Typ-2-Diabetes und CKD kann bevorzugt ein GLP-1-Rezeptor-Agonist eingesetzt werden, um einen beabsichtigten Gewichtsverlust zu unterstützen.

Tabelle 1:

KDIGO-Risikoklassen («heat map»): Prognose einer chronischen Nierenerkrankung anhand von GFR- und Albuminuriewerten (3)

				Albuminurie		
				A1	A2	A3
				normal bis leicht erhöht	moderat erhöht	stark erhöht
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
GFR (ml/min/1,73 m ²)	G1	normal oder erhöht	≥ 90			
	G2	leicht verringert	60–89			
	G3a	leicht bis moderat verringert	45–59			
	G3b	moderat bis stark verringert	30–44			
	G4	stark verringert	15–29			
	G5	Nierenversagen	< 15			

GFR: glomeruläre Filtrationsrate, grün: tiefes Risiko (ohne andere Marker für Nieren- oder Herzerkrankung), Gelb: moderates Risiko, Orange: hohes Risiko, Rot: sehr hohes Risiko

(eGFR ≤ 25 ml/min/1,73m²). Unter den Patienten waren solche mit und ohne Diabetes, beide Untergruppen erfuhren einen Nutzen für Nieren und Herz. Zusätzlich wurde die EMPA-KIDNEY-Studie mit Empagliflozin vorzeitig beendet, weil der Behandlungsnutzen offensichtlich war (4). Der SGLT2i führte im Vergleich zu Placebo zu einem geringeren Risiko für eine Progression der Nierenerkrankung und für Todesfälle wegen kardiovaskulärer Ereignisse. Dies traf auch auf Untergruppen wie Patienten mit einer eGFR von nur 20 ml/min/1,73m² und für Patienten mit und ohne Diabetes oder mit und ohne Albuminurie zu.

Zwar haben SGLT2i bei niedriger eGFR eine geringere blutzuckersenkende Wirkung. Die renalen und kardiovaskulären Nutzen waren in den publizierten Studien auch proportional grösser als die Auswirkung auf den Hämoglobin-(Hb-)A_{1c}-Spiegel. Das lässt den Schluss zu, dass die renalen und kardiovaskulären Vorteile der SGLT2i nicht primär der Blutzuckersenkung durch diese Wirkstoffgruppe zuzuschreiben sind. Das Update der KDIGO-Guideline empfiehlt daher ihren Einsatz bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz (dokumentiert durch Albuminurie oder tiefe eGFR ohne Albuminurie) bei einer eGFR ≥ 20 ml/min/1,73m² und versieht diese Empfehlung mit dem Grad 1A.

GLP-1-RA weiterhin «second line»

GLP1-RA bleiben Zweitlinienmedikamente zur Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz. Eine neue Studie (AMPLITUDE-O) mit Efpeglenatid stützt die Evidenz für den kardiovaskulären Nutzen dieser Wirkstoffgruppe und für die Hypothese, dass GPL-1-RA auch den Verlauf der Nierenerkrankung günstig beeinflussen. Die dokumentierten kardiovaskulären Vorteile unter GLP-1-RA bei verschiedenen eGFR-Niveaus bleiben jedoch die Basis für ihren Zweitlinieneinsatz bei Patienten, die unter SGLT2i und Metformin ihr Glykämieziel nicht erreichen oder diese Medikamente nicht vertragen. Ein deutlicher Gewichtsverlust kann bei gewissen Patienten ein wichtiges Therapieziel sein, besonders im Hinblick auf eine bevorstehende Nierentransplan-

tation. Ein Praxispunkt trägt dem im Guideline-Update Rechnung (Kasten).

Neu: nicht steroidale MRA

Eine neue Sektion gilt im Update den nicht steroidal Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (nsMRA). Diese reduzieren die residuelle Proteinurie bei Patienten unter einem Renin-Angiotensin-Inhibitor. Die renalen und kardiovaskulären Wirkungen von Finerenon, einem neueren nsMRA, wurden in 2 grossen Phase-III-Studien (FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) bei Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz untersucht. In beiden Studien erhielten die Teilnehmenden einen Renin-Angiotensin-Inhibitor in maximal tolerierter Dosierung und hatten eine residuelle Albuminurie bei normalem Serumkalium. Beide Studien konnten eine günstige Beeinflussung der Nierenerkrankung (-18%) und eine Senkung des kardiovaskulären Risikos (-13%) jeweils anhand eines zusammengesetzten Endpunkts nachweisen. In einer präspezifizierten Analyse der beiden Studien zusammen (FIDELITY) lag der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt unter Finerenon im Vergleich zu Placebo um 14 Prozent tiefer. Der kombinierte Endpunkt für Veränderungen der Nierenfunktion lag um 23 Prozent tiefer, und das Risiko für ein Nierenversagen mit Bedarf für eine Ersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) war um 20 Prozent geringer. Hyperkaliämien waren im Vergleich zu Placebo deutlich häufiger (14% vs. 6,9%), allerdings blieben permanente Therapieabbrüche wegen dieser Nebenwirkung selten. Auf Basis dieser Daten empfiehlt das Update der KDIGO-Guideline jetzt den Einsatz von nsMRA mit erwiesenem renalen und kardiovaskulären Nutzen bei Typ-2-Diabetikern mit einer eGFR ≥ 25 ml/min/1,73m², normalem Serumkaliumspiegel und Albuminurie trotz maximal dosiertem Renin-Angiotensin-Inhibitor. Die Empfehlung ist jedoch schwächer gehalten (Grad 2A, «wir schlagen vor»), da die Daten bisher nur von einem neuen Vertreter der Wirkstoffklasse stammen und hinsichtlich der Kombination mit SGLT2i und der Sicherheitsdaten aus der alltäglichen Anwendung noch unvollständig sind.

Kasten:

KDIGO-Leitlinie 2022: wichtigste Neuerungen

SGLT2-Inhibitoren (SGLT2i):

Die GFR-Schwelle für den Einsatz von SGLT2i wurde auf ≥ 20 ml/min/1,73m² gesenkt.

- ▲ Empfehlung 1.3.1: Wir empfehlen, Patienten mit Typ-2-Diabetes, chronischer Niereninsuffizienz und einer eGFR ≥ 20 ml/min/1,73m² mit einem SGLT2i zu behandeln.
- ▲ Praxispunkt 1.3.6: Wenn mit einem SGLT2i begonnen wurde, ist es vernünftig, diese Therapie fortzusetzen, auch wenn die eGFR unter ≥ 20 ml/min/1,73m² fällt, ausser bei Unverträglichkeit oder wenn eine Nierenersatzbehandlung begonnen wird.
- ▲ Praxispunkt (1.3.1, neu): Die Empfehlung zu SGLT2i dient der renalen und kardiovaskulären Prävention. Für SGLT2i konnte gezeigt werden, dass sie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sicher sind und einen Nutzen bieten, auch wenn gleichzeitig kein Typ-2-Diabetes vorliegt. Daher kann auch ein SGLT2i hinzugefügt werden, wenn schon eine Behandlung mit anderen glukosesenkenden Wirkstoffen erfolgt.

Nicht steroidale Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (nsMRA):

Zum Einsatz von nsMRA wurde ein neuer Abschnitt hinzugefügt.

- ▲ Empfehlung 1.4.1: Wir schlagen vor, einen nsMRA mit bewiesenem renalen und kardiovaskulären Nutzen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, einer eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m², normalem Serumkalium und Albuminurie (≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]) trotz maximal dosierter Therapie mit einem Renin-Aldosteron-Inhibitor einzusetzen.
- ▲ Praxispunkt 1.4.1: nsMRA sind am besten geeignet für Typ-2-Diabetiker mit hohem Risiko für eine Progression der Niereninsuffizienz und kardiale Ereignisse, beurteilt anhand einer persistierenden Albuminurie trotz anderer Therapien.
- ▲ Praxispunkt 1.4.2: Ein nsMRA kann zu einem SGLT2i und einem Renin-Aldosteron-Inhibitor hinzugefügt werden.
- ▲ Praxispunkt 1.4.3: Um das Hyperkaliämierisiko abzumildern, sind Patienten mit anhaltend normaler Serumkaliumkonzentration auszuwählen, und das Serumkalium ist in der Folge regelmässig zu kontrollieren.
- ▲ Praxispunkt 1.4.4: Die Wahl eines nsMRA sollte prioritär auf Wirkstoffe mit dokumentiertem renalen und kardiovaskulären Nutzen fallen.
- ▲ Praxispunkt 1.4.5: Zur Therapie von Herzinsuffizienz, Hyperaldosteronismus oder refraktärer Hypertonie sollte ein steroidaler MRA eingesetzt werden, was aber bei Patienten mit tiefer GFR zu Hyperkaliämie oder einer reversiblen Abnahme der glomerulären Filtrationsleistung führen kann.

GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA):

Ein neuer Praxispunkt wurde hinzugefügt.

- ▲ Praxispunkt 4.2.5: Bei Patienten mit Adipositas, Typ-2-Diabetes und chronischer Niereninsuffizienz kann bevorzugt ein GLP-1-RA eingesetzt werden, um einen beabsichtigten Gewichtsverlust zu unterstützen.

sorgung (Renin-Angiotension-Inhibitoren, SGLT2i, MRA, Diuretika) nacheinander schrittweise einzuführen. Dabei ist eine laufende Überwachung unabdingbar.

Mit den neuen Therapien, welche das Fortschreiten der Niereninsuffizienz verlangsamen und die Last kardiovaskulärer Erkrankungen inklusive Herzinsuffizienz reduzieren, sollte der Fokus vermehrt auf einer Erhaltung der Nierenfunktion und des Wohlbefindens und weniger auf dem Ersatz der Nierenfunktion liegen.

Recht viele Fachgesellschaften geben Empfehlungen zum Management von Patienten mit Diabetes, Nierenerkrankungen oder beidem heraus. Dies kann den Eindruck einer gewissen Inkonsistenz erwecken. Kürzlich ist auch eine Konsenserklärung erschienen, welche die Schweizerischen Gesellschaften für Diabetologie und Nephrologie gemeinsam zum Thema Diabetes und Niereninsuffizienz herausgegeben haben (5). Dieses Papier hat viele Quellen berücksichtigt, darunter auch die KDIGO-Guideline. Es erwähnt beispielsweise das Konzept «heat map» der KDIGO, das eine Abschätzung der Veränderung der Nierenfunktion im Therapie- und Krankheitsverlauf anhand von GFR und Albuminausscheidung ermöglicht (Tabelle 1). An dieser Risikoabschätzung sollten sich die Überwachungsintervalle für diese Werte ausrichten. Die schweizerischen Autoren halten fest, wie wichtig es ist, die Dynamik im Zeitverlauf zu dokumentieren, insbesondere eine progressive Albuminurie sowie das Tempo der eGFR-Veränderung. Eine eGFR-Abnahme von ≥ 5 ml/min/1,73 m² pro Jahr sollte als rasch klassifiziert werden. Zudem erinnern die Experten an Fallstricke bei der GFR-Abschätzung: Hohe Muskelmasse, Fleischkonsum und Kreatinsupplemente führen zur Unterschätzung, tiefe Muskelmasse, Sarkopenie, Amputation, Leberzirrhose und vegetarische Ernährung zur Überschätzung.

Die Ausführungen zum Stellenwert der medikamentösen Therapien mit SGLT2i, GLP-1-RA bei Diabetes und Niereninsuffizienz stimmen mit denjenigen in den KDIGO-Guidelines weitgehend überein. Erwähnung finden die Einschätzungen von Swissmedic zur eGFR-Schwelle der SGLT2i. Diese liegt bisher für die verschiedenen Wirkstoffe dieser Gruppe eher etwas höher als in den Guidelines von KDIGO, American Diabetes Association (ADA) oder European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eine Übersicht über die Empfehlungen von Swissmedic für Dosisanpassungen von Antidiabetika je nach eGFR findet sich in Tabelle 2. Noch unbeantwortet bleiben zurzeit Fragen zur Sicherheit von SGLT2i bei Nierentransplantation und bei Typ-1-Diabetes und diabetischer Nierenerkrankung. Dazu laufen Studien.

Zum Einsatz von MRA hält der Konsens der schweizerischen Experten fest: «Wir empfehlen, einen MRA (z. B. Finerenon) hinzuzufügen bei albuminurischer diabetischer Nierenerkrankung mit einem Kalium $\leq 4,8$ mmol/l für Patienten unter Renin-Angiotensin-Blockade mit oder ohne SGLT2i. Eine regelmässige Überwachung des Kaliums ist nach Therapiebeginn mit Finerenon notwendig (nach Wochen 1 und 4 sowie mindestens alle 4 Monate danach). Therapie unterbrechen bei Kalium $\geq 5,5$ mmol/l. SGLT2i bleiben wegen der ausgedehnten Datenlage vor Finerenon die erste Option bei albuminurischer diabetischer Nierenerkrankung.»

Angesichts der rasanten Entwicklungen bei den Therapien für Diabetes und hinsichtlich der Auswirkungen von Diabetes

Experten aus der Schweiz stimmen zu

Die KDIGO-Guideline propagiert auch im Update 2022 einen mehrstufigen Ansatz. Dies betrifft ebenso den Einsatz neuer Therapieprinzipien. Um die Verträglichkeit von Kombinationsmedikationen zu verbessern, schlägt die Guideline vor, Medikamente zur Verbesserung der intrarenalen Blutver-

Tabelle 2:

Dosisanpassungen je nach eGFR (adaptiert nach [5])

CKD-Stadium	1-2 eGFR >60 ml/ min/1,73 m ²	3a eGFR 45-60 ml/ min/1,73 m ²	3b eGFR 30-45 ml/ min/1,73 m ²	4 eGFR 15-30 ml/ min/1,73 m ²	5 Hämo- dialyse
Insuline		Dosis verringern			
Glinide					
Repaglinid (Novonorm®)	0,5-12 mg/Tag				
Nateglinid (Starlix®)*	60-360 mg/Tag		60 mg/Dosis		
DPP-4-Inhibitoren					
Sitagliptin (Januvia®)	50-100 mg/Tag	50 mg/Tag		25 mg/Tag	
Linagliptin (Trajenta®)	5 mg/Tag				
Vildagliptin (Galvus®)	2-mal 50 mg/Tag	1-mal 50 mg/Tag			
Alogliptin (Vipidia®)	25 mg/Tag	12,5 mg/Tag		6,25 mg/Tag	
Saxagliptin (Onglyza®)	5 mg/Tag		2,5 mg/Tag		
GLP-1-Rezeptor-Agonisten					
Exenatid (Byetta®)	2-mal 10 µg/Tag		2-mal 5 µg/Tag		
Exenatid (Bydureon®)	2 mg/Woche				
Liraglutid (Victoza®)	0,6-1,8 mg/Tag				
Lixisenatid (Lyxumia®)	10-20 µg/Tag				
Dulaglutid (Trulicity®)	0,75-1,5 mg/Woche				
Semaglutid (Rybelsus®)	3-14 mg/Tag				
Semaglutid (Ozempic®)	0,25-1 mg/Woche				
Thiazolidindione					
Pioglitazon (Actos®)	15-45 mg/Tag				
Metformin					
Glucophage®	500-2550 mg/Tag	500-1500 mg/Tag	500-1500 mg/Tag Nicht initiieren		
SGLT2-Inhibitoren					
Canagliflozin (Invokana®)	100-300 mg/Tag	100 mg/Tag	Initiieren nur falls ACR >30 mg/mmol	OK bis Dialyse, falls ACR >30 mg/mmol Nicht initiieren	
Empagliflozin (Jardiance®)	10 mg/Tag		Bei symptoma- tischer LV HF	Bei symptomatischer LV HF → 20 ml/min/1,73 m ²	
Dapagliflozin (Forxiga®)	5-10 mg/Tag		Bei HF rEF oder CKD	Bei CKD-Beginn → 25 ml/min/1,73 m ² OK bis Dialyse	
Ertugliflozin (Steglatro®)	5 mg/Tag				
Sulfonylharnstoffe					
Gliclazid (Diamicon®)	30-120 mg/Tag				
Glibenclamid (Daonil®)	2,5-10 mg/Tag				
Glimepirid (Amaryl®)	1-6 mg/Tag				

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease), DPP: Dipeptidylpeptidase, GLP: «glucagon-like peptide», SGLT2: «sodium-glucose linked transporter 2», ACR: Albumin-Kreatinin-Ratio, LV: linksventrikulär, HF: Herzinsuffizienz (heart failure), HF rEF: HF mit reduzierter Ejektionsfraktion

* gemäss Swissmedicinfo ausser Handel

auf die Nierenfunktion äussern sich auch die Autoren aus der Schweiz optimistisch, dass Kombinationen alter und neuer Wirkstoffe in Zukunft einen individuellen Ansatz ermöglichen werden, und geloben eine prompte Aufdatierung ihrer Empfehlungen in elektronischer Form. ▲

Halid Bas

Quellen:

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group: KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;98(45):S1-S115.

2. Navaneethan SD et al.: Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline Update [published online ahead of print, 2023 Jan 10]. *Ann Intern Med.* 2023;10.7326/M22-2904.

3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group: KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127.

4. EMPA-KIDNEY Collaborative Group: Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023; 388:117-127.

5. Zanchi et al.: Diabetic kidney disease in type 2 diabetes: a consensus statement from the Swiss Societies of Diabetes and Nephrology. *Swiss Med Wkly.* 2023;153:40004.