

Neue Behandlungsmöglichkeiten für CKD bei Typ-2-Diabetes – Auswertung neuester wegweisender Studienergebnisse

www.medscape.org/interview/type-2-diabetes-german

Jolanta Malyszko, MD, PhD: Hallo, Ich bin Jolanta Malyszko von der Abteilung für Nephrologie, Dialyse und innere Krankheiten an der Medizinischen Universität Warschau, Polen. Ich freue mich, Sie alle bei diesem Programm mit dem Titel *Neue Behandlungsmöglichkeiten für chronische Nierenerkrankungen bei Typ-2-Diabetes: Auswertung der jüngsten bahnbrechenden Studienergebnisse* begrüßen zu dürfen. Bei mir ist heute Eugene Wright vom Charlotte Area Health Education Center in Charlotte, North Carolina, in den Vereinigten Staaten. Herzlich Willkommen, Eugene. Heute werden wir ein straffes Programm durchziehen. Fast genauso wie in unseren Kliniken, in denen immer viel los ist. Wir haben nur 60 bis 120 Sekunden, 1 bis 2 Minuten, um Ihre Fragen zu beantworten. Also schnallen Sie sich an und lassen Sie uns loslegen. Eugene, könnten Sie uns zunächst eine einminütige Einführung in die epidemiologische Situation und die volkswirtschaftliche Belastung durch chronische Nierenerkrankungen (CKD) bei Typ-2-Diabetes (T2D) geben?

Eugene Wright Jr., MD: Gerne. Von den 34 Millionen US-Amerikanern mit T2D haben etwa 40 % eine CKD. Diabetes ist die Hauptursache für Nierenversagen. Die mit T2D verbundene CKD erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um das 2- bis 3-fache. Es wird geschätzt, dass mehr als 1 von 7 US-amerikanischen Erwachsenen an CKD leidet. Das sind etwa 37 Millionen Menschen. Im Jahr 2017 kostete die Behandlung von Medicare-Versicherten mit chronischen Nierenerkrankungen mehr als 84 Milliarden Dollar und die Behandlung von Menschen mit Nierenerkrankungen im Endstadium (ESKD) kostete weitere 36 Milliarden Dollar. In einer Studie an Erwachsenen mit T2D in 466 Hausarztpraxen wurden Proteinurie bei 51 % der PatientInnen, das Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis bei 53 % der PatientInnen und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bei 15 % der PatientInnen in den letzten 15 Monaten nicht untersucht. Mehr als die Hälfte, etwa 54 %, hatten eine CKD im Stadium 1 bis 5, aber nur 12 % dieser PatientInnen wurden von den ÄrztInnen als CKD-PatientInnen identifiziert.

Dr. Malyszko: Eugene, Sie haben einige wichtige Zahlen genannt. Sie müssen jedoch noch etwas auf dem heißen Stuhl sitzen bleiben, denn ich habe eine weitere Frage an Sie. Wie ist der Stand, was die primären Ziele des Krankheitsverlaufs im Rahmen der derzeitigen Standardtherapie angeht? Sie haben 2 Minuten Zeit.

Dr. Wright: Es gibt 3 Hauptfaktoren, die zum Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung beitragen können. Das sind zum einen hämodynamische Faktoren, die typischerweise mit erhöhtem Blutdruck zusammenhängen, dann metabolische Faktoren, die mit erhöhtem Hämoglobin A1c (HbA1c) zusammenhängen, sowie entzündliche und fibrotische Faktoren, die mit einer Überaktivierung des Mineralokortikoidrezeptors zusammenhängen. Man geht davon aus, dass dies zu Fibrose und Entzündung beiträgt. In Anbetracht dessen und unter Berücksichtigung der früheren Daten, die besagen, dass CKD bei PatientInnen mit T2D regelmäßig nicht erkannt wird, müssen wir die Kommunikation zwischen den verschiedenen Fachrichtungen, die diese PatientInnen behandeln, verbessern. Die Behandlungsstandards für CKD und T2D zielen in erster Linie auf metabolische und hämodynamische Faktoren ab. Diese entzündlichen und fibrotischen Faktoren in der Niere, die mit der Überaktivierung des Mineralokortikoidrezeptors zusammenhängen und zu Entzündung und Fibrose beitragen, werden jedoch weitgehend nicht anvisiert. Entzündung und Fibrose sind ein potenzielles Behandlungsziel, um das CKD-Risiko bei T2D anzugehen. Es wird angenommen, dass diese Entzündung und Fibrose mit einer Überaktivierung des Mineralokortikoidrezeptors zusammenhängen.

Jolanta, kommen wir nun zu Ihnen. Jetzt sind Sie an der Reihe, auf dem heißen Stuhl Platz zu nehmen. Könnten Sie uns, um mit diesem Thema fortzufahren, kurz etwas über die Evidenz berichten, die die Entzündung und Fibrose als unabhängige Treiber der chronischen Nierenerkrankung beim Fortschreiten von Typ-2-Diabetes unterstützen?

Dr. Malyszko: T2D als auch CKD verursachen subklinische Entzündungen. Die Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC)-Studie hat gezeigt, dass Entzündungsbiomarker mit einem schnelleren Fortschreiten der CKD in Verbindung gebracht werden. Noch wichtiger ist, dass das Fortschreiten der CKD am häufigsten bei den PatientInnen mit den höchsten Plasmaspiegeln von Fibrinogen und TNF-alpha auftrat. Außerdem sind erhöhte Plasmaspiegel von Entzündungsbiomarkern mit einem stärkeren Rückgang der eGFR im Laufe der Zeit verbunden. Andererseits wissen wir, dass Fibrose-Biomarker bei PatientInnen mit diesem doppelten Problem, CKD und T2D, hochreguliert sind und wie TGF-beta mit dem Schweregrad der Albuminurie korrelieren.

Dr. Wright: Vielen Dank, Jolanta. Was ist über die Überaktivierung des Mineralokortikoidrezeptors (MR) bekannt, die die Rolle von Entzündung und Fibrose untermauern könnte? Ist die MR-Blockade ein mögliches Behandlungsziel, um das Fortschreiten der CKD zu verlangsamen?

Dr. Malyszko: Bei kardioresenalen Erkrankungen wird der Mineralokortikoidrezeptor-Signalweg durch mehrere Mechanismen überaktiviert, z. B. durch eine erhöhte Genexpression oder NADPH-Oxidase, proinflammatorische Zytokine und profibrotische Mediatoren. Dies führt zu Entzündungen und Fibrose. Schließlich führt das zu Nierenschäden, die sich in Form von glomerulären Schäden, Proteinurie, tubulären Verletzungen, verminderter Nierendurchblutung, Gefäßschäden wie vaskulärem Remodeling, endothelialer Dysfunktion und erhöhter Gefäßsteifigkeit äußern können. Ich möchte an dieser Stelle anmerken, dass das Endothel das größte Organ des menschlichen Körpers ist, denn es wiegt bis zu 2 Kilogramm und hat die Fläche eines Fußballfeldes. Daher ist jeder Schaden daran für unseren Körper sehr wichtig. Herzschäden zeigen sich in Form von Myokardhypertrophie, ventrikulärem Remodeling, Fibrose, verminderter Koronardurchblutung, Ischämie, Infarkt und Myokardschädigung. Wie Sie bereits ansprachen, könnte eine gezielte Überaktivierung des Mineralokortikoidrezeptors, die zu Entzündungen und Fibrose beitragen kann, ein mögliches Behandlungsziel sein, um das Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung zu verlangsamen. An dieser Stelle können wir also zur dritten Säule, der Entzündung und Fibrose, kommen.

Eugene, zurück an Sie. Wir verfügen über Medikamente, die auf diese Überaktivierung des Mineralokortikoidrezeptors abzielen können. Was können Sie uns über diese neue Medikamentenklasse, die nichtsteroidalen MRAs, sagen? Wie verhalten sie sich im Vergleich zu den herkömmlichen steroidalen MRAs, die seit langem bekannt sind?

Dr. Wright: Die präklinischen Daten zeigen, dass sich Finerenon, ein neuartiger, selektiver, nichtsteroidaler MRA, von den derzeit verfügbaren steroidalen MRA auf der Grundlage präklinischer Daten unterscheidet. Die unter den steroidalen MRAs bekannten Wirkstoffe sind Spironolacton und Eplerenon. Hier kann man ihre geometrische biochemische Struktur sehen: sehr hohe Potenz für Spironolacton, relativ niedrige Potenz für Eplerenon und die Selektivität ist gering bis mäßig von Spironolacton zu Eplerenon. Der nichtsteroidale MRA Finerenon hat eine sperrige nichtsteroidale Struktur, eine sehr hohe Wirksamkeit und eine sehr hohe Selektivität für den Mineralokortikoidrezeptor. Finerenon hat auch ein anderes Sicherheitsprofil als die verfügbaren steroidalen Mineralokortikoidrezeptoren. Wenn man Spironolacton als Repräsentant für die steroidalen und Finerenon für die nichtsteroidalen MRAs wählt, sieht man, dass die sexuellen Nebenwirkungen bei den steroidalen MRAs hoch und bei den nichtsteroidalen MRAs selten sind und denen von Placebo entsprechen. Das Risiko einer Hyperkaliämie ist bei den steroidalen MRAs hoch und bei den nichtsteroidalen MRAs mäßig erhöht. Die Wirkung auf die Senkung des systolischen Blutdrucks ist bei den Mineralokortikoidrezeptoren hoch und bei den nichtsteroidalen Mineralokortikoidrezeptoren nur mäßig. Auch die Struktur des Finerenon-Moleküls sollte besprochen werden. Es handelt sich dabei um ein sperriges nichtsteroidales Molekül. Seine einzigartige Struktur führt zu einer selektiven und starken Interaktion mit diesem Mineralokortikoidrezeptor und zur Regulierung der Genexpression. Es hat antifibrotische und entzündungshemmende Wirkungen. Weitere nichtsteroidale MRAs befinden sich in der Entwicklung. Esaxerenon, das derzeit in Japan erhältlich ist, ist für Bluthochdruck indiziert.

Klinische Daten über das erste nichtsteroidale MRA der Klasse, Finerenon, liegen jetzt vor: die klinischen Studien FIDELIO-CKD und FIGARO-CKD. Jolanta, können Sie uns kurz erläutern, wie sich diese Studien gegenseitig ergänzen?

Dr. Malyszko: FIGARO-DKD und FIDELIO-DKD, beides Namen großer Opern, FIGARO von Mozart, FIDELIO von Beethoven. Beide Studien umfassten mehr als 13.000 PatientInnen mit CKD und T2D. Die kardiovaskulären Endpunkte waren wie folgt: Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz, die bei FIGARO-DKD primäre und bei FIDELIO-DKD sekundäre Endpunkte waren. Bei FIDELIO-DKD waren die primären Endpunkte kardiale Endpunkte: Zeit bis zum Nierenversagen, anhaltender Rückgang der eGFR um mehr als 40 % oder Nierentod. Wie aus der Heatmap hervorgeht, betrachten wir PatientInnen aus dem gesamten Spektrum des CKD-Schweregrads. Und in der Studie FIGARO-DKD gab es PatientInnen mit einem Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis zwischen 300 und 5000 mg Albumin/g Kreatinin und einer eGFR zwischen 25 und 90 ml/min/1,73 m², allesamt deutlich höhere Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnisse. In der Studie FIDELIO-DKD gab es ähnliche Einschlusskriterien, allerdings mit einem Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis zwischen 30 und 300 mg/g und einer eGFR zwischen 25 und 60 ml/min/1,73 m² sowie einer Vorgeschichte von diabetischer Retinopathie. FIDELIO-DKD hat gezeigt, dass Finerenon das Risiko eines primären zusammengesetzten Nierenschadens um 18 % und das eines kardiovaskulären Schadens um 14 % signifikant reduziert. In der FIGARO-Studie reduzierte Finerenon die primären zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkte signifikant um 13 %. Es verringerte jedoch das Risiko des ersten sekundären zusammengesetzten renalen Endpunkts. Der vordefinierte renale Endpunkt war jedoch statistisch nicht signifikant.

Dr. Wright: Nun, das ist interessant, aber Sie haben die 60 Sekunden überschritten. Was können Sie uns über die gepoolte FIDELITY-Analyse der beiden Studien sagen? Jetzt haben Sie allerdings etwas weniger Zeit.

Dr. Malyszko: Nach den beiden nach Opern benannten Studien kam die Studie FIDELITY, mit Bezug zum 21. Jahrhundert. Bei der vorab spezifizierten Analyse der FIDELITY-Studie möchte ich hervorheben, dass der zusammengesetzte renale Endpunkt zwar die Zeit bis zum Nierenversagen war, der nachhaltige Rückgang der eGFR aber mehr als 57 % betrug, ein viel höherer Wert als in der Studie FIDELIO-DKD. Auch möchte ich betonen, dass die PatientInnen in der gepoolten FIDELITY-Analyse eine sehr gute Behandlung erhielten. Sie hatten einen gut kontrollierten Blutdruck und glykosylierten Hämoglobinwert. Und wie Sie sehen können, wurde die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) von allen PatientInnen verwendet, Statine hingegen von 72 % der PatientInnen. Das bedeutet, dass es PatientInnen gibt, die nicht so oft bei uns behandelt werden, und dass sie wirklich den bestmöglichen Versorgungsstandard erhalten. Was die Laborergebnisse anbelangt, so hatten 40 % der PatientInnen eine albuminurische CKD mit erhaltener Nierenfunktion. Und in der gepoolten Analyse zeigte sich, dass Finerenon das Risiko für den zusammengesetzten renalen Endpunkt signifikant um 23 % reduzierte, wobei dieser viel stärkere zusammengesetzte Endpunkt verwendet wurde, nämlich die 57%ige nachhaltige Abnahme. Wirklich wichtig ist, die für die Behandlung erforderliche Anzahl (Number Needed to Treat, NNT) lag nach 3 Jahren bei 60. Finerenon reduzierte signifikant die Inzidenz aller Komponenten der zusammengesetzten renalen Endpunkte, mit Ausnahme des Nierentodes, aber das waren vernachlässigbare Zahlen. Außerdem wurde festgestellt, dass der kardiovaskuläre Nutzen von Finerenon in erster Linie aus der Verringerung von Krankenhausaufenthalten aufgrund von Herzversagen und kardiovaskulären Todesfällen bestand. Es sollte auch betont werden, dass die kardiovaskulären Vorteile von Finerenon unabhängig von der eGFR, dem Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis und der Verwendung von SGLT2- oder GLP-1-Inhibitoren bei Baseline konsistent waren. Fasst man also diesen Teil der FIDELITY-Studie zusammen, so verringerte Finerenon das Risiko für den zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkt signifikant zwar um 14 %, während Finerenon das Risiko für den zusammengesetzten renalen Endpunkt signifikant um 23 % verringerte, wobei dieser viel stärkere Endpunkt mit dem 57%igen Rückgang der eGFR verwendet wurde.

Dr. Wright: Ich danke Ihnen für diesen hervorragenden Überblick. Aber wie steht es um die Sicherheit?

Dr. Malyszko: Wie jeder Arzt achten wir sehr genau auf das Sicherheitsprofil, und Finerenon zeigte bescheidene Auswirkungen auf den systolischen Blutdruck und keine sexuellen Nebenwirkungen, was eine hervorragende Nachricht ist. Hyperkaliämie war erhöht, aber die klinischen Auswirkungen waren gering, was auch für praktizierende ÄrztInnen äußerst wichtig ist. In jeder der Studien, in FIDELIO-DKD, in FIGARO-DKD und in der FIDELITY-Analyse, wurden einige Einschränkungen festgestellt. So waren vor allem PatientInnen europäischer Abstammung einbezogen. PatientInnen mit nichtalbuminurischer CKD wurden nicht aufgenommen. Seit dem Design der FIGARO-DKD- und FIDELIO-DKD-Studien haben sich SGLT2-Hemmer als therapeutische Option für PatientInnen mit T2D und CKD herauskristallisiert. Einige PatientInnen in den Phase-III-Studien mit Finerenon erhielten zu Beginn der Studie ebenfalls diese neuartigen Wirkstoffe, und in diesen Gruppen wurden durchweg kardiovaskuläre Vorteile beobachtet. Eugene, können Sie uns sagen, welche PatientInnen am besten von dieser neuen Behandlung profitieren werden?

Dr. Wright: Es gibt mindestens 3 Ziele für die Behandlung von CKD in Verbindung mit T2D. Wie bei anderen Krankheiten sollte man versuchen, alle Ziele frühzeitig und aggressiv zu identifizieren und zu behandeln, um eine Remission oder eine deutliche Verlangsamung des Fortschreitens der Krankheit zu erreichen. Daher muss man PatientInnen mit CKD in Verbindung mit T2D durch ein geeignetes Screening mit eGFR und Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis frühzeitig erkennen und eine aggressive Behandlung durchführen, die auf hämodynamische, metabolische, entzündliche und fibrotische Faktoren abzielt, mit dem Ziel, Komplikationen zu verhindern und die Lebensqualität unserer PatientInnen zu optimieren. Daher sollten wir alle PatientInnen mit T2D als HochrisikopatientInnen betrachten und ein Screening gemäß den Leitlinien durchführen. Sobald die CKD erkannt ist, sollte sie anhand der KDIGO-Heatmap, die Sie gezeigt haben, in ein angemessenes Stadium eingeteilt und gemäß den Leitlinien behandelt werden, wobei alle beitragenden Faktoren, einschließlich Entzündungen und fibrotischer Faktoren, zu behandeln sind.

Dr. Malyszko: Eugene, ich danke Ihnen vielmals. Dies war aufschlussreich. Abschließend möchte ich einige Gedanken zu den Auswirkungen äußern, die die Hinzufügung dieser dritten Therapiesäule, die auf Entzündung und Fibrose abzielt, auf PatientInnen mit T2D haben wird, bei denen das Risiko besteht, dass sie zu einer CKD fortschreiten oder die bereits eine etablierte CKD haben. Sie haben das Wort, Eugene.

Dr. Wright: Vielen Dank. Ich denke, wenn wir eine praktische Anleitung hätten, würden wir Finerenon als sicher, einfach in der Anwendung und wirksam beschreiben. Meiner Meinung nach sollte der Schwerpunkt auf der Sicherheit liegen, in Bezug auf Hyperkaliämie und sexuelle Nebenwirkungen. Aus den Studien, die vorgestellt wurden, geht hervor, dass dies kein wesentliches Problem bei der Behandlung von PatientInnen mit Finerenon war.

Dr. Malyszko: Es gibt es einen praktischen Leitfaden für das Management der Hyperkaliämie, der in der täglichen klinischen Praxis äußerst nützlich ist. Man kann mit Finerenon beginnen, wenn der Kaliumspiegel unter 4,5 mmol/l liegt, und es sollte abgesetzt werden, wenn der Kaliumspiegel 5,5 mmol/l überschreitet. Man kann mit der niedrigeren Dosis, z. B. 10 mg, wieder beginnen, wenn der Kaliumspiegel im Serum wieder unter 5 mmol/l gefallen ist. Im Vergleich zu den traditionellen MRAs, Spironolacton oder Eplerenon, liegt jedoch kein solches Problem mit Hyperkaliämie vor. Eine engmaschige Überwachung ist entscheidend, um mögliche Komplikationen zu vermeiden. Das Wichtigste ist, dass die PatientInnen eine Diät einhalten und keine Nahrungsergänzungsmittel verwenden, da diese ebenfalls Kalium enthalten können. Eugene, haben Sie noch etwas hinzuzufügen?

Dr. Wright: Es ist wichtig, PatientInnen mit hohem CKD-Risiko, insbesondere PatientInnen mit T2D, leitliniengerecht auf UACR und eGFR zu untersuchen. Durch die frühzeitige Erkennung dieser PatientInnen hat man jetzt Behandlungsmöglichkeiten, die das Risiko eines Fortschreitens der chronischen Nierenerkrankung erheblich verringern können.

Dr. Malyszko: Ich würde sagen, dass dies die wichtigste Botschaft ist. Erst das Screening, dann die Diagnose und schließlich die bestmögliche Behandlung, um das Restrisiko zu senken und die besten Ergebnisse zu erzielen. Nochmals vielen Dank, Eugene, für diese großartige Diskussion und danke für Ihre Teilnahme an dieser Schulung. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen und führen Sie die Beurteilung durch. Ich danke Ihnen vielmals.

Dies ist eine redigierte Übersetzung der wortgetreuen, nicht redigierten Niederschrift.

Besondere Hinweise zu Geltungsbereich und Verwendung

Dieses Dokument ist ausschließlich zu Schulungszwecken bestimmt. Für das reine Lesen dieses Dokuments werden keine Continuing Medical Education (CME) Credits vergeben. Wenn Sie an dieser Schulung teilnehmen möchten, gehen Sie bitte zu www.medscape.org/viewarticle/977193

Bei Fragen zum Inhalt dieses Schulungsangebots kontaktieren Sie bitte den Schulungsträger für diese CME-Schulung unter CME@medscape.net.

Für technische Unterstützung kontaktieren Sie bitte CME@medscape.net

Die angebotene Schulung kann nachgestellte fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in den Szenarien beschriebenen PatientInnen sind erfunden und Ähnlichkeiten mit lebenden Personen sind nicht beabsichtigt und sollten nicht abgeleitet werden.

Die hier angebotenen Inhalte reflektieren nicht zwangsläufig die Ansichten von Medscape, LLC, oder von Unternehmen, die dieses Fortbildungsprogramm auf medscape.org fördern. Es werden womöglich therapeutische Produkte, die nicht von der US-Lebens- und Arzneimittelbehörde FDA zugelassen sind, oder der nicht-zugelassene Gebrauch von zugelassenen Produkten besprochen. Vor dem Gebrauch eines jeglichen hier diskutierten therapeutischen Produkts sollte ein Arzt konsultiert werden. Die Leserin und der Leser werden aufgefordert, alle Informationen und Daten vor der Behandlung von Patienten oder vor der Anwendung einer der in diesem Fortbildungsangebot beschriebenen Therapien zu überprüfen.

Medscape Education © 2022 Medscape LLC