

CHRONISCHE NIERENKRANKHEIT – JENSEITS VON DIABETES: AUSWERTUNG DER JÜNGSTEN EVIDENZ AUS RENALEN ENDPUNKTSTUDIEN DURCH EXPERTINNEN

www.medscape.org/interview/ckd-sglt2i-beyond-diabetes-german

Navdeep Tangri, MD, PhD: Hallo, ich heiße Navdeep Tangri. Meine Gesprächspartnerin heute ist meine Kollegin Leigh Perrault. Ich begrüße Sie beim heutigen Programm: „Chronische Nierenkrankheit – jenseits von Diabetes: Auswertung der jüngsten Evidenz zu SGLT2-Inhibitoren durch ExpertInnen.“ Ich bin Nephrologe in Kanada, betreibe klinische Forschung und behandle PatientInnen mit CKD. Dr. Perrault ist führende Endokrinologin an der University of Colorado und medizinische Wissenschaftlerin mit Expertise in Diabetes und Adipositas. Hallo Leigh.

Leigh Perreault, MD: Hallo Nav.

Dr. Tangri: Natriumglukose-Transportprotein-2-(SGLT2-)Inhibitoren sind eigentlich keine Glukose-senkenden Wirkstoffe, sicher nicht für den Nephrologen. Für den Nephrologen sind sie Wirkstoffe, die den Blutdruck in der Niere senken und dadurch die Niere vor Langzeitschäden schützen.

Jede Person, die Medizin studiert und Physiologiekurse besucht hat, weiß von der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und dem Nutzen einer RAAS-Hemmung durch Weitung des Vas efferens oder des abgehenden Nierentubulus. Durch Dilatation des Abgangs senkt man den Druck im Inneren des Glomerulus, senkt man die Hyperfiltration und schützt die Niere. Die SGLT2-Inhibitoren hingegen verengen den eingehenden Tubulus, so dass die afferente Arteriole verengt wird und auch hier in der Folge der glomeruläre Filtrationsdruck und die Hyperfiltration gesenkt werden. Verwendet man beide Wirkstoffe zusammen, entsteht dieser bemerkenswerte Effekt, dass der glomeruläre Filtrationsdruck beinahe normalisiert wird. In den letzten 50, 60 Jahren hat man gelernt, dass je niedriger der intraglomeruläre Blutdruck ist, desto stärker ist die Niere langfristig geschützt.

Dieser Nutzen oder Wirkmechanismus scheint nicht nur so, sondern ist tatsächlich unabhängig von der Art von Nierenkrankheit gegeben. Ein niedriger intrarenaler Blutdruck ist also von Nutzen, unabhängig davon, ob man Diabetes hat oder nicht. Physiologisch betrachtet ist das so, aber auch klinische Studien bestätigen dies. Wenn man sich die DAPA-CKD ansieht, bleibt der Nutzen von SGLT2-Inhibitoren unverändert, ob nun Diabetes zur Baseline vorliegt oder nicht, mit einem p-Wert von 0,24 für Heterogenität. Ebenso bei der Studie EMPA-KIDNEY: Auch hier ist der Nutzen unabhängig von Diabetes gleich. Das sind echte kardioresnale Wirkstoffe, die eher die Nieren schützen und weniger den Glukosespiegel senken. Kommen wir nun zu Ihnen,

Leigh. Erste Frage: Ausgehend vom reinen Ursprungszweck dieser Wirkstoffe, wie frühzeitig sollte man PatientInnen mit Diabetes, die ein Risiko für CKD tragen, screenen und wie kann man dieses Ziel in der Praxis erreichen?

Dr. Perrault: Sehr gute Frage und die Antwort ist: eigentlich vom ersten Tag an. Das Gute daran ist, dass es altbewährte Tests dafür gibt, die in jeder Praxis vorhanden sind. Das wird auch von den Konsensusleitlinien der American Diabetes Association/European for the Study of Diabetes (ADA/EASD) befürwortet, die, wie Sie sicher wissen, erst im September 2022 aktualisiert wurden. Wie Sie links auf dieser Folie sehen, muss man wirklich darauf achten, ob die PatientInnen entweder eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung, eine Herzinsuffizienz oder bereits im Vorfeld eine chronische Nierenkrankheit (CKD) haben, und dann Medikamente wählen, die das glykierte Hämoglobin (HbA1c) und das Risiko für Erkrankungen unabhängig von HbA1c positiv senken können. Ein Beispiel: Hat ein Patient eine CKD, braucht er einen Angiotensin-konvertierendes-Enzym-(ACE-)Inhibitor oder einen Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und zusätzlich einen SGLT2-Inhibitor, unabhängig von seinem HbA1c-Wert.

Hier ist der gemeinsame Konsensbericht von ADA/KDIGO zu CKD-Screening und -Diagnose dargestellt. Links oben im lila Feld in der oberen linken Ecke ist der Beginn des Screenings: bei PatientInnen mit Typ-1-Diabetes (T1D) jährlich etwa 5 Jahre nach der Diagnose und bei PatientInnen mit Typ-2-Diabetes (T2D) jährlich ab der Diagnose. Die Screening-Tools sind wirklich einfach und unkompliziert. Sie sind bewährt und werden schon seit Langem eingesetzt. Man screenet auf den Albumin-Kreatinin-Quotienten im Spontanurin, häufig mit UACR abgekürzt, und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, also der eGFR. Wenn einer der Tests Auffälligkeiten zeigt, sollte man ihn wiederholen und prüfen, ob es einen anderen Grund für diesen auffälligen Befund geben könnte. Man sollte sogar den Cystatin-C- und Kreatinin-Wert heranziehen, um die eGFR präziser bestimmen zu können, sollte dabei aber nicht vergessen, dass die CKD-Diagnose auf einem persistierenden Albumin-Kreatinin-Quotienten über 30 mg/g und/oder einer persistierenden eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² beruht.

Wie oft die eGFR oder der UACR gemessen wird, hängt davon ab, wie ausgeprägt die CKD ist. Wie Sie sehen können, bedeutet der Übergang von grün zu gelb zu orange zu rot und dunkelrot, dass das Risiko mit der Progression von CKD steigt. Möglicherweise muss bei PatientInnen mit der niedrigsten eGFR und dem höchstem UACR bis zu 4-mal oder häufiger im Jahr kontrolliert werden, je nachdem, wie hoch das Risiko ist. Diese Heatmap spiegelt das gut wider, weil der Grad an CKD auch das Risiko für terminale Niereninsuffizienz (ESKD) und kardiovaskuläre Erkrankung nach Abfall der eGFR bestimmt, wie hier links gezeigt, sowie nach Anstieg des UACR, wie hier oben gezeigt. Die wahrscheinlich häufigste Frage, die mir KollegInnen stellen, ist, wann sie an einen Nephrologen überweisen sollen, nachdem eine CKD festgestellt wurde. Nav, Sie können sicher etwas dazu sagen, ob eine abnehmende eGFR oder ein steigender UACR bei der Überweisung von PatientInnen eine Rolle spielt.

Dr. Tangri: Danke, Leigh. Ich glaube, die Frage, ob überwiesen werden sollte, ist wichtig, unabhängig davon, in welchem Land oder Setting man arbeitet. Tatsächlich können und sollten aber die meisten CKD-Fälle in der Allgemeinmedizin effektiv behandelt werden können. Es ist eigentlich ein Fall für die Allgemeinmedizin. Wenn Leute bei abnehmender eGFR oder

steigendem UACR nach den nächsten Schritten fragen, sprechen sie meiner Meinung nach von Hochrisiko-PatientInnen.

Wie identifiziere ich HochrisikopatientInnen? Überweise ich diese PatientInnen an eine Nephrologin, während PatientInnen mit niedrigem und mittlerem Risiko bedenkenlos durch die Allgemeinmedizin versorgt werden können? Schauen wir uns an, was die Allgemeinmedizin bewirken kann. Hier ist eine einfache Illustration aus der CREDENCE-Studie, wo wir einen hypothetischen Patienten im Alter von 63 Jahren betrachten, der ein Placebo erhält. Wenn dieser Patient mit einer diabetischen Nierenerkrankung ein Placebo einnimmt, könnte er mit 4,59 ml/Jahr unter Placebo seine Nierenfunktion verlieren und wäre nach zehn Jahren dialysepflichtig. Erhält er jedoch einen SGLT2- und einen RAS-Inhibitor, wird seine Nierenfunktion 1,85 ml/min/1,73 m² pro Jahr abnehmen und er würde erst in 23 Jahren dialysepflichtig werden, also potenziell ein Leben lang nicht. Eine frühe Intervention bringt also einen massiven Lebenszeitnutzen. Diese Art von Intervention wird aber nur bei eGFR-Spiegeln von 50, 60, 70, 80 [ml/min/1,73 m²] in der Allgemeinmedizin erfolgen. Ich denke, dies ist ein Fall zur Behandlung durch AllgemeinmedizinerInnen, die auch abklären müssen, welche PatientInnen eine CKD mit eGFR und Albuminurie haben, wie Sie andeuteten, und die Hochrisiko-PatientInnen früh mit SGLT2-Inhibitoren behandeln müssen. Was heißt hierbei Hochrisiko? Einerseits ist zu bedenken, dass die meisten Überweisungen mit PatientInnen erfolgen, deren eGFR auf 30 bis 60 ml/min/1,73 m² gesunken ist. Zu diesem Zeitpunkt – je nachdem, wo man arbeitet, können das 30 oder 60 ml/min/1,73 m² sein –, geht der Fall von der Allgemeinmedizin zur Versorgung durch die Nephrologie über.

Man könnte hier einwenden, dass diese Überweiskriterien sich nicht auf die eGFR beziehen sollten, sondern auf das mittels Risikorechnergleichung für Nierenversagen ermittelte Risiko für Nierenversagen. In unterschiedlichen Ländern und Gesundheitssystemen wurde hierfür ein Schwellenwert von 3 % oder 5 % über 5 Jahre festgelegt. Wie sieht die Gleichung aus? Hier handelt es sich um eine sehr einfache, Labor-basierte Gleichung, die Alter, Geschlecht, eGFR und Albuminurie berücksichtigt, um das hochgerechnete Risiko für Nierenversagen mit Dialysepflicht zu ermitteln. Sie wurde in mehr als 30 Ländern validiert und ist Teil der CKD-Leitlinie von NICE und wird ein Hauptkriterium der kommenden CKD-Leitlinien von KDIGO sein. Auf der Website kidneyfailure.com, die ich mitentwickelte, kann man nicht nur das Risiko für einen Patienten berechnen, sondern auch unterschiedliche Behandlungsoptionen durchspielen und dem Patienten zeigen, was geschehen würde, wenn er eine Therapie wie etwa mit RAAS-Inhibitoren (ACE-Hemmer, ARB) oder SGLT2-Inhibitoren aufnehmen würde, oder seinen Blutdruck besser unter Kontrolle bekäme.

Ein Beispiel für die Berücksichtigung des Risikos im Überweisungsprozess ist der von der Provinz Ontario in Kanada entwickelte KidneyWise-Algorithmus. In Ontario wird, wie Sie bereits empfohlen haben, die Messung der eGFR und des ACR mit einer Bestätigung nach 3 Monaten befürwortet. Danach wird bei PatientInnen mit einem 5-Jahres-Risiko über 5 % eine Überweisung zum Nephrologen empfohlen. Interessanterweise wird im Vereinigten Königreich genau dieser Schwellenwert im Rahmen der CKD-Leitlinien von NICE verwendet. Er ist tatsächlich in vielen Gesundheitssystemen im Einsatz.

Dr. Perrault: Das war wirklich hilfreich, vielen Dank. Können Sie nur kurz einen Überblick über die Evidenz geben, die den Nutzen von SGLT2-Inhibitoren bei PatientInnen mit chronischer Nierenkrankheit stützt?

Dr. Tangri: Ja, absolut. Die Gleichung, die ich gerade gezeigt habe, funktioniert bei PatientInnen mit oder ohne Diabetes. Auch die Wirkstoffe wirken sowohl bei PatientInnen mit als auch ohne Diabetes. Wie aus der Metaanalyse hervorgeht, die auf der einen Seite der Folie mit der Nierenkrankheitsprogression gezeigt wird, scheint sich kein Unterschied im Nutzen für diese Wirkstoffe zu ergeben, selbst wenn man nach zugrundeliegender Diagnose, nur diabetische Nierenerkrankung, glomeruläre Erkrankung, Bluthochdruckerkrankung oder andere Krankheiten, aufschlüsselt. Sie funktionieren also unabhängig vom Krankheitsstatus. Es hat mir wirklich Spaß gemacht, die Evidenz zur Unterstützung von SGLT2-Inhibitoren als kardio-renal Schutz bei PatientInnen mit oder ohne Diabetes vorzustellen. Das ist wirklich etwas, das mir sehr gefällt, dass man diese Wirkstoffe bei PatientInnen unabhängig von der Ursache einsetzen kann. Neue Wirkstoffe gibt es natürlich auch noch. Leigh, würden Sie die letzten Updates der Leitlinien vorstellen, um zu zeigen, was man alles Erdenkliche für PatientInnen mit Diabetes und CKD tun kann?

Dr. Perrault: Es gab kürzlich eine gepoolte Analyse von zwei unterschiedlichen Studien, der FIDELIO-DKD und der FIGARO-DKD, wo die Analysedaten der zwei Studien zusammengefasst und die Effekte von Finerenon, einem nichtsteroidalen Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist (MRA), hinsichtlich sowohl von Nieren- wie kardiovaskulären Ergebnissen betrachtet wurden. Auf der linken Tafel sehen Sie, dass die zusammengefassten Nierenergebnisse links stehen und die kardiovaskulären rechts. Es ist zu erkennen, dass das Kompositergebnis für Nieren unter Finerenon bei PatientInnen mit Diabetes und chronischer Nierenkrankheit ausgesprochen günstig war. Das Kompositergebnis für Nieren war eine Kombination aus Nierenversagen, terminaler Niereninsuffizienz, einer eGFR unter 15 ml/min/1,73 m² sowie einer Abnahme der eGFR von mindestens 57 % oder nierenbedingter Tod. Sie können sehen, dass all diese kleinen Karos sich links der Einheitslinie befinden, also zeigen, dass es einen kollektiven Nutzen in jedem dieser unterschiedlichen Endpunkte gibt. Auf der rechten Seite ist der kardiovaskuläre Nutzen dargestellt. Insgesamt war der kardiovaskuläre Komposit-Nutzen für sich genommen positiv. Er beruhte weitgehend darauf, dass es seltener zur Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz kam. Die Endpunkte, KV-bedingter Tod, nicht fataler Myokardinfarkt und nicht fataler Hirnschlag, unterschieden sich statistisch nicht signifikant voneinander. Aber Sie können hier die Tendenz hin zum Nutzen sehen. Es ist wirklich wichtig, diese Daten aus der gepoolten Analyse in einen Kontext zu setzen.

Beispielsweise verwenden wir standardmäßig ACE-Inhibitoren und ARBs bei PatientInnen, um den Blutdruck zu senken und eine ESKD zu vermeiden, aber sie verbessern die Mortalität nicht, wie man an den dunkleren im Vergleich zu den helleren blauen Balken links sehen kann. Im Gegensatz dazu zeigen SGLT2-Inhibitoren, in Orange, im Vergleich zum Dunkelblau, dem Placebo, dass sie die Mortalität senken können. Nav, als wir uns vor diesem Programm kurz unterhielten, zeigten Sie anhand einer Subanalyse aus der gepoolten Analyse zu Finerenon mit PatientInnen, die sowohl einen SGLT2-Inhibitor als auch Finerenon nahmen, dass diese Subgruppe einen zusätzlichen Nutzen hatte. Das zeigt uns doch, dass wir wirklich alles tun sollten, was wir können, um schlechte Nierenergebnisse zu vermeiden.

Wenn man alles einsetzt, was den Beginn einer CKD oder eine Progression vermeiden hilft, sieht das so aus. Sofern keine Kontraindikation oder Intoleranz besteht, muss man einen ACE-Inhibitor oder einen ARB bei jeder Person mit Diabetes und Hypertonie und/oder Albuminurie anwenden und dann bei jeder mit Diabetes und CKD einen SGLT2-Inhibitor hinzufügen, selbst wenn HbA1c das Ziel ist. Das ist ein wirklich wichtiger Punkt. Selbst wenn der HbA1c-Spiegel das Ziel ist. Denn, wie Sie eingangs bereits erwähnt haben, ist dies ein nierenschützender, nicht nur ein Glukose-senkender Wirkstoff. Dann würde man noch die Zugabe eines nichtsteroidalen MRA erwägen, wenn die CKD trotz kontrolliertem HbA1c-Spiegel und kontrolliertem Bluthochdruck progressiv verläuft, und bei PatientInnen, die bereits die maximal verträgliche RAS-Inhibition und einen SGLT2-Hemmer nehmen.

Dr. Tangri: Danke, Leigh. Ich denke, das war eine ziemlich gute Zusammenfassung. Es ist wirklich fantastisch, dass man nun all diese Interventionen verfügbar hat. Was bedeutet das Ihrer Meinung nach für NephrologInnen, EndokrinologInnen und unsere KollegInnen aus der Allgemeinmedizin? Sie bitte zuerst.

Dr. Perrault: Es bedeutet, dass man die eGFR und den UACR bei allen PatientInnen mit Diabetes mindestens einmal jährlich messen muss. Wir benötigen diese Tests, damit man einer CKD wo möglich vorbeugen, ihre Progression eindämmen und eine ESKD um jeden Preis vermeiden kann. Niemals zuvor hatten wir so gute Medikamente und bessere Daten zur Unterstützung als heute.

Dr. Tangri: Ja, ich kann dem nur zustimmen. Ich denke, Nephrologen spielen eine wichtige Rolle beim Management von CKD, aber mehr im Spätstadium. Es liegt wirklich an den AllgemeinmedizinerInnen und ich denke, diese haben jetzt auch die Tools, um einer Verschlechterung der Nierenfunktion zu begegnen und sie aufzuhalten, so dass die meisten Leute niemals dialysepflichtig werden müssen. Vielen Dank für dieses großartige Gespräch, Leigh.

Dr. Perrault: Ich möchte mich beim Publikum für die Teilnahme an dieser Schulung bedanken. Bleiben Sie dran, beantworten Sie die folgenden Fragen und füllen Sie bitte die Bewertung aus. Ich danke Ihnen vielmals.

Diese Mitschrift wurde nicht redigiert.

Haftungsausschluss

Dieses Dokument ist ausschließlich zu Schulungszwecken bestimmt. Für die reine Lektüre 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/987836

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

Wenn Sie technische Unterstützung benötigen, wenden Sie sich an 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 WebMD Global, LLC, oder von Unternehmen, die dieses Fortbildungsprogramm auf medscape.org fördern. Es werden womöglich therapeutische Produkte, die nicht von der Europäischen Arzneimittel-Agentur für den Gebrauch in Europa 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 © 2023 WebMD Global, LLC