



- ▶ **KDIGO-Empfehlung mit höchstem Evidenzgrad für die First-Line-Therapie SGLT-2-Hemmer** als nephroprotektive bzw. antidiabetische Therapie bei diabetischen CKD-Patienten.
- ▶ In der DAPA-CKD-Studie signifikante positive Effekte durch den **SGLT-2-Hemmer Dapagliflozin** auch bei nichtdiabetischen CKD-Patienten.
- ▶ In der EMPEROR-REDUCED-Studie signifikante nephroprotektive Benefits durch den **SGLT-2-Hemmer Empagliflozin** bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (HFrEF).
- ▶ In der FIDELIO-DKD-Studie signifikante Reduktion renaler und kardiovaskulärer Endpunkte durch den **Aldosteron-Blocker Finerenon** bei Typ-2-Diabetikern mit albuminurischer CKD.

Highlights: ADA – ESC – EASD

# Diabetes und CKD: neueste Studien und Daten

Für die Nephrologie war 2020 ein enorm wichtiges Jahr, da sich mit einer Reihe von groß angelegten Studien und neuen KDIGO-Leitlinien ein Umbruch in eine Ära neuer Therapiestandards für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) vollzogen hat. Zudem hat sich nicht nur die Bedeutung und das Verständnis von Patienten mit kardio-renalen Erkrankungen erweitert, sondern auch die Möglichkeit diesem Patientenkollektiv therapeutisch bedeutsam zu helfen. Darüber hinaus zeichnen sich weitere neue Therapiealternativen ab, welche das residuale renale Risiko einer CKD-Progression sowie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität von CKD-Patienten reduzieren könnten.

## SGLT-2-Hemmer

**KDIGO-Empfehlung mit höchstem Evidenzgrad:** Die besonderen Effekte der SGLT-2-Hemmer (SGLT-2i) bei diabetischen kardiovaskulären Hochrisikopatienten, insbesondere auf kardiale und renale Endpunkte, sind seit Erscheinen der EMPA-REG-Outcome-Studie 2016 bis hin zu diabetischen CKD-Patienten mit einer eGFR bis zu 30 ml/min (CREDESCENCE-Studie) durch weitere prospektive wie auch *Real-World*-Studien untermauert worden. Mit dem höchsten Evidenzgrad hat nun KDIGO die Substanzklasse der SGLT-2i (LEVEL 1A) für diabetische CKD-Patienten als nephroprotektive bzw. antidiabetische Therapie empfohlen, zusätzlich zur Angiotensin-Blockade (LEVEL 1B) und Metformin neben schwächer unterlegten Allgemeinmaßnahmen (Bewegung, Ernährung). SGLT-2i können demnach bis zu einer eGFR von 30 ml/min als Therapie begonnen werden und bis zum Erreichen



**Univ.-Prof.  
Dr. Marcus Säemann**  
6. Med. Abt. mit  
Nephrologie,  
Klinik Ottakring, Wien

einer Dialysepflicht verabreicht werden. Metformin kann bis zu einer eGFR von 30 ml/min dosisreduziert eingenommen werden, wobei GLP-1RA als antidiabetische Therapie bis zu einer eGFR von 15 ml/min gegenüber anderen Antidiabetika aufgrund ihrer Sicherheit (keine vermehrte Hypoglykämie) und günstigen Eigenschaften, inkl. HbA<sub>1c</sub>- und Gewichtsreduktion, sowie v. a. wegen ihrer kardiovaskulären Effekte bevorzugt werden sollten (siehe **Abb.** und <https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd>).

**SGLT-2i bei nichtdiabetischen CKD-Patienten:** Obgleich die Annahme von kardio- und nephroprotektiven Effekten der SGLT-2i auch für nichtdiabetische CKD-Patienten nahe lag, wurde dies formal bislang noch nicht untersucht. Mit Erscheinen der DAPA-CKD-Studie konnten nun auch eindrucksvoll die positiven Effekte der SGLT-2i bei nichtdiabetischen CKD-Patienten repliziert werden (*Heerspink H. et al., NEJM 2020*). Insgesamt wurden > 4.000 CKD-Patienten, davon etwa zwei Drittel diabetische CKD-Patienten, mit einer eGFR von 25 bis 75 ml/min und einer UACR  $\geq 200$  bis  $\leq 5.000$  mg/g eingeschlossen, als primärer Endpunkt wurden renale Ereignisse gezählt ( $\geq 50$  % eGFR-Abnahme, terminale Niereninsuffizienz, renaler oder kardiovaskulärer Tod). Letztlich musste die Studie aufgrund der eindeutigen Ergebnisse schon nach 32 Monaten frühzeitig abgebrochen werden, für die Gesamtpopulation wurde der renale Endpunkt um 39 % reduziert, die Number-Needed-to-Treat (NNT) entsprach nur 19. Interessanterweise war der Behandlungseffekt über alle Subgruppen nahezu gleich, also egal ob die Patienten mehr oder weniger als 45 ml/min eGFR bei Behandlungsbeginn aufwiesen oder ob sie diabetische oder nichtdiabetische CKD-Patienten

waren. Gleichfalls waren die Endpunkte der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowie Gesamtmortalität signifikant reduziert (29 und 31 % RRR).

Bemerkenswert war der Sicherheitsaspekt von Dapagliflozin, da es zu keinen vermehrten Nebenwirkungen des SGLT-2i versus Placebo kam, insbesondere Ketoazidosen sowie Urogenitalinfektionen waren nicht häufiger im Behandlungsarm zu verzeichnen, was an der verminderten Glukosurie bei reduzierter eGFR gelegen haben muss. Bei Analyse der nichtdiabetischen CKD-Population fällt auf, dass ein beachtlich großer Anteil an Patienten mit Glomerulonephritis (42,8 % aller nichtdiabetischen Patienten), insbesondere mit IgA-Nephropathie, eingeschlossen wurde. Lediglich ADPKD-Patienten sowie immunsupprimierte CKD-Patienten, u. a. mit Lupus-Nephritis und Vaskulitis, wurden von der Studie ausgeschlossen. Aufgrund der eindeutigen nephroprotektiven Eigenschaften der SGLT-2-Hemmung in diesem Patientenkollektiv ist mit dieser Studie die formale Grundlage eines neuen wesentlichen Therapiebestandteils für diese nephrologischen Erkrankungen gelegt worden, welcher in Zukunft auch ein zentraler Baustein entsprechender Guidelines werden wird.

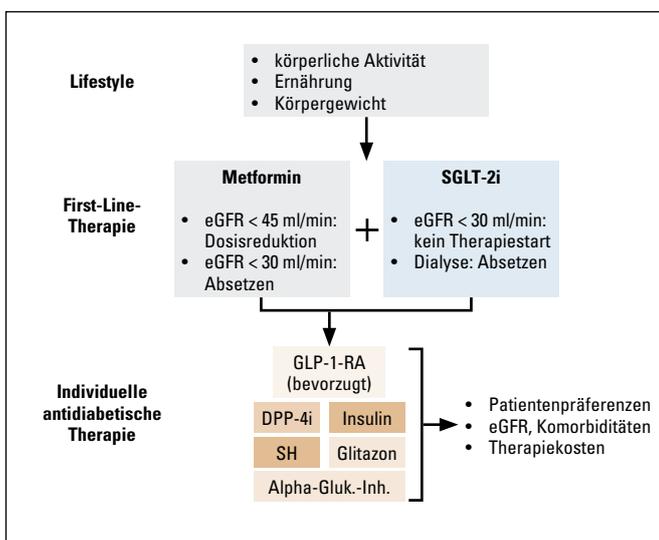
**SGLT-2i bei Patienten mit Herzinsuffizienz:** Neben den bemerkenswerten nephroprotektiven Eigenschaften der SGLT-2i sind auch deren Effekte für Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (HFrEF) mit Erscheinen der DAPA-HF Studie – ebenso auch für nichtdiabetische Patienten – evident geworden. In der EMPEROR-REDUCED-Studie wurden über 3.700 HFrEF-Patienten mit Empagliflozin untersucht, wobei hier auch Patienten bis zu einer eGFR von sogar bis 20 ml/min eingeschlossen wurden (*Packer M. et al. NEJM 2020*). Interessanterweise wurde bei dieser Studie auch besonderes Augenmerk nicht nur auf CKD-Patienten gelegt, sondern auch der GFR-Verlauf in dieser speziellen Hochrisikopopulation genau untersucht (*Zannad F. et al., Circulation 2020*). Während CKD-Patienten mit HFrEF das deutlich schlechteste

Outcome in allen Endpunkten aufwiesen, konnte Empagliflozin nicht nur deren Risiko in allen Outcomes insgesamt reduzieren, sondern speziell das CKD-Progressionsrisiko auf jenes von HFrEF-Patienten ohne CKD nivellieren. Interessanterweise war der nephroprotektive Benefit von Empagliflozin unabhängig von der Ausgangs-eGFR, d. h. sogar Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min hatten noch einen renalen Benefit von einer SGLT-2i-Therapie. Darüber hinaus ist es bemerkenswert, dass sich das nephroprotektive Potenzial von Empagliflozin auch bei nichtalbuminurischen Patienten in gleichem Maße entfaltet hat, was die Sichtweise unterstützt, dass eine Albuminurie keine Voraussetzung für die Nephroprotektion der SGLT-2i ist. Auch in dieser Studie war die SGLT-2i-Therapie sowohl bei Diabetikern wie auch bei Nichtdiabetikern mit Herzinsuffizienz sicher und nebenwirkungsarm. Zuletzt sei noch erwähnt, dass in EMPEROR-REDUCED der Einfluss von Empagliflozin auf Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz nach dem ersten Event analysiert wurde: Hier zeigte sich, dass die SGLT-2i-Therapie konsistent in der Lage war, weitere Hospitalisierungen zu verhindern.

Klarerweise haben diese profunden Effekte wichtige Konsequenzen, darunter nicht nur ökonomische und auf die Lebensqualität betroffener Patienten, sondern vermutlich auch auf die weitere Progression einer chronischen Niereninsuffizienz. Gemeinsam mit der DAPA-HF-Studie ergibt sich aus diesen ermutigenden Daten sowohl eine klar günstige therapeutische Beeinflussung hinsichtlich einer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz wie auch auf die Progression einer bestehenden Niereninsuffizienz, weshalb SGLT-2i damit künftig einen zentralen Bestandteil der Basistherapie des kardionerenalen Kontinuums darstellen.

## Aldosteron-Blockade mit Finerenon

**Finerenon bei Diabetikern mit CKD:** Im 250. Geburtsjahr von Ludwig van Beethoven wurde die FIDELIO-DKD-Studie publiziert, in welcher die Effekte einer selektiven Aldosteron-Blockade mit Finerenon bei 5.734 Typ-2-Diabetikern mit albuminurischer CKD auf renale und kardiovaskuläre Endpunkte untersucht wurden (*Bakris G. et al. NEJM 2020*). Tatsächlich war die Population signifikant eingeschränkt in ihrer Nierenfunktion mit über der Hälfte aller Patienten, die eine eGFR zwischen 25 und 45 ml/min aufwiesen. Der zusammengesetzte primäre renale Endpunkt wurde durch Finerenon signifikant um 18 % reduziert, der zusammengesetzte sekundäre Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nichtfatalem Herzinfarkt und Schlaganfall sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz wurde ebenso signifikant um 14 % reduziert (NNT über 3 Jahre 29 und 42). Hinsichtlich der einzelnen Bestandteile des renalen Endpunktes waren eine signifikante Hemmung der CKD-Progression sowie antialbuminurische Effekte zu beobachten, von den einzelnen Komponenten des sekundären Endpunktes war der Trend zu einer günstigen Beeinflussung des sekundären Endpunktes für alle Bestandteile durch Finerenon mit Ausnahme des nichtfatalen Insults zu verzeichnen.



**Abb.:** KDIGO-Guidelines zur Therapie bei Diabetes und CKD

Hinsichtlich Nebenwirkungen war – wie vorauszusehen – eine vermehrte Rate an Hyperkaliämien im Finerenon-Arm zu beobachten (18,3 % vs. 9 % für jegliche Form von Hyperkaliämie), jedoch waren die bekannten Nebenwirkungen von Spironolacton als steroidalem Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten im Behandlungsarm nicht häufiger als im Placebo-Arm zu sehen. Insgesamt war die mittlere Serum-Kaliumkonzentration im Finerenon-Arm nur gering erhöht, zu Behandlungsabbrüchen wegen Hyperkaliämie kam es in nur 2,3 % im Behandlungs- vs. 0,9 % im Placebo-Arm.

**Unterschätzte Risiken durch Hyperaldosteronismus:** Gerade in letzter Zeit kam es zu einem gesteigerten Bewusstsein um die potenziell schädlichen Effekte eines relativen oder auch reninunabhängigen Hyperaldosteronismus – insbesondere auch proinflammatorische Effekte –, welcher in der Gesamtbevölkerung und vermutlich v. a. in der CKD-Population deutlich häufiger anzutreffen ist als bislang angenommen. Künftige neue Diagnosemöglichkeiten könnten hier eine präzisere Grundlage für eine individualisierte Therapie schaf-

fen, um das kardiovaskuläre und insbesondere das renale Risiko von Hypertonikern, aber vor allem CKD-Patienten zu reduzieren und neben SGLT-2i noch weiter das residuale Risiko günstig zu beeinflussen. Künftige Studien müssen diese vielversprechenden Daten weiter untermauern und die möglichen Vorteile zu bestehenden Therapiemöglichkeiten im Kontext der CKD im Rahmen neuer Behandlungsprotokolle etablieren.

**ZUSAMMENFASSEND** erlebt die Nephrologie gerade einen erstaunlichen Aufschwung, da neue Therapieoptionen etabliert worden sind, die nicht nur die Progression einer chronischen Niereninsuffizienz bei Diabetikern wie auch bei den meisten Nichtdiabetikern eindämmen können, sondern auch klare Vorteile auf kardiovaskuläre Endpunkte bis hin zum Gesamtüberleben bei CKD-Patienten aufweisen, welche a priori zur höchsten Risikokategorie gehören. Weitere Studien, welche die hier vorgestellten Therapiemodalitäten auch bei Patienten mit weit fortgeschrittener CKD analysieren, sind notwendig, um so vielen CKD-Patienten wie möglich zu helfen. ■