



Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes – von der Evidenz zur Praxis

Univ.-Prof. Dr. med. Rafael Kramann, Aachen; Prof. Dr. med. Monika Kellerer, Stuttgart; Dr. Petra Sandow, Berlin

Zusammenfassung

Patienten mit einem Typ-2-Diabetes haben nicht nur ein hohes kardiovaskuläres, sondern auch ein hohes renales Risiko, das die Lebenserwartung der Betroffenen erheblich verkürzt. Im Laufe der letzten drei Jahrzehnte hat sich die Behandlung dieser Patienten aufgrund der Ergebnisse von großen klinischen Studien grundlegend geändert.

Eine intensivierte Blutzuckereinstellung galt zusammen mit einer möglichst hoch dosierten Blockade des Renin-Angiotensin-Systems lange Zeit als einzige Option, um eine Albuminurie als Marker für die durch Diabetes bedingte Schädigung des glomerulären Filters signifikant zu reduzieren. Die Einführung der SGLT-2-Inhibitoren ermöglichte erstmals nicht nur die Senkung des kardiovaskulären Risikos, sondern auch die Reduktion relevanter renaler Endpunkte durch antidiabetisch wirksame Substanzen.

Der nicht steroidale Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist (MRA) Finerenon ist eine neue nicht antidiabetisch wirksame Therapieoption, mit der eine Reduktion des kardiovaskulären und renalen Risikos von Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und mit chronischer Niereninsuffizienz mit Albuminurie dokumentiert werden konnte. Die Substanz kann in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT-2-Inhibitoren verwendet werden. Die Serumkaliumkonzentrationen sind dabei regelmäßig zu überprüfen.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die aktuellen Parameter zur Klassifizierung der chronischen Niereninsuffizienz,
- ✓ das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz,
- ✓ die Empfehlungen zur Verlaufskontrolle der chronischen Niereninsuffizienz,
- ✓ evidenzbasierte Therapieoptionen bei Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz,
- ✓ Ergebnisse der FIDELITY-Analyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon,
- ✓ Leitlinienempfehlungen der KDIGO und ADA zur Reduktion des kardioresnalen Risikos,
- ✓ praktische Aspekte der Behandlung von Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als PDF zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH



EINFÜHRUNG

Die Prävalenz des Diabetes mellitus bei Erwachsenen im Alter von 20 bis 79 Jahren nimmt weltweit zu. Im Jahr 2021 waren weltweit 537 Millionen Erwachsene erkrankt, davon entfielen 90 % auf den Typ-2-Diabetes. Für das Jahr 2030 wird erwartet, dass die Anzahl der Erwachsenen mit Diabetes weltweit auf 643 Millionen ansteigt; das wären dann 11,3 % der Weltbevölkerung. Etwa 40 % davon entwickeln eine chronische Nierenerkrankung (CKD) im Rahmen einer diabetischen Nephropathie. In Deutschland leben etwa 8,7 Millionen Menschen mit einem Typ-2-Diabetes. Aktuelle Zahlen aus dem Bericht der strukturierten Behandlungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen bestätigen das hohe Risiko der Patienten mit einem Typ-2-Diabetes: 38 % der Patienten, die zum Zeitpunkt der Einschreibung in das Disease-Management-Programm (DMP) noch keine Nierenerkrankung hatten, entwickelten im Verlauf von 16,5 Jahren eine diabetische Nephropathie. In den letzten Jahren wurden effektive Therapieoptionen entwickelt, um das kardiovaskuläre und renale Risiko von Patienten mit einem Typ-2-Diabetes zu reduzieren [1–4].

PARAMETER ZUR KLASSIFIZIERUNG DER CHRONISCHEN NIERENERKRANKUNG

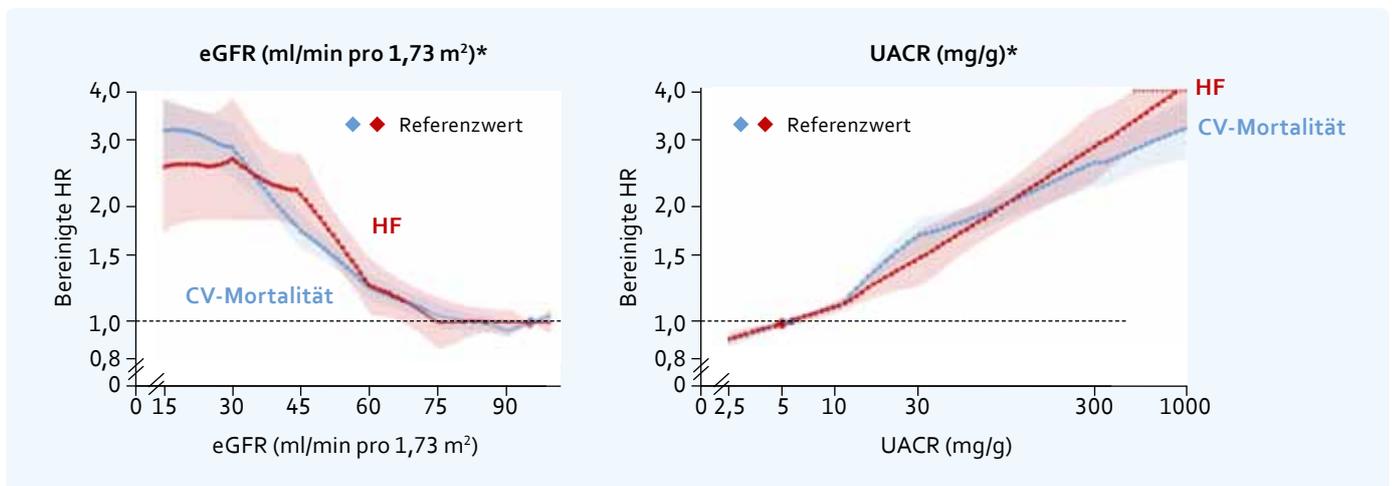
Der klassische Parameter zur Beschreibung der Nierenfunktion ist die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) mit einem Normalwert von >90 ml in den Glomeruli abfiltrierten Primärharn/min/1,73m² Körperoberfläche bei jüngeren Menschen bis zu einem Alter von 40 Jahren. Danach beträgt der jährliche physiologische Verlust an Filtrationskapazität etwa 1 ml/min/1,73m². Liegt der Verlust >5 ml/min/1,73m², spricht man von einer rapiden Progression der chronischen Nierenerkrankung. Zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate werden verschiedene Formeln verwendet. Die MDRD-Formel (MDRD: „Modification of Diet in Renal Disease“) wurde 1999 entwickelt und sollte nur dann genutzt werden, wenn die eGFR bereits <60 liegt, da es sonst zu Fehleinschätzungen kommen kann. Die CKD-EPI-Formel (CKD-EPI: „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“) von 2009 erlaubt eine genauere Abschätzung bei einer beginnenden Nierenerkrankung und einer eGFR >60 . Die Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung erfolgt mittels eGFR in die Stadien G 1 bis G 5.

Die Proteinurie beschreibt die Schädigung des glomerulären Filters, wenn Serumproteine in das Urinkompartiment der Niere übergehen. Eine Proteinurie kann zum Beispiel nach sportlichen Aktivitäten, nach Fieber und Harnwegsinfekten vorübergehend falsch positiv erhöht sein. Ein wichtiger Parameter ist der Kreatinin-Albumin-Quotient im Urin, abgekürzt UACR („urine albumine creatinine ratio“). Er ist unabhängig von der Urinkonzentration und gibt die Menge des ausgeschiedenen Albumins in Relation zum Kreatinin an. Der Normalwert liegt <30 mg/g Kreatinin. Eine Albuminurie liegt ab einem Wert >30 mg/g vor. Der Schweregrad der Albuminurie wird eingeteilt in die Stadien A 1 bis A 3. Bei der Bestimmung der Albuminurie ist zu beachten, dass es sich um eine frische Probe handelt und dass ein positiver Befund durch erneute Tests bestätigt werden muss. Eine persistierende Albuminurie sollte über drei Monate dokumentiert werden. Leukozyten und Erythrozyten im Urin können den Wert beeinflussen.

KARDIOVASKULÄRES RISIKO VON PATIENTEN MIT TYP-2-DIABETES UND CHRONISCHER NIERENERKRANKUNG

Patienten mit einem Typ-2-Diabetes haben bereits durch ihre Stoffwechselerkrankung ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Selbst ohne eine gleichzeitige chronische Nierenerkrankung beträgt die kumulative 10-Jahres-Inzidenz der Mortalität etwa 11 %. Eine gleichzeitige Albuminurie erhöht das Risiko um das 2,5-Fache,

eine eingeschränkte GFR ohne Albuminurie um das 3-Fache, und die Kombination von Albuminurie und eingeschränkter GFR lässt die Mortalitätsinzidenz über einen Zeitraum von zehn Jahren um den Faktor 5 auf etwa 55 % ansteigen. Eine chronische Nierenerkrankung kann die Lebenserwartung von Patienten mit einem Typ-2-Diabetes im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um bis zu 16 Jahre verkürzen [5, 6]. Bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung und einem Typ-2-Diabetes steigt nicht nur das Risiko für den kardiovaskulären Tod an, sondern auch für die Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz (● **Abb. 1**). Wenn die eGFR auf <75 ml/min/1,73m² sinkt und die UACR auf >5 mg/g steigt, erhöht sich das kardiovaskuläre Risiko kontinuierlich [7, 8]. Um eine genauere Risikoprognose zur kardiovaskulären Mortalität zu erhalten, müssen sowohl die eGFR als auch die UACR betrachtet werden. Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Nierenerkrankung und einer eGFR von 55 ml/min/1,73m² haben ohne Albuminurie nur ein moderates kardiovaskuläres Risiko, werden aber bei einer gleichzeitigen stark erhöhten Albuminurie einer Hochrisikokategorie zugeordnet [9, 10].



DIAGNOSTIK UND VERLAUFSKONTROLLE DER CHRONISCHEN NIERENERKRANKUNG

Die klinische Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung bei einem Patienten mit Diabetes stützt sich auf das Bestehen einer Albuminurie mit einer UACR ≥ 30 mg/g und/oder einer Einschränkung der Nierenfunktion mit einer eGFR <60 ml/min/1,73m² unter der Voraussetzung, dass keine Anzeichen oder Symptome anderer primärer Ursachen einer Nierenschädigung vorliegen. Die diabetische Nephropathie ist durch Struktur- und Funktionsanomalien der Nieren gekennzeichnet, die über einen Zeitraum von 3 mehr als Monaten bestehen. Die Einschränkung der glomerulären Filtrationsleistung und die Zunahme einer Albuminurie verlaufen mit weiter fortschreitender Nierenerkrankung nicht immer synchron. Patienten können durchaus bei zunehmender Albuminurie zunächst keinen GFR-Verlust aufweisen und umgekehrt [9, 11, 12, 21].

Ab Diagnosestellung empfehlen die Leitlinien bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mindestens einmal im Jahr ein Screening, ob Hinweise für eine beginnende Nephropathie vorliegen. Dabei ist die Albuminurie nicht nur ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung und für die Verminderung der glomerulären Filtrationsrate, sondern auch ein Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Zum Screening auf Albuminurie soll die UACR im ersten Morgenurin bestimmt werden. Dabei gilt die „2-aus-3-Regel“: Wenn zwei hintereinander zu analysierende Urinproben übereinstimmend positiv oder negativ sind, ist eine Albuminurie bewiesen oder ausgeschlossen. Wenn eine Urinprobe negativ und die andere

Abbildung 1

Entwicklung des Risikos für CV-Mortalität und Herzinsuffizienz bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) und Typ-2-Diabetes in Abhängigkeit von eGFR und UACR (modifiziert nach [7, 8])

*Bereinigt um Alter, Geschlecht, Abstammung, ethnische Zugehörigkeit, Rauchen, SBP, Antihypertensiva, Diabetes, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin und Albuminurie (UACR oder Teststreifen) oder eGFR, wie jeweils zutreffend

Abkürzungen

CKD = chronische Nierenerkrankung
 CV = kardiovaskulär
 eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
 HR = Hazard Ratio
 HDL = Lipoprotein hoher Dichte
 SBP = systolischer Blutdruck
 HF = Herzinsuffizienz
 UACR = Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient

positiv ist, sollte eine dritte Urinprobe auf Albuminurie getestet werden [13, 14]. Mit zunehmendem kardioresenalen Risiko wird eine Erhöhung der jährlichen Screeningfrequenz empfohlen (● **Abb. 2**). Bei einer schweren Nierenerkrankung und einer gleichzeitig stark erhöhten Albuminurie ist einmal pro Quartal eine Kontrolluntersuchung notwendig [15, 16].

				Albuminurie-Kategorien			Zunehmendes Risiko
				Beschreibung und Spanne (mg Albumin/g Kreatinin)			
				A1	A2	A3	
				Normal bis leicht erhöht	Moderat bis stark erhöht	Stark erhöht	
				<30 mg/g	30–300 mg/g	>300 mg	
GFR-Kategorien Beschreibung und Spanne (ml/min/1,73m ²)	G1	Normal bis hoch	>90	wenn CKD, 1x/J Kontrolle	1x/J Kontrolle	2x/J Kontrolle	Zunehmendes Risiko
	G2	Leicht	60–89	wenn CKD, 1x/J Kontrolle	1x/J Kontrolle	2x/J Kontrolle	
	G3a	Leicht – moderat	45–59	1x/J Kontrolle	2x/J Kontrolle	3x/J Kontrolle	
	G3b	Moderat – schwer	30–44	2x/J Kontrolle	3x/J Kontrolle	3x/J Kontrolle	
	G4	Schwer	15–29	3x/J Kontrolle	3x/J Kontrolle	≥4x/J Kontrolle	
	G5	Nierenversagen	<15	≥4x/J Kontrolle	≥4x/J Kontrolle	≥4x/J Kontrolle	

Zunehmendes Risiko →

Abbildung 2

Heatmap-Darstellung zur empfohlenen jährlichen CKD-Screeningfrequenz in Abhängigkeit vom kardioresenalen Risiko (modifiziert nach [15, 16])

Abkürzungen

CKD = chronische Nierenerkrankung
GFR = glomeruläre Filtrationsrate

Die Urindiagnostik erfolgt in mehreren Schritten:

- Bei der Probengewinnung sollten Kontaminationen vermieden werden. Ein sauberes, trockenes und am besten entsprechend verschließbares Plastikgefäß ist sinnvoll. Bei der Probenentnahme sind mögliche Ursachen für falsch erhöhte Werte zu berücksichtigen, wie ein schlecht eingestellter Blutzucker, körperliche Anstrengung (mindestens 24 bis 36 Stunden Pause vor der Probenentnahme), Harnwegsinfekte, Menstruation, Hämaturie, Spermaturie, Hypertonie, Herzinsuffizienz oder operative Eingriffe.
- Die Probenaufbereitung sollte innerhalb von zwei Stunden erfolgen, und der Urin sollte gut durchgemischt werden. Wenn die Untersuchung nach mehr als zwei Stunden durchgeführt wird, sollte der Urin nach der Entnahme sofort gekühlt und vor der Analyse wieder auf Raumtemperatur gebracht und durchgemischt werden.
- Für die Untersuchung sollten Streifen-tests eingesetzt werden. Für ein UACR-Screening, das Verdünnungseffekte berücksichtigt, eignen sich Mehrfelder-Streifen-tests, die die Konzentration von Albumin und Kreatinin im Urin gleichzeitig messen. Alternativ kann es häufig sinnvoller sein, den Urin im Labor messen zu lassen.
- Wenn bei einem manifesten Diabetes die Laborbefreiungsziffer 32022 im Laborauftrag oder in der Abrechnung eigener Laborleistungen angegeben wird, belastet die Bestimmung darin genau definierter Gebührenordnungspositionen (GOP) das eigene Laborbudget nicht. Im Einzelfall ist dies die Bestimmung von Glucose, Kreatinin, HbA1c sowie die Albuminurie. Andere Parameter fallen nicht darunter.

Wenn in der hausärztlichen Praxis eine zuverlässige Bestimmung der Albuminurie, des Urinkreatinins oder der UACR nicht möglich ist, kann eine Überweisung zum Nephrologen sinnvoll sein. Bei positiven oder negativen Untersuchungsergebnissen ist es wichtig, das Ergebnis durch eine Wiederholungsuntersuchung zu bestätigen („2-aus-3-Regel“).

THERAPIEOPTIONEN BEI TYP-2-DIABETES UND CHRONISCHER NIERENERKRANKUNG

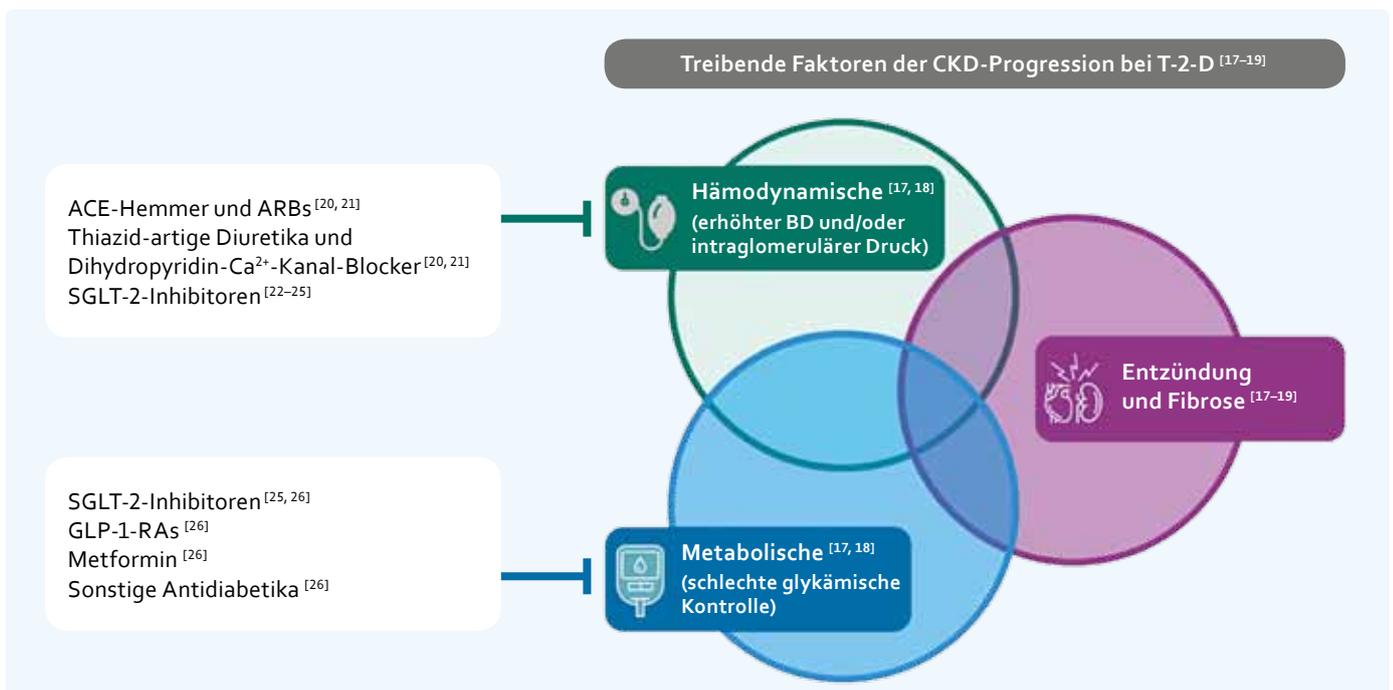
Die Therapieoptionen für Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung und einem Typ-2-Diabetes zielen vorrangig auf hämodynamische und metabolische Faktoren ab (● **Abb. 3**). Die Progression einer chronischen Nierenerkrankung wird aber nicht nur durch einen erhöhten Blutdruck und/oder einen erhöhten intraglomerulären Filtrationsdruck sowie durch eine schlechte glykämische Kontrolle vorangetrieben, sondern auch durch Entzündungsprozesse und eine fortschreitende Fibrose in den Nieren. ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker, Thiazid-artige Diuretika sowie Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ sind hämodynamisch wirksam; bei GLP-1-Rezeptoragonisten, Metformin und sonstigen Antidiabetika stehen metabolische Effekte im Vordergrund. SGLT-2-Antagonisten sind sowohl hämodynamisch als auch metabolisch wirksam [17–26].

Abbildung 3

Zusammenfassende Darstellung der aktuellen Therapieoptionen zur Behandlung der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes

Abkürzungen

- CKD = chronische Nierenerkrankung
- T-2-D = Typ-2-Diabetes
- BD = Blutdruck
- ACE = Angiotensin-Conversions-Enzym
- ARBs = Angiotensin-Rezeptorblocker
- GLP-1-RAs = Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonisten
- SGLT-2-Inhibitoren = Sodium-Glucose-transporter-2-Inhibitoren
- Ca²⁺ = Calciumionen



STELLENWERT DER INTENSIVIERTEN GLUCOSEKONTROLLE

Die günstige Wirkung einer intensivierten Glucosekontrolle auf die Albuminurie von Patienten mit Typ-2-Diabetes ist in den letzten drei Jahrzehnten in zahlreichen großen Studien dokumentiert worden. In diesen Untersuchungen konnte aber nicht gezeigt werden, dass eine möglichst gute Blutzuckereinstellung relevante Effekte auf harte Nierenendpunkte, wie die Reduktion der Verdopplung des Serumkreatinins sowie die Reduktion des akuten Nierenversagens oder der Dialysepflicht, hat. Dennoch ist eine langfristig gute Einstellung des Blutzuckers ohne Hypoglykämierisiko mit einem HbA1c-Zielkorridor zwischen 6,5 und 8,5 % bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes eine wichtige Grundlage zur Reduktion des kardio-renal Risikos [27].

STELLENWERT DER RAS-BLOCKADE

In klinischen Studien zur Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern konnte die Progression der chronischen Nierenerkrankung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes reduziert werden. Mit Ramipril wurde dieser Effekt in der REIN-Studie (REIN: „Ramipril Efficacy in Nephropathy“) 1997 auch bei Patienten mit einer Nephropathie ohne Diabetes dokumentiert. In dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass der ACE-Hemmer die Entwicklung der Nephropathie unabhängig von der Blutdrucksenkung aufhalten kann [28]. Den Studien mit einer RAS-Blockade ist gemeinsam, dass der Nachweis der Nephroprotektion im Wesentlichen auf einer Senkung der Albuminurie basiert. Auch hier wurden keine harten Nierenendpunkte als primäre Zielkriterien definiert, die heute üblich sind [29, 30, 31]. Studien mit einer Kombination aus ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker zur Nephroprotektion verliefen negativ [32, 33].

STELLENWERT DER GLP-1-REZEPTORAGONISTEN UND SGLT-2-INHIBITOREN

Mit der Einführung der GLP-1-Rezeptoragonisten in die Therapie des Diabetes konnten in großen Studien für die meisten Vertreter dieser sogenannten Inkretine nicht nur günstige kardioprotektive Effekte und für Liraglutid die Senkung der Gesamtmortalität, sondern auch eine signifikante Reduktion der Albuminurie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes dokumentiert werden [34, 35].

Die Veröffentlichung der Ergebnisse der EMPA-REG-OUTCOME-Studie markiert einen Durchbruch in der Therapie des Diabetes mellitus. Mit dem SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin konnte erstmals gezeigt werden, dass ein antidiabetischer Wirkstoff die Mortalität von Patienten mit Typ-2-Diabetes reduziert, die Albuminausscheidung verringert und zugleich auch harte renale Endpunkte, wie eine Verdopplung des Serumkreatininspiegels bei einer eGFR ≤ 45 ml/min/1,73m², die Initiierung einer Nierenersatztherapie oder den Tod infolge einer Nierenerkrankung, signifikant günstig beeinflusst. Inzwischen liegen auch für die anderen SGLT-2-Inhibitoren entsprechend relevante Daten zur Nephroprotektion vor, sodass diese Substanzgruppe definitiv eine valide Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und CKD ist und Eingang in alle Leitlinien gefunden hat [36–40].

Abbildung 4

FIDELITY-Analyse zum Einfluss von Finerenon zusätzlich zur optimierten RAS-Inhibition auf das Risiko für den kombinierten CV-Endpunkt (Zeit bis zum CV-Tod, zum nicht tödlichen MI, zum nicht tödlichem Schlaganfall oder zur HHF). 14 % Risikoreduktion für CV-Morbidität und -Mortalität durch Finerenon im Vergleich zu Placebo (HR: 0,86; 95%-KI: 0,78–0,95; p = 0.0018) (modifiziert nach [41])

*Kumulative Inzidenz, berechnet mit dem Aalen-Johansen-Schätzer unter Verwendung von Todesfällen aus anderen Ursachen als konkurrierendes Risiko

#Anzahl Patienten mit einem Ereignis innerhalb der medianen Nachbeobachtungsdauer von 3,0 Jahren

*„at-risk“-Patienten wurden zu Beginn des Zeitpunktes berechnet

Abkürzungen

HR = Hazard Ratio

KI = Konfidenzintervall

NNT = number needed to treat

RAS = Renin-Angiotensin-System

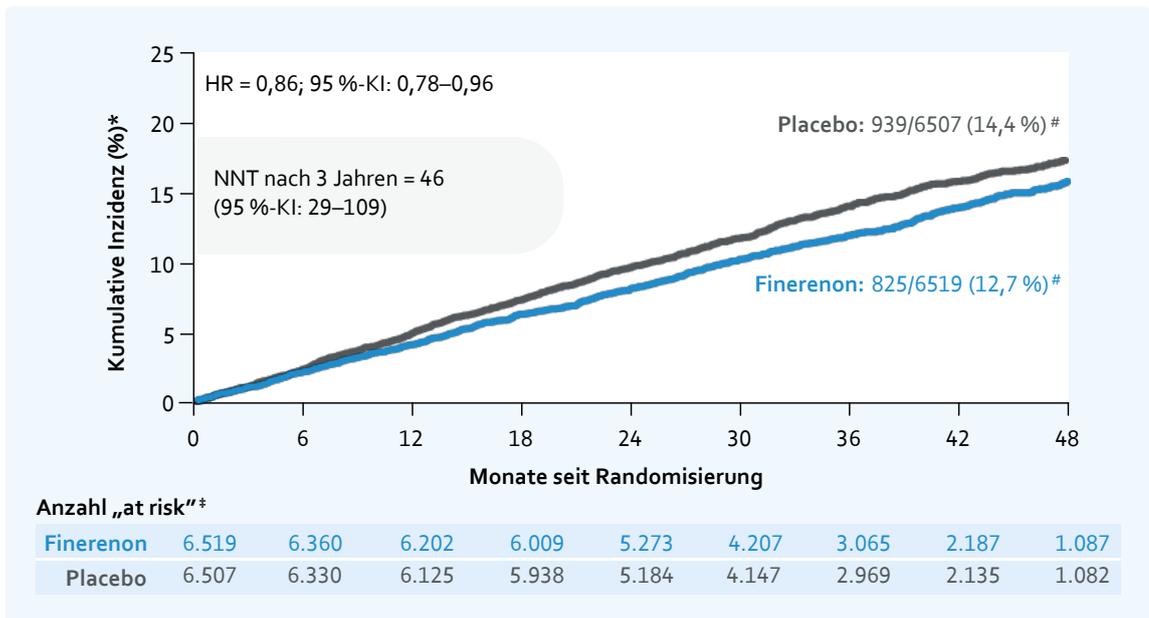
MI = Myokardinfarkt

HHF = Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

CV = kardiovaskulär

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

rate



FINERENON – EIN NICHT STEROIDALER MINERALOKORTIKOID-REZEPTOR-ANTAGONIST

Mit dem nicht steroidal Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten Finerenon steht eine Substanz zur Verfügung, die keine antidiabetische Wirkung hat, aber bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und CKD sowohl einen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt als auch einen kombinierten renalen Endpunkt reduzieren konnte. Der Nachweis der Risikoreduktion wurde mit der FIDELITY-Analyse aus den beiden randomisierten klinischen Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD mit einer Gesamtzahl von 13.026 Patienten erbracht, in denen Finerenon in Dosierungen von 10 oder 20 mg im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu einer optimierten RAS-Blockade mit maximal tolerierten Dosierungen verabreicht wurde. 72,2 % der Patienten waren zu Beginn der Studie mit einem Statin behandelt. Der Serumkaliumspiegel musste vor Beginn der Therapie mit Finerenon $\leq 4,8$ mmol/l betragen. Die Verabreichung der Prüfsubstanz wurde gestoppt, wenn der Kaliumspiegel $>5,5$ mmol/l lag, und wieder fortgesetzt, sobald die Kaliumkonzentration wieder auf $\leq 5,0$ mmol/l abgefallen war. Das mediane Follow-up betrug drei Jahre. Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt setzte sich zusammen aus der Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, dem nicht tödlichem Myokardinfarkt, dem nicht tödlichem Schlaganfall oder der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung. Finerenon reduzierte das Risiko für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Placebo um 14 % (HR: 0.86; 95%-KI: 0.78–0.95; $p = 0.0018$) (● **Abb. 4**). Der kombinierte renale Endpunkt setzte sich zusammen aus der Zeit bis zum Nierenversagen, bis zur anhaltenden Abnahme der eGFR um ≥ 57 % – das entspricht etwa der Verdopplung des Serumkreatinins – gegenüber Baseline oder bis zum renal bedingten Tod. Finerenon reduzierte das Risiko für die Progression der Niereninsuffizienz im Vergleich zu Placebo um 23 % (HR: 0.77; 95%-KI: 0.67–0.88; $p = 0.0002$) (● **Abb. 5**). Ein Therapieabbruch aufgrund einer Hyperkaliämie war nur bei insgesamt 148 Patienten notwendig [41] (● **Tab. 1**). Mit einer On-treatment-Analyse konnte zusätzlich der Beleg dafür erbracht werden, dass mit Finerenon auch eine Reduktion der Gesamtmortalität erreicht werden kann [41, 42].

Abbildung 5

FIDELITY-Analyse zum Einfluss von Finerenon zusätzlich zur optimierten RAS-Inhibition auf das Risiko für den kombinierten renalen Endpunkt (Zeit bis zum Nierenversagen, § anhaltender Abnahme der eGFR um ≥ 57 % gegenüber Baseline oder renal bedingtem Tod). 23 % Risiko-reduktion für die Progression der chronischen Niereninsuffizienz durch Finerenon im Vergleich zu Placebo (HR: 0.77; 95%-KI: 0.67–0.88; $p = 0.0002$) (modifiziert nach [41])

*Kumulative Inzidenz, berechnet mit dem Aalen-Johansen-Schätzer unter Verwendung von Todesfällen aus anderen Ursachen als konkurrierendes Risiko

#Anzahl Patienten mit einem Ereignis innerhalb der medianen Nachbeobachtungsdauer von 3,0 Jahren

*„at-risk“-Patienten wurden zu Beginn des Zeitpunktes berechnet

§ ESKD oder eine eGFR < 15 ml/min/1,73m²

Abkürzungen

HR = Hazard Ratio

KI = Konfidenzintervall

NNT = number needed to treat

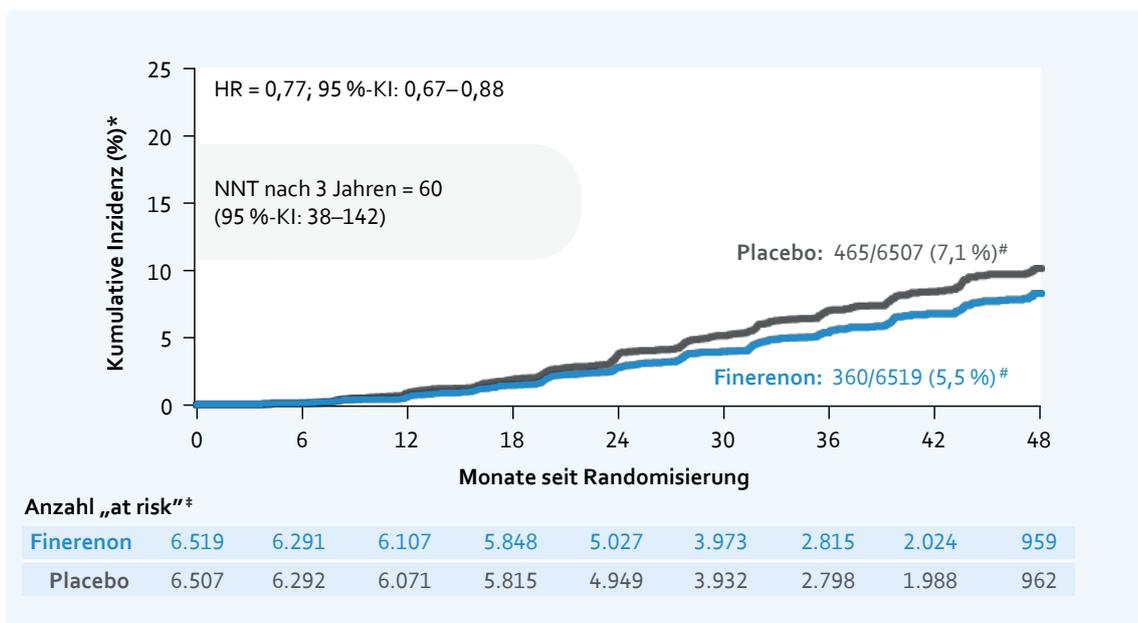
RAS = Renin-Angiotensin-System

HHF = Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

CV = kardiovaskulär

ESKD = terminale Niereninsuffizienz

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate



Endpunkt	Finerenon (n = 6519)		Placebo (n = 6507)		HR (95 %-KI)	p-Wert
	n (%)	Ereignisse pro 100 PJ	n (%)	Ereignisse pro 100 PJ		
Intention-to-treat (Primär-)Analyse						
Gesamtmortalität	552 (8,5)	2,76	614 (9,4)	3,10		0,051
CV-Mortalität	322 (4,9)	1,61	364 (5,6)	1,84		0,092
On-treatment-Analyse*						
Gesamtmortalität	280 (4,3)	1,62	344 (5,3)	1,98		0,014
CV-Mortalität	189 (2,9)	1,09	233 (3,6)	1,34		0,040

Tabelle 1

FIDELITY-Analyse: Einfluss von Finerenon im Vergleich zu Placebo auf Gesamtmortalität und CV-Mortalität als Ergebnis der On-treatment-Analyse* (modifiziert nach [41, 42])

*Der Zeitrahmen der Primäranalyse war auf 30 Tage nach der letzten Einnahme des Prüfpräparates beschränkt.

Abkürzungen
 CV = kardiovaskulär
 PJ = Patientenjahre
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall

EINFLUSS VON SGLT-2-INHIBITOREN AUF WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT VON FINERENON

Da SGLT-2-Inhibitoren mittlerweile sehr häufig bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes eingesetzt werden, war die Fragestellung von großem Interesse, welchen Einfluss die zusätzliche Gabe eines SGLT-2-Inhibitors auf die Wirksamkeit von Finerenon hat. Immerhin 6,7 % der Patienten in den Finerenon-Studien erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen SGLT-2-Inhibitor, und bei 8,5 % der Patienten wurde während der Studie die Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor initiiert (● Tab. 2). In einer Subgruppenanalyse wurde dokumentiert, dass die zusätzliche Gabe eines SGLT-2-Inhibitors weder die Wirkung von Finerenon auf den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt noch auf die durch Herzinsuffizienz bedingte Hospitalisierung beeinflusst. Das Risiko für die durch Herzinsuffizienz bedingte Hospitalisierung wurde durch die kombinierte Behandlung mit Finerenon und einem SGLT-2-Inhibitor sogar noch deutlicher reduziert, was für eine additive Wirkung bei diesem Parameter spricht. Eine weitere Subgruppenanalyse zum renalen Endpunkt zeigte, dass auch hier der SGLT-2-Inhibitor den protektiven Effekt von Finerenon nicht abschwächt. Insgesamt kann davon abgeleitet werden, dass Finerenon unabhängig von einer Hemmung des SGLT-2-Rezeptors wirksam ist und somit bei Patienten mit und ohne SGLT-2-Inhibitor eingesetzt werden kann [46] (● Tab. 3).

Die Analyse des Einflusses einer zusätzlichen SGLT-2-Inhibition auf die unerwünschten Wirkungen von Finerenon zeigte, dass die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund einer Hyperkaliämie bei der gleichzeitigen SGLT-2-Inhibition deutlich geringer war [41]. Zusammenfassend unterstützen die Daten eine kombinierte Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor und Finerenon, was derzeit mit der CONFIDENCE-Studie mit einem relativ kurzen Behandlungszeitraum von sechs Monaten klinisch geprüft wird. In dieser dreiarmligen Studie wird der Einfluss von Finerenon im Vergleich zu Empagliflozin und zu einer Kombination aus beiden Substanzen auf die Reduktion der Albuminurie untersucht [43].

Endpunkt	Finerenon n/N (%)	Placebo n/N (%)	HR (95 %-KI)	Bereinigtes HR (95 %-KI)*	p-Wert für Interaktion
Kombinierter CV-Endpunkt#					
Kein SGLT-2i	786/6081 (12,9)	887/6068 (14,6)		0,87 (0,79–0,96)	0,46
SGLT-2i	39/438 (8,9)	52/439 (11,8)		0,67 (0,42–1,07)	
HHF					
Kein SGLT-2i	246/6081 (4,0)	303/6068 (5,0)		0,80 (0,68–0,95)	0,16
SGLT-2i	10/438 (2,3)	22/439 (5,0)		0,44 (0,19–0,99)	

LEITLINIENEMPFEHLUNGEN MIT GANZHEITLICHEM ANSATZ ZUR OUTCOME-VERBESSERUNG

Die bislang vorliegende Evidenz zur Reduktion des kardioresnenalen Risikos von Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde bereits bei den aktuellen Therapieleitlinien der KDIGO und der ADA berücksichtigt. Die Nationale Versorgungsleitlinie zum Typ-2-Diabetes und die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) werden derzeit überarbeitet. Der KDIGO/ADA-Leitlinienkonsensus empfiehlt eine holistische risikobasierte Behandlung der Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung. Alle Patienten mit einer Albuminurie und – unabhängig davon – alle Patienten mit einer eGFR <60 ml/min/1,73m² sollen behandelt werden [44]. Zur Verbesserung des Outcomes verfolgen KDIGO und ADA einen ganzheitlichen multimodalen Ansatz. Er beginnt mit Lebensstilmodifikationen im Anschluss an eine Diabetes- und Ernährungsschulung mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion bei Übergewicht, einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und einer Nikotinkarenz. In der ersten Therapielinie werden SGLT-2-Inhibitoren und Metformin empfohlen. Ein SGLT-2-Inhibitor mit belegtem renalen und kardiovaskulären Nutzen soll ab einer eGFR ≥20 ml/min/1,73m² eingesetzt werden. Sobald die Behandlung initiiert wurde, kann der SGLT-2-Inhibitor auch bei niedrigeren eGFR-Werten fortgesetzt werden. Der Zielkorridor für den HbA1c-Wert liegt zwischen 6,5 und 8,5 %. Wenn mit SGLT-2-Inhibition und Metformin die Blutzuckersenkung noch nicht ausreicht, sollen vorzugsweise zusätzlich GLP-1-Rezeptoragonisten eingesetzt werden (● **Abb. 6**). Bei den nicht antidiabetisch wirksamen Substanzen in der Erstlinie bei Hypertonie und Albuminurie ist eine RAS-Blockade bis zur maximal verträglichen Dosierung angezeigt. Der Zielblutdruck sollte systolisch <130 mmHg und diastolisch etwa 80 mmHg betragen. Wenn bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und einer eGFR ≥25 ml/min/1,73m² unter optimaler RAS-Blockade und bei normalem Serumkaliumspiegel immer noch eine Albuminurie von ≥30 mg/g vorliegt, soll ein nicht steroidaler Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist hinzugefügt werden, wobei Finerenon bislang die einzige zugelassene Option darstellt. Als Zielwert für das LDL-Cholesterin soll eine Serumkonzentration von mindestens <70 mg/dl erreicht werden, bei kardiovaskulären Risikopatienten <55 mg/dl [45, 47, 15, 48, 49, 44, 50].

Tabelle 2

FIDELITY-Analyse: Einfluss eines SGLT-2-Inhibitors bei Baseline auf die kardiovaskulären Endpunkte unter einer Behandlung mit Finerenon im Vergleich zu Placebo (modifiziert nach [46])

*Bereinigte HR für HbA1c, SBD, UACR bei Baseline (log-transformiert), eGFR bei Baseline

#Kombination aus Zeit bis zum CV-Tod, zum nicht tödlichen MI, zum nicht tödlichen Schlaganfall oder zur HHF

Abkürzungen

HR = Hazard Ratio

KI = Konfidenzintervall

MI = Myokardinfarkt

HHF = Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin

CV = kardiovaskulär

SBD = systolischer Blutdruck

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

UACR = Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient

SGLT-2i = Natrium-Glucosetransporter-2-Inhibitoren

Behandlungsbedingt UE, n (%)	Kein SGLT-2i		SGLT-2i	
	Finerenon (n = 6072)	Placebo (n = 6050)	Finerenon (n = 6072)	Placebo (n = 6050)
Alle UE	5204 (85,7)	5223 (86,3)	398 (90,9)	384 (87,5)
Zum Abbruch der Studienbehandlung führend	396 (6,5)	328 (5,4)	18 (4,1)	23 (5,2)
Alle SUE	1914 (31,5)	2045 (33,8)	146 (33,3)	141 (32,1)
Zum Abbruch der Studienbehandlung führend	138 (2,3)	146 (2,4)	7 (1,6)	8 (1,8)
UE mit tödlichem Ausgang	108 (1,8)	142 (2,3)	2 (0,5)	9 (2,1)
Hyperkaliämie, n (%)				
Alle UE	867 (14,3)	436 (7,2)	45 (10,3)	12 (2,7)
Zum Abbruch der Studienbehandlung führend	105 (1,7)	35 (0,6)	5 (1,1)	3 (0,7)

Tabelle 3

FIDELITY-Analyse: Einfluss eines SGLT-2-Inhibitors bei Baseline auf die kardiovaskulären Endpunkte unter einer Behandlung mit Finerenon im Vergleich zu Placebo (modifiziert nach [41])

Abkürzungen

UE = unerwünschtes Ereignis

SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

SGLT-2i = Natrium-Glucosetransporter-2-Inhibitoren

MANAGEMENT VON CHRONISCH NIERENKRANKEN PATIENTEN MIT TYP-2-DIABETES IN DER PRAXIS

SGLT-2-Inhibitoren sind in der täglichen Praxis zur Behandlung von Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mittlerweile recht etabliert. Das gilt nicht für Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten. Eine Behandlung mit Substanzen wie Spironolacton wird oft wegen einer von den männlichen Patienten optisch als sehr unangenehm empfundenen Gynäkomastie oder einer Hyperkaliämie abgesetzt. Eine Gynäkomastie ist unter einer Behandlung mit dem nicht steroidal Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten Finerenon selten und trat in den Studien nicht häufiger auf als in der Placebogruppe. Das Monitoring der Serumkaliumwerte ist in der Hausarztpraxis oft eine Herausforderung. Die zuverlässige Bestimmung gelingt oft nicht, weil die Blutproben nach der Entnahme bis zur Analyse im Labor oft zu lange unterwegs sind und dann falsch hohe Kaliumwerte übermittelt werden. Somit ist es ein Vorteil, wenn für Finerenon im Vergleich zu Placebo ein mittlerer Anstieg des Serumkaliums um nur 0,2 mmol/l dokumentiert wurde und – obwohl die Hyperkaliämie häufiger auftrat – sie durch eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Finerenon gut beherrschbar war [51]. Hinweise auf eine deutlich geringere Rate an Hyperkaliämien unter einer Behandlung mit Finerenon bei gleichzeitiger Gabe von SGLT-2-Antagonisten erleichtern die Anwendung in der Hausarztpraxis ebenfalls [52]. Auch bei einer parallelen Anwendung von Finerenon und GLP-1-Rezeptorantagonisten wurde keine Beeinflussung des kardioarenalen Nutzens oder des Sicherheitsprofils von Finerenon dokumentiert. Wenn zu Studienbeginn bereits ein GLP-1-Rezeptorantagonist eingesetzt wurde, wurde unter Finerenon im Vergleich zu Placebo eine stärkere Senkung der UACR beobachtet [52].

Abbildung 6

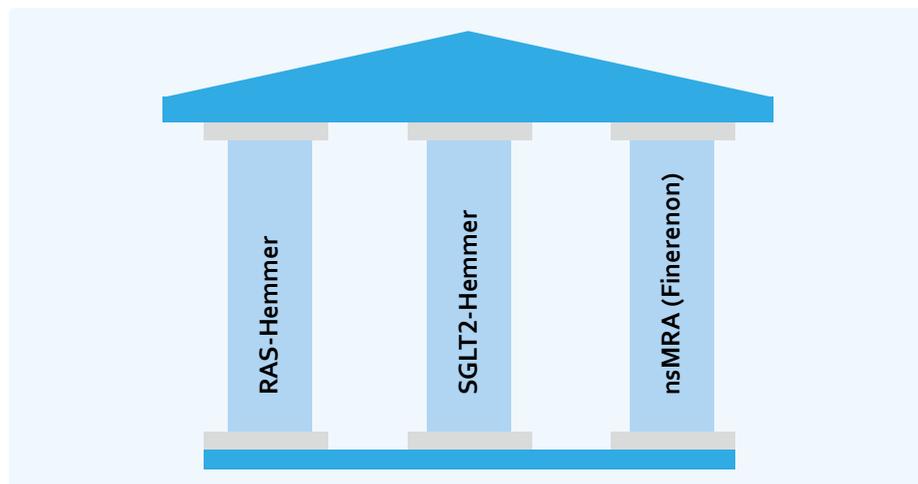
Multifaktorieller medikamentöser Ansatz zur Reduktion des kardioarenalen Risikos bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes (modifiziert nach [50])

Abkürzungen

RAS = Renin-Angiotensin-System

SGLT-2 = Natrium-Glucosetransporter 2

nsMRA = nicht steroidal Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist



DOSIERUNG VON FINERENON

Wenn Finerenon bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und einer chronischen Niereninsuffizienz eingesetzt werden soll, sind die Serumkaliumkonzentration und der eGFR-Wert notwendig. Bei einer Kaliumkonzentration von $\leq 4,8$ mmol/l ist ein Therapiebeginn möglich, bei Konzentrationen zwischen 4,8 und 5,0 mmol/l kann der Beginn der Finerenon-Behandlung unter zusätzlicher Überwachung des Serumkaliums während der ersten vier Wochen auf Basis der Patientencharakteristika und des Serumkaliumspiegels erwogen werden, bei einem Serumkaliumspiegel > 5 mmol/l wird der Einsatz von Finerenon nicht empfohlen. Die initiale Dosierung von Finerenon richtet sich nach der eGFR. Bei einem Wert < 25 ml/min/1,73m² wird Finerenon nicht empfohlen, bei Werten ab 25 bis < 60 ml/min/1,73m² beträgt die Anfangsdosis 10 mg einmal täglich, ab einer eGFR von 60 ml/min/1,73m² kann Finerenon in der empfohlenen Ziel- und Höchstdosis von 20 mg einmal täglich verabreicht werden. Vier Wochen nach dem Behandlungsbeginn mit Finerenon, nach einer Wiederaufnahme der Behandlung oder einer Dosiserhöhung ist eine erneute Messung des Serumkaliums und der eGFR notwendig. Liegt das Serumkalium $\leq 4,8$ mmol/l, kann eine Anfangsdosis von 10 auf 20 mg Finerenon erhöht und die Anfangsdosis von 20 mg beibehalten werden. Ist die eGFR gegenüber der vorherigen Messung um > 30 % gesunken, sollte die Dosis von 10 mg beibehalten werden. Bei einem Serumkalium zwischen 4,8 und 5,5 mmol/l sollte die gewählte Anfangsdosis beibehalten und bei Serumkaliumkonzentrationen $> 5,5$ mmol/l die Finerenon-Therapie pausiert und eine Wiederaufnahme mit einer Dosierung von 10 mg einmal täglich erwogen werden, wenn das Serumkalium auf Werte $\leq 5,0$ mmol/l gesunken ist. Nach der Dosisüberprüfung vier Wochen nach Therapiebeginn muss das Serumkalium periodisch und nach Bedarf auf Basis der Patientencharakteristika und des Serumkaliumspiegels kontrolliert werden [53].

PATIENTENFALL

Im August 2022 stellte sich Karin, Alter 52 Jahre, leitende Angestellte bei der Rentenversicherung, nach dem Umzug in eine neue Wohngegend erstmals in der hausärztlichen Praxis vor. Die übergewichtige Patientin mit einem BMI von 39,4 (Größe 165 cm, Gewicht 99 kg) hatte keine Beschwerden, fühlte sich fit und wünschte eine Neuverschreibung ihrer Medikamente. Der Blutdruck lag bei 135/80 mmHg. Die Medikation bestand aus Metformin 1000 mg 2 x 1, Ramipril 5 mg/Amlodipin 5 mg 1 x 1 und Rosuvastatin 5 mg 1 x 1. Das aktuelle Labor zeigte ein erhöhtes LDL-C von 3,56 mmol/l (137 mg/dl). Die Blutzuckereinstellung war mit einem HbA1c von 6,8 % sehr gut im Zielbereich, und die geschätzte GFR lag bei 56,3 ml/min/1,73m². Die Albuminausscheidung war mit einer UACR von 200 mg/g deutlich erhöht. Die Therapie wurde um den SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin 10 mg 1 x 1 ergänzt, Rosuvastatin wurde auf 10 mg 1 x 1 erhöht. Die Patientin wurde dann zur Konsultation an einen Nephrologen überwiesen, um die Niereninsuffizienz differenzialdiagnostisch abzuklären. Die Untersuchung bestätigte die Verdachtsdiagnose einer klassischen diabetischen Nephropathie. Bei der erneuten Vorstellung in der Hausarztpraxis im Oktober 2022 hatte die Patientin Dapagliflozin wegen rezidivierender Vaginalmykosen abgesetzt. Daraufhin wurde nach einer Beratung zur Intimhygiene mit Empagliflozin ein anderer SGLT-2-Inhibitor verordnet. Die Kontrolle der Laborwerte ergab ein reduziertes LDL-C von 3,56 mmol/l (73 mg/dl), eine unveränderte eGFR von 54,3 ml/min/1,73m², eine erhöhte UACR von 230 mg/g und ein Serumkalium von 3,8 mmol/l. Im Dezember 2022 hatte die Patientin auch das Empagliflozin wegen Vaginalmykosen abgesetzt. Es erfolgte eine Umstellung auf Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich und eine Neueinstellung auf Finerenon



10 mg 1 x 1. Die Kontrolle des Serumkaliums im Januar 2023 ergab einen Wert von 4,0 mmol/l, sodass die Finerenon-Dosis auf 20 mg 1 x 1 erhöht werden konnte. Im März 2023 lag der Kaliumwert bei 3,8 mmol/l, das HbA1c bei 6,3 % und die UACR war bei stabiler eGFR auf 80 mg/g reduziert.

DISKUSSION

Im Hinblick auf die Entwicklung der Serumkaliumkonzentration ist auch eine Ernährungsberatung sinnvoll, um zum Beispiel den übermäßigen Genuss von kaliumreichen Nahrungsmitteln, wie Bananen, Aprikosen oder auch Grünkohl, zu vermeiden.

FAZIT

- Typ-2-Diabetes und die begleitend auftretende chronische Niereninsuffizienz stellen weltweit eine hohe Krankheitslast dar.
- Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung und einem Typ-2-Diabetes haben ein hohes Risiko für die Progression der Niereninsuffizienz und für kardiovaskuläre Ereignisse und daher eine verkürzte Lebenserwartung.
- Die Albuminurie ist ein Prädiktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität. Zur Beurteilung des Risikos ist aber eine parallele Bestimmung der eGFR und der UACR notwendig.
- Frühzeitige Diagnosestellung, therapeutische Intervention und regelmäßiges Screening sind bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Typ-2-Diabetes notwendig, um die Progression der Erkrankung aufzuhalten.
- Für eine intensivierete Blutzuckereinstellung, für RAS-Inhibition und für GLP-1-Rezeptorantagonisten wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Niereninsuffizienz eine Senkung der Albuminurie dokumentiert.
- Für SGLT-2-Inhibitoren und den nicht steroidal Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten Finerenon wurde eine Reduktion des kardiovaskulären und renalen Risikos mit harten Endpunkten dokumentiert. Die vorliegende Evidenz wurde bereits in die aktuellen Therapieleitlinien der KDIGO und der ADA übernommen.
- Für die Einstellung auf Finerenon und das Monitoring im Abstand von vier Wochen ist die Bestimmung der Serumkaliumkonzentration und der eGFR notwendig. Einzelheiten sind in der Fachinformation festgelegt.

LITERATUR

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10. Ausgabe. Brüssel, Belgien; 2021
2. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2023. Verfügbar unter: ddg.info/politik/veroeffentlichungen/gesundheitsbericht (abgerufen am 06.07.2023)
3. Doshi SM et al. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephro* 2017;12:1366–1373
4. Infas Institut für angewandte Sozialwissenschaft GmbH und Medical Netcare GmbH (MNC) (Hrsg.). Bericht der strukturierten Behandlungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen – Indikation Diabetes mellitus Typ 2, Berichtszeitraum 01.01.2003 bis 31.12.2019
5. Afkarian M et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(2):302–308
6. Wen CP et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. *Kidney Int* 2017;92(2):388–396
7. Matsushita K et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(7):514–525
8. Fox CS et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380(9854):1662–1673
9. Levin A. et al. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013(Suppl);3(1):1–150
10. Levey AS et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80(1):17-28
11. Levey AS et al. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA* 2015;313(8):837–846
12. National Kidney Foundation, KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49 (2 Suppl 2):S12–S154
13. S3-Leitlinie Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes. Version 3.0 vom 15.05.2023, AWMF-Reg.-Nr.: nvl/001
14. Schleicher E et al. Praxisempfehlungen der DDG, aktualisierte Version 2021. *Diabetologie* 2021;16(Suppl 2):S110–S118
15. American Diabetes Association. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1):S175–S184
16. Vassalotti JA et al. Practical Approach to Detection and management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Physician. *Am J Med* 2016;129(2):153–162.e7
17. Alicic RZ et al. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(12):2032–2045
18. Mora-Fernández C et al. Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics. *J Physiol* 2014;592(18):3997-4012
19. Bauersachs J et al. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal disease. *Hypertension* 2015;65(2):257–263
20. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl_1):S135–S151
21. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl_1):S111–S134
22. Kidokoro K et al. Evaluation of Glomerular Hemodynamic Function by Empagliflozin in Diabetic Mice Using In Vivo Imaging. *Circulation* 2019;140(4):303–315
23. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(15):1845–1855
24. Heerspink HJL et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Implications. *Circulation* 2016;134(10):752–772

25. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(4):422–434
26. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl_1):S98–S110
27. Coca SG et al. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012;172(10):761–769
28. Ruggentini P et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359–346
29. Lewis EJ et al. for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860
30. Brenner BM et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869
31. Haller H et al. Olmesartan fort he delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907–917
32. Yusuf S et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl. J Med* 2008;358:1547–1559
33. Fried LF et al. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–1903
34. Marso SP et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med* 2016;376:311–322
35. Giugliano D et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20(1):189
36. Wanner C et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;374:323–334
37. Neal B et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657
38. Wiviott SD et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357
39. Canon CP et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425–1435
40. Cosentino F et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation* 2020;142(23):2205–2215
41. Agarwal R et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43(6):474–484
42. Filippatos G et al. Finerenone and effects on mortality in chronic kidney disease and type 2 diabetes: a FIDELITY analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacol* 2023;9(2):183–191
43. Green JB et al. Design of the COmbinatioN effect of FInerenone anD EmpaglifloziN in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UCAR Endpoint study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant* 2023;38(4):894–903
44. de Boer IH. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022;45(12):3075–3090
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022;102(5):S1–S128
46. Rossing P et al. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: the FIDELITY Analysis. *Diabetes Care* 2022;45(12):2991–2998
47. Davies MJ et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022;45(11):2753–2786
48. Parhofer KG et al. Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2021;16(Suppl_02):S312–S318
49. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020;98(4S):S1–S115

50. Blazek O, Bakris GL. The evolution of “pillars of therapy” to reduce heart failure risk and slow diabetic kidney disease progression. AHJO Plus: Cardiology Research and Practice 2022;19:100187
51. Bakris GL et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020;383:2219–2229
52. Rossing P et al. Finerenone in Patients with CKD and Type 2 Diabetes by SGLT-2i Treatment: The FIDELITY Analysis. ASN 2021; Abstract SA-OR22
53. Fachinformation KERENDIA® (Finerenon). Stand Februar 2022

Referenten

Univ.-Prof. Dr. med. Rafael Kramann
Institut für Experimentelle Innere Medizin und Systembiologie
Uniklinik RWTH Aachen AöR
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Prof. Dr. med. Monika Kellerer
Ärztliche Direktorin
Zentrum für Innere Medizin 1
Marienhospital Stuttgart
Böheimstrasse 37
70199 Stuttgart

Dr. Petra Sandow
Fachärztin für Allgemeinmedizin
Reichsstraße 81
14052 Berlin

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



NOTIZEN

NOTIZEN

CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Ab welcher UACR liegt eine Albuminurie vor?

- ≥ 5 mg/g
- ≥ 10 mg/g
- ≥ 20 mg/g
- ≥ 30 mg/g
- ≥ 300 mg/g

? Welche Aussage zu den Parametern zur Einstufung des kardiovaskulären Risikos von Patienten mit einem Typ-2-Diabetes ist falsch?

- Die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate kann unabhängig von der Entwicklung einer Albuminurie verlaufen.
- Für die genauere Prognose des kardiovaskulären Risikos sind die Bestimmung von eGFR und UACR notwendig.
- Bei einer stark erhöhten UACR ist das kardiovaskuläre Risiko erhöht, auch wenn die eGFR noch normal ist.
- Solange die eGFR noch normal ist, kann das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht sein.
- Die UACR ist ein besserer Parameter für die Albuminausscheidung, weil sie Verdünnungseffekte berücksichtigt.

? Abhängig von der Einstufung des kardiovaskulären Risikos muss die jährliche Screeningfrequenz von Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Niereninsuffizienz angepasst werden. Die maximale Frequenz liegt bei?

- Eine Kontrolle/Jahr
- Zwei Kontrollen/Jahr
- Vier Kontrollen/Jahr
- Sechs Kontrollen/Jahr
- Zwölf Kontrollen/Jahr

? Welche Ursache für falsch hohe Albuminwerte im Urin ist richtig?

- Erhöhte Blutdruckwerte
- Körperliche Belastung oder sportliche Tätigkeit am Vortag
- Fieber
- Harnwegsinfekt
- Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Antidiabetika haben ein hohes Hypoglykämierisiko?

- DPP4-Hemmer
- Sulfonylharnstoffe
- GLP-1-Rezeptoragonisten
- SGLT-2-Inhibitoren
- Metformin

? Welche Maßnahme wird in den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und einer chronischen Niereninsuffizienz nicht empfohlen?

- Einstellung des Blutzuckers mit einem HbA1c-Zielkorridor zwischen 6,5 und 8,5 %.
- Blutdrucksenkung systolisch <130 mmHg und diastolisch auf 80 mmHg
- Einsatz von Antidiabetika mit hohem Hypoglykämierisiko
- Senkung des LDL-C auf <70 mg/dl, bei hohem CV-Risiko auf <55 mg/dl
- Gewichtsreduktion durch Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zu den Auswirkungen einer zusätzlichen SGLT-2-Inhibition auf die unerwünschten Ereignisse unter einer Behandlung mit Finerenon ist richtig?

- Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse ist bei einer gleichzeitigen Verabreichung signifikant erhöht.
- Bei gleichzeitiger SGLT-2-Inhibition wurden weniger Therapieabbrüche wegen einer Hyperkaliämie beobachtet.
- SGLT-2-Inhibitoren erhöhen die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen.
- SGLT-2-Inhibitoren erhöhen die Rate an durch Hyperkaliämie bedingten Therapieabbrüchen.
- SGLT-2-Inhibitoren sind bei einer Therapie mit Finerenon kontraindiziert.

? Welche Aussage zur RAS-Blockade zur Verbesserung der renalen Prognose ist falsch?

- Eine Verbesserung der Albuminurie konnte nur für eine Kombination von ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblockern nachgewiesen werden.
- Mit der REIN-Studie mit Ramipril konnte erstmals eine blutdruckunabhängige Senkung der Albuminausscheidung bei Nichtdiabetikern mit einer Nephropathie dokumentiert werden.
- Sowohl für die ACE-Hemmung als auch für die Blockade des Angiotensin-Rezeptors liegen positive Studienergebnisse zur Nephroprotektion bei Typ-2-Diabetes vor.
- Eine signifikante Senkung der Albuminausscheidung konnte für die Angiotensin-Rezeptorblocker Irbesartan, Losartan und Olmesartan nachgewiesen werden.
- Die Kombinationsbehandlung mit Losartan und Lisinopril erbrachte keinen Nachweis für die Verbesserung der renalen Prognose.

? Welche Aussage zur FIDELITY-Analyse zum Einfluss von Finerenon auf das kardiovaskuläre und renale Risiko von Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Niereninsuffizienz ist richtig?

- Als Zielkriterium für das kardiovaskuläre Risiko wurde ein kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt definiert.
- Der kombinierte renale Endpunkt bestand aus der Zeit bis zum Nierenversagen, der Zeit bis zur anhaltenden Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline oder der Zeit bis zum renal bedingten Tod.
- Das Risiko für die Progression der chronischen Niereninsuffizienz wurde durch Finerenon im Vergleich zu Placebo um 23 % gesenkt.
- In einer On-treatment-Analyse wurde für Finerenon der Nachweis zur Senkung der Gesamtmortalität erbracht.
- Alle Aussagen sind richtig.

? Wie hoch ist die Ziel- und Maximaldosis von Finerenon?

- 20 mg einmal täglich
- 20 mg zweimal täglich
- 10 mg einmal täglich
- 10 mg zweimal täglich
- Eine Maximaldosierung ist nicht festgelegt; es wird solange auftitriert, bis der maximale Effekt auf die UACR erreicht ist.