

Chronische Nierenerkrankung und kardiovaskuläre Komplikationen bei Diabetes

KDOQI Richtlinien für Patienten mit Diabetes mellitus – ein Update

Die National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI)TM erstellt seit 1997 evidenzbasierte klinische Leitlinien für alle Stadien der chronischen Nierenerkrankung (CKD) und die damit verbundenen Komplikationen. Die KDOQI Richtlinien haben seither in der ganzen Welt für die Verbesserung der Diagnose und der Behandlung von Nierenkrankheiten Anerkennung gefunden.

La National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF KDOQI)TM créé depuis 1997 des lignes directrices cliniques fondées sur des preuves pour tous les stades de la maladie rénale chronique (CKD) et les complications associées. Les lignes directrices KDOQI ont été retrouvées de reconnaissance à travers le monde pour améliorer le diagnostic et le traitement des maladies rénales.

Seit der letzten Ausgabe der KDOQI Richtlinie im Jahre 2007 erfolgte eine detaillierte Revision der folgenden Parameter (1)

- HbA1c-Zielwert
- Behandlung von LDL-Cholesterin auf tiefere Zielwerte
- Einsatz von ACE-Inhibitoren und ARBs bei Patienten mit Diabetes mit und ohne Mikroalbuminurie

Methodik

Das Update 2012 erfolgte anhand einer Medline-Suche aller randomisierten und kontrollierten Studien von Januar 2003 bis Oktober 2010, die sich mit Albuminurie sowie Behandlung von Blutzucker und Lipiden bei Patienten mit Diabetes mellitus befassten (1).

Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität. Sekundäre Endpunkte waren ESRD, kardiovaskulärer Tod, nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse, klinisch signifikante Retinopathie inkl.

Sehverlust, Amputationen und Hypoglykämie, welche die Unterstützung durch eine andere Person zur Folge hatten. Intermediäre Endpunkte waren Änderungen der Albuminurie-Werte und der GFR, Verdoppelung des Serumkreatinins und Progression zu chronischer Nierenkrankheit (CKD) Stadium 4 oder 5. (1). Die Beurteilung der Qualität der Evidenz und der Stärke der Empfehlung erfolgte gemäss Tabelle 1.

Die daraus folgenden KDOQI-Empfehlungen werden wie folgt klassifiziert:

- Niveau 1: Vorgehen wird empfohlen,
- Niveau 2: Vorgehen wird vorgeschlagen

Hyperglykämie-Management und generelle Diabetesbehandlung bei chronischer Niereninsuffizienz (CKD) – Fakten

- Erhöhtes Hypoglykämie-Risiko bei CKD (verminderte Clearance oraler Antidiabetika/Insulin, verminderte renale Glukoneogenese)
- Intensiv behandelte Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämie unter Sulfonylharnstoffen, Gliniden und Insulin. Viele Jahre intensiver Glucosekontrolle sind bis zu einer signifikanten Senkung der Inzidenz von Komplikationen notwendig
- Ältere Personen mit langdauerndem Typ 2-Diabetes und hoher Frequenz kardiovaskulärer Erkrankungen haben unter konventioneller Diabetestherapie im Vergleich zu intensiv behandelten weniger Hypoglykämien, aber identische Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse sowie gleiche Raten von Nierenfunktionsverlust oder Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens (ADVANCE, ACCORD, VADT) (1).



PD Dr. med. Bernhard Hess
Zürich

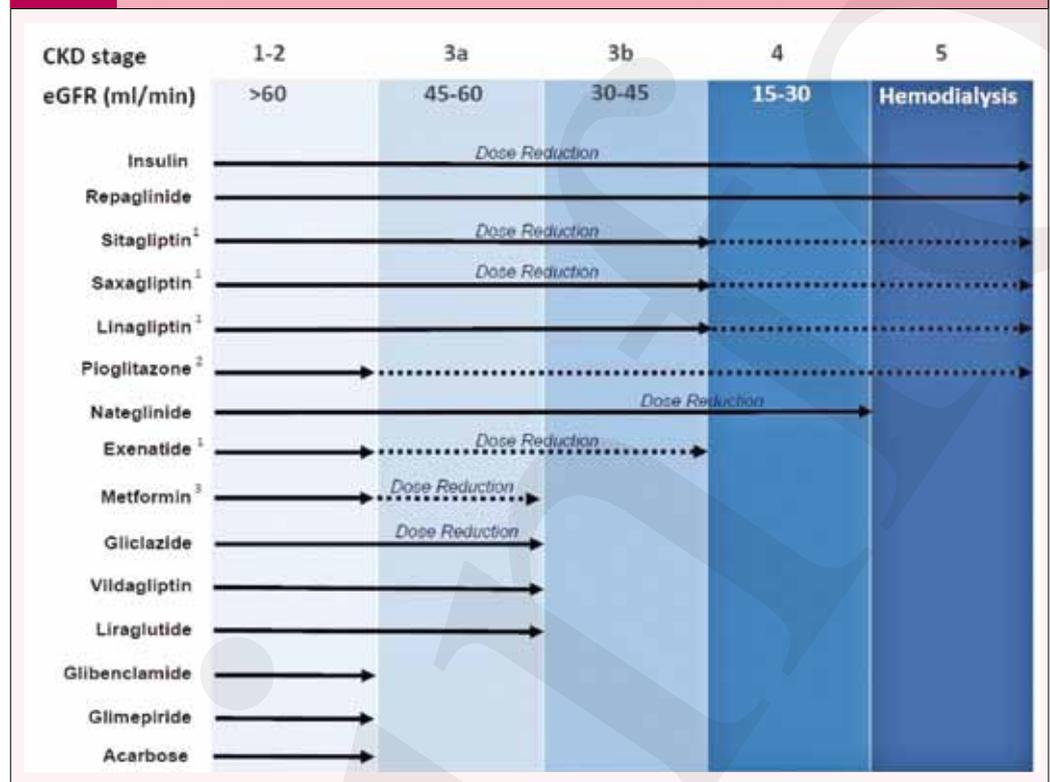


Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Diessenhofen

TAB. 1 Klassifikation der Qualität der Evidenz (1)

Grad	Evidenzqualität	Bedeutung
A	Hoch	Wir sind überzeugt, dass die wahre Wirkung nahe bei der Schätzung liegt
B	Moderat	Die wahre Wirkung liegt wahrscheinlich in der Nähe der Schätzung, aber es besteht die Möglichkeit, dass sie wesentlich anders ist
C	Niedrig	Die wahre Wirkung kann sich wesentlich von der geschätzten Wirkung unterscheiden
D	sehr niedrig	Die geschätzte Wirkung ist sehr unsicher und wird oft weit von der Wahrheit entfernt sein

ABB. 1 Anpassung der Antidiabetika bei Nierenkrankheiten – Empfehlungen Schweiz 2012 (2)



Empfehlungen betreffend HbA1c-Zielwert

- Die Senkung der HbA1c-Werte auf <7% wird bei Patienten mit Diabetes mellitus inklusive jenen mit fortgeschrittener CKD (Stadium 4–5), welche ein Risiko für Hypoglykämie haben, nicht empfohlen (Evidenz 1B).
- Der HbA1c-Zielwert von >7% ist auf Patienten mit Ko-Morbiditäten oder eingeschränkter Lebenserwartung und Risiko für Hypoglykämie auszuweiten (Evidenz 2C).

Unterschiede zwischen der Schweiz und den KDOQI

Empfehlungen 2012:

Sulfonylharnstoffe der zweiten Generation

- Glipizide keine Dosisanpassung
- Glimepiride Konservativer Beginn mit 1mg/Tag
- Glyburide Einsatz vermeiden (= Glibenclamid)
- Gliclazid keine Dosisanpassung: renal eliminierte Metaboliten sind nicht stoffwechselaktiv!

Metformin

- Gemäss FDA nicht verwenden, wenn SCr ≥ 133 µmol/l bei Männern und ≥ 124 µmol/l bei Frauen
- British National Formulary und Japanese Society of Nephrology empfehlen absetzen, wenn eGFR < 30ml/min/1.73m²

Management der Dyslipidämie – Fakten 1

- Dyslipidämie ist bei Personen mit Diabetes und CKD häufig
- Kardiovaskuläre Ereignisse sind eine häufige Ursache für Krankheit und Tod in dieser Population
- Die Senkung von LDL-Cholesterin mit Statin-basierten Therapien reduziert das Risiko schwerer atherosklerotischer Ereignisse, nicht aber Gesamt mortalität und CKD-Progression bei Patienten mit CKD, einschliesslich derjenigen mit Diabetes mellitus (SHARP, ALERT)

nisse, nicht aber Gesamt mortalität und CKD-Progression bei Patienten mit CKD, einschliesslich derjenigen mit Diabetes mellitus (SHARP, ALERT)

Empfehlung:

LDL-senkende Medikamente wie Statine oder die Kombination Statin/Ezetimibe sind einzusetzen, um das Risiko schwerer atherosklerotischer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus und CKD einschliesslich der Nierentransplantierten zu senken (Evidenz 1B).

Management der Dyslipidämie – Fakten 2

- LDL-Cholesterin-senkende Therapien bei Dialysepatienten ergeben keinen Nutzen (4D, AURORA, SHARP).
- Einige Daten zeigen gar eine mögliche Zunahme des Risikos für Schlaganfall.

Empfehlungen:

- Bei Patienten mit Diabetes unter Hämodialyse soll keine Statinbehandlung angefangen werden (Evidenz 1B)
- Es gibt nicht genügend Evidenz für einen Effekt anderer lipidsenkender Therapien bei Dialysepatienten
- Höhere Dosen von Lipidsenkern sind mit einer Zunahme des Risikos für Myopathien vergesellschaftet, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Management der Albuminurie bei normotensiven Patienten – Fakten

Normoalbuminurische, normotensive Diabetiker

- Es gibt starke Evidenz, dass die Anwendung von RAAS-Blockern die Entstehung der Mikroalbuminurie oder die Verlangsamung der mittels Biopsie nachgewiesenen diabetischen renalen Läsionen

nen bei normoalbuminurischen, normotensiven Patienten mit Typ 1-Diabetes nicht verhindert (3)

- Diesbezügliche Studien bei Typ 2-Diabetes sind seltener, zeigen aber auch keinen Nutzen.

Empfehlung:

- Der Einsatz von ACE-Inhibitoren oder ARB für die Primärprävention von diabetischer Nierenkrankheit wird bei normotensiven, normoalbuminurischen Patienten mit Diabetes mellitus nicht empfohlen (Evidenz 1A)

Mikroalbuminurische Diabetiker

- 40% der Typ1-Diabetiker regredieren spontan (Prädiktoren sind niedriger systolischer Blutdruck, HbA1c, Gesamtcholesterin, Triglyceride).
- 45% bleiben mikroalbuminurisch
- 15% progredieren zur Makroalbuminurie

Empfehlungen:

- normotensive Patienten mit Diabetes mellitus und Albuminurie $\geq 30\text{mg/g}$ Kreatinin ($\geq 3.3\text{ mg/mmol}$ Kreatinin) sowie Risiko für diabetische Nierenkrankheit oder deren Progression sollen mit einem ACE-Hemmer (oder einem ARB) behandelt werden (Evidenz 2C).
- Eine Makroalbuminurie ohne Retinopathie, speziell 10 und mehr Jahre nach Diabetesbeginn, erfordert Untersuchungen zum Abschluss einer nicht-diabetischen Nierenerkrankung.

Caveats

- Die Kombinationen von ACE-Hemmer und ARB, ACE-Hemmer und Renin-Hemmer oder ARB und Renin-Hemmer sind trotz zusätzlicher Reduktion der Albuminurie wegen deutlich erhöhtem Risiko von Nierenfunktionsverschlechterung und Hyperkaliaemie nicht zu empfehlen
- Der Einsatz von ACE-Hemmern und ARBs bei Frühschwangerschaft kann mit einem Schaden für den Fetus assoziiert sein (neonatales akutes Nierenversagen, Lungenintoxikation, Schädelhypoplasie, kongenitale Missbildungen des kardiovaskulären Systems, des ZNS und der Nieren), obschon neue Studien dieses Risiko nicht bestätigt haben. Das Problem wird von der FDA derzeit untersucht.
- Medikamentöse Therapien zur Senkung der Albuminurie sollten nicht wegen abnehmender GFR abgesetzt werden, aber es sollten immer GFR-Messungen gleichzeitig mit der Bestimmung der Albuminurie durchgeführt werden.

PD Dr. med. Bernhard Hess

Innere Medizin & Nephrologie/Hypertonie
Kliniken Im Park und Hirslanden
Bellariastrasse 38 (Praxis), 8038 Zürich
bernhard.hess@hirslanden.ch

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen, Diessenhofen

Literatur:

1. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis 2012; 60: 850-886
2. Zanchi A, Lehmann R, Philippe J. Antidiabetic drugs and kidney disease - recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. Swiss Med Wkly. 2012;142: w1362
3. Mauer M, Zinman B, Gardiner R et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2009; 361: 40-51

Take-Home Message

- ◆ Bei Diabetikern mit Ko-Morbiditäten inkl. fortgeschrittene Nieren-erkrankung (Stadium 4–5) oder eingeschränkte Lebenserwartung und Risiko für Hypoglykämie wird ein HbA1c-Wert $>7\%$ angestrebt
- ◆ Gliclacid erfordert bei Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung, weil die renal eliminierten Metaboliten nicht stoffwechselaktiv sind
- ◆ Metformin soll sistiert werden, wenn die eGFR $<30\text{ ml/min/1.73m}^2$ fällt
- ◆ LDL-Cholesterin-senkende Medikamente wie Statine oder die Kombination Statin/Ezetimibe senken das Risiko schwerer atherosklerotischer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus und CKD, einschliesslich der Nierentransplantierten
- ◆ LDL-Cholesterin-senkende Therapien bei Dialysepatienten ergeben keinen Nutzen
- ◆ Bei Haemodialysepatienten mit Diabetes mellitus soll keine Statin-behandlung angefangen werden
- ◆ Bei Niereninsuffizienz nimmt das Myopathierisiko v.a. unter höheren Dosen von Lipidsenkern deutlich zu
- ◆ ACE-Hemmer oder ARB werden für die Primärprävention einer diabetischen Nierenkrankheit bei normotensiven, normoalbuminurischen Diabetikern nicht empfohlen, da die Entstehung einer Mikroalbuminurie oder die Verlangsamung nachgewiesener diabetischer Nierenläsionen durch RAAS-Hemmer nicht verhindert wird
- ◆ Normotensive Diabetiker mit einer Albuminurie $\geq 30\text{ mg/g}$ Kreatinin ($\geq 3.3\text{ mg/mmol}$ Kreatinin) sowie Risiko für diabetische Nierenkrankheit oder deren Progression sollen mit einem RAAS-Blocker (bevorzugt ACE-Hemmer) behandelt werden
- ◆ Die Kombinationen ACE-Hemmer/ARB, ACE-Hemmer/Renin-Hemmer oder ARB/Renin-Hemmer sind wegen deutlich erhöhtem Risiko von Nierenfunktionsverschlechterung und Hyperkaliaemie nicht einzusetzen

Message à retenir

- ◆ Chez les patients diabétiques présentant des comorbidités comme les maladies du rein avancé (stades 4-5) ou espérance de vie limitée et risque d'hypoglycémie un taux d'HbA1c visant à $> 7\%$ est envisagé
- ◆ Gliclacid nécessite aucun ajustement de la dose dans l'insuffisance rénale parce que les métabolites éliminés par voie rénale ne sont pas métaboliquement active
- ◆ La metformine doit être suspendue lorsque la eGFR tombe à $<30\text{ml/min/1.73m}^2$
- ◆ Des médicaments qui baissent le LDL-cholestérol comme les statines ou les combinaisons statine / ézetimibe réduisent le risque d'événements athérosclérotiques graves chez les patients atteints de diabète sucré et de CKD, y compris les transplantés de reins
- ◆ Les thérapies abaissant le LDL-cholestérol n'ont pas de bénéfice chez les patients dialysés
- ◆ Chez les patients hémodialysés avec diabète sucré aucun traitement par statine doit être démarré
- ◆ Dans l'insuffisance rénale le risque de myopathie augmente, principalement à des doses plus élevées d'agents hypolipémiants
- ◆ Les inhibiteurs de l'ECA ou un ARB ne sont pas recommandés pour la prévention primaire de la maladie rénale diabétique dans les diabétiques normotendus, normoalbuminuriques car le développement de la micro-albuminurie ou le ralentissement des lésions rénales diabétiques prouvés ne sont pas empêchés par les inhibiteurs du RAAS
- ◆ Les patients diabétiques normotendus avec albuminurie à $\geq 30\text{ mg/g}$ de créatinine et un risque de maladie rénale diabétique ou de sa progression devrait être traités avec des inhibiteurs du RAAS (les inhibiteurs de l'ECA sont préférés)
- ◆ Les combinaisons d' inhibiteurs de l'ECA/ARB, d' inhibiteurs de l'ECA/ inhibiteurs de rénine ou d'inhibiteurs d'ARB / inhibiteurs de rénine ne doivent pas être utilisés à cause d'une augmentation significative du risque de détérioration de la fonction rénale et d'hyperpotassémie