

FORTBILDUNG

Nachlassen der Nierenfunktion verlangsamen und kardiovaskuläres Risiko senken

Typ-2-Diabetes und Nephropathie

In der Schweiz zeigt eine aktuelle Studie, dass 22.4% der Diabetes-Patienten, die ihren Hausarzt konsultieren, eine signifikante Einschränkung der Nierenfunktion aufweisen (1). Mit einem verbesserten Management von Blutzuckerwerten, arteriellem Bluthochdruck, Dyslipidämie und Rauchen der Diabetischen Betroffenen konnte die kardiovaskuläre Mortalität deutlich gesenkt und die Lebenserwartung verbessert werden (2), so dass viele mit signifikanter Nephropathie ein höheres Alter erreichen können (3). Trotz leichter Reduzierung der Inzidenz des terminalen Nierenversagens bei Diabetikern ist heute in den Industrieländern Diabetes die Hauptursache für Dialyse.

Ziel dieses Artikels ist eine Bestandsaufnahme von Screening und Managements der Nephropathie bei Typ-2-Diabetes.

Screening

Ein regelmässiges Screening auf Einschränkung der Nierenfunktion sollte mindestens einmal jährlich erfolgen. Die Bestimmung des Serumkreatinins erlaubt die Beurteilung der glomerulären Filtrationsleistung und der Albumin/Kreatinin-Quotient (ACR) im Spoturin gibt Auskunft über den Albumingehalt im Urin. Mit diesen beiden Parametern kann der Patient gemäss KDIGO 2013 klassifiziert werden (Tab. 1). In einer Schweizer Studie lag nur für ein Drittel der Patienten ein ACR-Wert vor (1). Es ist sehr wichtig, dass die Kinetik der Modifikationen dieser beiden Parameter überwacht wird. Das Vorliegen einer Makroalbuminurie (Stadium A3 nach KDIGO) stellt unabhängig von der eGFR einen Risikofaktor



PD Dr. med.
Anne Zanchi Delacretaz
Lausanne

für unaufhaltsamen Rückgang der Nierenfunktion dar und erfordert optimales Management. Wie häufig diese Parameter analysiert werden müssen, hängt vom Stadium der Nierenschädigung ab (Tab. 1). Wichtig ist die Analyse des Harnsediments, um Hämaturie oder Leukozyturie ausschliessen zu können, die auf nicht-diabetische Nephropathien hinweisen würden.

Für die Abschätzung der glomerulären Filtration (eGFR) stehen derzeit validierte Formeln auf der Basis von Serumkreatinin zur Verfügung. Am weitesten verbreitet sind die Formeln MDRD und CKD-EPI. Die CKD-EPI-Formel erlaubt eine bessere Beurteilung höherer eGFRs bis zu 90 ml/min und älterer Menschen oder bei höheren BMI-Werten. Im Falle von Zuständen veränderter Muskelmasse (Mangelernährung, Amputation) haben diese Formeln eingeschränkte Gültigkeit, weshalb sich in diesen Fällen die Beurteilung der Nierenfunktion mittels Kreatinin-Clearance aus dem 24-Stunden-Urin empfiehlt.

Die Kinetik der Nierenerkrankung ist ein wichtiger Parameter, da eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate von >5 ml/min pro Jahr als Zeichen für einen beschleunigten Nachlassen der Nie-

TAB. 1 Klassifizierung der chronischen Nierenkrankheiten gemäss KDIGO

Chronische Nierenkrankheit Kategorien entsprechend der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Albuminurie				Albuminurie Stadien		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht	Erhöht	Stark erhöht
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR-Kategorien (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal oder hoch	≥90	Niedriges Risiko (1x/a)	Moderat erhöhtes Risiko (1x/a)	Hohes Risiko (2x/a)
	G2	Mild eingeschränkt	60–89	Niedriges Risiko (1x/a)	Moderat erhöhtes Risiko (1x/a)	Hohes Risiko (2x/a)
	G3a	Mild bis moderat eingeschränkt	45–59	Moderat erhöhtes Risiko (1x/a)	Hohes Risiko (2x/a)	Sehr hohes Risiko (3x/a)
	G3b	Moderat bis schwer eingeschränkt	30–44	Hohes Risiko (2x/a)	Sehr hohes Risiko (3x/a)	Sehr hohes Risiko (3x/a)
	G4	Schwer eingeschränkt	15–29	Sehr hohes Risiko (3x/a)	Sehr hohes Risiko (3x/a)	Sehr hohes Risiko (+4x/a)
	G5	Nierenversagen	<15	Sehr hohes Risiko (+4x/a)	Sehr hohes Risiko (+4x/a)	Sehr hohes Risiko (+4x/a)

renfunktion zu betrachten ist. Ausserdem sind Episoden akuter Niereninsuffizienz Risikofaktoren für ein späteres Nachlassen der Nierenfunktion (4). Diese Episoden gilt es zu verhindern, indem man den Patienten über die Bedeutung der Hydratation informiert und nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente und Kontrastmittel vermeidet.

Patientenmanagement

Ziele des Managements eines Diabetes-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind in erster Linie:

- ▶ Identifizierung der Ursache der Nierenerkrankung (bei 20% ist nicht der Diabetes die Ursache)
- ▶ aggressive Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren. Eine verminderte glomeruläre Filtration und eine Proteinurie erhöhen davon unabhängig das kardiovaskuläre Risiko (5) und
- ▶ Verlangsamung des Nachlassens der Nierenfunktion.

Primärprävention

Nur eine strenge glykämische Kontrolle reduziert das Risiko von Mikroalbuminurie und Makroalbuminurie (6). Die Blockierung des Renin-Angiotensin-Systems ist in der Primärprävention bei normotensiven und normoalbuminurischen Patienten nicht wirksam (7).

Sekundärprävention

Blutzuckerkontrolle

Die Wirkung einer strengen Blutzuckerkontrolle in der Sekundärprävention ist differenzierter. Nur die ADVANCE-ON-Studie lässt vermuten, dass bei Typ-2-Diabetes eine strenge glykämische Kontrolle das Risiko für terminales Nierenversagen insbesondere bei makroalbuminurischen Patienten verringert (8). Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion und ältere Menschen haben jedoch ein hohes Hypoglykämie-Risiko, das mit erhöhter Sterblichkeit einhergehen kann (9). Es wird daher empfohlen, das therapeutische Ziel (HbA1C zwischen 6,5 und 8,5%) und die antidiabetische Behandlung entsprechend den Empfehlungen (Tab. 2) und den Komorbiditäten des Patienten festzusetzen. Beispielsweise hat ein älterer Dialysepatient einen HbA1C-Zielwert von 8-8,5%, ein junger Patient ohne kardiovaskuläre Erkrankungen dagegen von 6,5-7%.

Kürzlich haben zwei randomisierte kontrollierte Studien die nephroprotektive Wirkung von Empagliflozin (Jardiance® in der Klasse der SGLT-2-Inhibitoren) (10) und Liraglutid (Victoza® in der Klasse der GLP-1-Agonisten) (11) im Vergleich zu Placebo gezeigt. Empagliflozin, das zusätzlich zur üblichen Behandlung von Diabetikern mit nachgewiesener kardiovaskulärer Beeinträchtigung verabreicht wird, reduziert das Progressionsrisiko zur Makroalbuminurie, das Risiko für verminderte Nierenfunktion und für terminales Nierenversagen (10). Liraglutid, verschrieben zusätzlich zur üblichen Behandlung von Typ-2-Diabetes-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, reduziert das Risiko einer Progression zur Makroalbuminurie (11). Es ist jedoch noch unklar, ob es sich bei der positiven Wirkung dieser Moleküle um einen Klasseneffekt handelt. Ob dieser allein auf die Wirkung auf den Blutzucker oder auch andere Wirkungen zurückzuführen ist wird derzeit untersucht (12). Interessant ist jedoch, dass diese Moleküle die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko senken und gleichzeitig das Risiko des Fortschreitens der Niereninsuffizienz verringern. Diese Daten führten zu einer Änderung der Empfehlungen der SGED/SSD und der ADA im Jahr 2018, die als zweite Wahl nach Metformin einen SGLT-Inhibitor oder einen GLP-1-Agonisten bei erwiesener kardiovaskulärer Erkrankung empfehlen (<http://sgedssed.ch/>).

Kontrolle des arteriellen Blutdrucks

Die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems ist nach wie vor die erste Wahl der antihypertensiven Therapie bei diabetischer Nephropathie. Die Basis hierfür stellen Pionier-Studien von vor mehr als 15 Jahren mit Losartan und Irbesartan dar (13, 14). Sehr oft benötigen diese Patienten eine Kombinationstherapie und die Therapieempfehlung der zweiten Wahl ist Amlodipin und/oder Hydrochlorothiazid (15). Bei eGFR < 30ml/min sollte ein Schleifendiuretikum das Thiaziddiuretikum ersetzen. Die doppelte Hemmung (ACE-Hemmer/Sartan/Renin-Inhibitor) ist wegen des Risikos von Hyperkaliämie, Hypotonie und Einschränkung der Nierenfunktion kontraindiziert. Die Verwendung von Aldacton in kleinen Dosen wird derzeit in Studien untersucht und erleichtert teilweise die Kontrolle des arteriellen Blutdrucks, vorausgesetzt, dass die Kaliämie sich nicht verstärkt. Betreffend Blutdruckzielwert für den Diabetes-Patienten mit Nierenerkrankung fehlen randomisiert-kontrollierte Studien, doch die Extrapolation aus Studien mit Nephropathie-Patienten hat zum Konsens geführt, einen Blutdruckzielwert von <130/80 mmHg ab einem Stadium G3 oder A2 (eGFR <60ml/min und/oder ACR >3 mg/mmol) vorzuschlagen. Die therapie-resistente arterielle Hypertonie ist definiert als arterielle Hypertonie >140/90mmHg trotz Triple-Therapie mit Medikamenten 3 verschiedener Klassen, eines davon ein Diuretikum. In diesem Fall ist es vor allem notwendig, den Blutdruck rund um die Uhr ambulant zu kontrollieren, eine schlechte Compliance auszuschliessen und nach einem Schlafapnoe-Syndrom zu suchen. Schliesslich ist als diätetische Empfehlung eine moderate Salzzufuhr (<5g NaCl/d) für die Blutdruckkontrolle vorteilhaft.

Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren

Die kardiovaskuläre Mortalität bei fortgeschrittener Nierenerkrankung (Stadium 3-4) ist 2-3fach erhöht im Vergleich zu normaler Nierenfunktion. Die Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren hat somit Priorität.

Lipidkontrolle

Bisher konnte in keiner Studie eine signifikante Wirkung von Cholesterinsenkern auf die nachlassende Nierenfunktion nachgewiesen werden. Zudem zeigte nur die SHARP-Studie eine Abnahme der kardiovaskulären Ereignisse durch die Kombinationstherapie Ezetimib/Simvastatin bei Patienten mit Niereninsuffizienz in den Stadien 3a-5 (mit einem Diabetiker-Anteil von 23%) (16). Die Einführung eines Statins während der Dialysebehandlung erbrachte keinen Benefit; eine bereits eingeleitete Therapie kann hingegen fortgesetzt werden. Die schweizerischen und internationalen Empfehlungen stimmen hinsichtlich Therapiezielwerten nicht immer überein. Während die AGLA einen LDL-Cholesterin-Zielwert <1.8mmol/l für alle Diabetes-Patienten mit betroffenen Zielorganen (bzw. einer eGFR >60ml/min) empfiehlt, schlagen andere Empfehlungen statt Zielwerten die Gabe eines potenten Statins in einer an die Nierenfunktion angepassten Dosierung vor, vorzugsweise Statine mit hepatischer Elimination (17). Ab dem Stadium 3b ist die Fibraten-Gabe nicht zu empfehlen.

Multidisziplinäre Betreuung

Diabetes-Patienten mit Nierenerkrankung sind polymorbide Patienten, die häufig einer multidisziplinären Betreuung durch Arzt, Ernährungsberaterin, Pflegepersonal und Apotheker bedürfen. Sowohl Diabetes als auch eingeschränkte Nierenfunktion sind Risikofaktoren für schlechte Therapie-Compliance. Einige Nephropathie-Kliniken empfehlen daher eine Koordination der Betreuung

TAB. 2 Antidiabetika bei eingeschränkter Nierenfunktion (Quelle: Broschüre «Rein-Diabète», Lamine et Zanchi, CHUV, Lausanne)

Stadium	1-2 (eGFR > 60ml/min)	3a (eGFR 45-60 ml/min) 50ml/min	3b (eGFR 30-45 ml/min)	4 (eGFR 15-30 ml/min)	5 Hämodialyse
Insulin		↘ Dosierung			
Novonorm® Repaglinid	0.5-12 mg/d				
Januvia® Sitagliptin	50-100mg/d	50 mg/d		25 mg/d	
Trajenta® Linagliptin	5mg/d				
Galvus® Vildagliptin	2x50 mg/d	1x50 mg/d			
Vipidia® Alogliptin	25 mg/d	12.5 mg/d		6.25 mg/d	
Onglyza® Saxagliptin	5 mg/d	2.5 mg/d			
Actos® Pioglitazon ¹	15-45 mg/d				
Starlix® Nateglinid	60-360 mg/d (120 mg/Verabreichung)		60 mg/d		
Byetta® Exenatid ²	2x5-10 µg/d	2x5 µg/d			
Victoza® Liraglutid ²	0.6-1.8 mg/d				
Trulicity® Dulaglutid	0.75-1.5 mg/ Woche				
Glucophage® Metformin ³	500-2550 mg/d	↘ Dosierung max.1000 mg/d			
Invokana® Canagliflozin	100-300 mg/d	100 mg/d			
Jardiance® Empagliflozin	10 mg/d				
Forxiga® Dapagliflozin	5-10 mg/d				
Diamicon® Gliclazid	30-120 mg/d	↘ Dosierung			
Daonil® Glibenclamid	2.5-10 mg/d				
Amaryl® Glimepirid	1-8 mg/d				
Glucobay® Acarbose	50-300 mg/d				

¹ Klinische Überwachung des Risikos von Wassereinlagerung

² Cave: Risiko eines akuten Nierenversagens bei Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen (Erbrechen, Diarrhoe)

³ Nicht verwenden, wenn eGFR<45ml/min. Unterbrechen Sie die Behandlung bei Auftreten von Übelkeit, Erbrechen, Durchfall. Muss Kontrastmittel injiziert werden, ist 48 Stunden vor bis 48 Stunden nach der Injektion die Behandlung zu unterbrechen. Die Kreatininkontrolle erfolgt gemäss Tab. 1.

durch die Pflegefachleute. Obwohl die langfristige Wirksamkeit noch nachgewiesen werden muss, zeigen die bisherigen Daten doch eine Verbesserung gewisser klinischer Parameter, der Selbstfürsorge sowie der Lebensqualität.

Dieser Artikel ist eine überarbeitete und übersetzte Version des Artikels, der in «la gazette médicale» 2017;1:22-4 erschienen ist.

PD Dr. med. Anne Zanchi Delacretaz

Services d'Endocrinologie, de Diabétologie, de Métabolisme et de Néphrologie; Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue Bugnon 17, 1011 Lausanne
Anne.Zanchi@chuv.ch

+ **Interessenskonflikt:** Vorträge an Symposien, Advisory Board, Unterstützung für Teilnahme an Kongressen: MSD, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Novo Nordisk. Forschungsbeiträge: Boehringer Ingelheim.

Take-Home Message

- ◆ Therapieziele bei Nephropathie und Diabetes sind :
 - Verlangsamung des Fortschreitens der Niereninsuffizienz und Senkung des kardiovaskulären Risikos
 - Anpassung des Blutzucker-Zielwerts an das bei Nierenerkrankung erhöhte Risiko für Hypoglykämie
 - Überprüfung der Diabetes-Therapie ab einem eGFR <60ml/min
 - Verlangsamung des Fortschreitens der Niereninsuffizienz durch Blutdruckkontrolle mittels Blockern des Renin-Angiotensin-Systems
- ◆ Lipidkontrolle verlangsamt nicht das Fortschreiten der Niereninsuffizienz, sondern reduziert die kardiovaskuläre Ereignisrate bei Patienten ohne Dialyse.
- ◆ Empagliflozin verlangsamt das Fortschreiten der Niereninsuffizienz und die Progression zur Makroalbuminurie bei Hochrisikopatienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Wirkungsweise geht über die Kontrolle des Blutzuckers hinaus und wird derzeit untersucht.
- ◆ Liraglutid verlangsamt die Progression zur Makroalbuminurie bei kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten. Die Wirkungsweise wird erforscht.
- ◆ Bei hohem kardiovaskulärem Risiko bzw. Risiko für Fortschreiten einer Nierenerkrankung sind SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten in Betracht zu ziehen und ihre Anwendung an die Nierenfunktion anzupassen.

Literatur:

1. Lamine F et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetic patients followed-up by primary care physicians in Switzerland: prevalence and prescription of antidiabetic drugs. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14282
2. Gregg EW et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014;370(16):1514-23
3. Kainz A et al. Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30 Suppl 4: iv113-8
4. Chawla LS et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371(1):58-66
5. Afkarian M et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(2):302-8
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53
7. Nelson RG et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60(5):50-86
8. Wong MG et al. Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016;39(5):694-700
9. Huang ES et al. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA Intern Med* 2014;174(2):251-8
10. Wanner C et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):323-34
11. Marso SP et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-22
12. Heerspink HJ et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016;134(10):752-72
13. 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(12):861-9
14. Parving HH et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-8
15. Bakris GL et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMP-LISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9721):1173-81
16. Baigent C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9784):2181-92
17. Catapano AL et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344
18. Helou N et al. Multidisciplinary management of diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JBI Database System Rev Implement Rep* 2016;14(7):169-207