CrossMark

C. Wanner

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Schwerpunkt Nephrologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

Therapie von Diabetespatienten mit Niereninsuffizienz

Diabetes und Nierenerkrankung: Eine neue Ära

Seit den Publikationen zum therapeutischen Effekt der Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker Irbesartan und Losartan bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Nierenerkrankung vor 17 Jahren standen bislang keine neuen effektiven therapeutischen Interventionen mehr zur Verfügung. Das änderte sich in den Jahren 2016 und 2017 mit den überraschenden Befunden, die für 2 Klassen von Antidiabetika, die Natrium-Glukose-Kotransporter-2-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren [SGLT: „sodium dependent glucose transporter“]) und die GLP-1-Analoga (GLP: „glucagon-like peptide“), erhoben wurden, deutlich. Diese Resultate geben Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung neue Hoffnung.

Allerdings geht bereits seit dem Jahr 2010 die Inzidenz diabetischer Nierenerkrankungen in den Dialyseregistern der ERA-EDTA („European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association“) und imUSRDS („United States Renal Data System“) kontinuierlich zurück, während ihre Prävalenz noch ansteigt. Das bedeutet für die westliche Welt weniger Menschen mit Diabetes, die in ein Dialyseprogramm aufgenommen werden, während die Patienten in einem solchen länger überleben. Die Registerdaten können aber nicht vorhersagen, ob hierfür die konsequente RAS-Blockade (RAS: Renin-Angiotensin-System) oder der bessere Zielblutdruck oder ganz andere Faktoren verantwortlich sind. Aber etwas scheint bereits entscheidend verbessert worden zu sein.

Dennoch bleibt die diabetische Nierenerkrankung, neben der Retinopa-

thie, die wichtigste mikroangiopathische Komplikation des Diabetespatienten und ist nach wie vor die Hauptursache für die terminale Niereninsuffizienz. Des Weiteren veränderte sich in den letzten Jahren der Charakter der diabetischen Nierenerkrankung. Die Form der nodulären und diffusen Glomerulosklerose ist in den kleinen Kohorten von Diabetespatienten mit Nierenbiopsien weniger häufig zu sehen, inzwischen stehen mehr die tubulointerstitiellen und vaskulären Schäden im Vordergrund. Parallel hierzu werden immer mehr Diabetespatienten mit normalalbuminurischem Verlauf beobachtet. Der klassische Verlauf mit initialer Hyperfiltration, anschließender Stabilisierung der eGFR („estimated glomerular filtration rate“), aufkommender Mikroalbuminurie und im Verlauf Entwicklung einer Makroalbuminurie wird immer seltener beobachtet. In Studienzentren, in welchen moderne pharmakologische Konzepte der Progressionsverzögerung untersucht werden, ist der Patient mit Makroalbuminurie selten geworden.

» Die Dialysepflichtigkeit aufgrund von Diabetes mellitus geht zurück

Der alternative klinische Verlauf der progredienten Einschränkung der Nierenfunktion ohne Albuminurie ist gegenwärtig Gegenstand intensiver Untersuchungen. Die wahrscheinlichste Hypothese ist eine intensive Standardbehandlung („standard of care“) bei einer alternden Bevölkerung mit Atherosklerose und ischämischer Nierenerkrankung. Allerdings gilt noch immer, dass eine Regression einer Albuminurie mit einem

erniedrigten Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz assoziiert ist, aber eine Progression ohne Albuminurie keine Seltenheit mehr darstellt.

Wie im Beitrag von Wanner besprochen, wurden in den Jahren 2016 und 2017 2 große Outcomestudien mit den SGLT-2-Inhibitoren Empagliflozin und Canagliflozin publiziert, die beide renoprotektive Effekte in Hinblick auf die Progression der diabetischen Nierenerkrankung aufwiesen. Die Größenordnung dieser protektiven Wirkungen liegt über denen der Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems und lässt uns glauben, dass eine neue Ära in der Therapie der diabetischen Nierenerkrankung angebrochen ist. Alle SGLT-2-Inhibitoren führen zu einer Glukosurie, initialen Natriurese und Aktivierung des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus. Die Folge sind eine Tonuserhöhung des Vas afferens glomeruli, ein Rückgang (Normalisierung) des intraglomerulären Drucks und der Einzelnephronhyperfiltration, und dies über einen breiten Bereich der glomerulären Filtrationsrate. Dieser Mechanismus äußert sich in einem initialen geringen Abfall der glomerulären Filtrationsrate, der nach Absetzen des jeweiligen SGLT-2-Inhibitors reversibel ist. Der Mechanismus wurde in Studien mit Empagliflozin bei Typ-1-Diabetes postuliert und mittlerweile auch bei Typ-2-Diabetes bestätigt. Post-hoc-Analysen von EMPA-REG OUTCOME („empagliflozin cardiovascular outcome event trial in type 2 diabetes mellitus patients“) zeigten, dass Empagliflozin nicht nur bei Diabetespatienten mit einer Nierenfunktion von >60 ml/min und $1,73$ m² glomerulärer Filtrationsrate kardiovas-

kuläre und renale Endpunkte signifikant reduziert, sondern auch bei Patienten mit einer eGFR von 30–60 ml/min und 1,73 m². Allerdings müssen noch Studien abgewartet werden, in denen die Nierenfunktion als primärer Endpunkt untersucht wurde, um mit hoher Sicherheit die Größenordnung der Effekte abschätzen zu können.

Auch durch eine Therapie mit Liraglutid konnte in der großen plazebokontrollierten LEADER-Studie (LEADER: „liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results“) eine Reduktion der Albuminurie gezeigt werden. Die Wirkungen auf härtere renale Endpunkte, wie signifikanter Abfall der glomerulären Filtrationsrate oder Dialysepflichtigkeit, kam nicht so deutlich zur Darstellung, wie mit Empagliflozin. Insgesamt kann aber von einem nephroprotektiven Effekt ausgegangen werden, der wohl auch als natriuretisch und NO-vermittelt zu verstehen ist (s. auch Beitrag von *Dischinger* et al.).

» Die Progression der DNP lässt sich auf einen Filtrationsverlust von 3 ml/min und Jahr stabilisieren

Die Studien mit SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Analoga führten zu der Annahme, dass die Probleme der diabetischen Nephropathie (DNP) in Bezug auf hämodynamisch induzierte Pathologien gelöst sind: Durch Hemmung des Angiotensin II mit Vasodilatation des Vas efferens glomeruli in Kombination mit einer Tonuserhöhung („Vasokonstriktion“) des Vas afferens durch SGLT-2-Blockade geht man von einer Normalisierung des intraglomerulären Drucks aus. Durch konsequente Kombination von RAS- und SGLT-2-Inhibitoren, zusammen mit einer guten systemischen Blutdruckeinstellung, ist somit keine weitere Druckschädigung des Glomerulus zu erwarten.

Obige Annahme lässt wenig Spielraum für weitere moderne nichthämodynamische pharmakologische Ansätze (s. Übersicht bei *Ebert* u. *Halbritter* in dieser Ausgabe), die derzeit vielfältig entwickelt werden. Die Zeiträume, die

vergehen, bis sich unter der neuen Standardbehandlung anerkannte klinische Endpunkte entwickeln (40%iger Verlust der eGFR, Verdoppelung des Serumkreatininwerts, Dialysepflichtigkeit), machen renale Outcomestudien unmöglich. Somit müssen neue Studienendpunkte zur Anerkennung entwickelt werden (z. B. eGFR „slopes“), wenn der Fortschritt der Therapie der diabetischen Nierenerkrankung nicht zum Stillstand kommen soll.

Allerdings kommt es unter allen Therapien zu einem Nichtansprechen bzw. zur Resistenz oder zu Escape-Phänomenen. Auch können, aufgrund der Nebenwirkungen, nicht alle Diabetespatienten mit allen progressionsverzögernden Konzepten behandelt werden (z. B. Hyperkaliämie bei RAS-Blockade, s. auch Beitrag von *Dischinger* et al.). Hypoglykämien müssen unter allen Umständen vermieden werden. Insofern bleiben ein residuales Risiko und therapeutische Herausforderungen. Raum für weitere Entwicklungen, die nichthämodynamische Konzepte verfolgen, ist vorhanden, bis wir eines Tages sagen können, dass die Dialysepflichtigkeit aufgrund einer DNP weitgehend eingedämmt wurde.

In zukünftigen großen Endpunktstudien wird von den Überwachungskomitees Wert auf eine suffiziente Basistherapie gelegt werden, v. a. in kardiovaskulären Endpunktstudien. Auch wenn dort vom „glukozentrischen Weltbild“ abgerückt wird, spricht von einer strikten Kontrolle und eng begrenzten HbA_{1c}-Zielwerten (HbA_{1c}: Glykohämoglobin Typ A_{1c}), bleibt die gute glykämische Kontrolle als Schrittmacher der Vermeidung mikroangiopathischer Pathologien wohl vorerst bestehen.

C. Wanner

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Wanner

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Schwerpunkt Nephrologie, Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacherstr. 6,
97070 Würzburg,
Deutschland
wanner_c@ukw.de

Interessenkonflikt. C. Wanner hat Honorare für Vorträge von Boehringer-Ingelheim, Bayer, Lilly, Sanofi und Novartis sowie Honorare für Steering-Komitee- und Board-Mitgliedschaft von Boehringer-Ingelheim und Janssen erhalten.