

Diabetologe 2013 · 9:611–612
 DOI 10.1007/s11428-013-1071-x
 Online publiziert: 12. Dezember 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

T.H. Lindner

Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Sektion Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig – AöR, Leipzig

Diabetische Nephropathie

Aktuelle Leitlinien und praktische Konsequenzen

Jedes Jahr werden Hunderte Arbeiten zur diabetischen Nephropathie publiziert – Tendenz weiterhin steigend. Nur, spiegelt sich dies auch in den aktuellen Leitlinien zu Diagnostik und Therapie wider? In vielerlei Hinsicht scheint doch schon alles gesagt? Wie so oft ist der Prozess vom Erkenntnisgewinn bis zur konkreten Anwendung mühevoll und zeitaufwendig. Als 2002 die Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) der National Kidney Foundation (NKF) die bis dato existierenden und sehr unterschiedlichen Definitionen der chronischen Niereninsuffizienz bei Diabetespatienten und Patienten ohne Diabetes in einer neuen Definition vereinheitlichte, war dies noch lange kein Grund dafür, dass die neue Einteilung auch sofort und überall gelebt wurde. Dies war auf die z. T. sehr unterschiedliche Sicht der klinischen Fächer zurückzuführen. Für die Diabetologen war z. B. die Mikroalbuminurie bereits seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts der entscheidende Vorboten einer chronischen Niereninsuffizienz in Form der diabetischen Nephropathie. Dagegen führte KDOQI erst 2002 die Proteinurie als eine von vielen Faktoren einer „kidney damage“ ein. Es vergingen weitere 7 Jahre, bis die Signifikanz der Proteinurie für alle Nephropathien in einer wiederum überarbeiteten Version klar herausgestellt wurde.

Nach der Vereinheitlichung der Stadien der chronischen Niereninsuffizienz ersetzten die meisten nephrologischen Einrichtungen die Bestimmung der Proteinurie über den 24-h-Sammelurin durch die Erhebung der Albumin- bzw. Prote-

in-/Kreatinin-Quotienten im Urin. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde nun nicht mehr mithilfe der sehr ungenauen „Kreatinin-Clearance“ geschätzt, sondern über empirische Formeln ermittelt. Dies vereinfachte den klinischen Alltag erheblich. Dennoch sollte es fast ein Jahrzehnt dauern, bis die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) ihre Leitlinien und Praxisempfehlungen für die diabetische Nephropathie modifizierte. Erst 2010 (!) erschien eine erste Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) für die diabetische Nephropathie. In der aktuellen Variante sowie in den Praxisleitlinien verwendet man jedoch eine aus heutiger Sicht alte klinische Klassifikation der diabetischen Nephropathie aus dem Jahr 2007, die inhaltlich in vielen Dingen mit der 2002er-Variante von KDOQI übereinstimmt, aber z. B. immer noch eigene Stadien definiert. Schon die KDOQI-Version von 2002 und auch die späteren Überarbeitungen (2004, 2009, 2012) unterschieden in der wesentlichen Einteilung nicht mehr zwischen Patienten mit Diabetes und ohne Diabetes.

» Die aktuelle DDG-Praxisleitlinie für die diabetische Nephropathie ist problematisch

Die aktuelle DDG-Praxisleitlinie für die diabetische Nephropathie ist auch in anderer Hinsicht problematisch: Die Albuminkonzentration im Urin ist als Maß für eine Proteinurie untauglich. Hier sollten die entsprechenden Protein-/Kreatinin-

Quotienten im Urin verwendet werden. Des Weiteren empfiehlt man die Cockcroft-Gault- und die Modification-of-Diet-in-Renal-Disease(MDRD)-Formeln zur Abschätzung der GFR über die Kreatinin-Clearance. Glomeruläre Filtrationsrate und Kreatinin-Clearance sind jedoch nicht das Gleiche, da Kreatinin in den Nieren filtriert und sezerniert wird. Genau betrachtet, schätzt die Cockcroft-Gault-Formel die Kreatinin-Clearance und nicht die GFR. Die MDRD-Formel bestimmt zwar die GFR, ist aber für eine GFR >60 ml/min nicht validiert. Die Anwendbarkeit der Formeln würde ein eigenes Diskussionsfeld eröffnen. Aktuell wird die Formel Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) für den validierten GFR-Bereich von 20–120 ml/min von den nephrologischen Gremien empfohlen. Die CKD-EPI-Formel deckt somit den Bereich 60–90 ml/min adäquat ab, aber ist der MDRD-Formel für den Bereich <60 ml/min nicht überlegen.

Seit 2012 verfügen wir über eine Definition der chronischen Niereninsuffizienz, mit deren Hilfe wir die klinische Situation mit der damit verbundenen Prognose charakterisieren können. Es würde die Kommunikation der verschiedenen klinischen Fächer bedeutend erleichtern, wenn die Ärzte zunehmend die chronische Niereninsuffizienz bei ihren Diagnosen in den Arztbriefen nach den KDIGO-Leitlinien 2012 exakt benennen. Ähnlich einer Tumorklassifikation bedeutet z. B. „CKD-Stadium G2A2“, dass die GFR leicht verringert zwischen 60 und 89 ml/min beträgt und mit einer moderat er-

höhten Albuminurie zwischen 30 und 300 mg/g Urin-Kreatinin assoziiert ist.

Die antidiabetische Therapie wird beim Vorliegen einer diabetischen Nephropathie, die wenigstens 20–40% aller Diabetespatienten betrifft, erheblich kompliziert. Hinsichtlich des HbA_{1c} setzt sich langsam die Erkenntnis durch, dass ein therapeutisches Ziel von <6,5% für die meisten Patienten viel zu niedrig angesetzt ist. Das Risiko der Hypoglykämie mit Folgeerscheinungen und das in den Outcome-Studien Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) und Veterans Affairs Diabetes Trial (VDAT) belegte erhöhte Mortalitätsrisiko eines allgemein zu tiefen Zielwerts beim Typ-II-Diabetes stehen gegenüber einer eventuellen Reduktion mikrovaskulärer Folgeerkrankungen in keinem akzeptablen Risiko-Nutzen-Verhältnis für den Patienten. Nunmehr wird die Festlegung individueller Zielwerte nach verschiedenen Kriterien vorgeschlagen, die u. a. das Alter der Patienten und Komorbiditäten einschließen [1]. Seit 2013 wird von der DDG ein sogenannter Zielkorridor von 6,5–7,5% empfohlen.

Der Einsatz oraler Antidiabetika ist wegen der unterschiedlichen renalen Eliminierung der Metaboliten beträchtlich limitiert. Entweder müssen die Antidiabetika in ihrer Dosierung an die Nierenfunktion angepasst werden oder werden „wegen fehlender Datenlage“ nicht empfohlen oder dürfen bei höhergradiger Niereninsuffizienz gar nicht eingesetzt werden. Bis auf ganz wenige Ausnahmen betrifft dies die meisten Antidiabetika. Das Basismedikament Metformin ist Bestandteil eines jeden therapeutischen Stufenschemas bei Typ-II-Diabetes-Patienten, aber kontraindiziert, wenn die GFR unter 60 ml/min sinkt. Es ist noch einmal ein wichtiges Anliegen dieser Ausgabe von *Der Diabetologe*, die Anwendbarkeit der einzelnen oralen Antidiabetika bei chronischer Niereninsuffizienz zu bewerten.

In anderer Hinsicht werden die Richtlinien zunehmend klarer: Der Einstellung des Blutdrucks kommt die größte Bedeutung zu: Nach der aktuellen Studienlage sind 130–140 mmHg systolisch optimal.

Zu niedrige und zu hohe Drücke steigern die kardiovaskuläre Mortalität (U-Kurven-Phänomen). In der Prioritätenliste folgt die Einstellung des Blutzuckers nach dem Zielkorridor und abhängig von den Komplikationen.

Trotz diagnostischer und therapeutischer Fortschritte bleibt ein gravierendes Problem nach wie vor unbeachtet: Der Nephrologe sieht den Patienten mit diabetischer Nephropathie viel zu spät. Was ist noch erreichbar, wenn bis zu 40% der Diabetes-Patienten, die den Nephrologen zum ersten Mal sehen, kurz vor der Dialyse stehen? Der geneigte Leser kann sich über die Fortschritte und die vielen neu publizierten Arbeiten sicherlich freuen. Aber was ist es wert, wenn die frühzeitige Versorgung der Diabetespatienten mit Nephropathie nicht sichergestellt wird? Die Erfindung der Dialyse war ein medizinischer Quantensprung, führte aber auch zu einer gewissen Ignoranz. Eine nichtdiabetische Nephropathie ist heute kein unabdingbares Todesurteil mehr wie vor 50 Jahren.

Die diabetische Nephropathie hat nur wenig von ihrer Gefährlichkeit eingebüßt.

Die weitaus meisten Patienten mit diabetischer Nephropathie versterben, bevor sie die terminale Niereninsuffizienz erleben. Erreichen die Diabetespatienten das Dialysestadium, ist therapeutisch kaum noch etwas machbar: Bis zu 50% dieser Patienten sind nach weiteren 2 Jahren tot.

Der oft schwere und tragische Krankheitsverlauf der hochproblematischen dialysepflichtigen Diabetespatienten muss hier nicht beschrieben werden. Dabei treffen die Systemkrankheit Diabetes und die systemischen Auswirkungen der Niereninsuffizienz in voller Härte zusammen. Dies ist auch die leidvolle Erfahrung in vielen Studien. So z. B. testete Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D) die Hypothese, ob Atorvastatin über die günstige Beeinflussung der Hyperlipidämie die Mortalität senken kann. Atorvastatin hatte keinen Effekt auf die Mortalität. Dies bedeutet nicht, dass man weit vor der Dialyse die Mortalität nicht eben doch mit Atorvastatin beeinflussen könnte. Im Gegenteil: Ist die diabetische Neph-

ropathie nachweisbar, muss so früh wie möglich progressionshemmend therapiert werden.

Erst, wenn Leitlinien dazu führen, dass sich die Versorgung der Typ-II-Diabetes-Patienten mit diabetischer Nephropathie weit vor der Dialyse drastisch bessert, können wir tatsächlich von einer Implementierung der Leitlinien sprechen. Dafür müssen diese zunächst hinsichtlich Diagnostik und Therapie an aktuelle Standards angepasst werden. Um die Leitlinien dann mit Leben zu erfüllen, müssen Diabetologen, Nephrologen und die Hausärzte, die die meisten dieser Patienten behandeln, interdisziplinär und grenzübergreifend weit besser als bisher zusammenarbeiten. In meiner Sicht ist das eine der wichtigsten ärztlichen Aufgaben für die Zukunft.

Ihr

Prof. Dr. T.H. Lindner

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. T.H. Lindner
Department für Innere
Medizin, Neurologie und
Dermatologie
Klinik für Endokrinologie
und Nephrologie,
Sektion Nephrologie,
Universitätsklinikum
Leipzig – AöR
Liebigstr. 20
04103 Leipzig
tom.lindner@medizin.uni-
leipzig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T.H. Lindner weist auf folgende Beziehung hin: Honorarvorträge für die Fa. Novartis.

Literatur

1. Scherbaum WA (2012) Individualisierte Medizin in der Diabetologie. *Diabetologe* 8:94–97