Kardiologe 2021 · 15:133–139
https://doi.org/10.1007/s12181-021-00468-7
Angenommen: 3. Februar 2021
Online publiziert: 10. März 2021
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2021

Jan Wintrich[1] · Christian Ukena[1] · Felix Mahfoud[1] · Nikolaus Marx[2] · Michael Böhm[1]

[1] Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland

[2] Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Uniklinikum Aachen, Aachen, Deutschland

Therapie bei Diabetes und Niereninsuffizienz

Ein Jahresrückblick aus Sicht des Kardiologen

Sowohl der Diabetes mellitus (DM) als auch die chronische Niereninsuffizienz (CKD) sind häufige und prognostisch ungünstige Begleiterkrankungen kardiologischer Patienten. Auswertungen von Versicherungsdaten ergaben, dass 7,1 % der Deutschen an Typ-2-Diabetes erkrankt sind [1]. Auf Grundlage dieser Daten wird geschätzt, dass bis zu 21 % aller Todesfälle in Deutschland auf einen DM zurückzuführen sind. Die CKD kann ebenfalls zu einer erheblichen Einschränkung der Lebenserwartung führen. Die Pathogenese des DM und der CKD ist durch gemeinsame Risikofaktoren und pathophysiologische Mechanismen gekennzeichnet. Eine leitliniengerechte Therapie des DM und der CKD ist daher von entscheidender Bedeutung, um die kardiovaskuläre Prognose positiv zu beeinflussen.

Allgemeine therapeutische Maßnahmen bei Patienten mit Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz

Ermittlung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Diabetes mellitus

In den 2019 erschienenen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Diabetologie (EASD) [2] kommt der Stratifizierung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit DM eine entscheidende Rolle zu. Hierbei werden 3 Risikokategorien unterschieden: moderates, hohes und sehr hohes kardiovaskuläres Risiko (**Abb. 1**). Demnach kann auch bei einem Patienten mit DM ohne eine kardiovaskuläre Begleiterkrankung ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko vorliegen, sofern beispielsweise Endorganschäden nachzuweisen sind. Eine intensivierte Therapie ist dann bereits vor Eintreten einer kardiovaskulären Erkrankung indiziert, was einen Gegensatz zum bisherigen Konzept der Primär- und Sekundärprävention darstellt.

Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung einer chronischen Niereninsuffizienz bei Diabetes

Die Entwicklung einer CKD bei Patienten mit DM ist mit einem ausgeprägten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Entsprechend der ESC/EASD-Leitlinien ist die CKD als ein Abfall der geschätzten glomerulären Filtrationsrate („estimated GFR“ [eGFR]) auf < 60 ml/min/1,73 m² und/oder eine anhaltende Proteinurie (z. B. Uri-Albumin/Kreatinin-Verhältnis > 3 mmol/mol) über mindestens 90 Tage definiert [2]. Regelmäßige Blut- und Urinuntersuchungen sind essenziell, um eine frühzeitige Diagnose zu stellen und eine entsprechende Therapie einzuleiten. Zu den wesentlichen Präventions- bzw. Therapiemaßnahmen zählt eine Blutzuckerkontrolle, die sich individualisiert primär am HbA_{1c}-Wert orientieren sollte (Zielbereich: < 7,0 % oder < 53 mmol/mol). Darüber hinaus sollte auf eine adäquate Blutdruckeinstellung geachtet werden. Hierbei werden ein systolischer Zielbereich zwischen 120 und 130 mm Hg und ein diastolischer Zielbereich zwischen 70 und 80 mm Hg empfohlen. Eine Ausnahme stellten dabei ältere Patienten > 65 Jahren dar, bei denen der systolische Blutdruck auf Werte

Sehr hohes CV-Risiko	Patienten mit DM und mindestens einem weiteren Punkt: • Bestehende CV-Erkrankung • Sonstiger Endorganschaden (Proteinurie, eGFR<30ml/min/1,73m², LV-Hypertrophie, Retinopathie) • ≥3 Risikofaktoren (Alter, Hypertonie, Dyslipidämie, Rauchen, Adipositas) • Früh einsetzender T1DM (Dauer >20 Jahre)
Hohes CV-Risiko	Patienten mit DM-Dauer≥10 Jahre ohne Endorganschaden und mindestens 1 zuzüglicher Risikofaktor
Moderates CV-Risiko	Junge Patienten mit DM (T1DM <35 Jahre, T2DM >50 Jahre) mit einer Dauer von <10 Jahre ohne zusätzliche Risikofaktoren

Abb. 1 ▲ Kardiovaskuläre Risikostratifizierung bei Patienten mit Diabetes mellitus (DM). *CV* kardiovaskulär, *eGFR* geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („estimated GFR“), *LV* linksventrikulär, *T1DM* Typ-1-Diabetes, *T2DM* Typ-2-Diabetes. (Nach Cosentino et al. [2])

Tab. 1 Überblick über die wichtigsten klinischen Studien zur SGLT2-Inhibition

Studie	Intervention	Eingeschlossene Patienten	Hauptaussagen
EMPA-REG Outcome [6]	Empagliflozin	7020 Typ-2-Diabetiker mit hohem CV-Risiko	Signifikante Abnahme des primären Endpunktes (CV-Tod, MI, Schlaganfall) Signifikante Abnahme der Herzinsuffizienzhospitalisierungen (RRR 35 %)
CANVAS Programm [7]	Canagliflozin	10.142 Typ-2-Diabetiker mit hohem CV-Risiko	Signifikante Abnahme des primären Endpunktes (CV-Tod, MI, Schlaganfall) Signifikante Abnahme der Albuminurie und des kombinierten renalen Endpunktes (Abnahme der eGFR um mindestens 40 %, Dialysepflichtigkeit, Tod aus renalen Gründen)
DECLARE-TIMI 58 [8]	Dapagliflozin	17.160 Typ-2-Diabetiker mit CV-Risiko	Keine signifikante Abnahme des primären Endpunktes „MACE" (kardiovaskulärer Tod, MI, Schlaganfall) Signifikante Abnahme des kombinierten Endpunktes aus CV-Tod und Herzinsuffizienzhospitalisierung
CREDENCE [3]	Canagliflozin	4401 Typ-2-Diabetiker mit CKD (eGFR 30–90 ml/min/1,73 m^2) und Albuminurie (Albumin/Kreatinin-Quotient 3000–5000)	Signifikante Abnahme des primären Endpunktes (anhaltende Abnahme der eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2, Anstieg des Kreatininwertes um 100 %, Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation, Tod aufgrund renaler Ursache)
DAPA-HF [10]	Dapagliflozin	4744 Patienten mit HFrEF (LVEF ≤ 40 %)	Signifikante Abnahme des primären Endpunktes (Notwendigkeit einer intravenösen diuretischen Therapie, Herzinsuffizienzhospitalisierung und CV-Tod)
EMPEROR-Reduced [5]	Empagliflozin	3730 Patienten mit HFrEF (LVEF ≤ 40 %)	Signifikante Abnahme des primären Endpunktes (Herzinsuffizienzhospitalisierung und CV-Tod) Signifikante Abnahme des renalen Endpunktes (Notwendigkeit einer chronischen Dialysetherapie, einer Nierentransplantation sowie einer relevanten und anhaltenden Abnahme der eGFR)
DAPA-CKD [4]	Dapagliflozin	4304 Patienten mit CKD (eGFR 25–75 ml/min/1,73 m^2) und Albuminurie (Albumin/Kreatinin-Quotient 2000–5000)	Signifikante Abnahme des primären Endpunktes (≥50 % anhaltende Abnahme der eGFR, neu einsetzendes Nierenversagen, CV-Tod oder Tod aufgrund renaler Ursachen) Signifikante Abnahme des kombinierten Endpunktes aus Herzinsuffizienzhospitalisierung und CV-Tod

CKD chronische Niereninsuffizienz, *CV* kardiovaskulär, *eGFR* geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („estimated GFR"), *HFrEF* Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, *LVEF* linksventrikuläre Ejektionsfraktion, *MI* Myokardinfarkt, *RRR* relative Risikoreduktion

zwischen 130 und 139 mm Hg eingestellt werden sollte. Zur antihypertensiven Therapie bei Patienten mit DM sollte bevorzugt ein ACE („angiotensin converting enzyme")-Hemmer (ACEi) oder ein Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) eingesetzt werden, da hierdurch auch eine Reduktion der Albuminurie erreicht und eine Verschlechterung der Nierenfunktion verhindert werden kann. Ferner empfehlen die ESC/EASD-Leitlinien eine Behandlung mit einem SGLT2 („sodium-glucose cotransporter 2")-Inhibitor, wenn die eGFR 30–90 ml/min/1,73 m^2 beträgt. Diese Empfehlungen aus dem Jahr 2019 basieren insbesondere auf den Ergebnissen der CREDENCE-Studie [3] und wurden im vergangenen Jahr durch die Resultate der DAPA-CKD- [4] und EMPEROR-Reduced-Studien [5] bestärkt. Es ist jedoch anzumerken, dass die Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor zur antidiabetischen Therapie aktuell nur bis zu einer GFR von ≥ 45 ml/min/1,73 m^2 zugelassen ist.

Medikamentöse Therapien bei Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz

SGLT2-Inhibitoren

Die Therapie mit SGLT2-Inhibitoren führt zu einer Blockade des Natrium-Glukose-Kotransporters-2 im proximalen Nierentubulus und bewirkt eine reduzierte Glukoserückresorption aus dem Primärharn. Über die resultierende renale Glukosurie kommt es zu einer Abnahme der Blutglukosekonzentration. In 4 randomisierten, placebokontrollierten Studien (EMPA-REG OUTCOME [6], CANVAS Programm [7], DECLARE-TIMI 58 [8], CREDENCE [3]) wurde der Einfluss einer Therapie mit SGLT2-Inhibitoren auf kardiovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit DM und einem hohen bis sehr hohen kardiovaskulären Risiko untersucht. Mit Ausnahme der DECLARE-TIMI 58-Studie konnte dabei in allen Studien eine signifikante Abnahme der primären kardiovaskulären Endpunkte nachgewiesen werden (**Tab. 1**). In den ESC/EASD-Leitlinien zählt die Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor daher zur Erstlinientherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem/sehr hohem kardiovaskulärem Risiko [2]. Es bleibt aber zu beachten, dass SGLT2-Inhibitoren in der Diabetestherapie in Deutschland nicht als Monotherapie zugelassen sind.

Die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und insbesondere Herzinsuffizienz-assoziierter Endpunkte durch SGLT2-Inhibitoren ist nach aktuellem Erkenntnisstand nicht ausschließlich auf eine bessere Blutzuckerkontrolle und eine Abnahme des Körpergewichts zurückzuführen. Es werden unter anderem eine Vorlast- und Nachlastreduktion sowie eine Optimierung der kardialen Energetik durch eine Zunahme der Ketonkörperutilisation diskutiert [9].

Aus diesem Grund wurden in den vergangenen 2 Jahren Studien initiiert, die eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren bei Herzinsuffizienzpatienten unabhän-

Hier steht eine Anzeige.

Springer

gig vom Vorliegen eines DM untersuchten. Hierzu gehört die DAPA-HF-Studie [10], in die 4744 Herzinsuffizienzpatienten mit reduzierter Ejektionsfaktion (HFrEF; LVEF ≤40 %) mit und ohne DM eingeschlossen wurden. Über einen medianen Zeitraum von 18,2 Monaten wurde das Eintreten des primären kombinierten Endpunktes (Notwendigkeit einer intravenösen diuretischen Therapie, Herzinsuffizienzhospitalisierung und kardiovaskulärer Tod) bei Patienten mit einer Dapagliflozin-Therapie gegenüber einer Placebogruppe mit leitliniengerechter Herzinsuffizienztherapie verglichen. Unter der Therapie mit Dapagliflozin zeigte sich eine signifikante Abnahme des primären Endpunktes um 26 % (relative Risikoreduktion) mit einer „number needed to treat" (NNT) von 21 [10]. Ferner ließen sich mittels Dapagliflozin das relative Risiko einer Herzinsuffizienzhospitalisierung um 30 %, die kardiovaskuläre Sterblichkeit um 18 % und die Gesamtmortalität um 17 % reduzieren. Aus der Subgruppenanalyse der DAPA-HF-Studie ging hervor, dass der Behandlungsvorteil bei Patienten mit und ohne DM vergleichbar war. Patienten mit DM zeichneten sich jedoch durch ein höheres absolutes Risiko aus. Eine weitere Post-hoc-Analyse zeigte, dass die positiven Therapieeffekte von Dapagliflozin unabhängig vom HbA_{1c}-Wert der Patienten nachzuweisen waren [11].

Eine ähnliche Studie wurde im Rahmen des virtuellen ESC-Kongresses 2020 vorgestellt. In die sog. EMPEROR-Reduced-Studie [5] wurden 3730 Patienten mit HFrEF eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder eine leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie oder wurden auf eine zusätzliche Therapie mit Empagliflozin randomisiert. Der primäre kombinierte Endpunkt setzte sich aus den Komponenten kardiovaskuläre Sterblichkeit und Herzinsuffizienzhospitalisierung zusammen. Im Therapiearm wurde eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes um 25 % nachgewiesen. Analog zur DAPA-HF-Studie [10] ließ die Subgruppenanalyse keine signifikanten Unterschiede der Therapieeffekte bei Patienten mit und ohne DM erkennen.

Zusammenfassung · Abstract

Kardiologe 2021 · 15:133–139 https://doi.org/10.1007/s12181-021-00468-7
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2021

J. Wintrich · C. Ukena · F. Mahfoud · N. Marx · M. Böhm

Therapie bei Diabetes und Niereninsuffizienz. Ein Jahresrückblick aus Sicht des Kardiologen

Zusammenfassung

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) und der Diabetes mellitus (DM) sind häufige Komorbiditäten kardialer Erkrankungen. Die leitliniengerechte Therapie der CKD und des DM trägt daher entscheidend zur Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion kardiologischer Patienten bei. Dieser Jahresrückblick fasst die wichtigsten Aspekte zur Behandlung des DM und der CKD aus Sicht des Kardiologen zusammen. Zunächst werden Maßnahmen zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos und zur Prävention einer CKD bei Patienten mit DM vorgestellt. Darüber hinaus wird ausführlich auf die Bedeutung der Natrium-Glukose Kotransporter-2-Inhibitoren sowie der GLP („glucagon-like peptide")-1-Rezeptorantagonisten zur Therapie des DM und der CKD eingegangen. Außerdem wird die Effektivität der renalen Denervation bei DM und CKD diskutiert.

Schlüsselwörter

SGLT2-Inhibitoren · Renale Denervation · Albuminurie · GLP-1-Rezeptoragonisten · Chronische Niereninsuffizienz

Treatment of diabetes and chronic kidney disease. An end of the year review from the perspective of cardiologists

Abstract

Diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease (CKD) are frequent comorbidities in cardiological diseases. The guideline-compliant treatment of DM and CKD is therefore essential to reduce morbidity and mortality rates in cardiological patients. This end of the year review summarizes the most important aspects in the treatment of DM and CKD from a cardiologist's point of view. First, strategies on how to assess the cardiovascular risk and how to prevent the development of CKD in patients with DM are presented. Moreover, the significance of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists regarding the treatment of DM and CKD is highlighted. Finally, the efficacy of renal denervation in patients with DM and CKD is discussed.

Keywords

SGLT2 inhibitors · Renal denervation · Albuminuria · GLP1 receptor agonists · Chronic kidney disease

Neben den positiven Auswirkungen bei Herzinsuffizienzpatienten führen die SGLT2-Inhibitoren insbesondere auch zu einer Verbesserung der Nierenfunktion und können somit dem Progress einer CKD entgegenwirken. Bereits in der CREDENCE-Studie [3] wurde eine signifikante Abnahme des renalen Endpunktes (anhaltende Abnahme der eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2, Anstieg des Kreatininwertes um 100 %, Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation, Tod aufgrund renaler Ursache) unter einer Therapie mit Canagliflozin nachgewiesen. Auch in der EMPEROR-Reduced-Studie [5] ließ sich das Risiko des kombinierten renalen sekundären Endpunktes (Notwendigkeit einer chronischen Dialysetherapie, einer Nierentransplantation sowie einer relevanten und anhaltenden Abnahme der eGFR) mittels einer Therapie mit Empagliflozin signifikant reduzieren. Die ebenfalls beim virtuellen ESC 2020 vorgestellte DAPA-CKD-Studie [4] verglich die Effekte einer Standardtherapie mit einem ACEi oder ARB gegenüber einer zusätzlichen Therapie mit Dapagliflozin bei Patienten mit CKD mit und ohne DM. Es erfolgte der Einschluss von 4304 Patienten, die eine eGFR zwischen 25 und 75 ml/min/1,73 m^2 und einen Urin-Albumin/Kreatinin-Quotienten zwischen 200 und 5000 mg/g aufwiesen. Über einen medianen Zeitraum von 2,4 Jahren führte die Behandlung

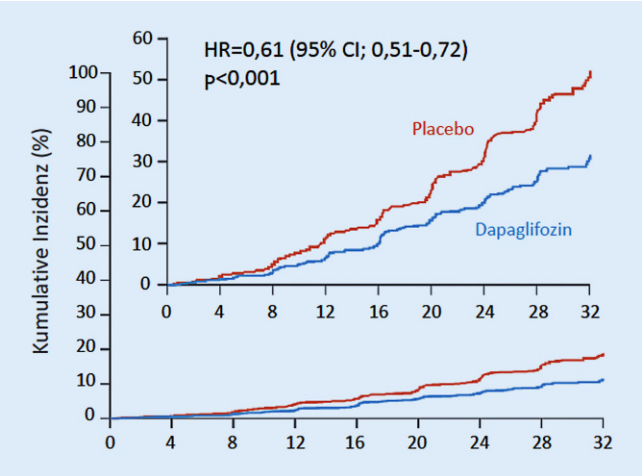

Abb. 2 ▲ Primärer Endpunkt in der DAPA-CKD-Studie. Dargestellt wird die kumulative Kaplan-Meier-Ereigniskurve für den primären Endpunkt „≥50 % anhaltende Abnahme der eGFR, neu einsetzendes Nierenversagen, CV-Tod oder Tod aufgrund renaler Ursachen" unter einer Therapie mit Dapagliflozin oder Placebo in der DAPA-CKD-Studie. *CI* Konfidenzintervall, *HR* Hazard Ratio. (Mod. nach Heerspink et al. [4]).

mit Dapagliflozin zu einer signifikanten Reduktion des primären Endpunktes, der sich aus einer ≥50 % anhaltenden Abnahme der eGFR, einem einsetzenden Nierenversagen oder Tod aufgrund kardiovaskulärer oder renaler Ursachen zusammensetzte (**Abb. 2**; [4]).

» SGLT2-Inhibitoren führen zu einer Verbesserung der Nierenfunktion

Ein systematischer Vergleich der Therapieeffekte aller SGLT2-Inhibitoren liegt bislang nicht vor. Die aktuelle Datenlage weist jedoch auf einen Klasseneffekt hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte hin. Eine Metaanalyse [12], in der alle Patienten der DAPA-HF- und EMPEROR-Reduced-Studie eingeschlossen wurden, konnte bereits zeigen, dass sich Empagliflozin und Dapagliflozin in ihrer Wirkung bei HFrEF nicht relevant unterscheiden. Die SGLT2-Inhibition war dabei mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität, der Herzinsuffizienzhospitalisierungen und des kombinierten renalen Endpunktes (≥50 % anhaltende Abnahme der eGFR, terminale Niereninsuffizienz oder Tod aufgrund renaler Ursachen) assoziiert [12]. Die Therapieeffekte waren unabhängig von Alter, Geschlecht, Vorliegen einer Diabeteserkrankung, eGFR bei Studieneinschluss und einer Vorbehandlung mit Sacubitril/Valsartan.

GLP-1-Rezeptorantagonisten

GLP-1-Rezeptorantagonisten (GLP-1 RA) aktivieren den GLP-1-Rezeptor, wodurch die glukoseabhängige Insulinsekretion stimuliert und die Glukagonausschüttung gehemmt wird. In 4 randomisierten, placebokontrollierten Studien (LEADER [13], SUSTAIN-6 [14], Harmony Outcomes [15], REWIND [16]) konnte gezeigt werden, dass durch die GLP-1 RA Liraglutid, Semaglutid, Albiglutid und Dulaglutid eine signifikante Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem bis sehr hohem kardiovaskulärem Risiko erreicht werden kann. In der LEADER-Studie [13] ließ sich außerdem eine Reduktion der Gesamtmortalität unter einer Therapie mit Liraglutid nachweisen. Die Applikation der GLP-1 RA erfolgte in allen genannten Studien subkutan. In der PIONEER-6-Studie [17] wurde die orale Gabe von Semaglutid untersucht. Hinsichtlich des primären Studienendpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) erwies sich die orale Therapie mit Semaglutid gegenüber Placebo als nicht unterlegen. Ein Überlebensvorteil zugunsten einer Behandlung mit Semaglutid bestand jedoch nicht. Den Ergebnissen einer Metaanalyse [18] mit insgesamt 56.004 Patienten mit Typ-2-Diabetes zufolge kann das Risiko des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) durch eine Therapie mit GLP-1 RA um 12 % (relative Risikoreduktion) signifikant gesenkt werden (**Abb. 3**). In den ESC-EASD-Leitlinien stellen GLP-1 RA daher eine gleichwertige Alternative zu SGLT2-Inhibitoren bei der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem hohen bis sehr hohen kardiovaskulären Risiko dar [2]. Bei der Wahl sollte jedoch berücksichtigt werden, dass GLP-1 RA mit hoher Wahrscheinlichkeit primär Atherosklerose-assoziierte Ereignisse reduzieren, wohingegen SGLT2-Inhibitoren vorrangig das Risiko Herzinsuffizienz-assoziierter Endpunkte minimieren.

Ähnlich wie bei den SGLT2-Inhibitoren ließen sich auch für GLP-1 RA positive Effekte auf die Nierenfunktion nachweisen. In der oben erwähnten Metaanalyse nahm das Risiko des kombinierten renalen Endpunktes (neue Makroalbuminurie, Abnahme der eGFR bzw. Zunahme des Kreatininwertes, terminale Niereninsuffizienz oder Tod aufgrund renaler Ursachen) unter einer GLP-1 RA-Therapie verglichen mit Placebo um 17 % ab (**Abb. 4**; [18]). Dies war v. a. auf eine verminderte Urin-Albuminausscheidung zurückzuführen.

Neue Therapien bei Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz

Renale Denervation

Die renale Denervation (RDN) stellt ein katheterbasiertes Verfahren zur Neuromodulation dar. Über eine Ablation sympathischer Nervenfasern innerhalb der Adventitia der Nierenarterien kann der Sympathikotonus reduziert werden, was mit einer Blutdruckabnahme einhergeht. Die blutdrucksenkenden Effekte der RDN wurden unter anderem in der randomisierten, placebokontrollierten SPYRAL HTN-OFF MED-Studie [19] untersucht. In dieser ersten fertiggestellten Zulassungsstudie wurden

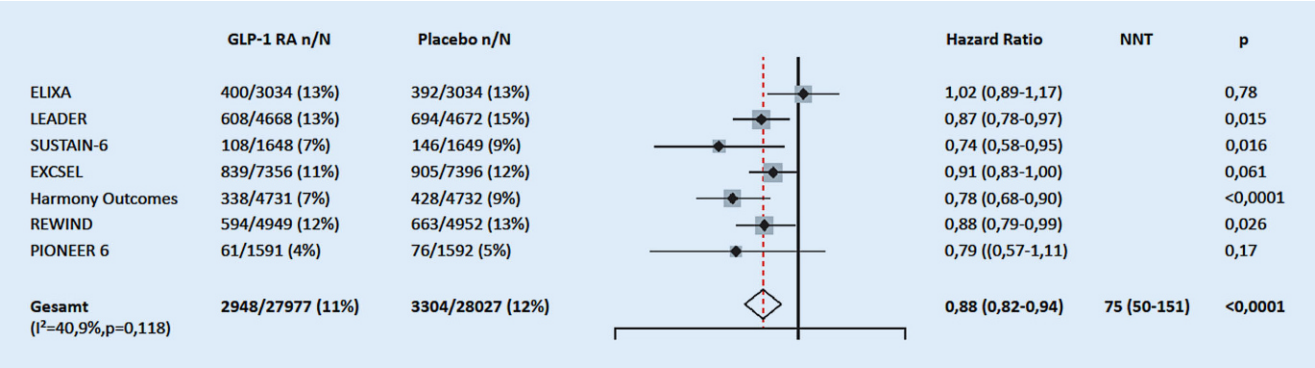

Abb. 3 ▲ Effekte einer Therapie mit GLP („glucagon-like peptide")-1-Rezeptoragonisten (GLP-1 RA) hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte. Dargestellt wird die Abnahme des kombinierten Endpunktes „CV-Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall" unter einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten gegenüber einer Therapie mit Placebo. *NNT* „number needed to treat". (Mod. nach Kristensen et al. [18])

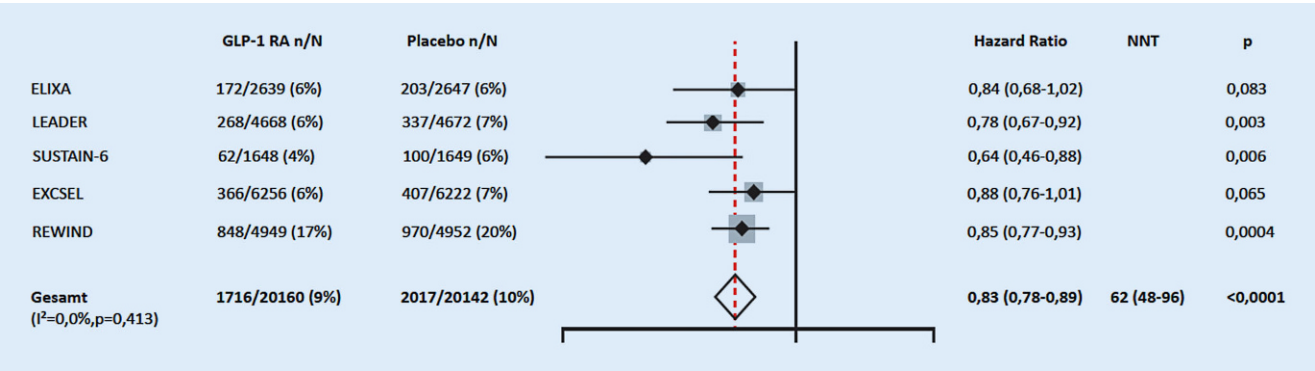

Abb. 4 ▲ Effekte einer Therapie mit GLP („glucagon-like peptide")-1-Rezeptoragonisten (GLP-1 RA) hinsichtlich renaler Endpunkte. Dargestellt wird die Abnahme des kombinierten Endpunktes „neue Makroalbuminurie, Abnahme der eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) bzw. Zunahme des Kreatininwertes, terminale Niereninsuffizienz oder Tod aufgrund renaler Ursachen" unter einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten gegenüber einer Therapie mit Placebo. *NNT* „number needed to treat". (Mod. nach Kristensen et al. [18])

insgesamt 331 unbehandelte Patienten mit arterieller Hypertonie (systolischer Blutdruck zwischen 150 und 180 mm Hg) eingeschlossen. Die RDN führte dabei verglichen mit einer Scheinbehandlung zu einem signifikant stärkeren Abfall des systolischen Blutdrucks im 24-h-Langzeitprofil [19]. Entsprechend einer Analyse des Global Symplicity-Registers lässt sich unabhängig vom kardiovaskulären Risiko und insbesondere auch bei Patienten mit CKD und Typ-2-Diabetes eine anhaltende Blutdruckreduktion nach RDN erreichen [20]. Darüber hinaus ließen sich in einer Studie an 100 Patienten mit Hypertonie eine Verbesserung des Renal Resistance-Index sowie eine Abnahme der Mikro- und Makroalbuminurie nach RDN nachweisen [21]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die RDN zu einem verbesserten Glukosemetabolismus und einer Zunahme der Insulinsensitivität beitragen kann [22, 23].

> » Die renale Denervation stellt ein katheterbasiertes Verfahren zur Neuromodulation dar

Sowohl die CKD als auch der DM sind mit einer gesteigerten Sympathikusaktivität assoziiert und gehen mit einem erhöhten Risiko von Vorhofflimmern einher, wobei die genauen Pathomechanismen unbekannt sind. Daher zählt das bessere Verständnis über die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen CKD und Vorhofflimmern zu den Schwerpunktthemen des durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderten SFB TRR 219-Projektes in Aachen und Homburg/Saar. Zusätzlich wird die Reduktion des Sympathikotonus mittels RDN als alternative Therapieform von Vorhofflimmern bei Patienten mit CKD untersucht.

Fazit für die Praxis

- **Bei Patienten mit Diabetes mellitus (DM) sollte eine kardiovaskuläre Risikostratifizierung durchgeführt werden.**
- **Zum frühzeitigen Erkennen einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) sollten bei Patienten mit DM jährliche Untersuchungen durchgeführt werden.**
- **Eine Therapie mit SGLT2-Inhibitoren ist bei Patienten mit DM zur Nephroprotektion indiziert.**

- **SGLT2(„sodium-glucose cotransporter 2“)-Inhibitoren wirken dem Progress einer CKD entgegen und führen zu einer signifikanten Abnahme renaler Endpunkte.**
- **Eine Therapie mit GLP(„glucagon-like peptide“)-1 RA (Rezeptoragonisten) reduziert das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.**
- **GLP-1 RA bewirken insbesondere eine abnehmende Albuminurie und reduzieren das Risiko renaler Endpunkte.**
- **SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1 RA stellen die Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem hohen bis sehr hohen kardiovaskulären Risiko dar.**
- **Die renale Denervation (RDN) führt zu einer effektiven Blutdruckreduktion bei Patienten mit DM und Patienten mit CKD.**

Korrespondenzadresse

Dr. med. Jan Wintrich
Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrbergerstr., 66421 Homburg/Saar, Deutschland
Jan.Wintrich@uks.eu

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Mahfoud erklärt, dass er Sprecherhonorare bzw. Honorare als wissenschaftlicher Berater von Medtronic und ReCor Medical erhalten hat. M. Böhm erklärt, dass er Sprecherhonorare bzw. Honorare als wissenschaftlicher Berater von Amgen, Abbott, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Medtronic, Novartis, Servier und Vifor erhalten hat. N. Marx hat Vorträge gehalten für Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Lilly, Novo Nordisk; N. Marx hat Forschungsprojekte durchgeführt, die von Boehringer Ingelheim unterstützt wurden, und als Berater für Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Novo Nordisk fungiert. Sämtliche Honorare sind an die Uniklinik Aachen gegangen, und N. Marx hat für seine Tätigkeit keine persönlichen Honorare erhalten. Darüber hinaus hat die Uniklinik Aachen Honorare für die Leitung klinischer Studien von Boehringer Ingelheim und Novo Nordisk erhalten. J. Wintrich, C. Ukena, N. Marx und M. Böhm erklären, dass sie durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB-TRR 219) unterstützt werden.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Jacobs E, Hoyer A, Brinks R et al (2017) Burden of mortality attributable to diagnosed diabetes: a nationwide analysis based on claims data from 65 million people in germany. Diabetes Care 40(12):1703–1709
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al (2020) 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 41(2):255–323
3. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al (2019) Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 380(24):2295–2306
4. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al (2020) Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 383(15):1436–1446
5. Packer M, Anker SD, Butler J et al (2020) Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 383:1413–1424
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 373(22):2117–2128
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al (2017) Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 377(7):644–657
8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al (2019) Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 380(4):347–357
9. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI (2017) The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. JAMA Cardiol 2(9):939–940
10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al (2019) Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 381(21):1995–2008
11. Petrie MC, Verma S, Docherty KF et al (2020) Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. JAMA 323(14):1353–1368
12. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ et al (2020) SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet 396(10254):819–829
13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al (2016) Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 375(4):311–322
14. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al (2016) Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 375(19):1834–1844
15. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al (2018) Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 392(10157):1519–1529
16. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al (2019) Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 394(10193):121–130
17. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al (2019) Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 381(9):841–851
18. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS et al (2019) Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 7(10):776–785
19. Böhm M, Kario K, Kandzari DE et al (2020) Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. Lancet 395(10234):1444–1451
20. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R et al (2020) Renal denervation in high-risk patients with hypertension. J Am Coll Cardiol 75(23):2879–2888
21. Mahfoud F, Cremers B, Janker J et al (2012) Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Hypertension 60(2):419–424
22. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I et al (2011) Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. Circulation 123(18):1940–1946
23. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E et al (2011) Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Hypertension 58(4):559–565