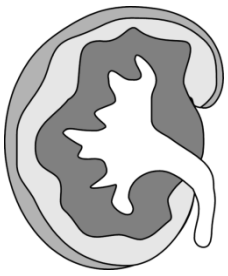


Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Diabetes und Niere – Was bringen die neuen Antidiabetika?



Michael Frahnert



Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Kasuistik: Bodo W. 45 Jahre

- Diabetes mellitus Typ 2 (ED vor 1 Jahr) → HbA1c: 8.8%
- Adipositas (BMI 31 kg/m²)
- Arterielle Hypertonie (ED vor 5 Jahren)
- Serum Kreatinin: 1.1mg/dl → GFR (CKD-EPI) von 78 ml/min
- Albuminurie im Spoturin: nicht nachweisbar
- Blutfettwerte nicht bestimmt



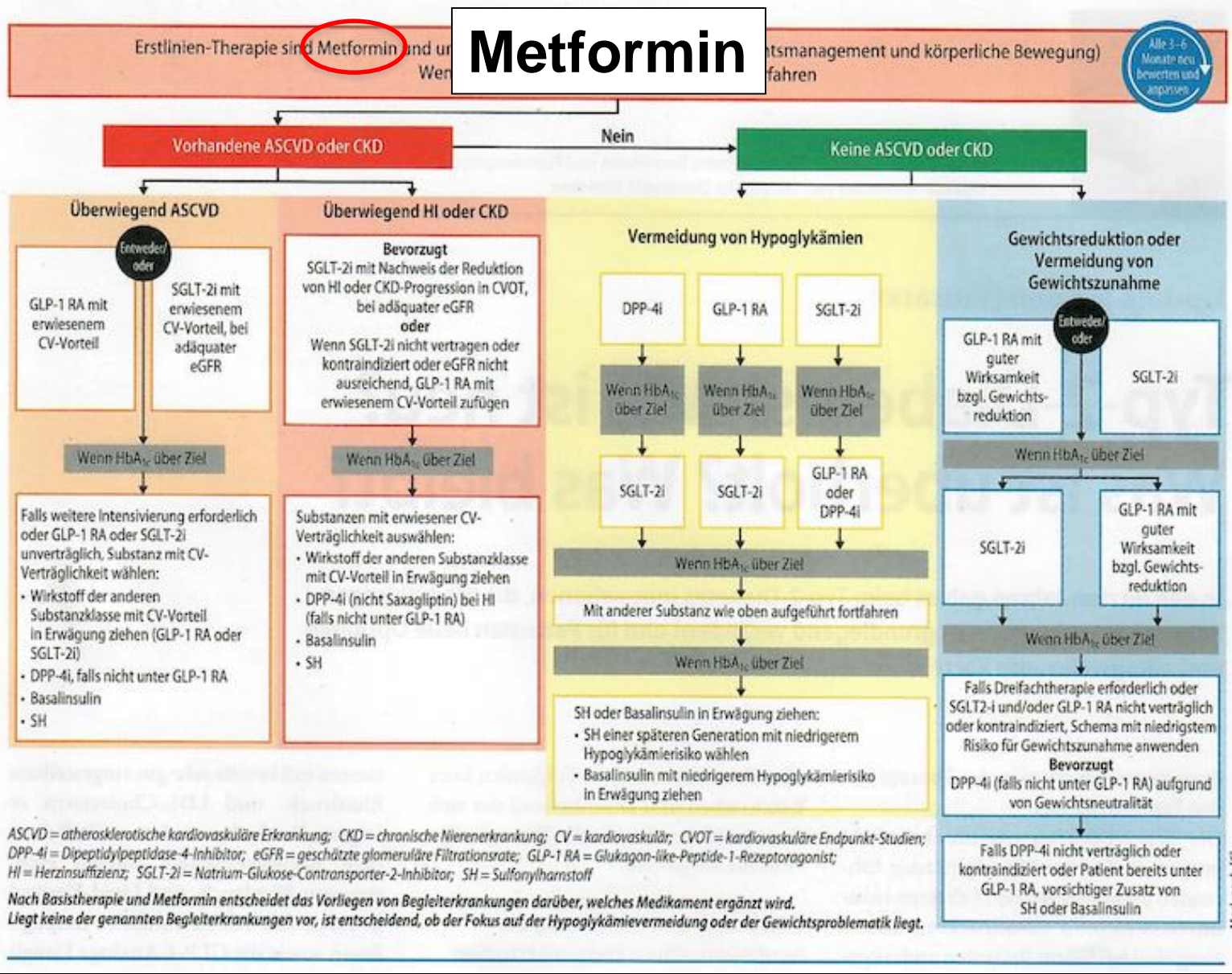
Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

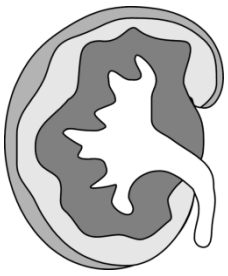
Therapie:

Ramipril 5mg/d → RR in Praxismessung: 132/76 mmHg



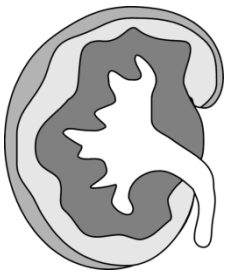
Abb. 1 Algorithmus für die glykämische Kontrolle entsprechend den Empfehlungen der ADA und EASD





Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

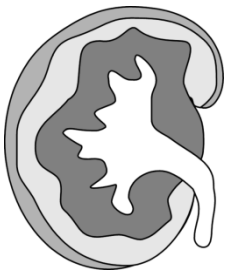
... 3 Jahre später!



Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

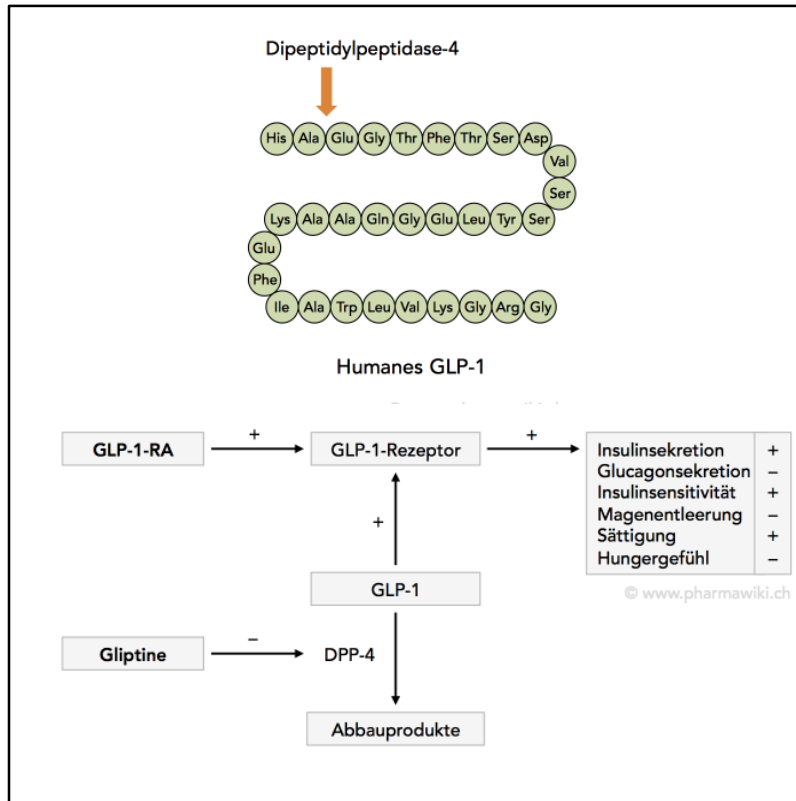
Kasuistik: Bodo W. 48 Jahre

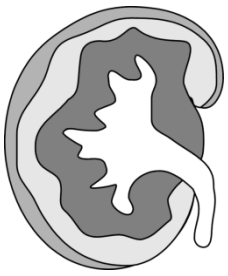
- HbA1c: 8.1%
- RR in Praxismessung: 145/88 mmHg
- Augenarztbefund: keine Retinopathie
- Serum Kreatinin: 1.0mg/dl
- Albuminurie im Spoturin: nicht nachweisbar
- Therapie:
 - Metformin 1000mg 1-0-1
 - Sitagliptin 100mg 1-0-0 (vom Hausarzt begonnen)
 - Ramipril 5mg
 - Gelegentlich Ibuprofen 600mg bei Lumbalgien



Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Sitagliptin = DPP4-Inhibitoren und **NIERE**:





Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

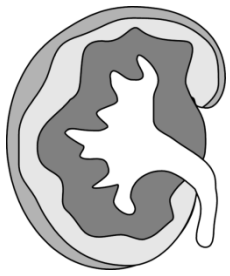
Sitagliptin = DPP4-Inhibitoren und **NIERE:**



EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, TECOS, CARMELINA konnten Albuminurie senken

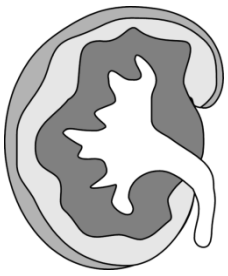


Keine Reduktion der CVE, keine Progressionsverzögerung CKD!



Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

... 5 Jahre später!

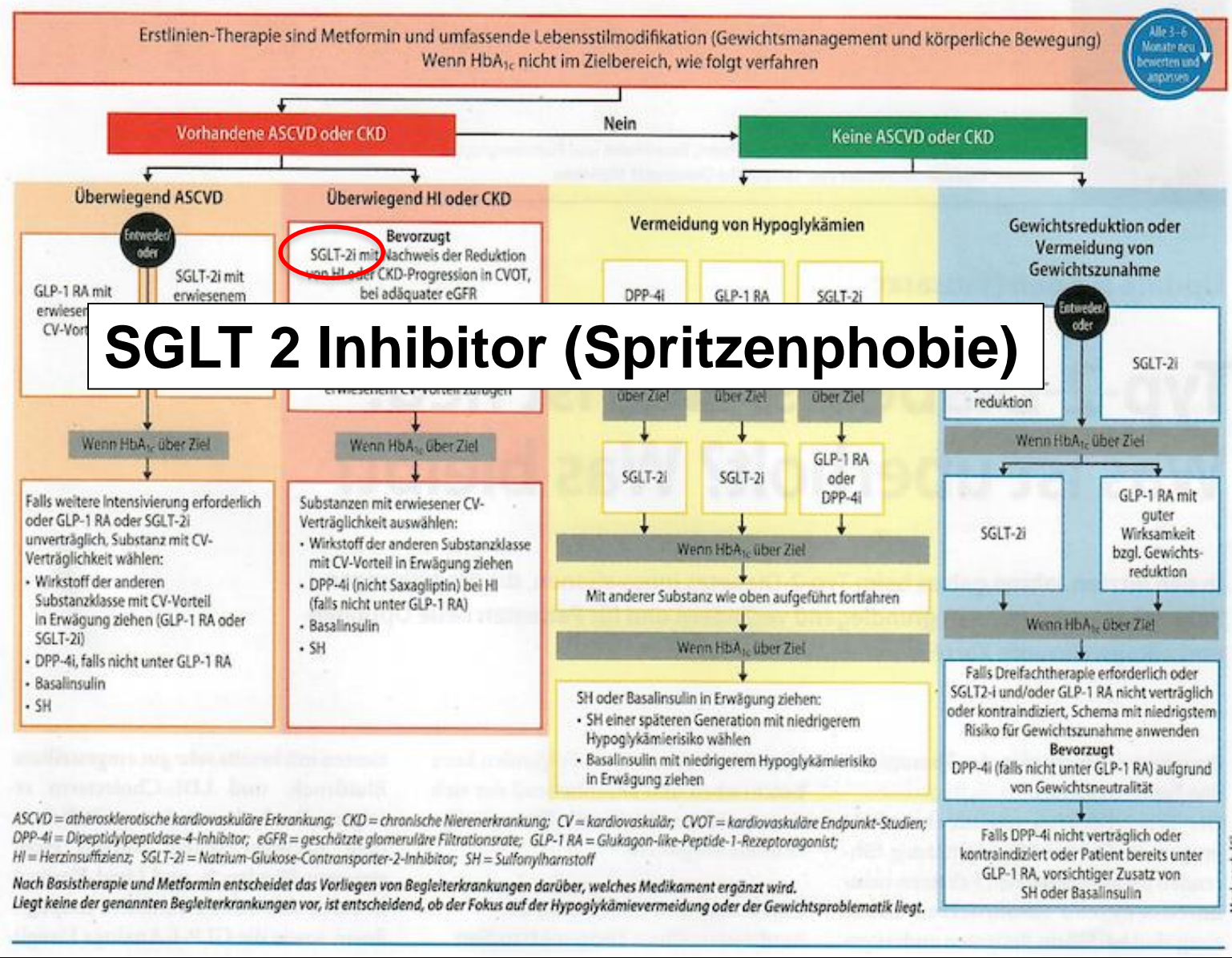


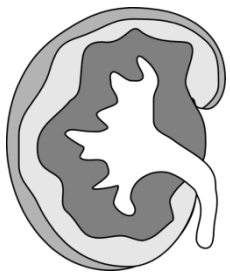
Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Kasuistik: Bodo W. 53 Jahre

- HbA1c: 8.0%
- RR in Praxismessung: 148/92 mmHg
- Serum Kreatinin: 1.1mg/dl → GFR (CKD-EPI) von 72 ml/min
- Albuminurie im Spoturin: 320mg/g Kreatinin
- Therapie:
 - Metformin 1000mg 1-0-1
 - Sitagliptin 100mg 1-0-0
 - Ramipril 5mg 1-0-1
 - Metamizol 500mg 1-1-1-1 und
 - weiterhin Ibuprofen 600mg bei Lumbalgien

Abb. 1 Algorithmus für die glykämische Kontrolle entsprechend den Empfehlungen der ADA und EASD





Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

SGLT-2-Inhibitoren und NIERE:

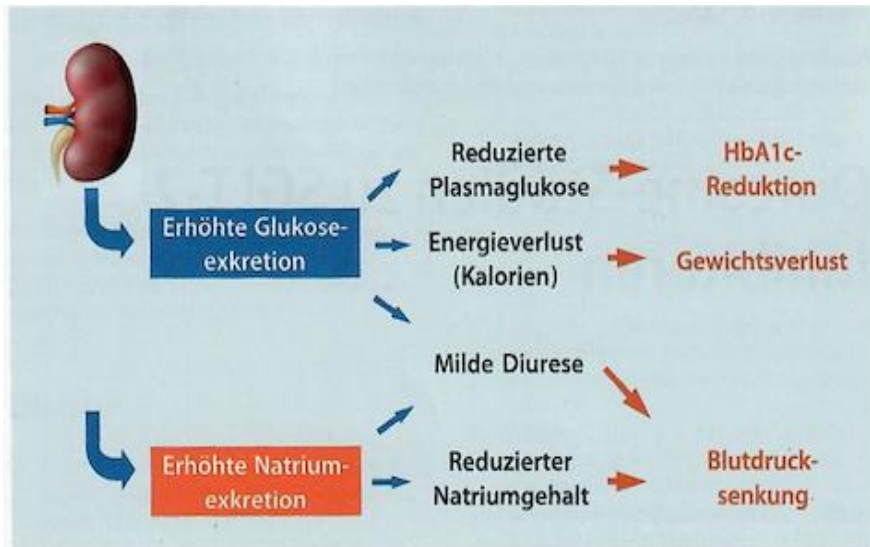
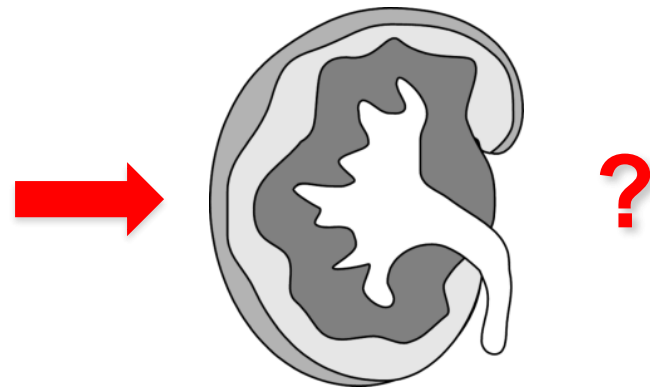
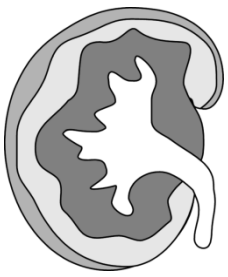


Abb. 1 ▲ Klinische Effekte von SGLT-2-Inhibitoren aufgrund des Wirkmechanismus. *HbA_{1c}*: Hämoglobin A_{1c}, SGLT-2 Natrium-Glukose-Kotransporter Typ 2. (Niere: © bluringmedia/Fotolia)

Der Internist, Band 06 - Heft 9

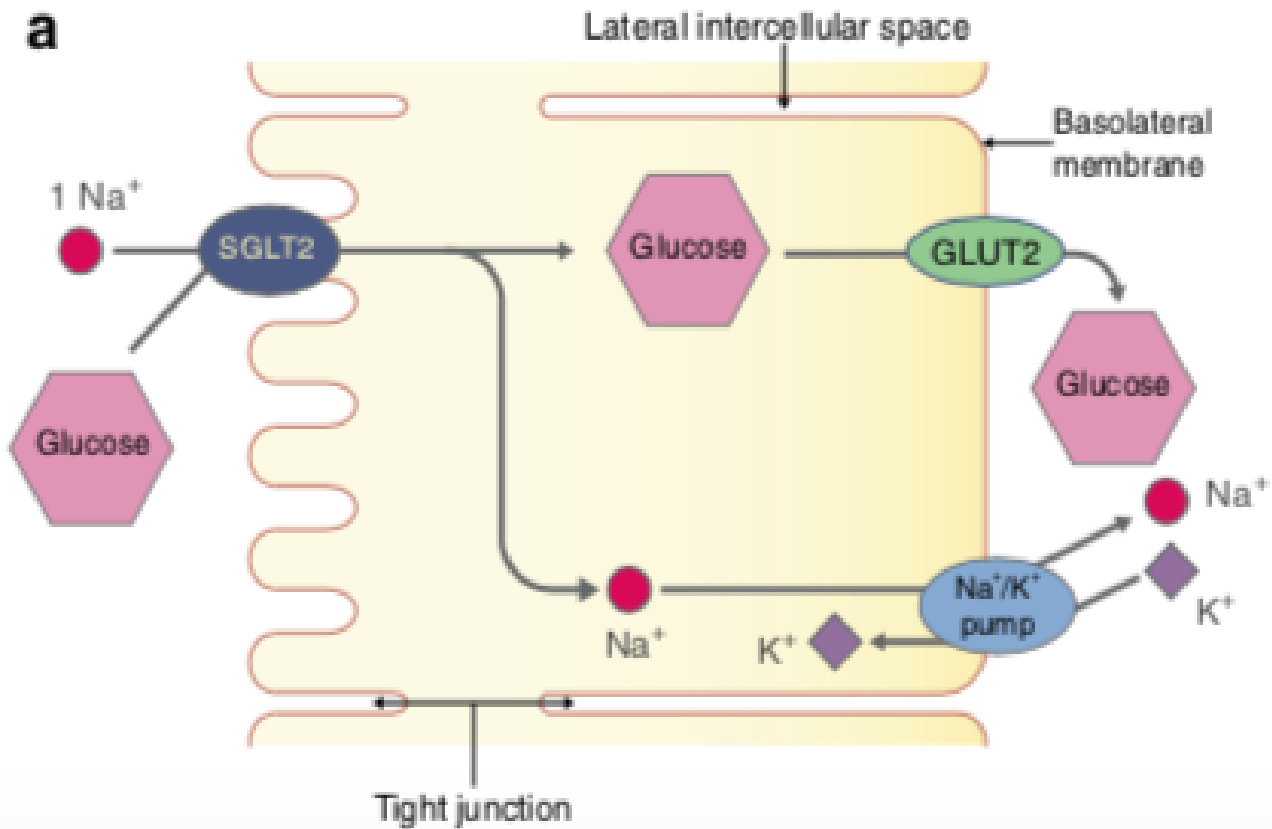




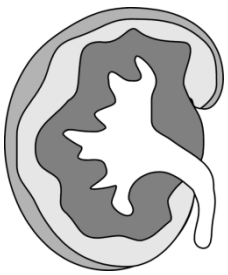
Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Physiologie

SGLT 2 Rezeptor

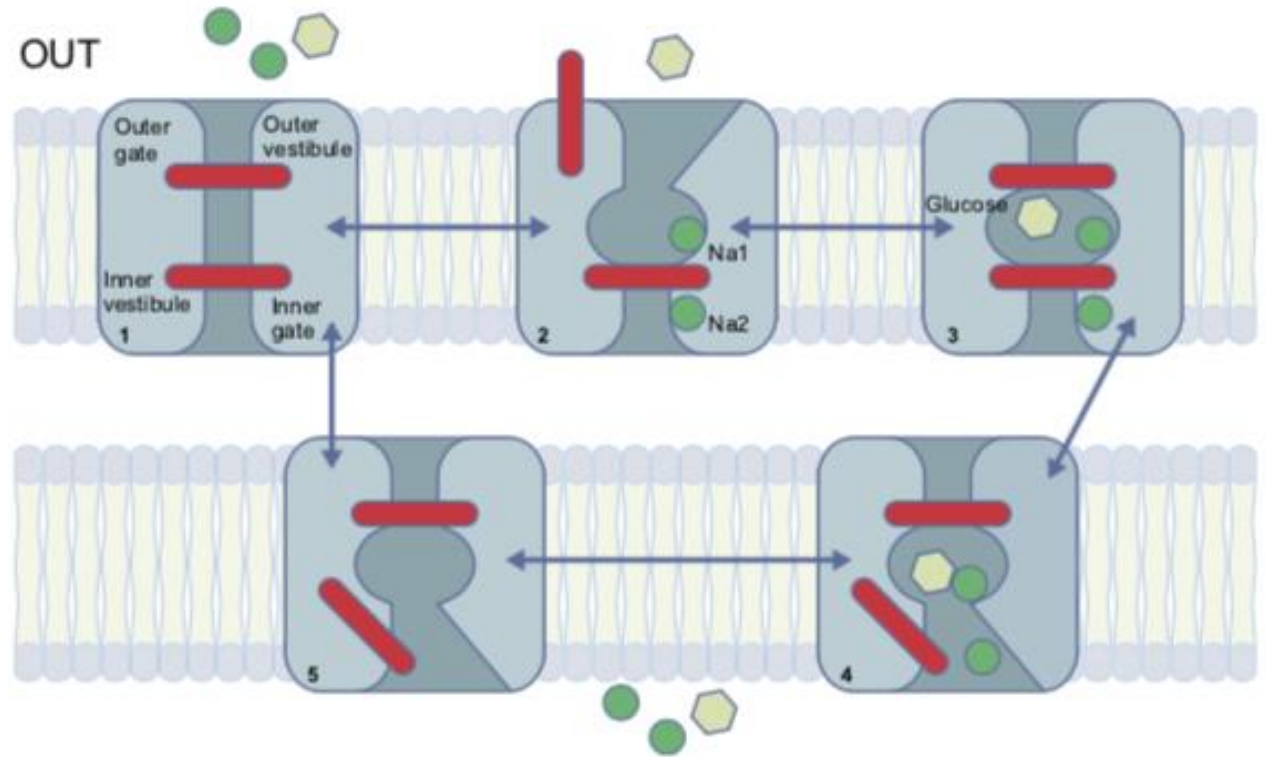
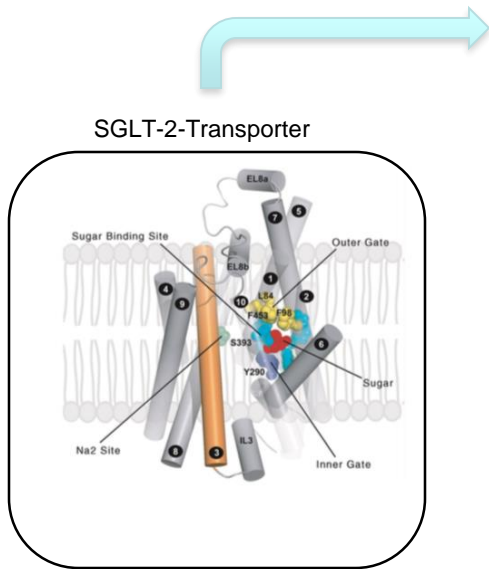


Ghezzi et al., Diabetologica 2018

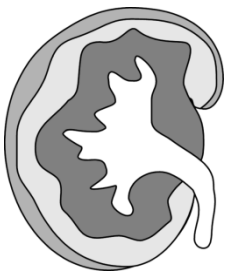


Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

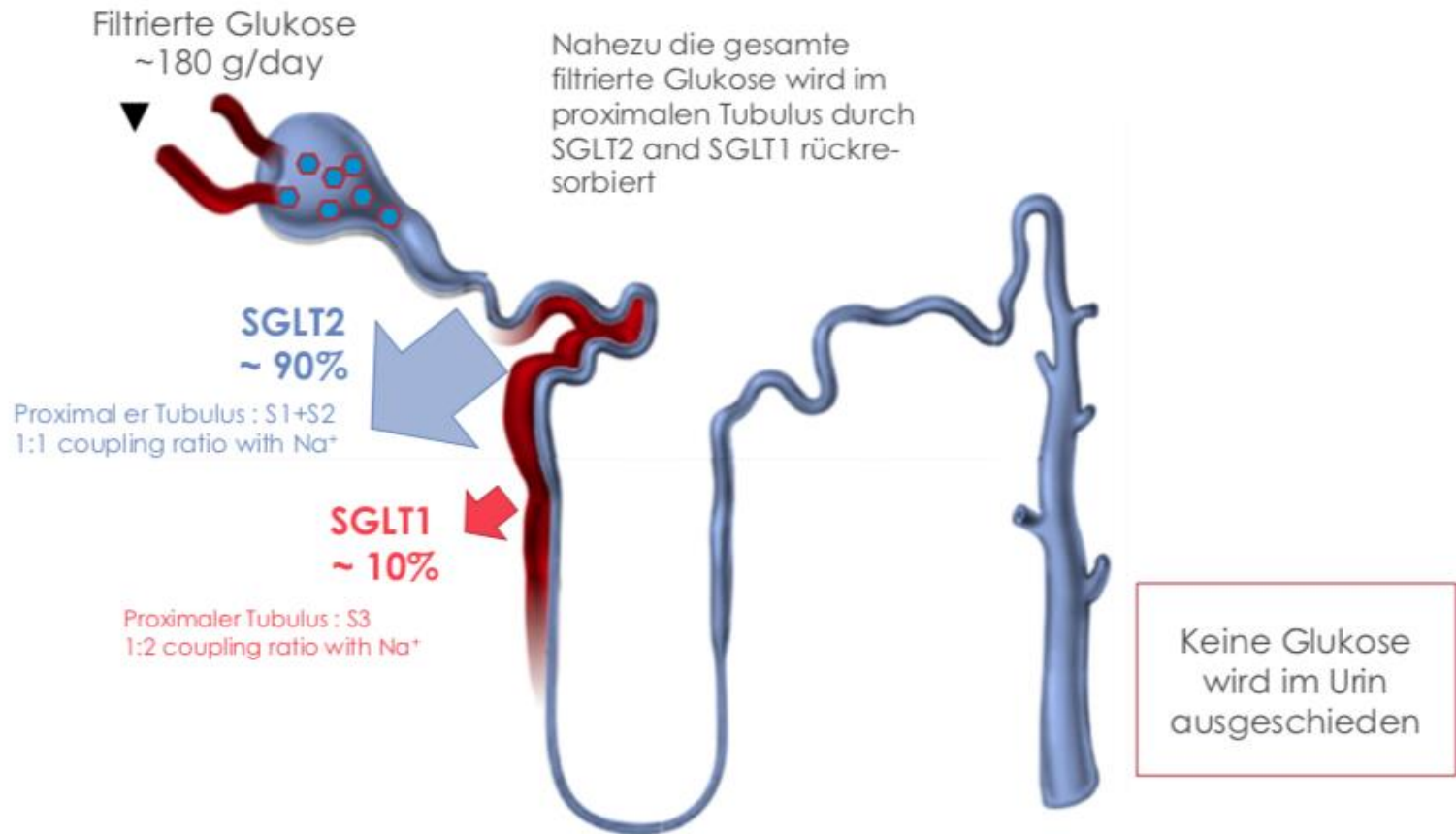
Physiologie: Bsp. SGLT-Transporter



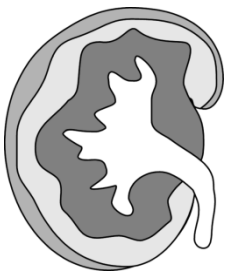
Ghezzi et al., Diabetologica 2018



Physiologie der renalen Glukosereabsorption^{1,2}

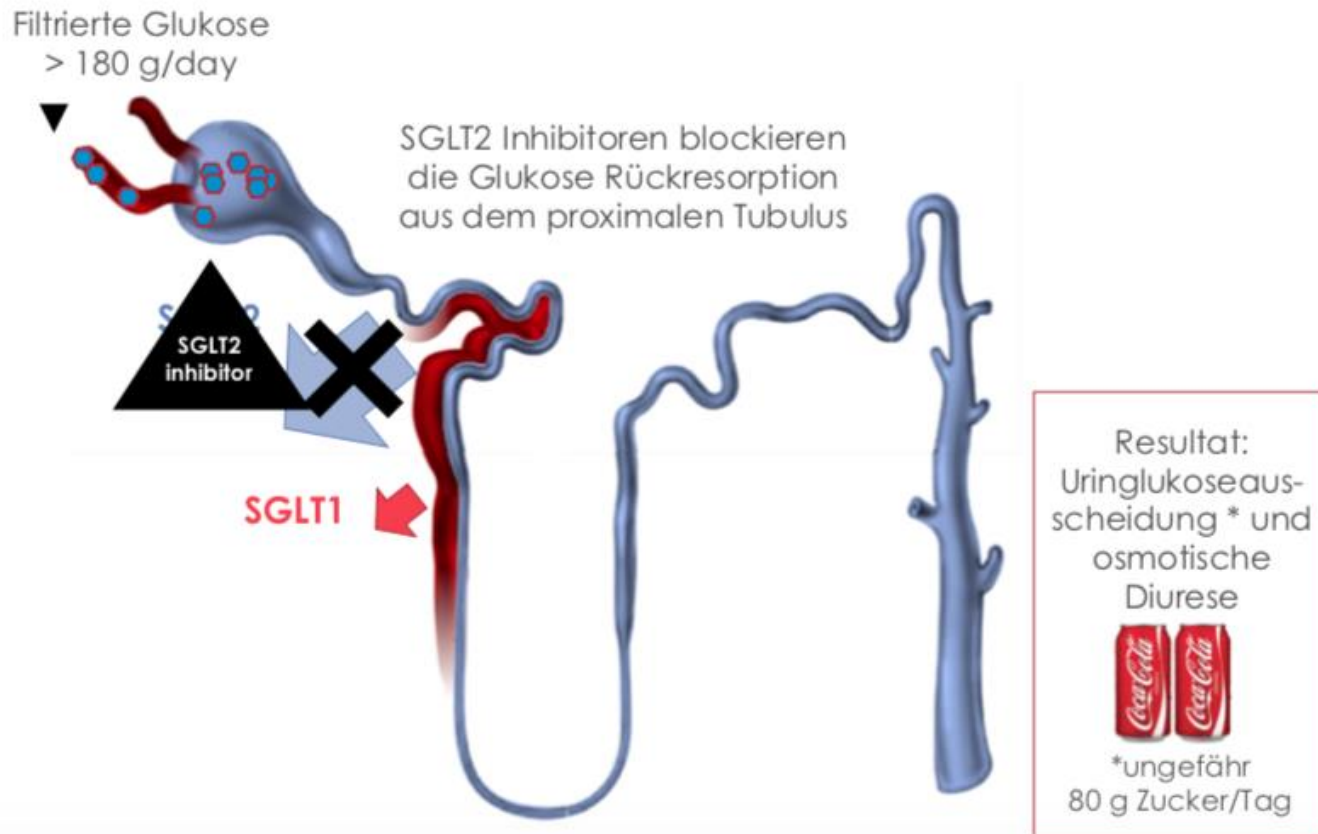


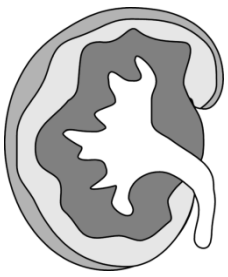
Wanner et al. 2016



Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

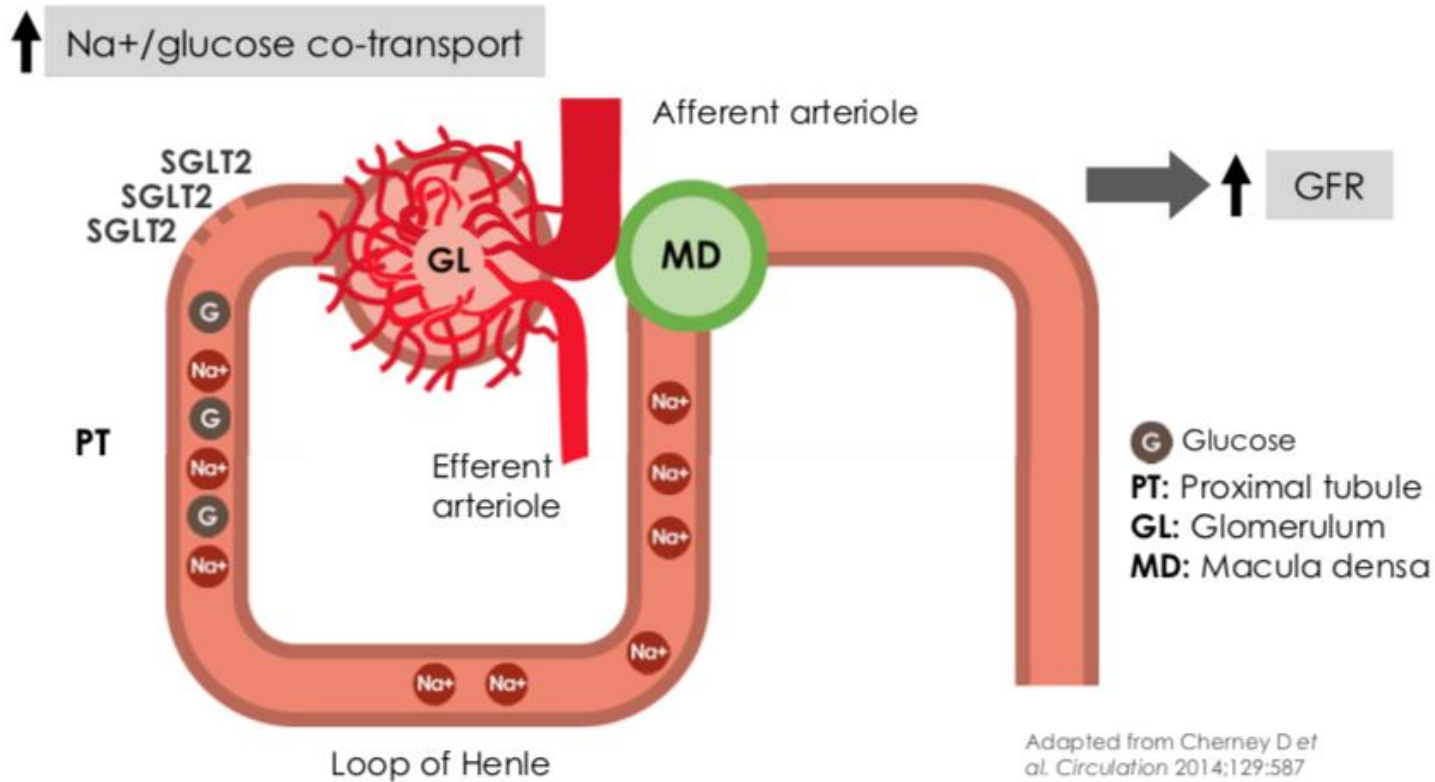
Natrium-Glukose co-transporter(SGLT)2 Inhibitor Wirkung





Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Diabetes causes glomerular hypertension

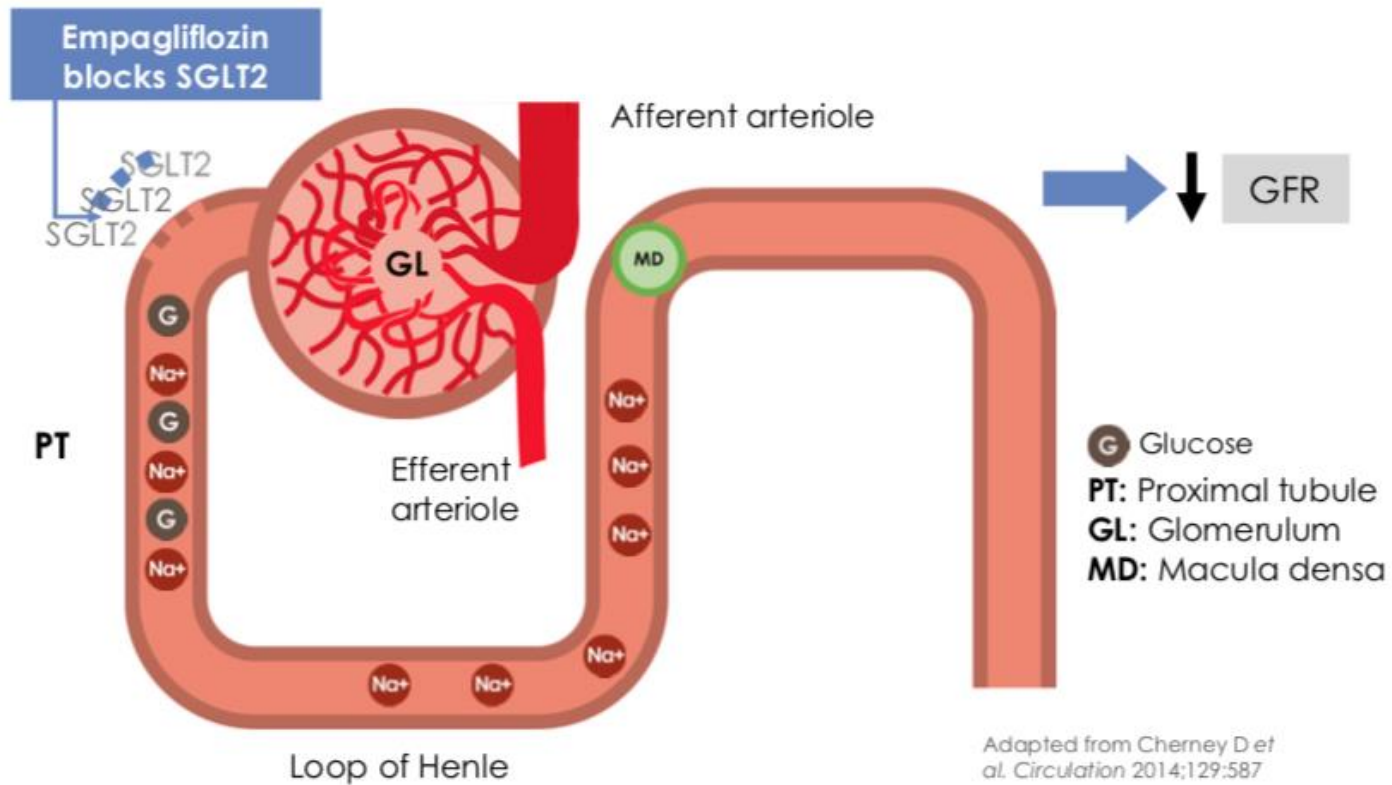


Renal hemodynamics under hyperglycemia

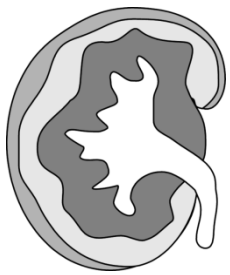


Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Empagliflozin lowers intra-glomerular pressure



Renal hemodynamics with empagliflozin



Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Zukunft – Duale SGLT2 and RAAS Hemmung?



Wanner et al. 2016

Übersicht CV-Outcome-Studien SGLT-2-Inhibitoren

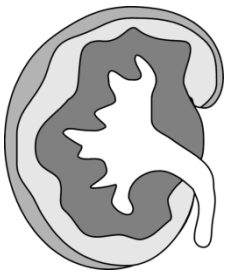
•EMPA-REG:

- Senkung renales Risiko bei D.m. Typ 2 um 39%

•CREDESCENCE:

- Senkung renales/kardiales Gesamtrisiko um 30%
- Vorzeitige Beendigung wegen Überlegenheit

Parameter	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS-Programm	CREDESCENCE	DECLARE-TIMI 58
Anzahl der Patienten	7020	10.142 (CANVAS: 4330; CANVAS-R: 5812)	4401	17.160
Kardiovaskuläres Risiko	Etablierte kardiovaskuläre Erkrankung ECVD >99 %	Multiple CV-Risikofaktoren oder etablierte CV-Erkrankung MRF: 34,4 %; ECVD: 65,6 %	NA	Multiple CV-Risikofaktoren oder etablierte kardiovaskuläre Erkrankung MRF: 59,4 %; ECVD: 40,6 %
Haupt-einschlusskriterien	HbA _{1c} 6,5–12,0 % CrCl ≥60 ml/min	HbA _{1c} 7,0–10,5 % eGFR >30 ml/min pro 1,73 m ²	HbA _{1c} 6,5–12,0 % (D: 6,5–10,5 %) eGFR 30–<90 ml/min pro 1,73 m ² Albuminurie (Urinalbumin-Kreatinin-Verhältnis >300–5000)	HbA _{1c} 7,0–10,0 % eGFR ≥30 ml/min pro 1,73 m ²
Intervention (Randomisationsverhältnis)	EMPA 10 mg, EMPA 25 mg oder Placebo (1:1:1)	CANVAS: CANA 100 mg, CANA 300 mg oder Placebo (1:1:1) CANVAS-R: CANA 100 mg mit optionaler Eskalation zu 300 mg oder Placebo (1:1:1)	CANA 100 mg oder Placebo (1:1)	DAPA 10 mg oder Placebo (1:1)
Studiendauer (Jahre)	3,1	2,4 (CANVAS: 5,7; CANVAS-R: 2,1)	2,62	3,1
Primärer Endpunkt	MACE (CV-Tod, nichttödlicher MI oder nichttödlicher Schlaganfall) gepoolt aus 2 Dosierungen	MACE (CV-Tod, nichttödlicher MI oder nichttödlicher Schlaganfall) gepoolt CANVAS und CANVAS-R	<i>Kombinierter renaler Endpunkt aus:</i> „End-stage kidney disease“ (Dialyse mindestens 30 Tage) Nierentransplantation GFR <15 ml/min pro 1,73 m ² für mindestens 30 Tage Serumkreatininverdopplung 30 Tage Tod renaler Ursache CV-Tod	<i>Primärer Sicherheitsendpunkt:</i> MACE (CV-Tod, MI oder Schlaganfall) <i>2 primäre Wirksamkeitseindpunkte:</i> MACE CV-Tod/HHI
Hazard Ratio für primären Endpunkt	0,86 (95 %-KI 0,74–0,99); <i>p</i> < 0,001 Nichtunterlegenheit <i>p</i> = 0,04 Überlegenheit	0,86 (95 %-KI 0,75–0,97); <i>p</i> < 0,001 Nichtunterlegenheit <i>p</i> = 0,02 Überlegenheit	0,70 (95 %-KI 0,59–0,82); <i>p</i> = 0,00001	<i>MACE:</i> 0,93 (95 %-KI 0,84–1,03); <i>p</i> < 0,001 Nichtunterlegenheit <i>p</i> = 0,17 Überlegenheit <i>CV-Tod/HHI:</i> 0,83 (95 %-KI 0,73–0,95); <i>p</i> < 0,001 Nichtunterlegenheit <i>p</i> = 0,005 Überlegenheit
Hazard Ratio für Gesamtmortalität und CV-Tod	<i>Gesamtmortalität:</i> 0,68 (95 %-KI 0,57–0,82); <i>p</i> < 0,001 <i>CV-Tod:</i> 0,62 (95 %-KI 0,49–0,77); <i>p</i> < 0,001	<i>Gesamtmortalität:</i> 0,87 (95 %-KI 0,74–1,01); n. s. <i>CV-Tod:</i> 0,87 (95 %-KI 0,72–1,06); n. s.	<i>Gesamtmortalität:</i> 0,83 (95 %-KI 0,68–1,02); NA <i>CV-Tod:</i> 0,78 (95 %-KI 0,61–1,00); <i>p</i> = 0,05	<i>Gesamtmortalität:</i> 0,93 (95 %-KI 0,82–1,04); NA <i>CV-Tod:</i> 0,98 (95 %-KI 0,82–1,17); n. s.
Wichtige sekundäre Endpunkte	1. Kombination aus primärem Endpunkt und Hospitalisierung wegen IA, stillen MI, HHI, mikrovaskulärer zusammengesetzter Endpunkt, neu aufgetretene Mikro- oder Makroalbuminurie 2. HHI	1. Renaler Endpunkt: Albuminurie (<30 % Anstieg der Albuminurie) und Veränderung der Kategorie 2. CV-Mortalität 3. HHI	1. CV-Tod, HHI 2. MACE (CV-Tod, MI oder Schlaganfall) 3. HHI 4. Gesamtmortalität	1. Renaler Endpunkt: anhaltende eGFR-Reduktion um ≥40 % auf <60 ml/min pro 1,73 m ² und/oder ESRD und/oder renal bedingter oder CV-Tod 2. Gesamtmortalität



Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

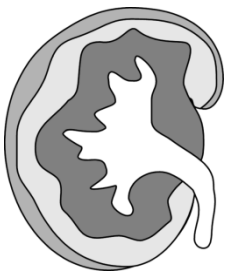
ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Stephen D. Wiviott, M.D., Itamar Raz, M.D., Marc P. Bonaca, M.D., M.P.H., Ofri Mosenzon, M.D., Eri T. Kato, M.D., M.P.H., Ph.D., Avivit Cahn, M.D., Michael G. Silverman, M.D., M.P.H., Thomas A. Zelniker, M.D., Julia F. Kuder, M.A., Sabina A. Murphy, M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Lawrence A. Leiter, M.D., [et al.](#), for the DECLARE-TIMI 58 Investigators*

Studie:

- 17.000 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus
- 4.2 Jahre: 10mg Dapa vs. Placebo
- 2 kombinierte Endpunkte
 - MACE= CV-Tod, MI, Apoplex**
 - CV-Tod od. HHI**
- Sekundärer renaler Endpunkt:
 - ESRD, 40%ige GFR-Abnahme, renaler od. CV-Tod**

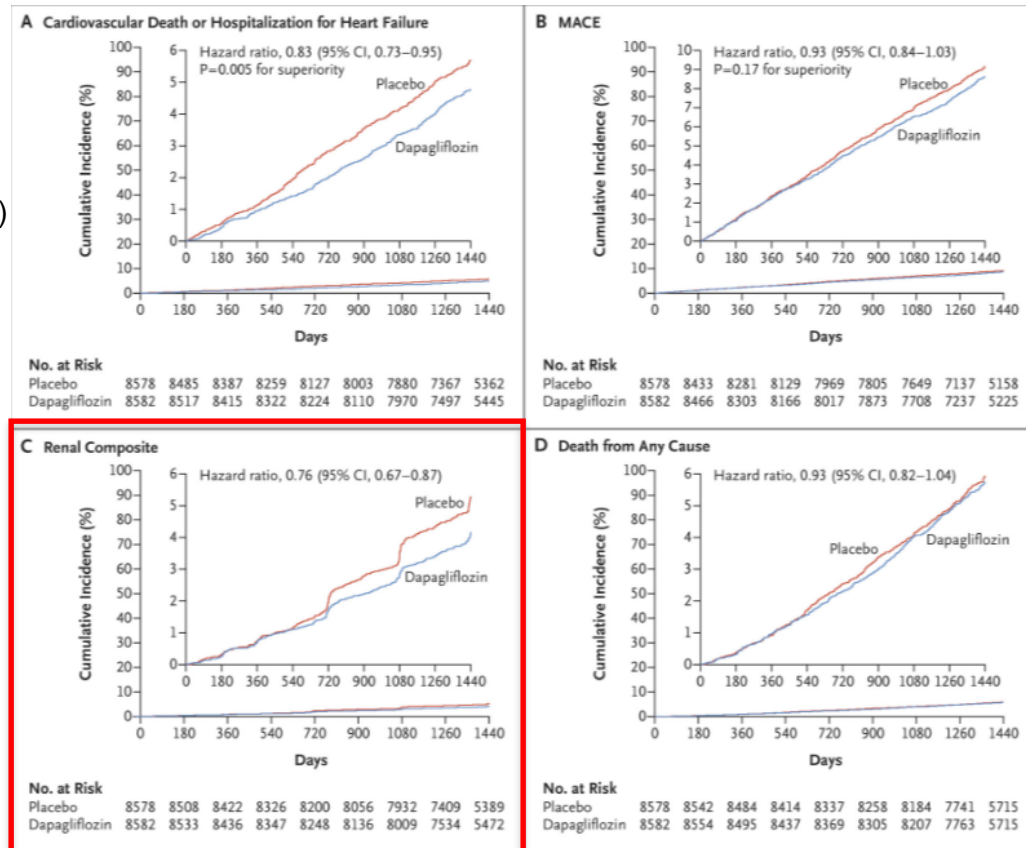


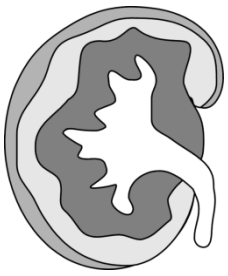
Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

DECLARE

Ergebnisse:

- CV-Tod und HHI Placebo 5.8% ↔ 4.9% bei Dapa
 - RR der HHI unter Dapa von 27% (Cato et al. Circulation 2019)
 - Keine Unterschiede bei MACE
 - **Renale Risiko: um 24% vermindert**
 - Keine Unterschiede bei Gesamtsterblichkeit
-
- Absenkung des HbA1c: 0.4%
 - Gewichtsreduktion: 1.8kg
 - RR-Absenkung: 3mmHg



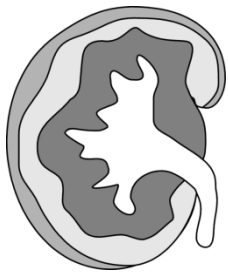


Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

DECLARE

Kommentar:

- Im Vergleich zu anderen SGLT-2-I-Studien eher neutraler Ausgang!
 - Große Patientenzahl
 - Studien-Population: niedriges CV-/renales Risiko
 - Verhinderung der Herzinsuffizienz und Progression CKD bei D.m. Typ 2 → Primärprevention?**
 - Verhinderung CVE bisher nur bei vorbestehender KHK u./o. AVK
 - Keine vermehrten Amputationen + Frakturen
 - Kein vermehrter Blasenkrebs



Warum sind SGLT-2-Inhibitoren (noch) renoprotektiv?

Diabetologia

<https://doi.org/10.1007/s00125-019-4859-4>

ARTICLE

Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease



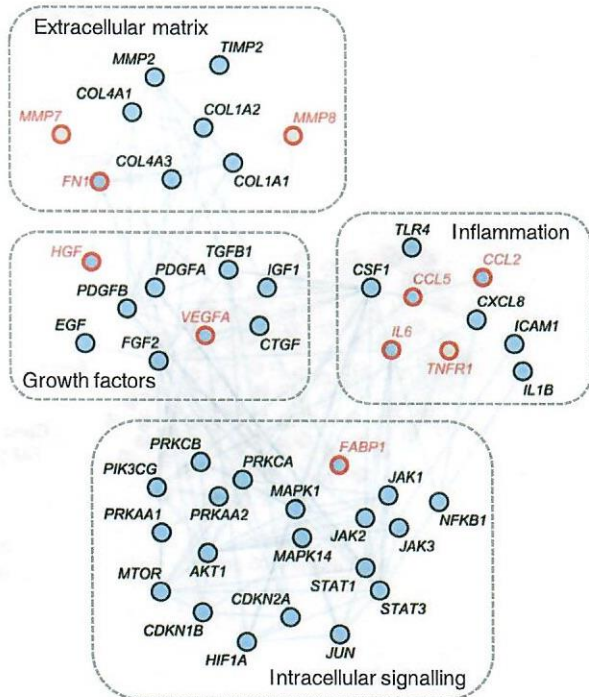
Hiddo J. L. Heerspink¹ · Paul Perco² · Skander Mulder¹ · Johannes Leierer² · Michael K. Hansen³ · Andreas Heinkel⁴ · Gert Mayer²

Received: 8 November 2018 / Accepted: 22 February 2019

© The Author(s) 2019



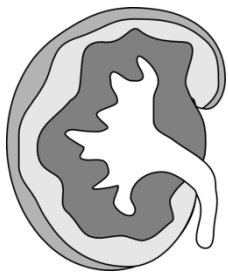
Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum



44 Proteine: MoA-Cana = DKD network

↳ 10 → Progression DKD

Fig. 3 DKD-drug interference signature and selected biomarkers. The 44 protein-coding genes of the DKD-drug interference signature are shown along with genes encoding the three prognostic factors, MMP7, MMP8 and TNFR1, tightly connected to the interference signature. Protein-coding genes are grouped based on mechanistic involvement and molecular function. The ten biomarkers selected for measurements with Luminex technology in the CANTATA-SU study are highlighted in red. *CTGF* is also known as *CCN2*; *TNFR1* is also known as *TNFRSF1A*



Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Table 2 Least squares mean percentage difference between canagliflozin 100 mg and 300 mg vs glimepiride

Marker	Canagliflozin 100 mg vs glimepiride	<i>p</i> value	Canagliflozin 300 mg vs glimepiride	<i>p</i> value
→ TNFR1	-5.9 (-10.3, 1.3)	0.013	-9.2 (-13.5, -4.7)	<0.001
→ IL-6	-26.3 (-41.7, -6.9)	0.011	-26.6 (-42.0, -7.2)	0.010
→ MMP7	-16.3 (-32.7, 4.2)	0.11	-24.9 (-39.8, -6.4)	0.011
MMP8	7.4 (-7.8, 25.1)	0.36	15.5 (-1.0, 34.8)	0.07
→ FN1	-15.8 (-30.9, -0.7)	0.040	-14.9 (-30.1, 0.4)	0.055
CCL2	0.8 (-7.7, 10.2)	0.85	-0.3 (-8.9, 9.1)	0.95
CCL5	13.8 (-7.3, 39.6)	0.22	9.6 (-10.9, 34.8)	0.38
HGF	-7.3 (-16.2, 2.6)	0.14	-6.4 (-15.6, 3.7)	0.20
VEGFA	0.0 (-12.7, 14.8)	0.99	-7.1 (-19.1, 6.7)	0.30
FABP1	-2.4 (-20.0, 19.1)	0.97	-2.0 (-30.8, 38.6)	0.81

Data are presented as mean (95% CI)

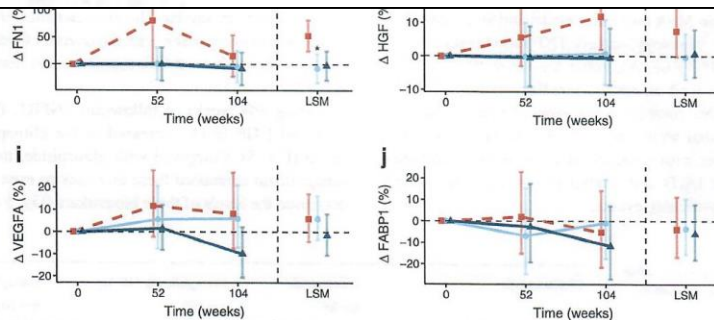
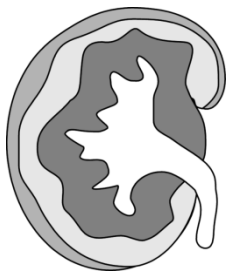


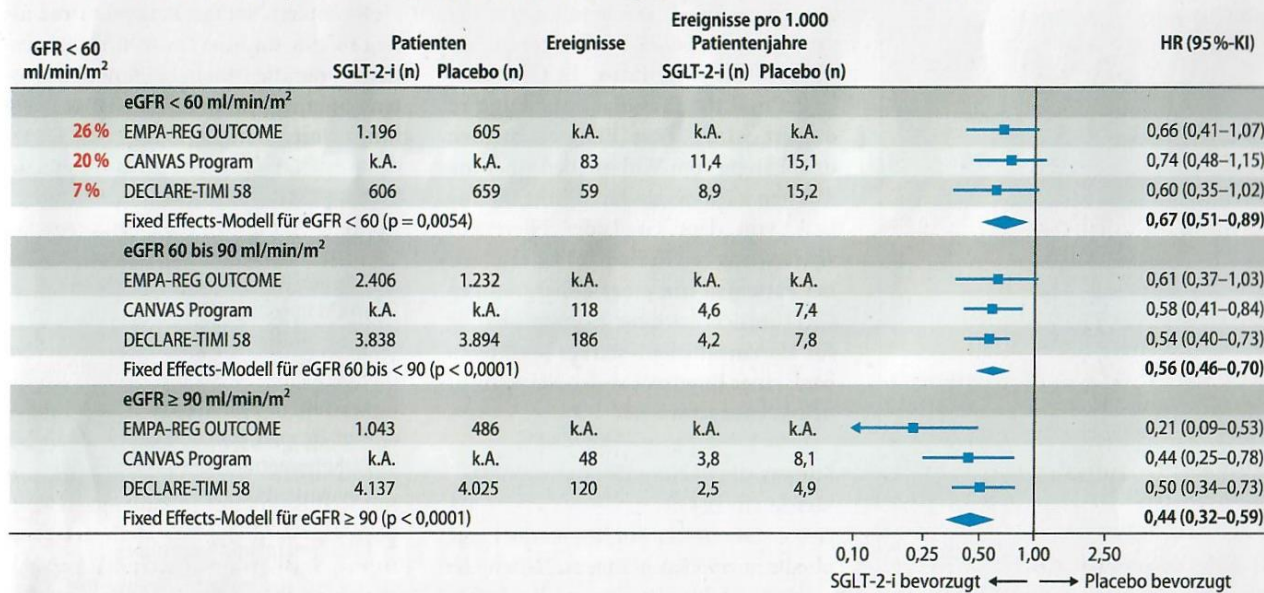
Fig. 5 Change in biomarkers during glimepiride and canagliflozin treatment. Red squares/lines, glimepiride; light blue circles/lines, canagliflozin 100 mg/day; dark blue triangles/lines, canagliflozin

300 mg/day. Least square mean (LSM) changes are provided on each graph. Data are presented as mean ± 95% CI. *n* = 296 for all markers. **p* ≤ 0.05, canagliflozin vs glimepiride



SGLT-2-Inhibitoren: Metaanalyse aus 2019:

Abb. 2 SGLT-2-i-Metaanalyse: Renale Endpunkte in Abhängigkeit von der GFR bei Baseline



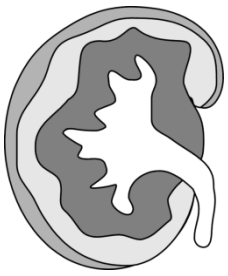
Bei einer GFR < 60 ml/min sollte keine Behandlung mit Dapagliflozin begonnen werden, bei GFR < 45 ml/min sollte es abgesetzt werden.
k.A., keine Angaben; SGLT-2-i, Natriumabhängiger Glukose-Co-Transporter 2-Inhibitor (sodium dependent glucose co-transporter 2 inhibitor); EMPGA-REG Outcome, Empagliflozin Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes; CANVAS = CANagliflozin cardiovascular Assessment Study; DECLARE, Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Mod. nach [9]

Zelniker et al., The Lancet, 2019

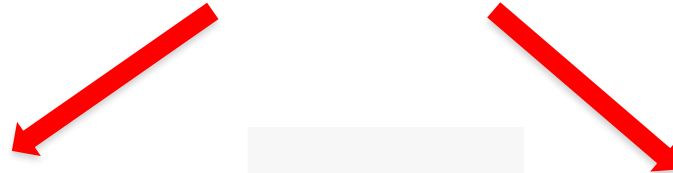


Progression von CKD signifikant um 45% verringert!



Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Was kommt nun nach Metformin aus nephrologischer Sicht: **SGLT-2-I** oder **DPP4**?



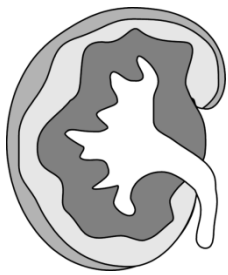
- **Besserer CV und renaler Outcome**
- **Mehr Gewichtsreduktion**
- **Diuretischer Effekt → RR-Reduktion**
- Häufige Inzidenz von Uro-Genitalinfekten
- Cave: normoglykämische Ketoazidose



- **Bis CKD G5D zugelassen**
- Kein CV/renaler Benefit
- Kaum Gewichtsreduktion

• CKD mit GFR < 60/45 ml/min





Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

SGLT-2-Inhibitoren und Niere – Wie geht es weiter?

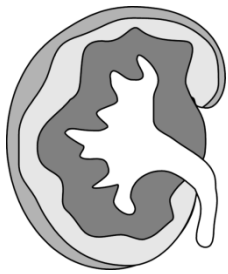
EMPA-REG-OUTCOME → Neuauftreten Nephropathie um **39%** gesenkt!



2 weitere Studien!

CREDESCENCE [13]	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Vorzeitiger Abbruch wegen Überlegenheit: Senkung Gesamtrisiko CV-/renalsterblichkeit um 30%!</p> </div>				0,69 – 0,82 01
DAPA-CKD	Dapagliflozin	Chronische Niereninsuffizienz (GFR 25 – 75 ml/min, Albuminurie von ≥ 20 mg/g Kreatinin)	4000	Kardiovaskulärer oder renaler Tod, Verdoppelung des Serumkreatinins, das Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz oder ein eGFR Abfall um $\geq 50\%$ des Ausgangswertes	2020
EMPA-KIDNEY	Empagliflozin	Chronische Niereninsuffizienz (GFR 20 – 44 ml/min oder GFR 45 – 90 ml/min und Albuminurie ≥ 200 mg/g Kreatinin)	5000	Kardiovaskulärer Tod oder das Fortschreiten der Nierenerkrankung (eGFR Abfall um $\geq 40\%$ des Ausgangswertes, oder auf < 10 mL/min/1,73 m ² , oder renaler Tod)	2022

Zukunftsmusik!



Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

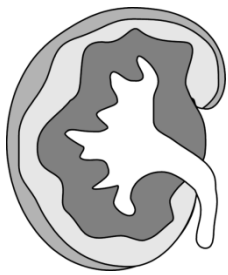
...neu in 2019: DAPA-HF!

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

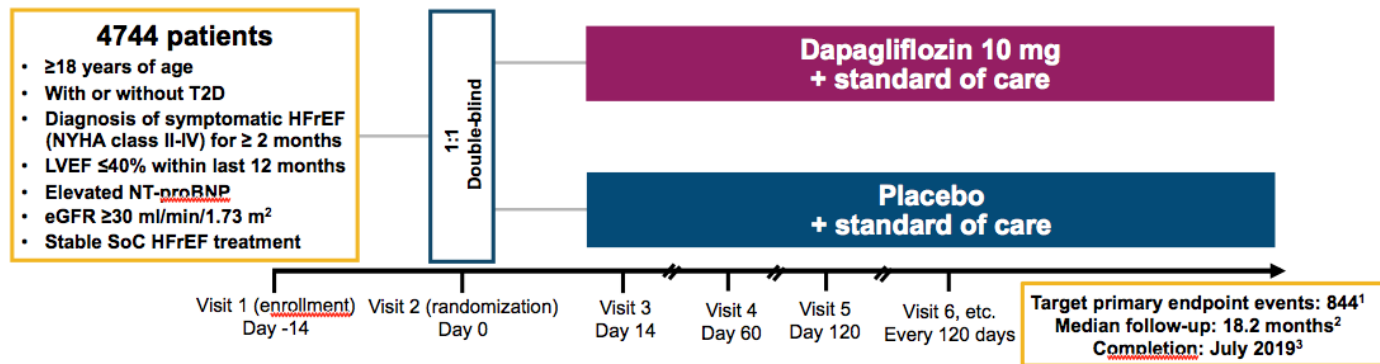
Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

J.J.V. McMurray, S.D. Solomon, S.E. Inzucchi, L. Køber, M.N. Kosiborod, F.A. Martinez, P. Ponikowski, M.S. Sabatine, I.S. Anand, J. Böhlhávek, M. Böhm, C.-E. Chiang, V.K. Chopra, R.A. de Boer, A.S. Desai, M. Diez, J. Drozd, A. Dukát, J. Ge, J.G. Howlett, T. Katova, M. Kitakaze, C.E.A. Ljungman, B. Merkely, J.C. Nicolau, E. O'Meara, M.C. Petrie, P.N. Vinh, M. Schou, S. Tereshchenko, S. Verma, C. Held, D.L. DeMets, K.F. Docherty, P.S. Jhund, O. Bengtsson, M. Sjöstrand, and A.-M. Langkilde, for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators*



Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Studiendesign:



Primary Endpoint

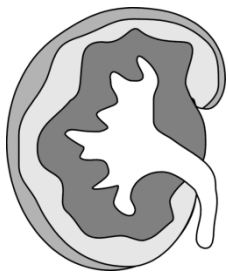
- Time to first occurrence of any of the components of the composite: CV death or hHF or an urgent HF visit



Secondary Endpoints


- Time to first occurrence of either of the components of the composite: CV death or hHF
- Total number of (first and recurrent) hHF and CV death
- Change from baseline measured at 8 months in the total symptom score of the KCCQ
- Time to first occurrence of any of the components of the composite: ≥50% sustained decline in eGFR or reaching ESRD or renal death
- Time to death from any cause

© AstraZeneca 2019

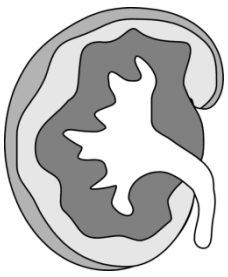


Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Studienpopulation: nur 42% Diabetiker, mittlere LV-EF: 31%

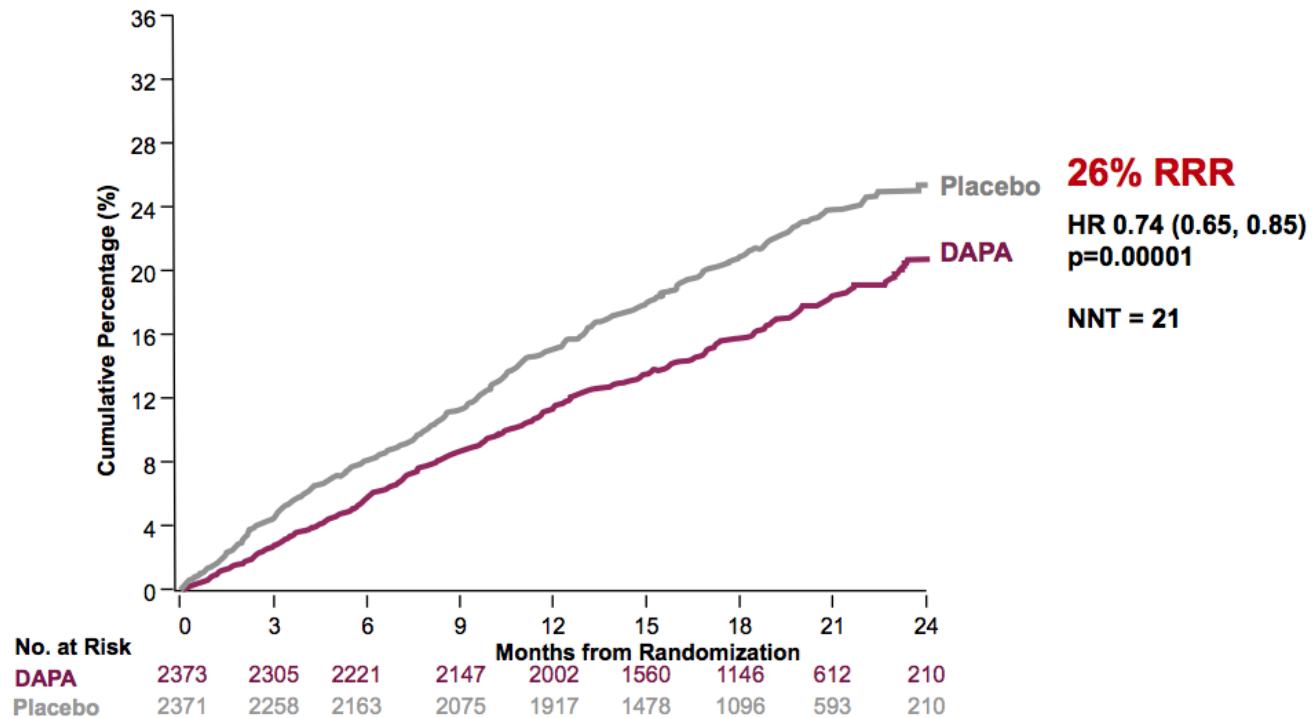
Demographic Characteristics		All Patients (N=4744)
Diabetes history, % 	Yes	42
	No	58
Mean age, years		66
Female, %		23
Race, %		
White		70
Black		5
Asian		24
Other		1
Region, %		
Western Europe		11.6
Eastern Europe/Russia		33.8
North America		14.3
Latin America		17.2
Asia Pacific		23.1

© AstraZeneca 2019

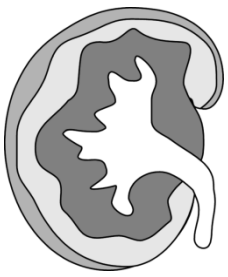


Ergebnisse:

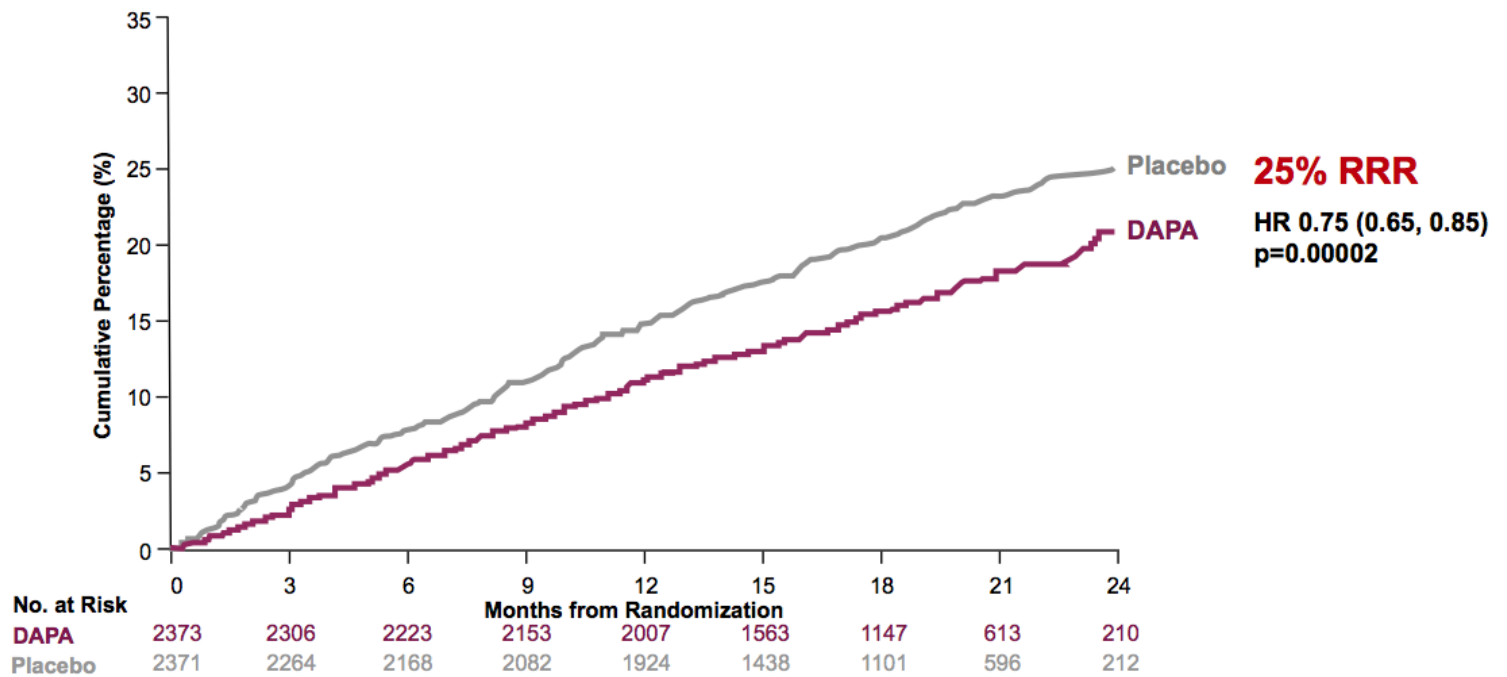
Primary Endpoint: CV Death or hHF or an Urgent HF Visit¹

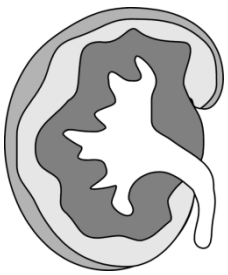


DAPA = dapagliflozin; HF = heart failure; hHF = hospitalization for heart failure; HR = hazard ratio; NNT = number needed to treat.



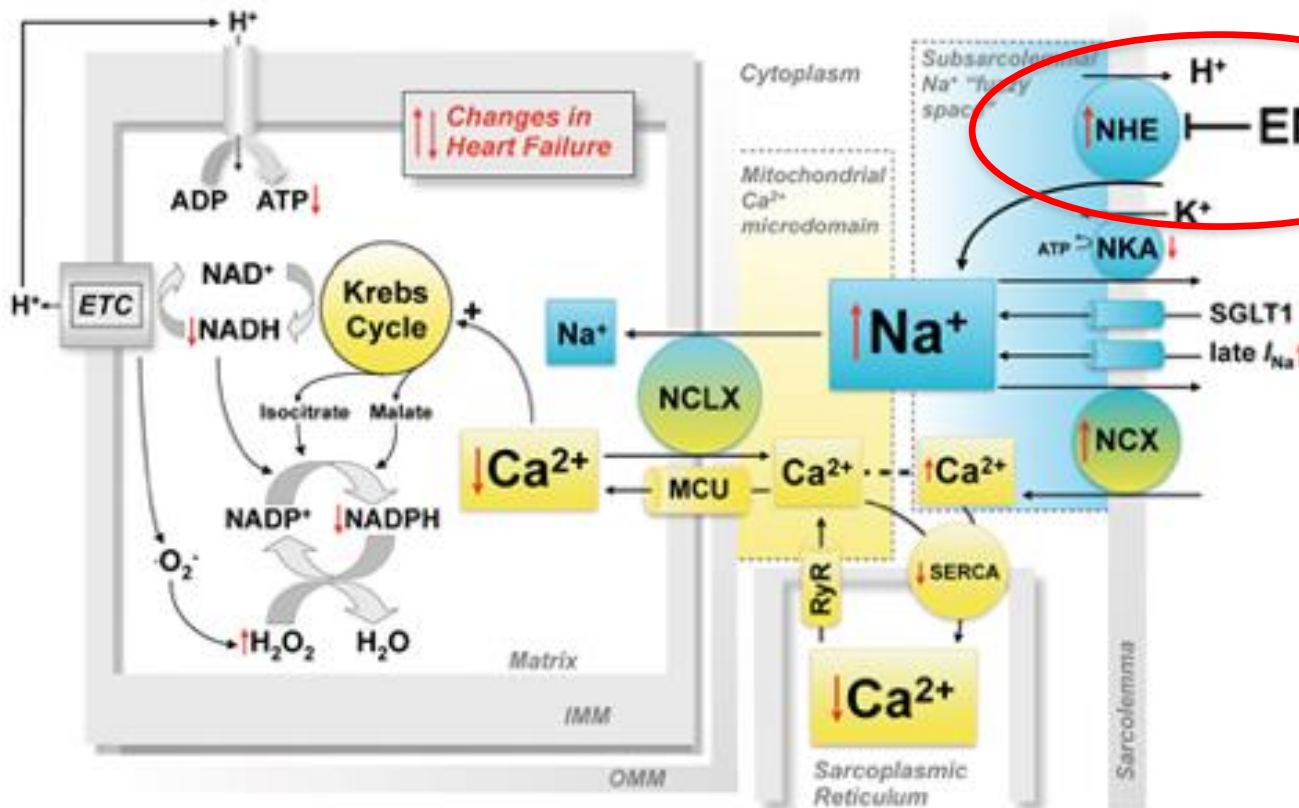
Secondary Endpoint: CV Death or HF Hospitalization





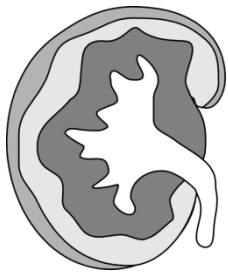
Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Kardiomyozyt:



Hemmung des Na-Hydrogen austausches

Bertero et al. 2018



...“Super-Fuel“-Theorie:

108

Diabetes Care Volume 39, July 2016

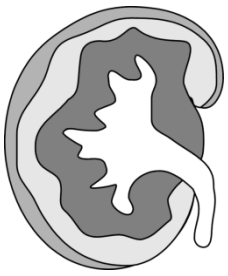


CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis

Ele Ferrannini,¹ Michael Mark,² and
Eric Mayoux²

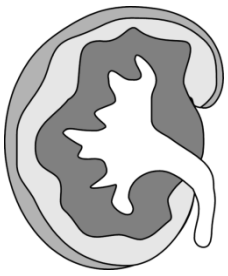
Diabetes Care 2016;39:1108–1114 | DOI: 10.2337/dc16-0330

➔ Synergie-Effekt unter SGLT-2-I: Ketone als effektiver kardialer Brennstoff + Hämokonzentration



Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

... 10 Jahre später!



Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

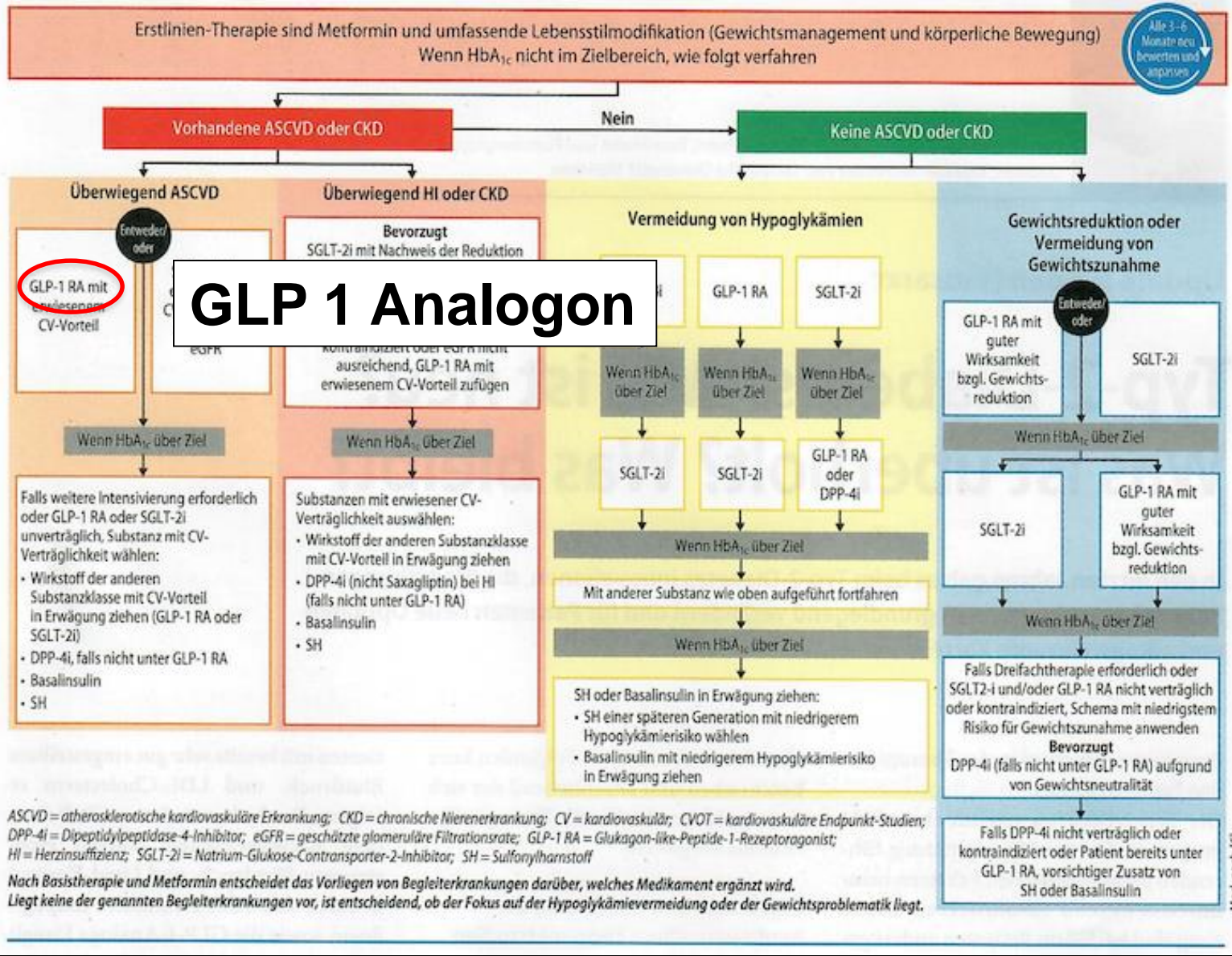
Kasuistik: Bodo W. 63 Jahre

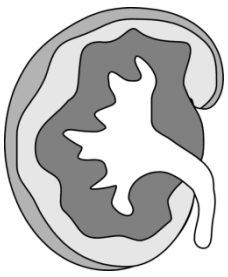
- HbA1c: 7.9%, BMI: 34kg/m²
- RR in Praxismessung: 128/72 mmHg
- Serum Kreatinin: 1.9 mg/dl → GFR (CKD-EPI) von 42 ml/min
- Albuminurie im Spoturin: 850mg/g Kreatinin
- Vor 1 Jahr: 3-Fach-ACB-OP bei 3 - GE - KHK**

Therapie:

- Abasaglar 8IE 0-0-1
- Metformin 500mg 1-0-1
- Sitagliptin 100mg 1-0-0
- Ramipril 5mg 1-0-1
- Chlortalidon 50mg 1-0-0
- ASS 100mg 1-0-0
- Simvastatin 10mg 0-0-1
- Metamizol 500mg 1-1-1-1

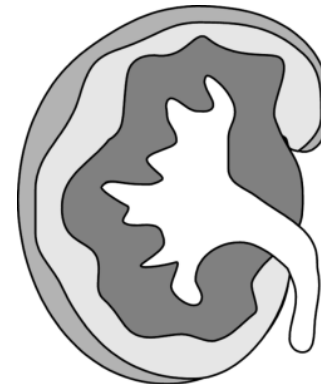
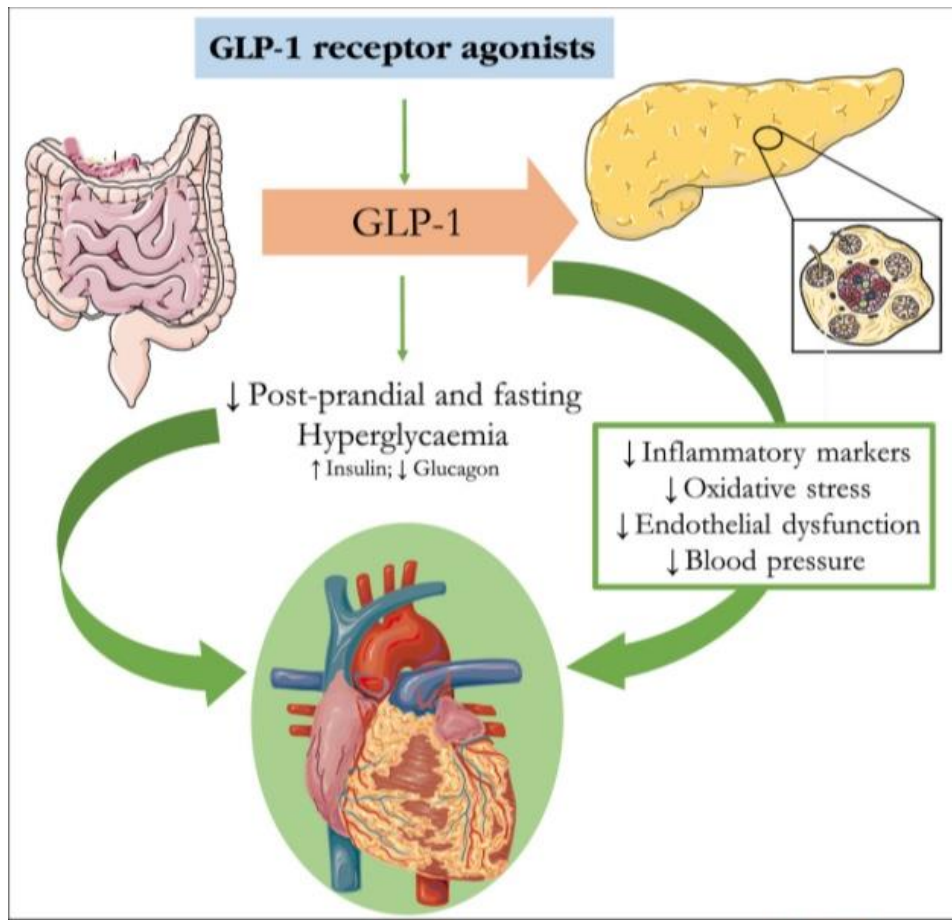
Abb. 1 Algorithmus für die glykämische Kontrolle entsprechend den Empfehlungen der ADA und EASD

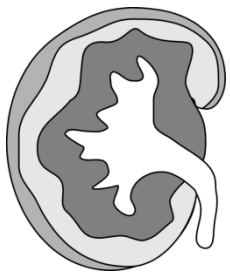




Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

GLP – 1 Analogon und NIERE:





Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

CVOT zu GLP – 1 Agonisten:

Studie	Substanz	Indikation	Patientenanzahl	Primärer Endpunkt	Ergebnis
GLP-1-Agonisten					
LEADER [6]	Liraglutid	DM Typ 2	9340	Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall	HR 0,87 95 %CI 0,78 – 0,97 p = 0,01
SUSTAIN-6 [7]	Semaglutid	DM Typ 2	3297	Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall	HR 0,74 95 %CI: 0,58 – 0,95 p = 0,02

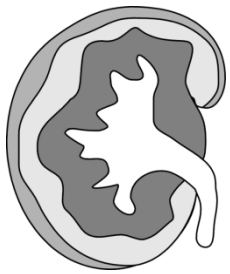
DMW – 06/2019



Senken signifikant Rate CV-Ereignisse (Tod kardiovaskulärer Ursache, MI, Apoplex)



Effekt auf renale Progression moderat!?



LEADER– Studie: nephrologische Subgruppenanalyse (Mann et al. 2018)

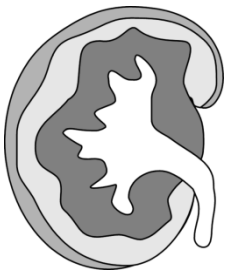
- Liraglutid hat keine renale Elimination und kann bei CKD eingesetzt werden
- 2.200 Patienten mit CKD 3-4
- Prim. Endpunktverminderung (MI, Apoplex oder CV-Tod)



Bei CKD 31%

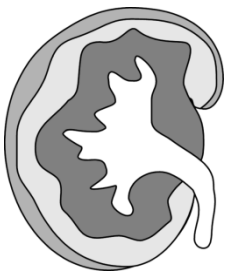


Bei höherer GFR 6%

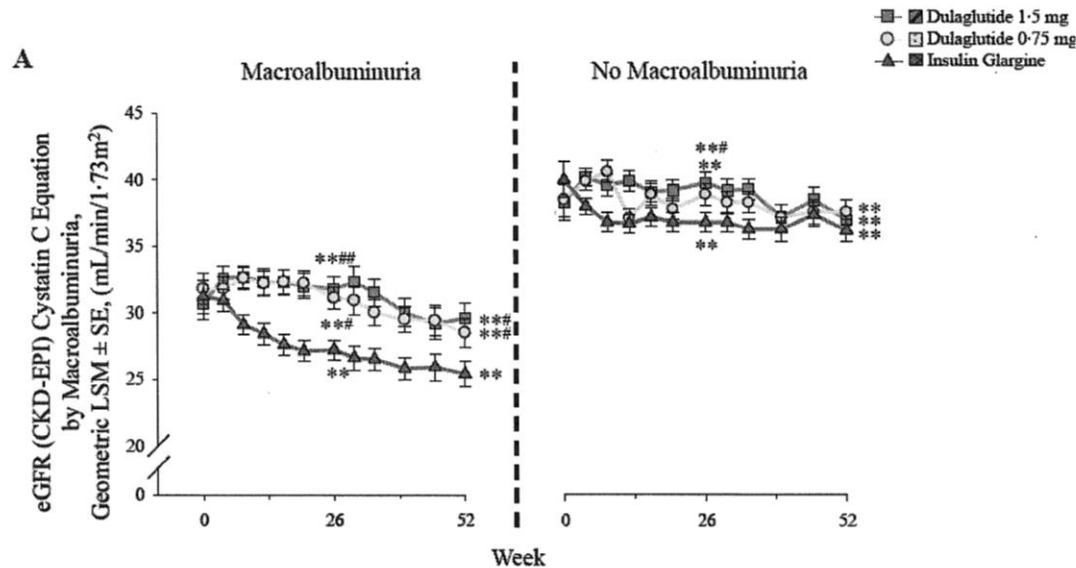


AWARD 7– Studie: Tuttle et al. 2018 Lancet Diabetes & Endocrin.

- Multicenter open-label Studie in 9 Ländern
- 577 Typ 2 Diabetiker mit CKD 3-4!
- Beobachtungszeitraum 52 Wo.
- Dulaglutid 0.75 vs. 1.5 vs. Insulin Glargin
- Primärer Endpunkt: HbA1c
- Sekundärer Endpunkt: eGFR und UACR



AWARD 7– Studie: Ergebnisse / Besonderheiten



Tuttle et al. – 06/2019

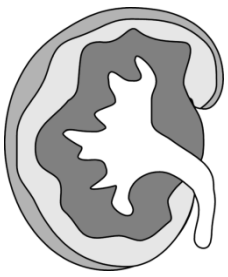
- Nur CKD-Pat. Mit GFR < 60ml/min, im Mittel 35ml/min
- Aktive Kontrollsubstanz (Insulin!)
- Wenige Patienten
- Kurzer Beobachtungsverlauf



HbA1c-Abfall in allen 3 Gruppen 1.1-1.2%



Stärkerer GFR-Verlust in der Insulingruppe, v.a. bei Makroalbuminurie



Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Antidiabetische Therapie bei Niereninsuffizienz

Empfohlene Therapien und Dosisanpassungen nach CKD-Stadien

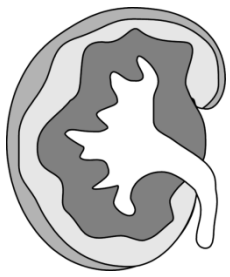
Wirkstoffe	Stadien der chronischen Nierenerkrankung						
	1	2	3a	3b	4	5	5d*
Insulin	ohne Einschränkungen			- 25 %	- 50 %		kontraindiziert
Acarbose	kontraindiziert						
Metformin	ohne Einschränkungen		2 g/d	1 g/d	kontraindiziert		
Sitagliptin	ohne Einschränkungen			50 mg/d	25 mg/d	Dosisanpassung	
Saxagliptin	ohne Einschränkungen			50 mg/d	Dosisanpassung		kontraindiziert
Dulaglutid	ohne Einschränkungen				kontraindiziert		
Exenatid	ohne Einschränkungen		10 µg/d	kontraindiziert			
Liraglutid	ohne Einschränkungen			keine Erfahrungen		kontraindiziert	
Semaglutid	ohne Einschränkungen			keine Erfahrungen		kontraindiziert	
Dapagliflozin	ohne Einschränkungen		kein Therapiebeginn mehr		kontraindiziert		
Empagliflozin	ohne Einschränkungen		10 mg/d	kontraindiziert			
Ertu- und Sitagliptin	ohne Einschränkungen		kein Therapiebeginn mehr		kontraindiziert		
Glibenclamid	ohne Einschränkungen						
Gliquidon	ohne Einschränkungen			Dosisanpassung			
Repaglinid	ohne Einschränkungen				kontraindiziert		

g/d = g/Tag
mg/d = mg/Tag

- ohne Einschränkungen
- Dosisanpassung
- kontraindiziert
- kein Therapiebeginn mehr
- keine Erfahrungen
- * 5d = Dialysepflicht

modifizierte Abbildung aus Bojunga J & Mondorf A. *Dtsch Med Wochenschr* 2019;144(15):1044-1050 | 23

Problem: Dialysepatient!

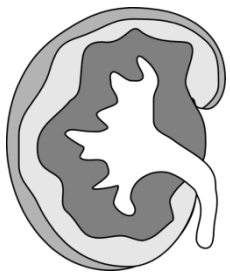


Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Zusammenfassung: Was bringen die neuen Antidiabetika für die Niere?

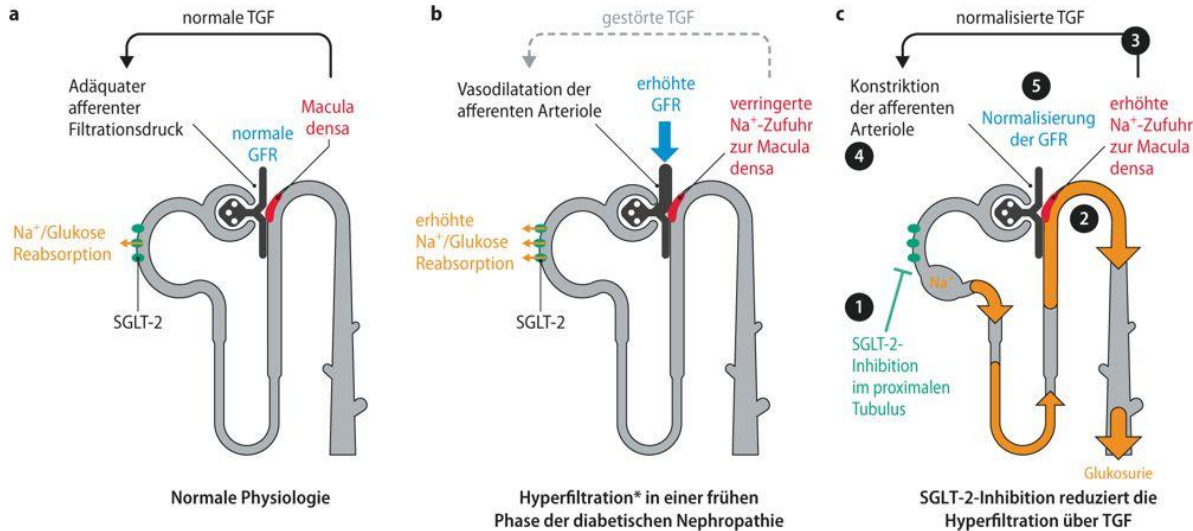


© Crystal light/stock.adobe.com



Zusammenfassung: Was bringen die neuen Antidiabetika für die Niere?

1. SGLT-2-I:

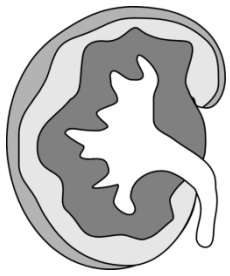


Biomarker-Modulation!?

*Renale Hyperfiltration: GFR ≥ 135 ml/min/1,73m²; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; TGF, tubuloglomeruläre Feedbackfunktion

Mod. Nach Cherney et al. – Circulation 2014

- ➡ Renoprotektiv unabhängig von vorbestehender CVD oder CKD!
- ➡ Cave: euglykämische Ketoazidose, Urogenitalinfekte!
- ➡ Zukünftiger Einsatz bei fortgeschrittener CKD?

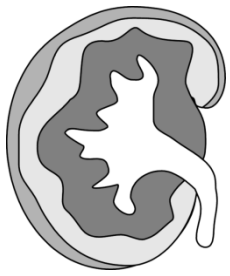


Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Zusammenfassung: Was bringen die neuen Antidiabetika für die Niere?

2. GLP-1-Agonisten:

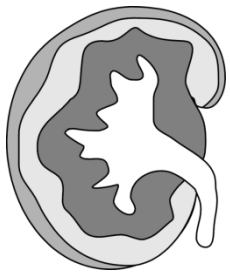
- ➡ GLP 1-A geeignet bei CKD, jedoch keine nachgewiesene Renoprotektion!
- ➡ Womöglich Verlangsamung des GFR-Abfalls/CKD-Progression (AWARD-7)?
- ➡ Effektivere Kardioprotektion bei höhergradiger CKD (LEADER-Subgruppenanalyse)?



Zusammenfassung: Was bringen die neuen Antidiabetika für die Niere?

3. DPP 4 -Hemmer:

- ➡ Sicher bei CKD Keine nachgewiesene Renoprotektion!
- ➡ Womöglich günstiger Effekt auf Albuminurie ?
- ➡ Vorteil: bis zu CKD 5D einsetzbar!



Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Vielen Dank!