Update Herz & Niere bei Typ 2 Diabetes

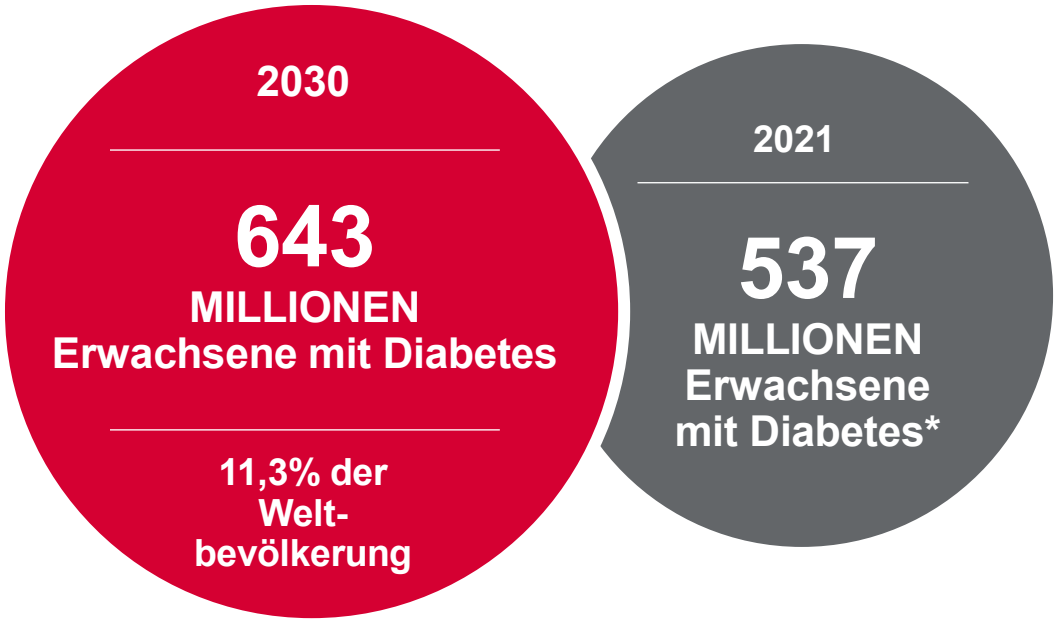
Michael Frahnert

Interessenskonflikte

- Astra zeneca
- Sanofi
- Novartis
- Bayer

Typ-2-Diabetes – weit verbreitet und mit hohem renalen Risiko verbunden

Diabetesprävalenz bei Erwachsenen im Alter von 20-79 Jahre nimmt weltweit zu[1]



Etwa 50% der Patienten mit Typ-2-Diabetes entwickeln eine Albuminurie im Zuge einer chronischen Nierenerkrankung[3]

- Diabetes verursachte 2021 ca. 6,7 Mio. Todesfälle
- In Deutschland leben rund 8,7 Mio. Menschen mit Typ-2-Diabetes[2]

* Auf T2D entfallen 90% der Diabetesfälle.
T2D: Typ-2-Diabetes

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10. Ausgabe. Brüssel, Belgien; 2021; 2. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2023. Verfügbar unter: https://www.ddg.info/politik/veroeffentlichungen/gesundheitsbericht (abgerufen am 21.12.2022); 3. Parving HH, et al. Kidney Int 2006; 69:2057–63

Chronische Herz-Kreislauf- & Nierenerkrankungen haben gemeinsame Risikofaktoren und verstärken sich gegenseitig

Gemeinsame Risikofaktoren

- Alter
- Hypertonus
- Dyslipidämie
- Diabetes
- Adipositas
- Rauchen

Gemeinsame Pathomechanismen

- Sympathische neurohormonelle Aktivierung
- Inflammation
- Endotheliale Dysfunktion
- Fibrose
- Oxidativer Stress

Wechselseitige Verstärkung

CVD/HF

Chronische Herz-Kreislauf- & Nierenerkrankungen

CKD

Pharmakotherapeutische Optionen

- RASi
- MRAs
- SGLT-2is

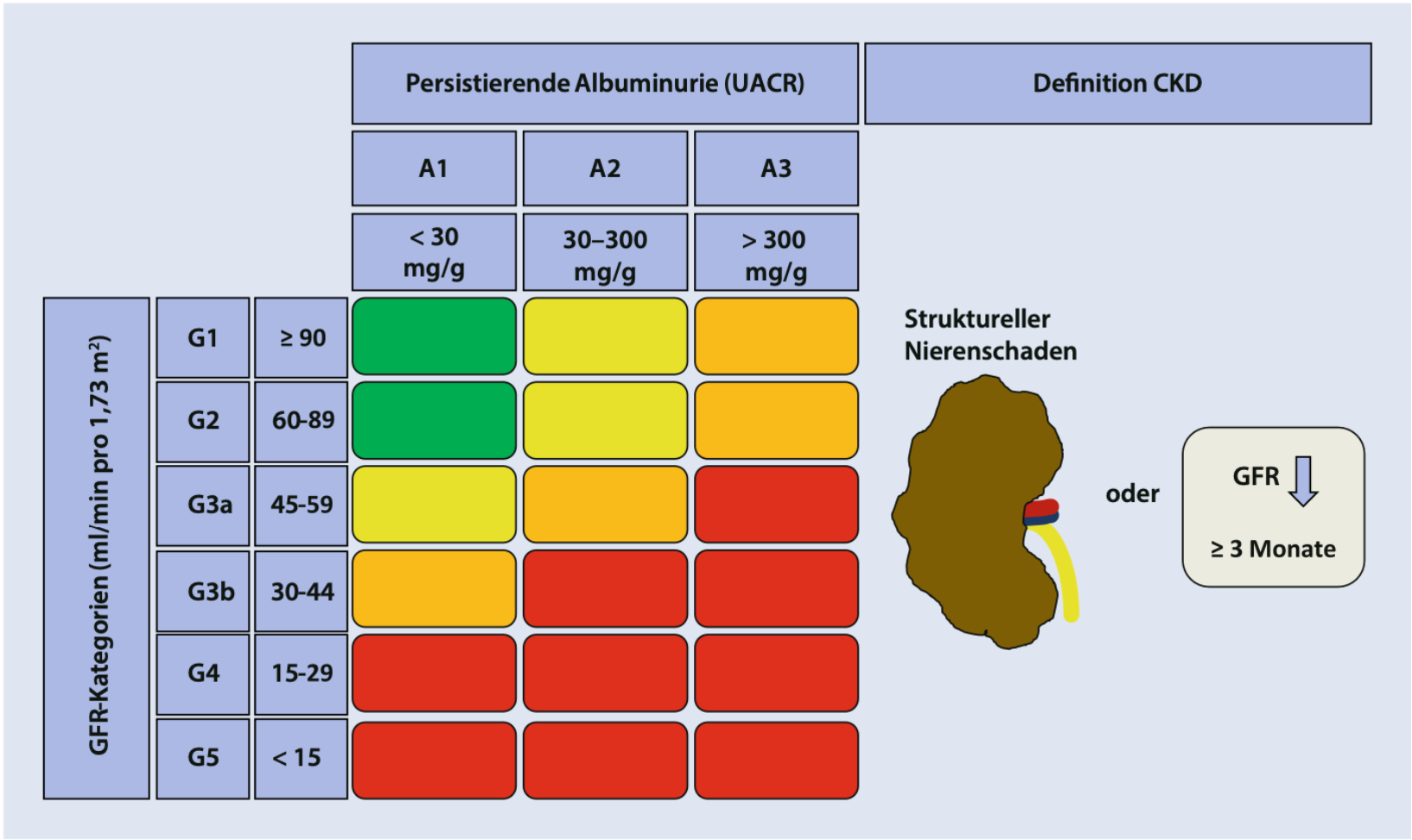
„fantastic 3!“

CKD: Chronische Nierenerkrankung; CVD: Herz-Kreislauf-Erkrankung; HF: Herzinsuffizienz; MRAs: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten; RASi: Renin-Angiotensin-System-Inhibitoren; SGLT-2is: Natrium-Glucose-Co-Transporter-2-Inhibitoren

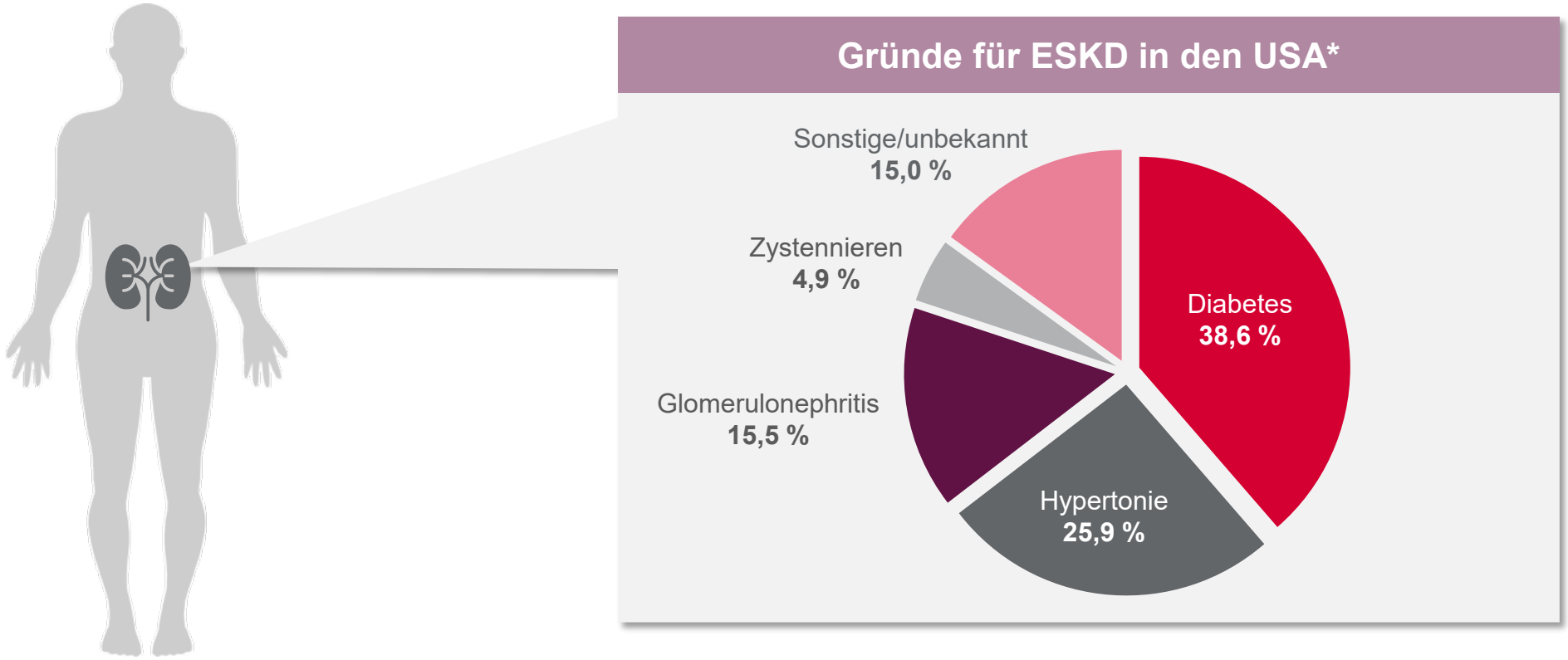
1. Zannad F & Rossignol P. *Circulation* 2018;138:929–944; 2. McCullough PA, *et al. J Am Heart Assoc* 2022;11:e024139

KIDNEY DISEASE
IMPROVING GLOBAL OUTCOMES
KDIGO
KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the
Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

→ April 2024!



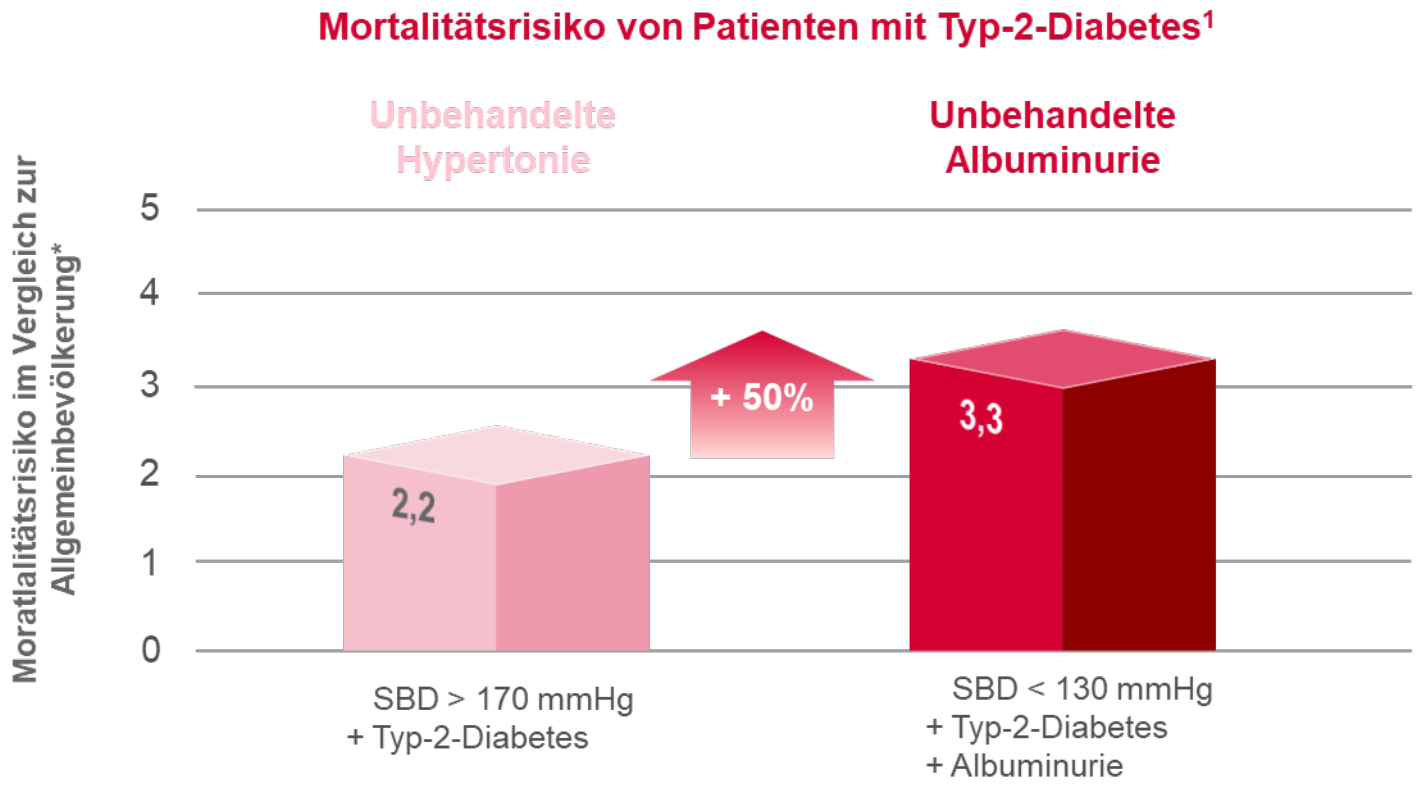
www.kdigo.org



ESKD = Terminales Nierenversagen
ESKD ist allgemein definiert als dauerhafte Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (> 3 Monate).
* Die Prozentsätze entsprechen aufgrund von Rundungen nicht 100 %.
United States Renal Data System. 2019 Annual Data Report; Abrufbar unter: https://www.usrds.org/2019/view/USRDS_2019_ES_final.pdf (letzter Aufruf Juli 2020).

Typ-2-Diabetes und Albuminurie: Diagnostik und Risiko

Albuminurie ist ein starker Risikomarker für erhöhte Mortalität

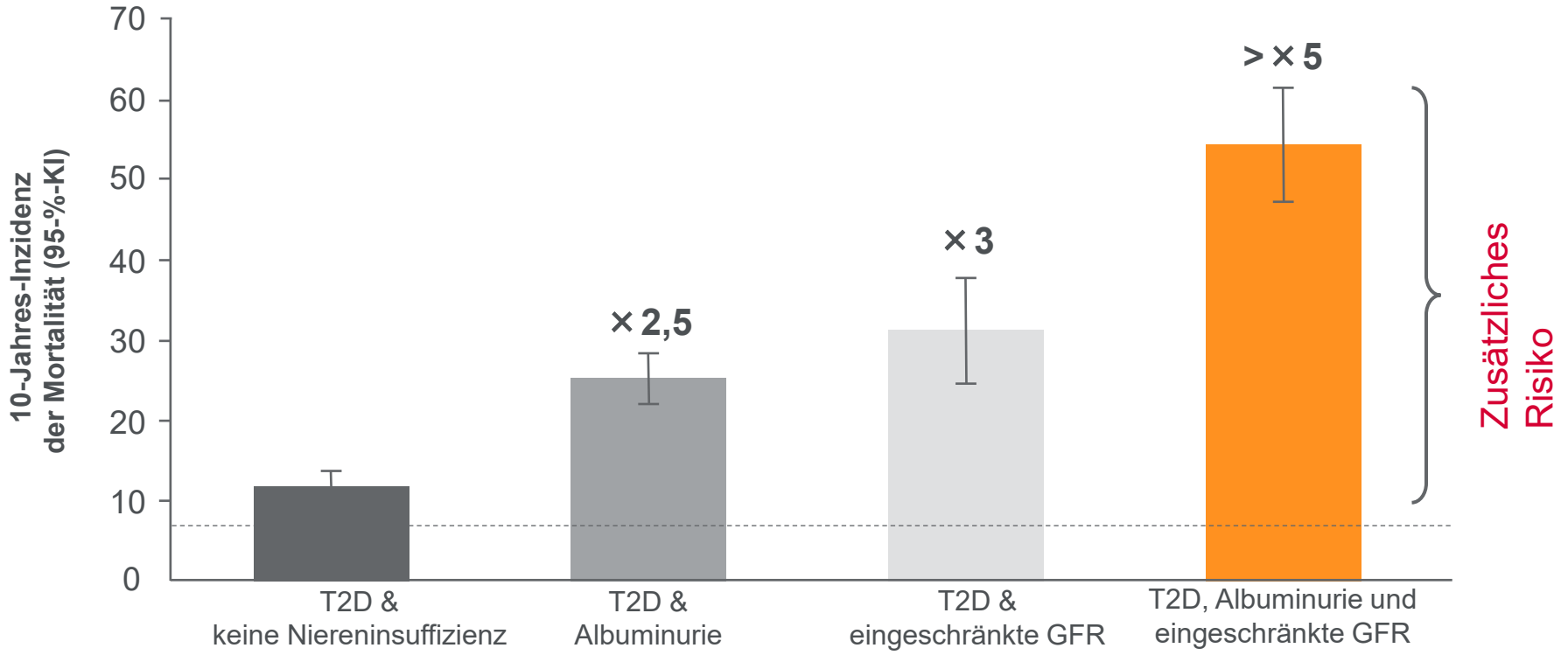


Bei Typ-2-Diabetes-Patienten ist die unbehandelte Albuminurie ein starker Treiber für ein hohes Mortalitätsrisiko

SBD = Systolischer Blutdruck
*Patienten ohne chronische Nierenerkrankung oder Diabetes
Modifiziert nach Wen CP et al. Kidney Int 2017; 92(2): 388-396

Typ-2-Diabetes mit Albuminurie und eingeschränkter eGFR: Mehr als 5-fach höhere Mortalität als bei nur Typ-2-Diabetes

Standardisierte kumulative 10-Jahres-Inzidenz der Mortalität bei Diabetes nach CKD-Status[1]*

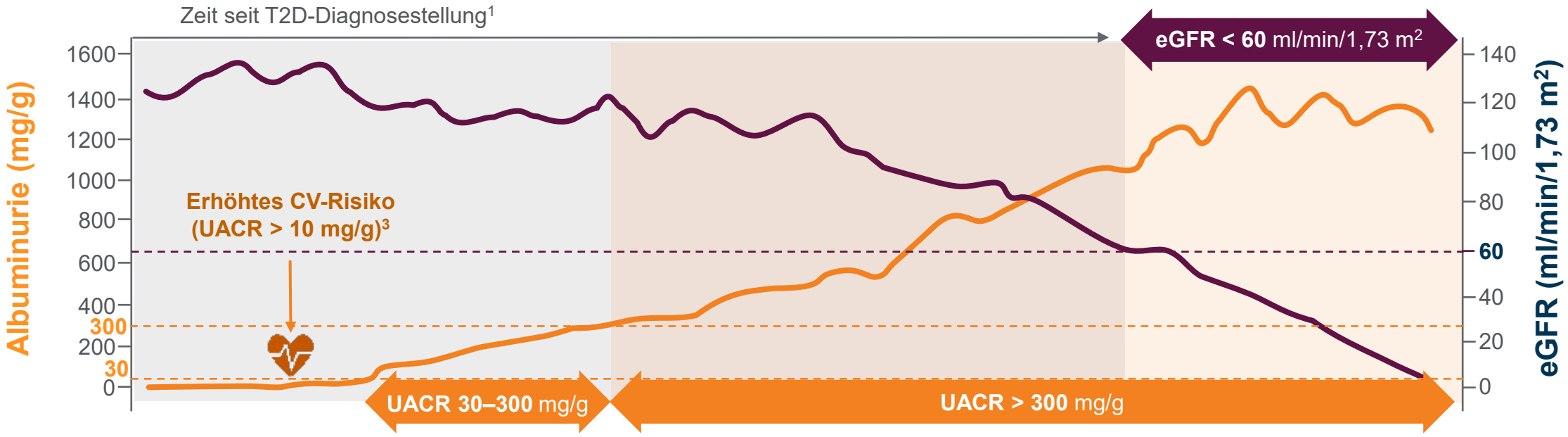


Eine chronische Nierenerkrankung kann die Lebenserwartung von Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um bis zu 16 Jahre verkürzen.[2]

* CKD ist definiert als erhöhte Albuminurie (UACR ≥30 mg/g), eingeschränkte eGFR (≤60 ml/min/1,73 m²) oder beides
CKD: chronische Niereninsuffizienz; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; T2D: Typ-2-Diabetes
1. Afkarian M, *et al*. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:302–308; 2. Wen CP, et al. Kidney Int 2017;92:388–396

Albuminurie ist meist das erste Anzeichen für eine Nierenschädigung und mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden

Um Hochrisikopatienten früh zu identifizieren, müssen sowohl die Albuminurie als auch die eGFR bestimmt werden.

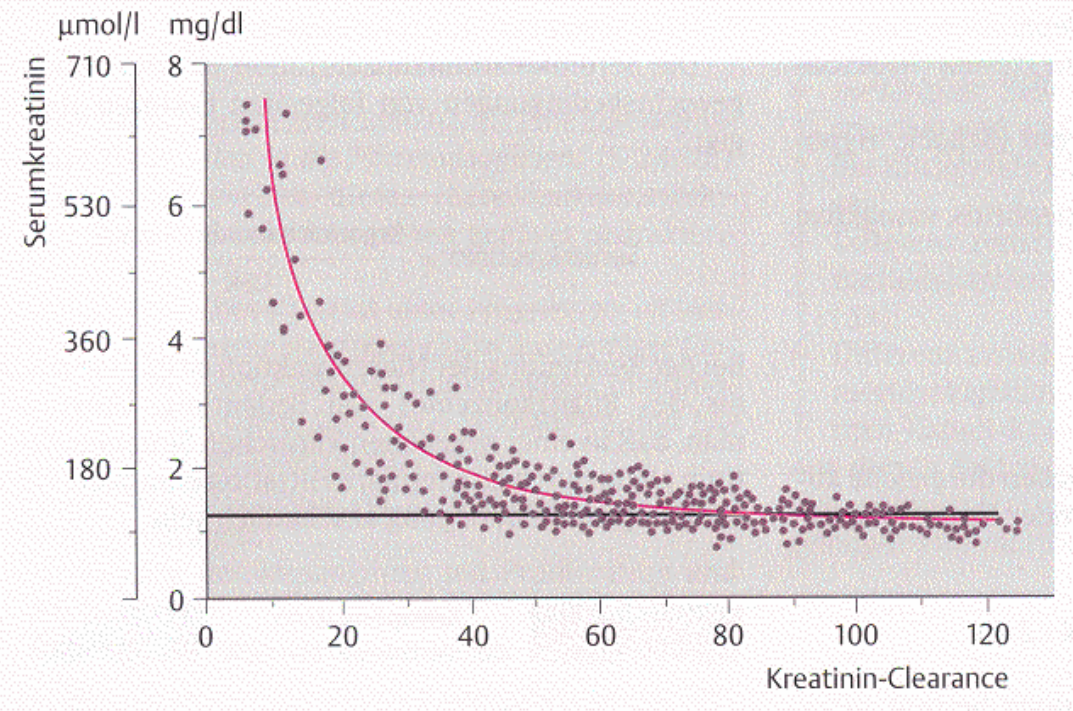


Bei der Progression der chronischen Nierenerkrankung tritt meist erst eine mäßig bis stark ausgeprägte Albuminurie auf, bevor die eGFR auf einen Wert unter 60 ml/min/1,73 m² (d.h. CKD Stadium 3) abfällt.

CKD: chronische Nierenerkrankung; CV: kardiovaskulär; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; T2D: Typ-2-Diabetes; UACR: Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin

1. Afkarian M. *Pediatr Nephrol* 2015;30:65–74; 2. Alicic RZ, *et al. Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032–2045; 3. Fox CS, *et al. Lancet* 2012;380:1662–1673

Glomeruläre Filtrationsrate und Serumkreatinin



Glomeruläre Filtrationsrate und Serumkreatinin

Kreatinin i. S. hängt – als muskuläres Abbauprodukt – u. a. von der Anflutung aus der Muskelmasse ab:
Fragilität kann ein schlechte Nierenfunktion verschleiern

Serumkreatinin in beiden Fällen 1,2 mg/dl (110 µmol/l)

- eGFR ≈ 100 ml/min/1,73 m²
- Viel Muskelmasse
- Normale Nierenfunktion

- eGFR ≈ 25 ml/min/1,73 m²
- Wenig Muskelmasse
- Eingeschränkte Nierenfunktion

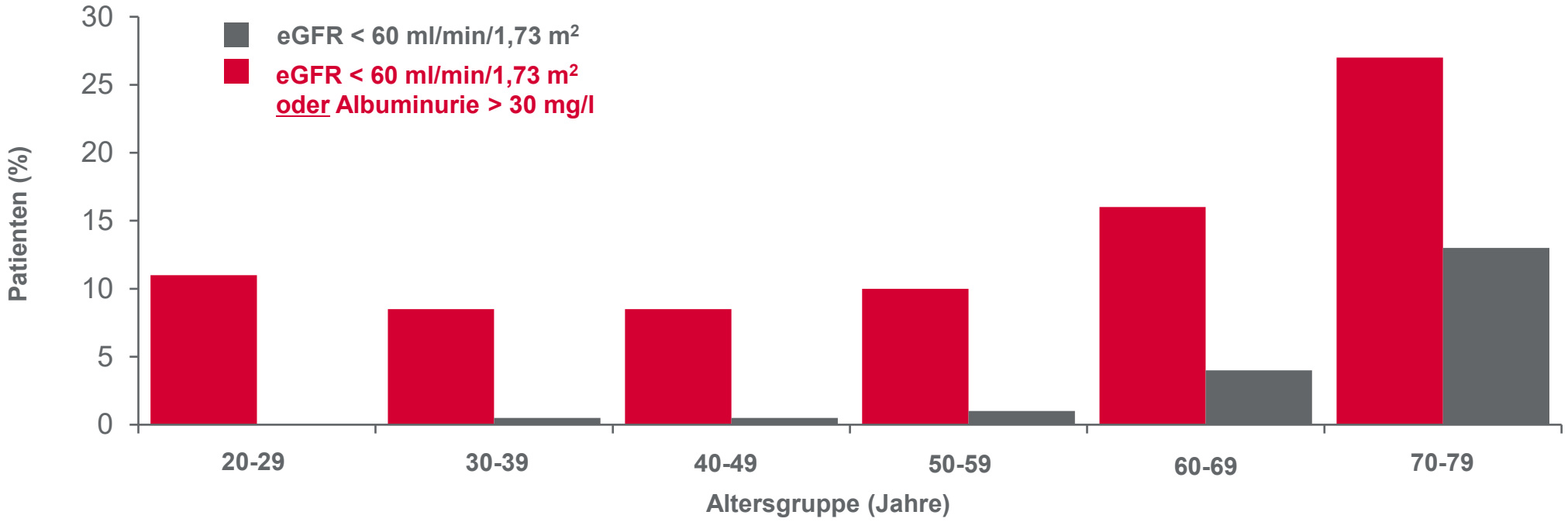
Brennpunkt Niereninsuffizienz

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; i. S. = gemessen im Serum
Lisowska-Myjak B. Blood Purif 2010; 29(4): 357–365.

→ **eGFR nach Cystatin C**

→ **Kreatinin-Messung im 24-h-Sammelurin**

Nur die Bestimmung der Albuminurie ermöglicht die Identifikation einer frühen Nierenschädigung



Albuminurie: Früher Indikator für Nierenschädigung

eGFR: Später Indikator für Nierenschädigung

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Modifiziert nach Girndt M et al. Dtsch Ärztebl Int 2016; 113: 86-91

NVL[1] und DDG[2] empfehlen mindestens jährliches Albuminurie-Screening bei Typ-2-Diabetes ab Diagnosestellung

Mikroalbuminurie ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung und für die Verminderung der glomerulären Filtrationsrate. Weiterhin ist sie ein Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität. Dies gilt für Patienten mit und ohne Diabetes mellitus.

NVL-Empfehlungen Nierenerkrankungen bei Diabetes[1] – CKD-Screening		Evidenz-grad
2-2	**Patienten mit einem Diabetes sollen auf Albuminurie gescreent werden, da dies eine zusätzliche Risikoabschätzung für kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen erlaubt.**	↑↑
2-3	Das Mikroalbuminurie-Screening sollte bei Patienten mit T1D in der Regel 5 Jahre nach Diagnosestellung beginnen und bei Patienten mit T2D bei klinischer Diagnosestellung.	↑
2-4	Zum Screening auf Albuminurie soll der Albumin-Kreatinin-Quotient im ersten Morgenurin bestimmt werden.	↑↑
2-5	Es gilt die 2 aus 3 Regel: Wenn zwei hintereinander zu analysierende Urinproben übereinstimmend positiv oder negativ sind, ist eine Albuminurie bewiesen bzw. ausgeschlossen. Wenn eine der Urinproben negativ und die andere positiv ist, sollte eine 3. Urinprobe auf Albuminurie getestet werden.	Statement
2-6	Die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) soll zur Einschätzung der Nierenfunktion benutzt werden.	↑↑

Bzgl. NVL: Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hingegen hat sich nur für eine individuell zu prüfende Albuminurie-Bestimmung für bestimmte Risikogruppen von Patienten entschieden.
CKD: Chronische Nierenerkrankung; DDG: Deutsche Diabetes Gesellschaft; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NVL: Nationale Versorgungsleitlinie; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes
↑↑: Empfehlungsgrad A/starke Empfehlung; ↑: Empfehlungsgrad B/Empfehlung; ↔: Empfehlungsgrad 0/offen
1. NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter, Version 6, Sep 2010, zuletzt geändert Sep 2015, AWMF-Reg.-Nr.: nvl/001d; 2. Praxisempfehlungen der DDG, aktualisierte Version 2021

Das kardiorenale Risiko steigt mit zunehmender Albuminurie und abnehmender Filtrationsleistung der Nieren (eGFR)

Die Heat-Map kann helfen, Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren und zu behandeln

- Geringes Risiko
- Mäßig erhöhtes Risiko
- Hohes Risiko
- Sehr hohes Risiko

GFR-Kategorien Beschreibung und Spanne (ml/min/1,73 m²)			Albuminurie-Kategorien Beschreibung und Spanne (UACR: mg Albumin/g Kreatinin)		
			A1 Normal bis leicht erhöht	**A2** Moderat bis stark erhöht	**A3** Stark erhöht
			< 30 mg/g (< 3 mg/mmol)	30–300 mg/g (3–30 mg/mmol)	> 300 mg/g (> 30 mg/mmol)
	G1 Normal bis hoch	>90	Screening	Behandlung	Behandlung*
	G2 Leicht	60–89	Screening	Behandlung	Behandlung*
	G3a Leicht - moderat	45–59	Behandlung	Behandlung	Behandlung*
	G3b Moderat - schwer	30–44	Behandlung	Behandlung	Behandlung*
	G4 Schwer	15–29	Behandlung*	Behandlung*	Behandlung*
	G5 Nierenversagen	<15	Behandlung*	Behandlung*	Behandlung*

Zunehmendes Risiko

Zunehmendes Risiko

* Überweisung: Überweisende Ärzt*innen wünschen möglicherweise den konsiliarischen Austausch mit nephrologischen Fachärzten in Abhängigkeit von lokalen Empfehlungen hinsichtlich Therapie und Überweisung.
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; UACR: Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient
Modifiziert nach American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1):S175; Vassalotti JA et al., Am J Med 2016;129:153–162.e7

Methoden zur Albumin-Urindiagnostik und zu ihrer GKV-Abrechnung

Albuminurie und eGFR sollten beim Diabetiker einmal jährlich bestimmt werden.[1] Dokumentation: Die Albuminurie-Bestimmung sollte sich in den Abrechnungsdaten im AIS beim Patienten wiederfinden.

Schnelles erstes Screening auf Albumin bzw. Eiweiß
(qualitative Bestimmung)

- Urinteststreifen, z.B. Combur 3 Test® (qualitativer Nachweis von Glucose, Eiweiß und pH-Wert), sind im Rahmen des Sprechstundenbedarfs beziehbar
- Streifentests mit mehr als 3 Parametern dürfen nicht im Rahmen des SSB bezogen werden, da ihre Anwendung über EBM abgerechnet werden kann
- z.B. EBM GOP **32033** Harnstreifentest auf mindestens fünf Parameter [0,50 € Honorar]

Mikroalbuminurie-Screening
(semiquantitative Bestimmung)

- Urinteststreifen, z.B. MICRAL-Test®, zur semiquantitativen, immunologischen Bestimmung einer Mikroalbuminurie im Urin (Nachweisgrenze 20 mg/L, Anzeige: negativ, 20, 50 oder >100 mg/L)
- Urinteststreifen, z.B. Microalbustix®, zur visuellen Bestimmung von Albumin- und Kreatininwerten und Ermittlung der UACR (sogenannte Doppelteststreifen)
- Für beide: EBM GOP **32135** Urin-Mikroalbumin [1,55 € Honorar]

Goldstandard zur Diagnostik der Albuminurie: UACR-Bestimmung im Labor
(quantitative Bestimmung)

- quantitative Kreatininbestimmung im Urin:
  - EBM GOP **32067** Kreatinin, enzymatisch [0,40 € Honorar] oder
  - EBM GOP **32066** Kreatinin, Jaffè-Methode [0,25 € Honorar]
- quantitative Albuminbestimmung im Urin:
  - EBM GOP 32435 Albumin [3,40 € Honorar]
- Berechnung des UACR ist ein Service, den das Labor erbringt

Nicht Laborbudget-relevant:
Bei Patienten mit **manifestem Diabetes** kann die **Laborbefreiungsziffer 32022** für die Bestimmung von Glukose (GOP 32025, GOP 32057), Kreatinin (Jaffé-Methode, GOP 32066), HbA1c (GOP 32094) sowie Urin-Mikroalbumin (GOP 32135) **zur Entlastung des Laborbudgets** angegeben werden. Diese Laborbefreiungsziffer ist im Rahmen der Patientenabrechnung vom Arzt im AIS zu dokumentieren und im Laborauftrag anzugeben, damit der Wirtschaftlichkeitsbonus ohne Einschränkung gewährleistet bleibt. Pro Behandlungsfall können mehrere Ausnahmekennziffern angegeben werden. Die Übermittlung an die KV erfolgt bei der Quartalsabrechnung.

EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab https://www.kbv.de/html/online-ebm.php, Zugriff am 04.05.2023;
AIS: Arztinformationssystem (Praxissoftware); eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; SSB: Sprechstundenbedarf; UACR: Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin,
Albuminurie definiert ab UACR von ≥ 30 mg/g

1 Merker L et al. Diabetologie 2022;17 (Suppl 2):S327–S331

Mögliche Fehlerquellen bei der Albumin-Urindiagnostik

Was ist bei der Probenentnahme zu beachten?

- Kontamination vermeiden: Verwenden Sie einen sauberen und trockenen, bestenfalls verschließbaren Probenbehälter.
- Verwenden Sie wenn möglich frischen Urin – weniger als 2 Stunden nach Probenentnahme. Ansonsten kühlen!
- Transportfrequenz zum Labor berücksichtigen

Was ist bei der Testdurchführung zu beachten?

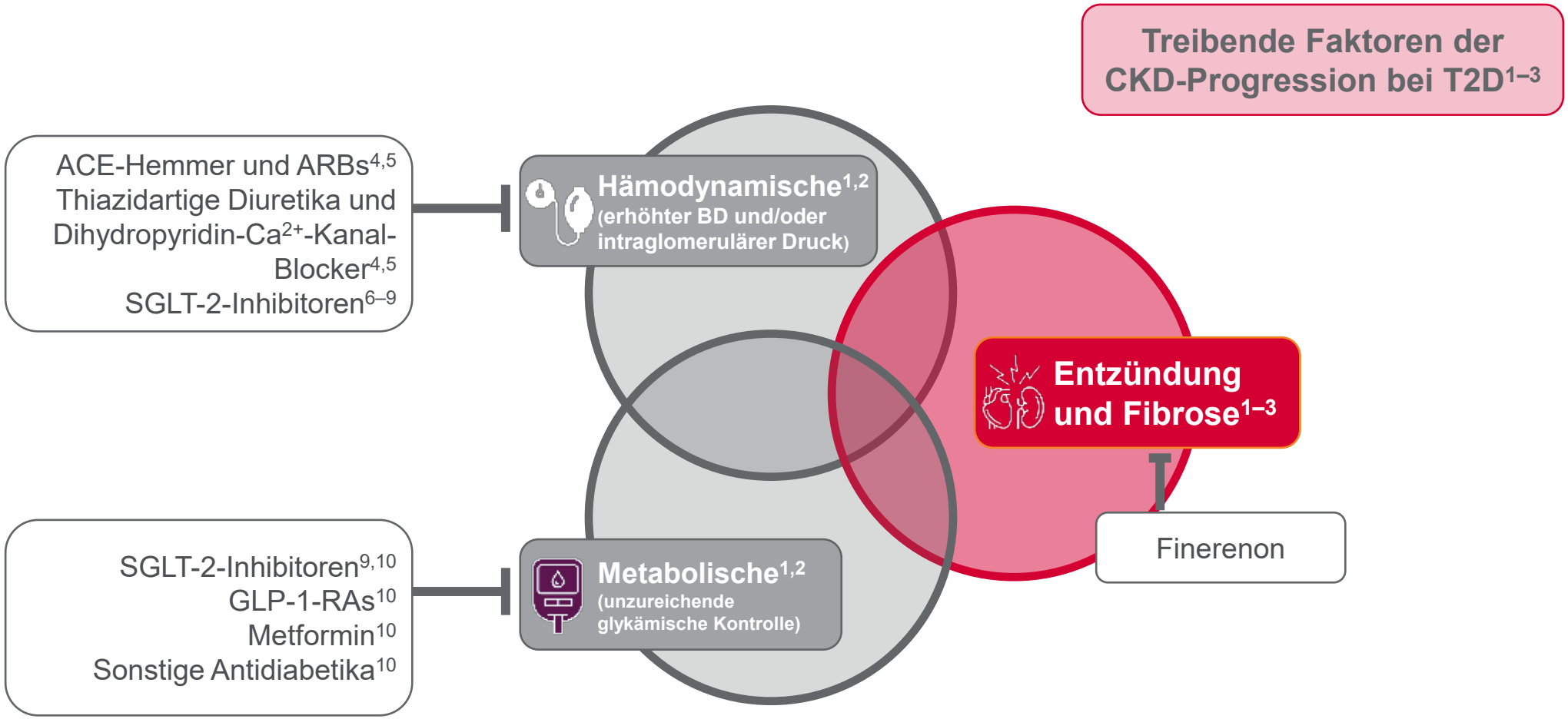
- Achten Sie auf eine saubere Arbeitsfläche und tragen Sie Handschuhe.
- Durchmischen Sie die Probe vor der Anwendung des Teststreifens, da sich Eiweiß am Boden absetzt.
- Bei gekühlten Proben: Bringen Sie die Probe wieder auf Raumtemperatur und durchmischen diese

Mögliche Ursachen für falsch erhöhte Werte:

- Schlecht eingestellter Blutzucker
- Körperliche Anstrengung innerhalb der vergangenen 36 Stunden
- Harnwegsinfekt (Empfehlung: parallel Urin-Status)
- Menstruation
- Hämaturie
- Spermaturie
- Herzinsuffizienz
- Operative Eingriffe

Aktuelle Therapie der Chronischen Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes

Bei Typ-2-Diabetes mit Albuminurie wurden bislang Entzündung und Fibrose an Herz, Nieren und Gefäße nicht gezielt therapiert

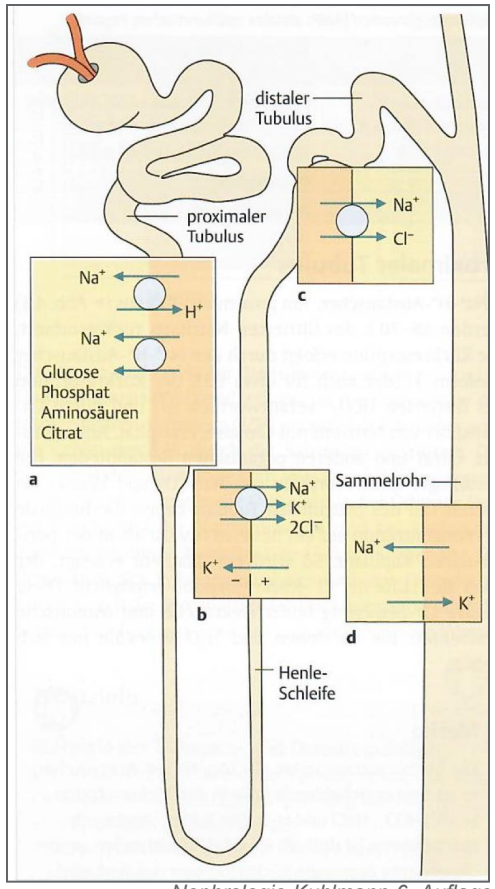


ACEi: Angiotensin-konvertierender Enzym-Hemmer; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; CKD: chronische Nierenerkrankung; GLP-1RA: Glucagon-ähnliches Peptid-1-Rezeptor-Agonist; SGLT-2: Natrium-Glucose-Cotransporter 2-Hemmer; T2D: Typ-2-Diabetes

1. Alicic RZ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:2032–2045; 2. Mora-Fernández C, et al. J Physiol 2014;18:3997; 3. Bauersachs J, et al. Hypertension 2015;65:257–263;
4. American Diabetes Association. Diabetes Care 2020;43:S135–151; 5. American Diabetes Association. Diabetes Care 2020;43:s111–1340;
6. Kidokoro K, et al. Circulation 2019:140;303–315; 7. Zelniker TA & Braunwald E. J Am Coll Cardiol 2018;72:1845–1855; 8. Heerspink HJ, et al. Circulation 2016;134:752–772;
9. Zelniker TA & Braunwald E. J Am Coll Cardiol 2020;75:422–434; 10. American Diabetes Association. Diabetes Care 2020;43:S98–S110

SGLT-2-Inhibitoren: Physiologie

SGLT 2 Rezeptor

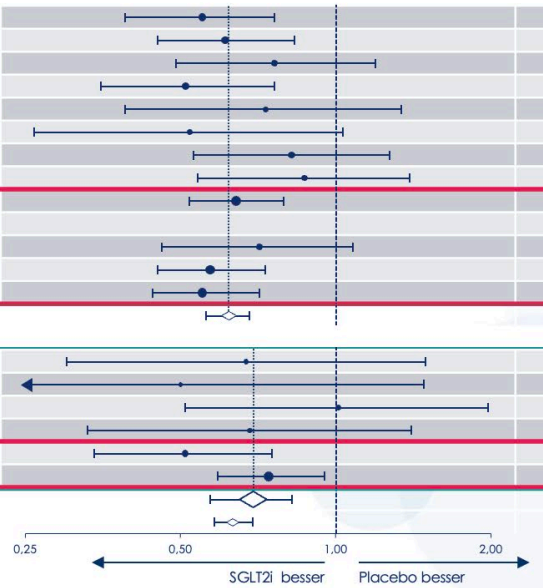


Nephrologie Kuhlmann 6. Auflage

SGLT-2-Inhibitoren: Metaanalysen

Analyse zum Fortschreiten der Nierenerkrankung

	Mittlere eGFR bei Baseline, ml/min/1,73m²	Ereignisse/Teilnehmer		Rate/1000 Patienteniahre		RR (95 %-KI)
		SGLT2-Inhibitor	Placebo	SGLT2-Inhibitor	Placebo	
Diabetes						
DECLARE–TIMI 58	85	56/8.582	102/8.578	1,6	3	0,55 (0,39–0,76)
CANVAS Program	77	80/5.795	81/4.347	3,6	5,8	0,61 (0,45–0,83)
VERTIS CV	76	49/5.499	32/2.747	2,6	3,4	0,76 (0,49–1,19)
EMPA–REG OUTCOME	74	51/4.645	47/2.323	4	7,6	0,51 (0,35–0,76)
DAPA–HF	63	18/1.075	24/1.064	12	16	0,73 (0,39–1,34)
EMPEROR–REDUCED	61	13/927	23/929	13	24	0,52 (0,26–1,03)
EMPEROR–PRESERVED	60	38/1.466	44/1.472	15	18	0,82 (0,53–1,27)
DELIVER	60	33/1.578	37/1.572	9,5	11	0,87 (0,54–1,39)
CREDENCE	56	153/2.202	230/2.199	27	41	0,64 (0,52–0,79)
SOLOIST–WHF	51	NA/NA	NA/NA	..	..	..
SCORED	44	37/5.292	52/5.292	5	7	0,71 (0,46–1,08)
DAPA–CKD	44	103/1.455	173/1.451	35	60	0,57 (0,45–0,73)
EMPA–KIDNEY	36	108/1.525	175/1.515	36	59	0,55 (0,44–0,71)
Subtotal: Diabetes	**67**	**739/40.041**	**1.020/33.489**	..	..	**0,62 (0,56–0,68)**
Kein Diabetes						
DAPA–HF	68	10/1.298	15/1.307	5	8	0,67 (0,30–1,49)
EMPEROR–REDUCED	63	5/936	10/938	5,2	10	0,50 (0,17–1,48)
DELIVER*	63	17/1.551	17/1.557	5	4,9	1,01 (0,51–1,97)
EMPEROR–PRESERVED	62	12/1.531	18/1.519	4,5	6,9	0,68 (0,33–1,40)
DAPA–CKD	42	39/697	70/701	29	53	0,51 (0,34–0,75)
EMPA–KIDNEY	39	119/1.779	157/1.790	35	47	0,74 (0,59–0,95)
Subtotal: kein Diabetes	**56**	**202/7.792**	**287/7.812**	..	..	**0,69 (0,57–0,82)**
Gesamt: alle Studienteilnehmer	**65**	**941/47.833**	**1.307/41.301**	..	..	**0,63 (0,58–0,69)**

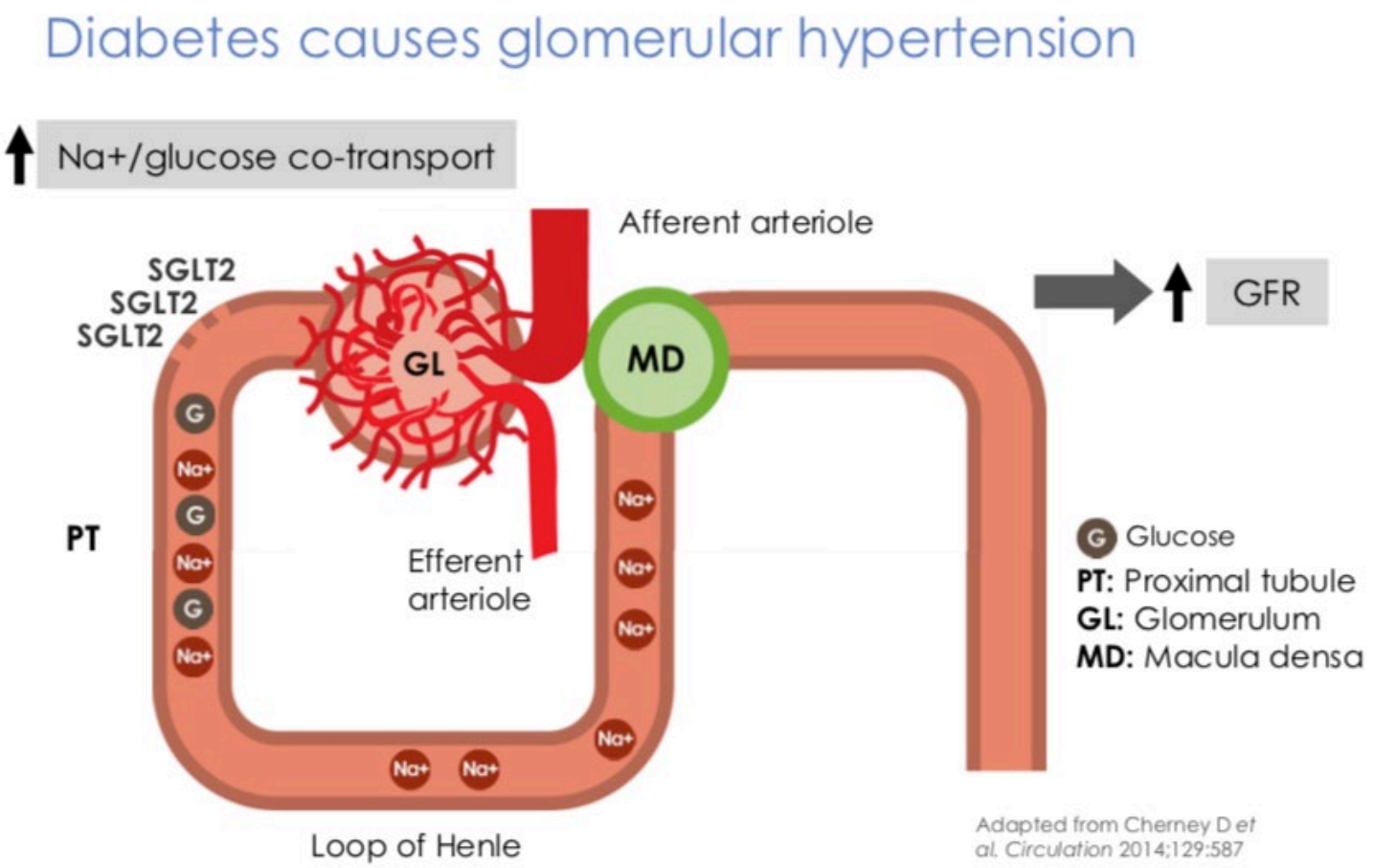


Brennpunkt Niereninsuffizienz

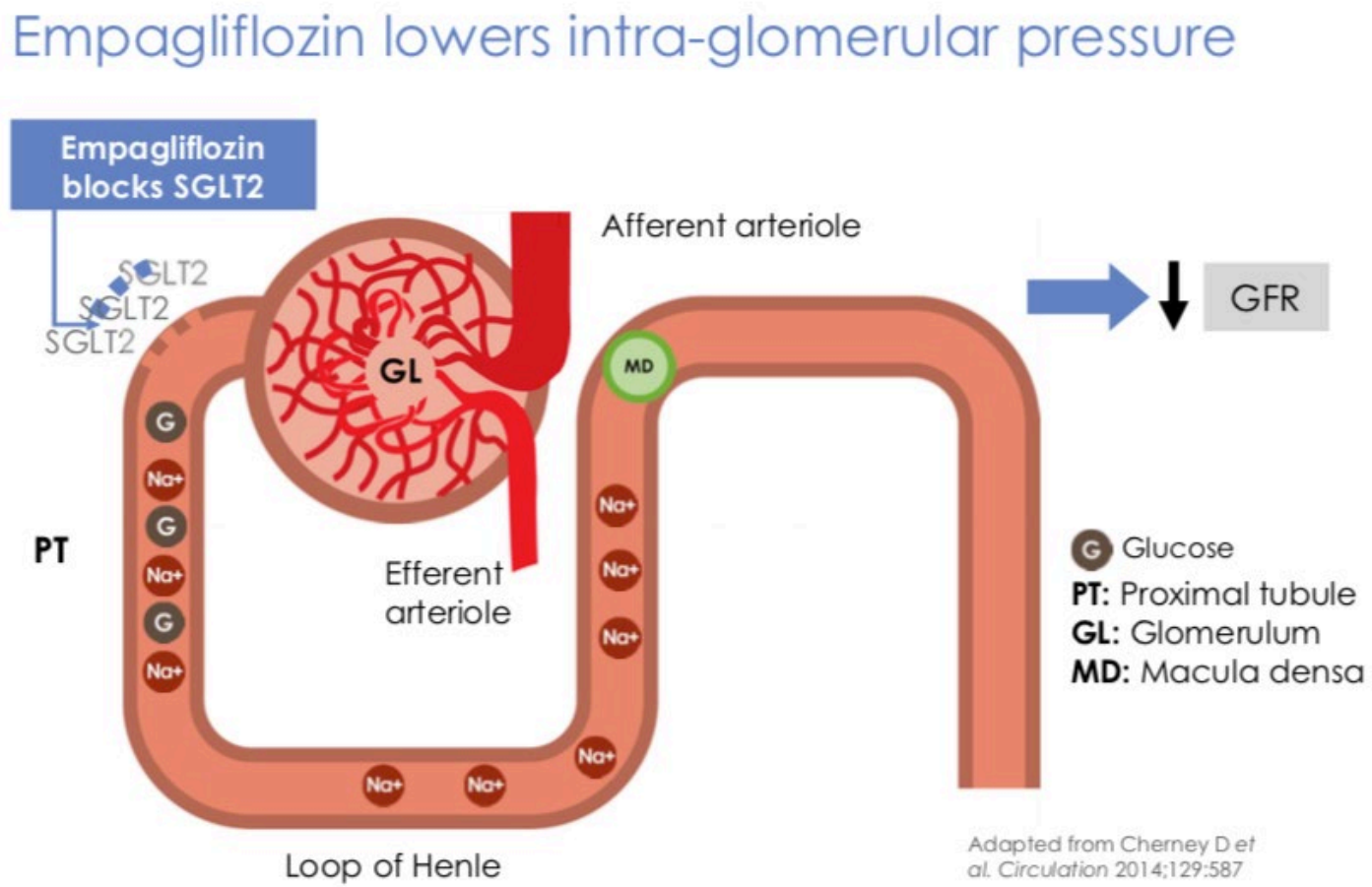
KI = Konfidenzintervall; **eGFR** = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; **RR** = relatives Risiko; **SGLT2i** = Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Hemmer

Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialist's Consortium. Lancet 2022; 400: 1788–1801.

SGLT-2-Inhibitoren: Physiologie



SGLT-2-Inhibitoren: Physiologie



SGLT-2-Inhibitoren

2025

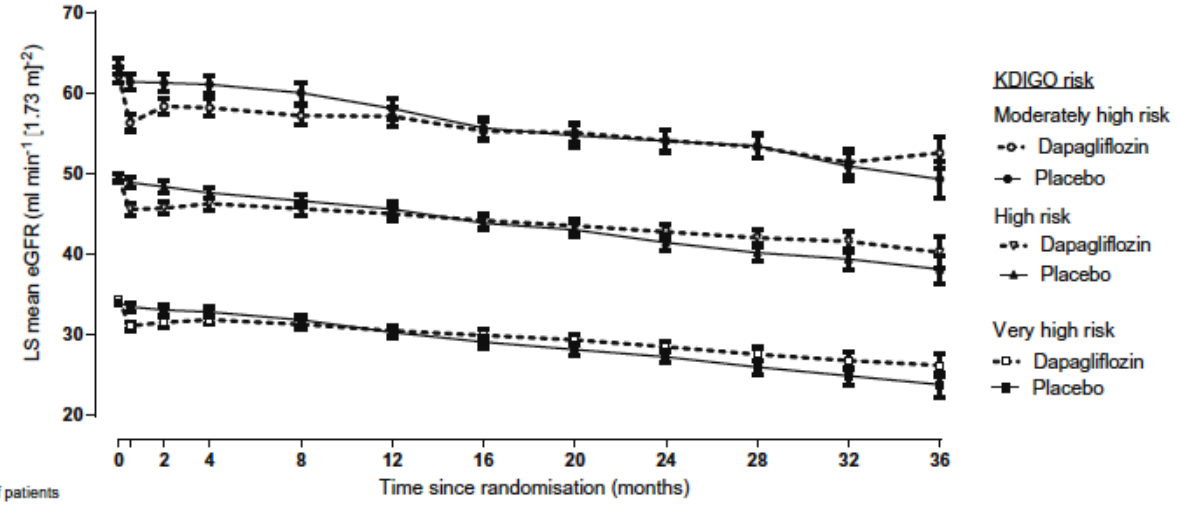
…ift – Duale SGLT2 and RAAS Hemmung!

- Verminderter glomerulärer Druck aufgrund vermindertem efferenten Widerstand
- Verminderte Hyperfiltration
- Renale Protektion, erwiesen in klinischen Studien

- Potential zur Normalisierung des intra-glomerulären Druckes
- Additive intra-glomeruläre Druck-reduktion (?)
- Potential Langzeitprotektion der Nierenfunktion(?)

SGLT-2-Inhibitoren

SGLT-2-Inhibitoren und GFR:



No. of patients												
KDIGO moderately high risk												
Dapagliflozin	289	281	278	276	265	253	250	243	219	190	91	36
Placebo	330	323	318	318	310	301	295	284	270	210	118	47
KDIGO high risk												
Dapagliflozin	697	679	660	650	618	598	590	573	486	300	142	55
Placebo	652	625	616	603	567	552	539	519	451	287	150	44
KDIGO very high risk												
Dapagliflozin	1166	1122	1091	1055	983	944	913	856	738	445	214	66
Placebo	1170	1127	1097	1080	1019	979	951	902	761	481	228	66

Fig. 4 Effect of dapagliflozin on eGFR slope across KDIGO risk categories. LS, least squares. Data reported with 95% CI

Simke W. Waijer et al., Diabetologica, 2022

SGLT-2-Inhibitoren: Emperor preserved Studie

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 OCTOBER 14, 2021 VOL. 385 NO. 16

Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction

S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, J.P. Ferreira, E. Bocchi, M. Böhm, H.-P. Brunner–La Rocca, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure-Valenzuela, N. Giannetti, J.E. Gomez-Mesa, S. Janssens, J.L. Januzzi, J.R. Gonzalez-Juanatey, B. Merkely, S.J. Nicholls, S.V. Perrone, I.L. Piña, P. Ponikowski, M. Senni, D. Sim, J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, H. Tsutsui, S. Verma, D. Vinereanu, J. Zhang, P. Carson, C.S.P. Lam, N. Marx, C. Zeller, N. Sattar, W. Jamal, S. Schnaidt, J.M. Schnee, M. Brueckmann, S.J. Pocock, F. Zannad, and M. Packer, for the EMPEROR-Preserved Trial Investigators*

- Prospektiv randomisierte Studie über 26 Monate
- Knapp 6000 Patienten mit HFpEF
- Primärer Endpunkt: kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

SGLT-2-Inhibitoren: Emperor preserved Studie

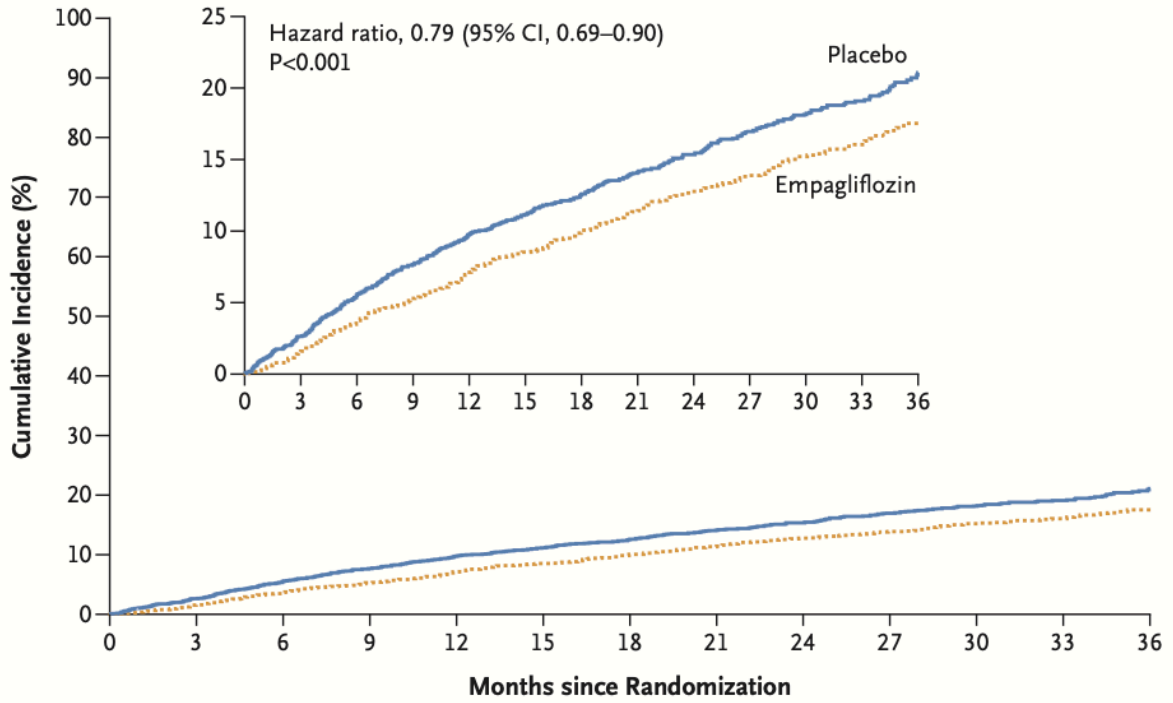


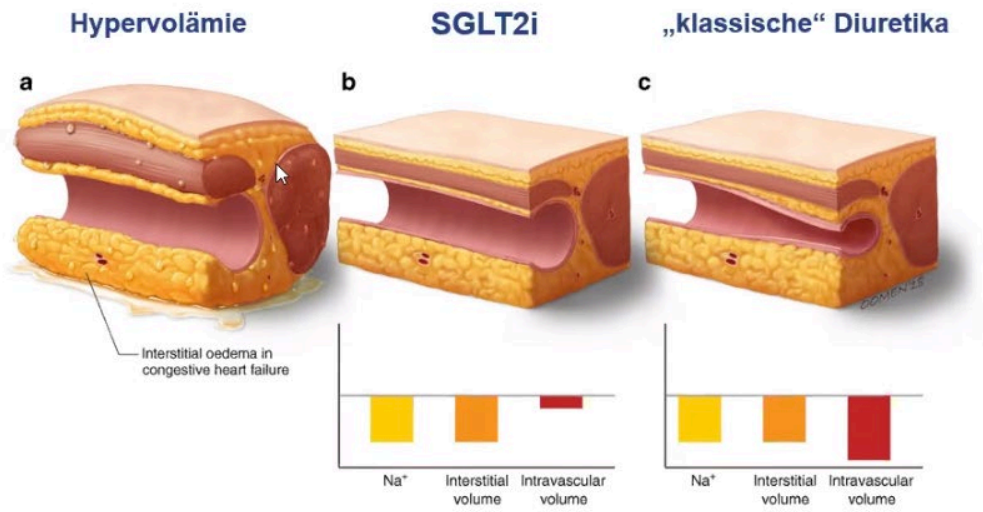
Figure 1. Primary Outcome, a Composite of Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure.
The estimated cumulative incidence of the primary outcome in the two groups is shown. The inset shows the same data on an expanded y axis.

→ **Relative Risikoreduktion: 21%**

SGLT-2-Inhibitoren

Kardiorenale Protektion:

SGLT2i – die etwas anderen Diuretika



Folgen:
schonendere Rekompensation und Natriurese, weniger intravasaler Volumenmangel

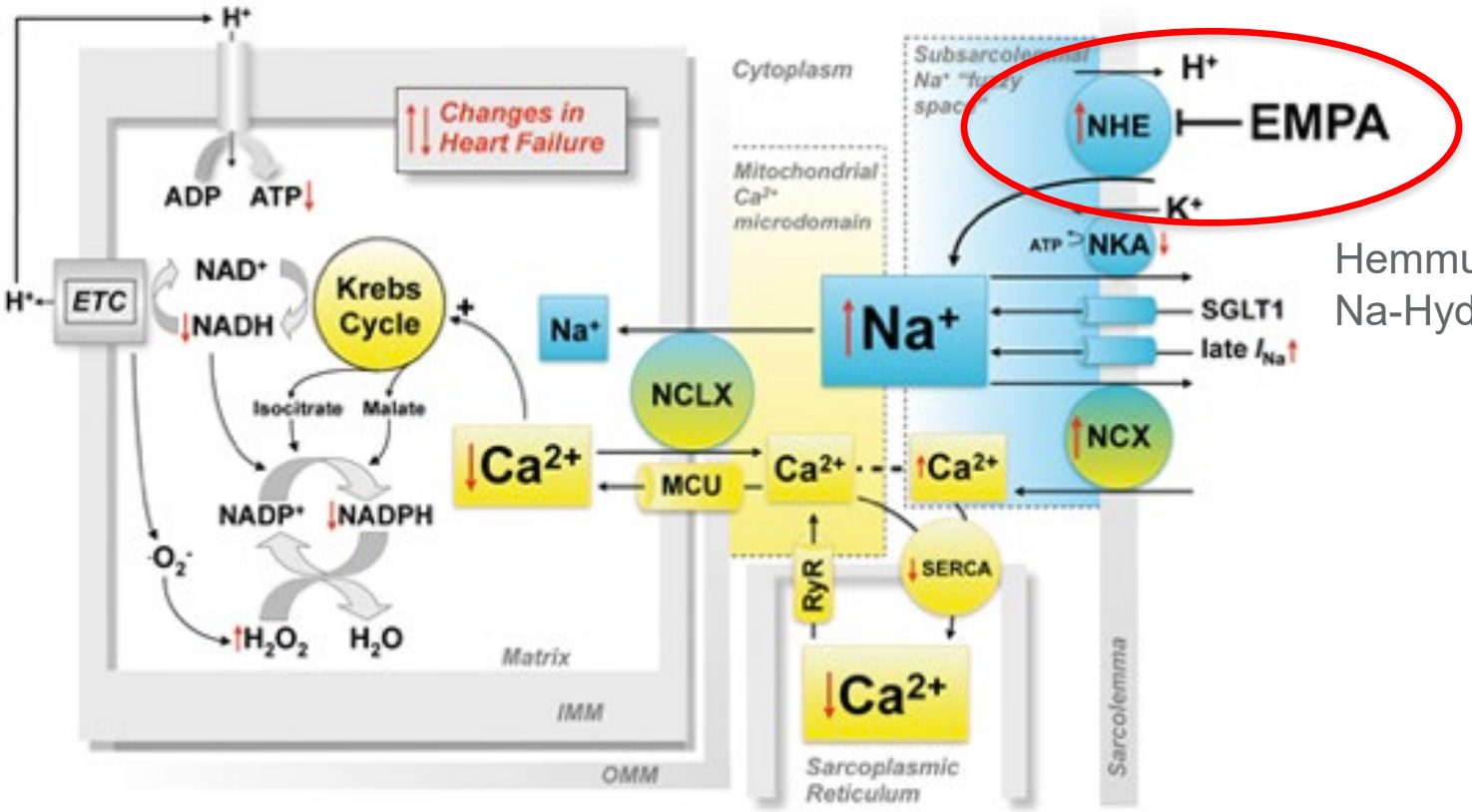
→ weniger Exsikkose, weniger RAAS-Aktivierung, weniger Sympatikusaktivierung, (weniger Hypotensionen)
→ kardio- und renoprotektive Effekte

Aus: Verma, S., McMurray, J.J.V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* **61,** 2108–2117 (2018)

SGLT-2-Inhibitoren

Kardiorenale Protektion:

Kardiomyozyt:



Hemmung des Na-Hydrogenaustausches

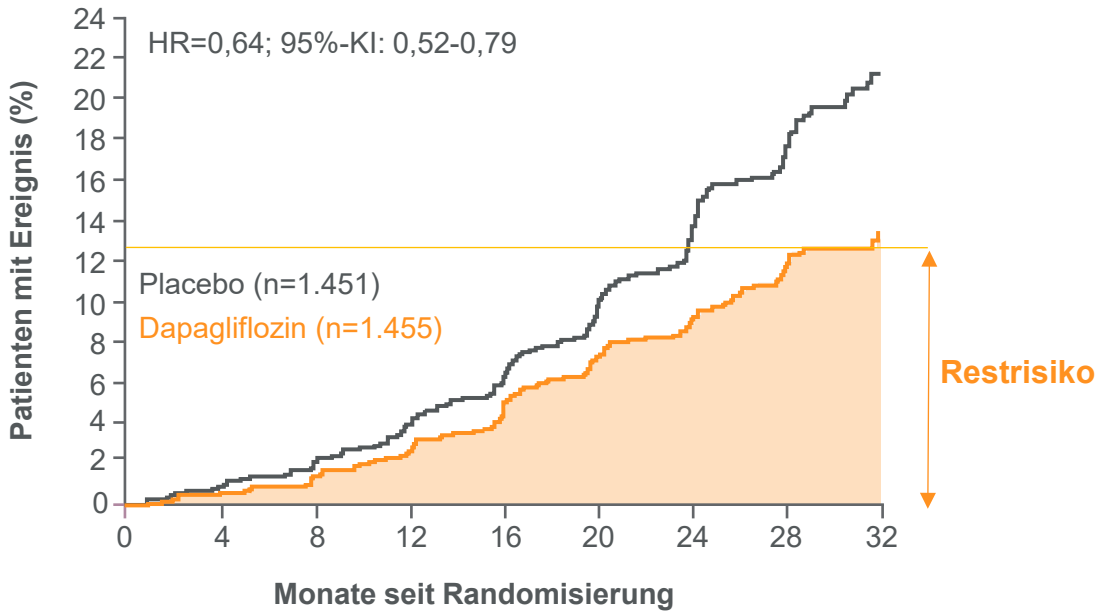
Bertero et al. 2018

Aktuelle Zulassungsbestimmungen:

	Dapagliflozin	Empagliflozin
Indikation	•Diabetes mellitus Typ 2 (ab 10 J.) •Herzinsuffizienz (HFrEF und HFpEF) •Chronische Niereninsuffizienz	• Diabetes mellitus Typ 2 (ab 10 J.) •Herzinsuffizienz (HFrEF und HFpEF) •Chronische Niereninsuffizienz
Zulassungsgrenze eGFR	•D.m.: 60-45ml/min •**CKD: < 25ml/min:** Anwendung nicht empfohlen •Therpiefortsetzung nach Beginn bis eGFR 15ml/min	•D.m.: 60-45ml/min •**CKD: < 20ml/min:** Anwendung nicht empfohlen •Therpiefortsetzung nach Beginn bis eGFR 15ml/min

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes: Trotz Behandlung mit SGLT2- und RAS-Inhibitoren bleibt ein hohes kardiorenales Restrisiko

DAPA-CKD: Dapagliflozin (+ RAS-Inhibitor) vs. Placebo (Untergruppe mit T2D)[1,2]



Kombinierter primärer Endpunkt:
eGFR-Abnahme um ≥ 50%, ESKD oder renal bedingter/CV Tod

CKD: chronische Nierenerkrankung; CV: kardiovaskulär; ESKD: terminale Niereninsuffizienz (end-stage kidney disease); HHF: Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz; SGLT-2, Natrium-Glucose-Cotransporter 2-Hemmer; T2D: Typ-2-Diabetes

1. Modifiziert nach Heerspink HJL, *et al. N Engl J Med* 2020;383:1436–1446; 2. Modifiziert nach Wheeler DC, *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:22–31

Nichtsteroidaler MRA: **Finerenon**

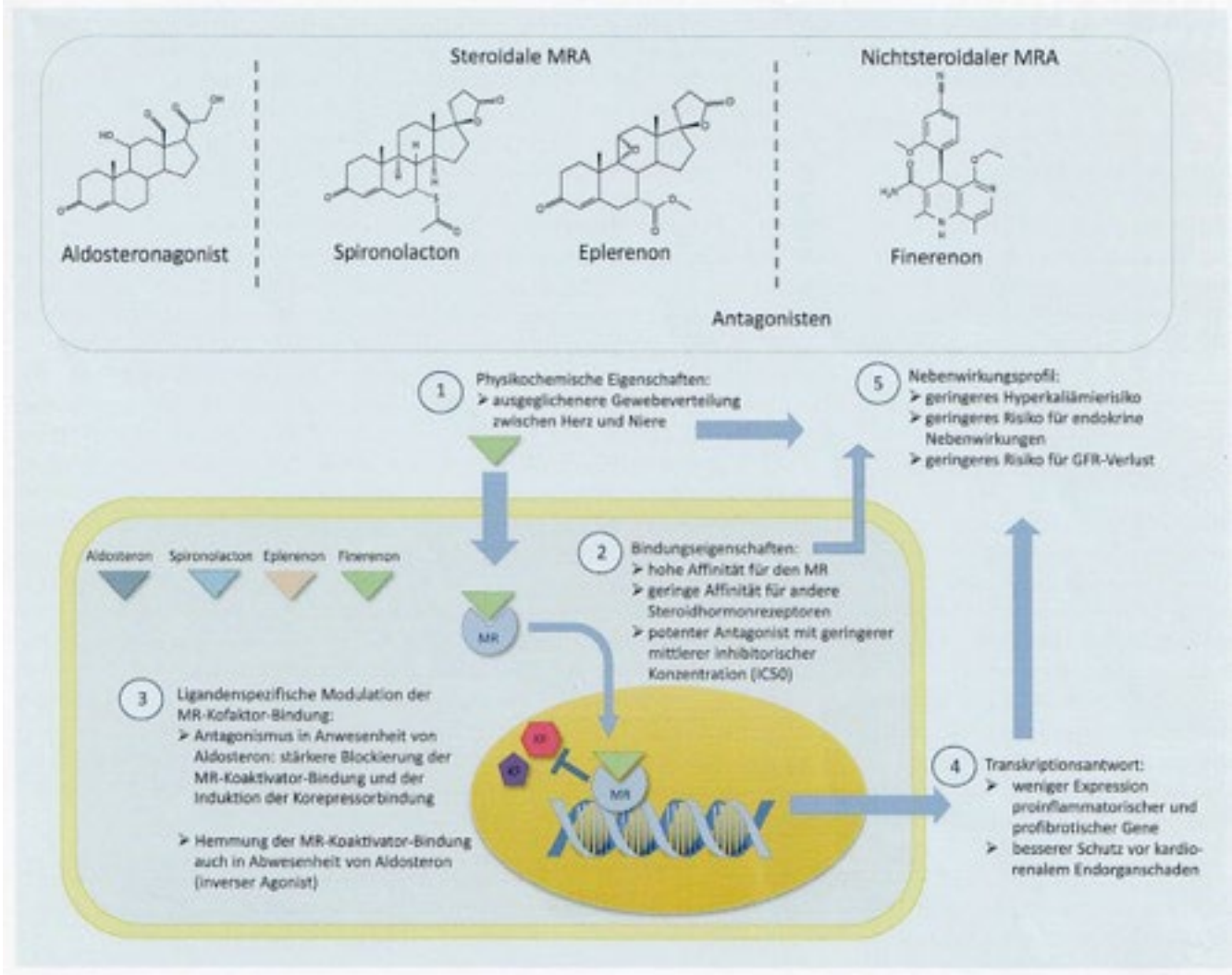
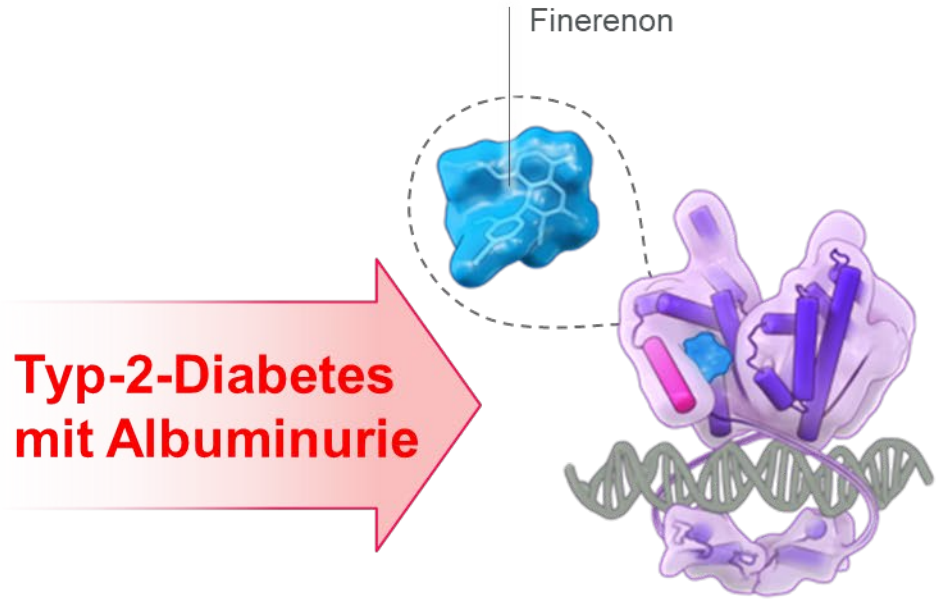


Abb. 1 ▲ Pharmakologisches Profil von Finerenon im Vergleich zu den steroidalen Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (*MRA*), basierend auf Ergebnissen aus präklinischen [7, 17, 25] und Phase-II-Studien ([15, 29]; *KF* Kofaktor, *GFR* glomeruläre Filtrationsrate)

Der Nephrologe 04.2022

Kerendia® hemmt Inflammation und Fibrose und schützt so Herz, Nieren und Gefäße



Kerendia® hemmt die MR-Überaktivierung

Entzündung ↓
Fibrose ↓

Albuminurie als Marker für Organschäden

Herz- und Nierenschutz*

*Zusätzlich zu maximal verträglicher RAS-Inhibition

Finerenon (Kerendia®) ist zugelassen zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen.

Finerenon: Zentrale Unterschiede zu steroidalen MRA

	Steroidale MRA[1,2]	Nicht-steroidale MRA[1,2]	
	z.B. Spironolacton	Finerenon	
Zulassung chronische Nieren-Erkrankung (mit Albuminurie) bei Typ-2-Diabetes	nein	ja	Wirksamkeit bei Albuminurie mit T2D in klinischer Studie nachgewiesen
Geschlechtshormonelle Nebenwirkungen	häufig	selten	Geringeres Risiko für z. B. Gynäkomastien
Systolische Blutdrucksenkung	hoch	moderat	Gut kombinierbar mit blutdrucksenkenden Therapien[#]
Wirkung auf den Elektrolyt-Haushalt	hoch	niedrig	Geringes Risiko für Hyperkaliämie
Kontraindikation in Abhängigkeit der eGFR	ja*	nein	Einsatz unter Therapie bis eGFR 15 ml/min/1,73 m^2 ohne abzusetzen**
Halbwertszeit	lang	kurz	Schnell absetzbar zur guten Kontrolle von Nebenwirkungen
Aktive Metaboliten	ja	nein	

[#]ausgenommen kaliumsparende Diuretika * < 30 ml/min/1,73 m^2 **Bei Patienten mit einer eGFR von < 25 ml/min/1,73 m^2 sollte nicht mit einer Finerenon-Behandlung begonnen werden.
Bei Patienten mit einer eGFR von ≥ 15 ml/min/1,73 m^2 kann die Behandlung mit Dosisanpassung auf Basis der Serumkalium-Werte fortgesetzt werden. Bei Patienten mit Progression zur terminalen Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) sollte die Behandlung beendet werden.
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; T2D: Typ-2-Diabetes
1. Kolkhof P et al. Handb Exp Pharmacol 2017; 243: 271–305; 2. Agarwal R et al. Eur Heart J 2021; 42(2): 152–161

Finerenon → 2 Studien

2020 Fidelio - DKD

→ Renaler Outcome?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes

George L. Bakris, M.D., Rajiv Agarwal, M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Bertram Pitt, M.D., Luis M. Ruilope, M.D., Peter Rossing, M.D., Peter Kolkhof, Ph.D., Christina Nowack, M.D., Patrick Schloemer, Ph.D., Amer Joseph, M.B., B.S., and Gerasimos Filippatos, M.D., for the FIDELIO-DKD Investigators*

2021 Figaro - DKD

→ Kardialer Outcome?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes

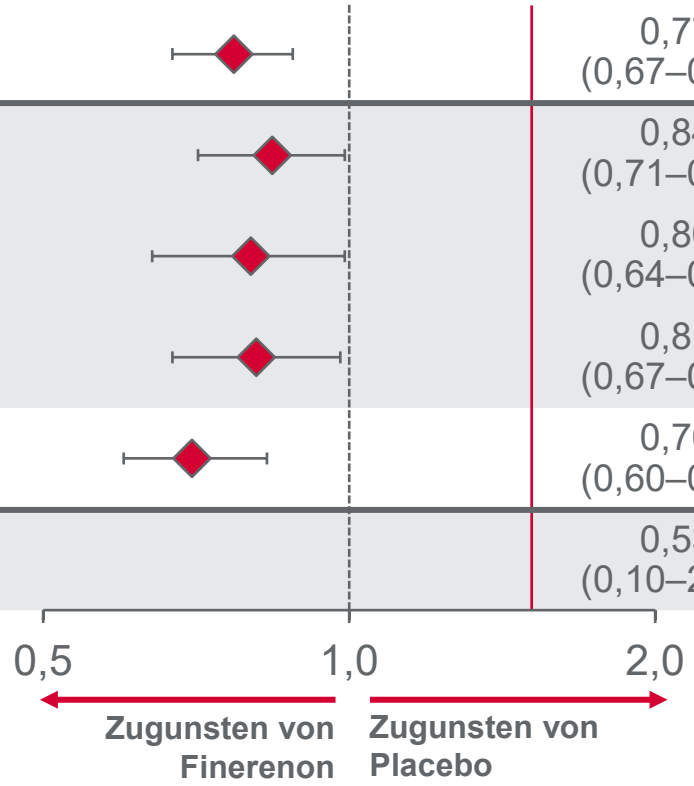
B. Pitt, G. Filippatos, R. Agarwal, S.D. Anker, G.L. Bakris, P. Rossing, A. Joseph, P. Kolkhof, C. Nowack, P. Schloemer, and L.M. Ruilope, for the FIGARO-DKD Investigators*

Fidelio-DKD Studie, 2020:

- Finerenon zusätzlich zur Standardtherapie
- 5700 Patienten
- Follow-up 2.6 Jahre
- Kombinierter Endpunkt:
  - Terminale Niereninsuffizienz
  - Abnahme eGFR um mindestens 40%
  - Tod durch Nierenversagen

Finerenon senkte signifikant das Risiko für Dialyse/ Nierentransplantation (ESKD) um 20%

Endpunkt	Finerenon (n = 6.519) n (%)	Placebo (n = 6.507) n (%)	HR (95-%-KI)	*p*-Wert
kombinierter ≥ 57% eGFR-Nierenendpunkt	360 (5,5)	465 (7,1)	0,77 (0,67–0,88)	0,0002
Nierenversagen	254 (3,9)	297 (4,6)	0,84 (0,71–0,99)	0,039
ESKD[#]	151 (2,3)	188 (2,9)	0,80 (0,64–0,99)	0,040[‡]
eGFR < 15 ml/min/1,73 m²[¶]	195 (3,0)	237 (3,6)	0,81 (0,67–0,98)	0,026[‡]
eGFR-Rückgang um ≥ 57% vs. Baseline[¶]	257 (3,9)	361 (5,5)	0,70 (0,60–0,83)	< 0,0001
Tod durch Nierenversagen	2 (< 0,1)	4 (< 0,1)	0,53 (0,10–2,91)	–



Ein eGFR-Rückgang um ≥ 57% entspricht einer Verdopplung des Serumkreatinins

Die statistischen Analysen sind explorativ. Es wurden keine konfirmatorischen Hypothesentests durchgeführt. Falls statistische Tests durchgeführt wurden, sind die p-Werte explorativ.
[#] Einleitung von chronischer Dialyse über ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation. [‡] Die Analyse der p-Werte war nicht im Voraus festgelegt.
[¶] Bestätigt durch zwei eGFR-Messungen im Abstand von ≥ 4 Wochen.
ESKD: terminale Niereninsuffizienz (end-stage kidney-disease); eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall
Agarwal R, et al. Eur Heart J 2022;43:474–484

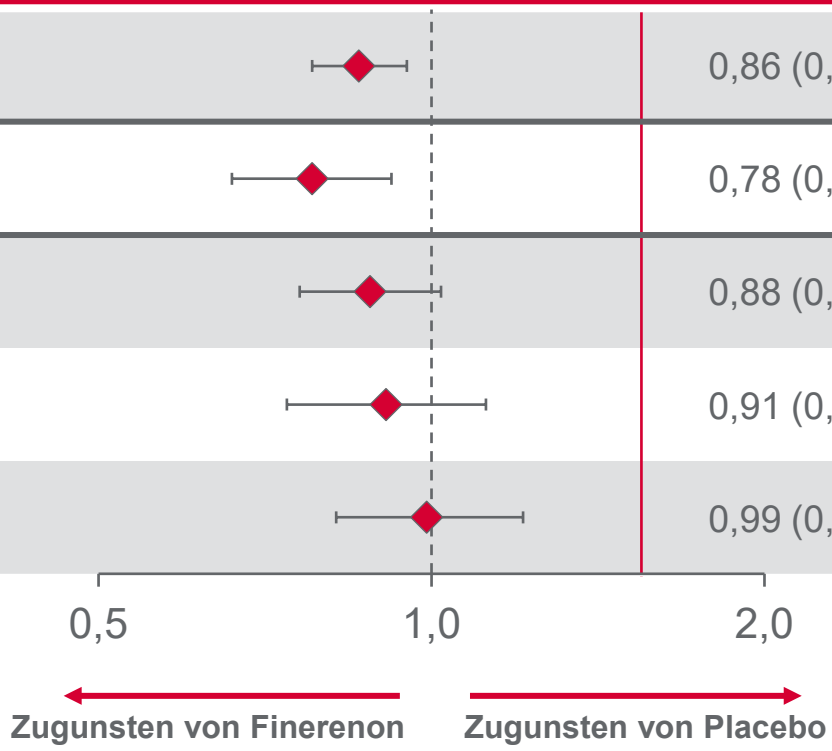
FIDELITY

Figaro-DKD Studie, 2021:

- Finerenon zusätzlich zur Standardtherapie
- 7400 Patienten
- Follow-up 3.4 Jahre
- Kombinierter Endpunkt:
  - Kardiovaskulärer Tod
  - Nichttödlicher Myokardinfarkt
  - Nichttödlicher Schlaganfall
  - Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Finerenon senkte signifikant das Risiko für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz um 22%

Endpunkt	Finerenon (n = 6.519) n (%)	Placebo (n = 6.507) n (%)	HR (95-%-KI)	*p*-Wert
kombinierter CV-Endpunkt	825 (12,7)	939 (14,4)	0,86 (0,76–0,95)	0,0018
HHF	256 (3,9)	325 (5,0)	0,78 (0,66–0,92)	0,0030
CV-Tod	322 (4,9)	364 (5,6)	0,88 (0,76–1,02)	0,092
Nicht tödlicher MI	173 (2,7)	189 (2,8)	0,91 (0,74–1,12)	0,36
Nicht tödlicher Schlaganfall	198 (3,0)	198 (3,0)	0,99 (0,82–1,21)	0,95

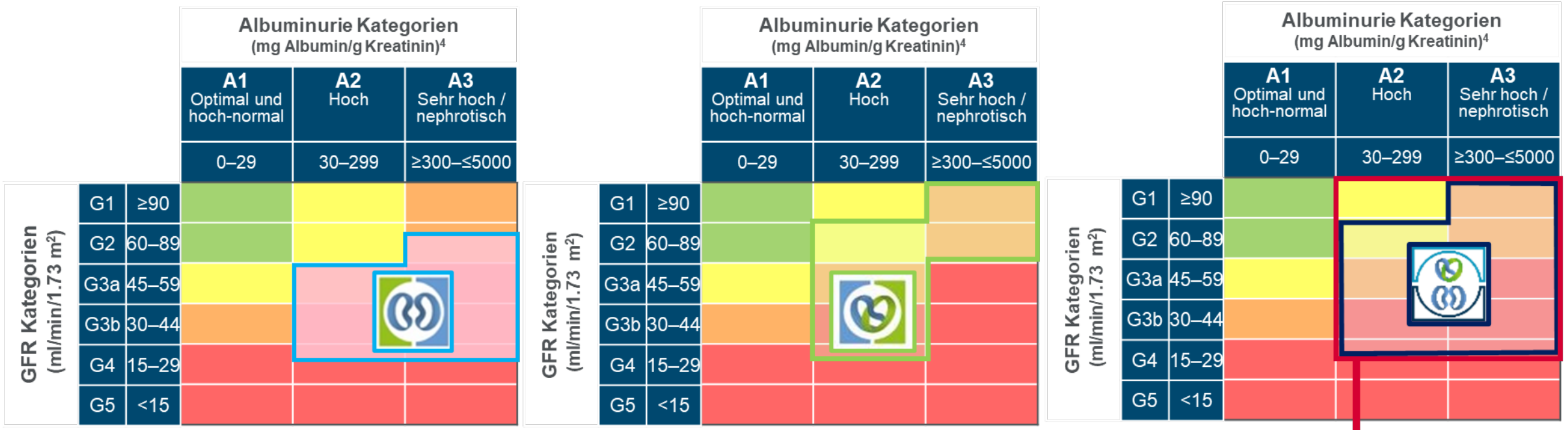


Die statistischen Analysen sind explorativ. Es wurden keine konfirmatorischen Hypothesentests durchgeführt. Falls statistische Tests durchgeführt wurden, sind die p-Werte explorativ.
CV: kardiovaskulär; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; KI: Kreatinin-Clearance; MI: Myokardinfarkt
Agarwal R, et al. Eur Heart J 2022;43:474–484

FIDELITY

FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD untersuchten Finerenon bei mehr als 13.000 Typ-2-Diabetes Patienten über ein breites CKD-Spektrum

FIDELIO-DKD[1] + **FIGARO-DKD**[2] = **FIDELITY** (FIDELIO-DKD + FIGARO-DKD gepoolt)[3]



Finerenon (Kerendia®) ist zugelassen zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen.

CKD: chronische Nierenerkrankung; DKD: Diabetische Nierenerkrankung; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; T2D: Typ-2-Diabetes

1. Bakris GL, *et al. Am J Nephrol* 2019;50:333–344; 2. Ruilope LM, *et al. Am J Nephrol* 2019;50:345–356; 3. Filippatos G. *ESC* 2021; abstract 7161

FIDELITY[1] ist eine präspezifizierte explorative gepoolte Analyse aus FIDELIO-DKD[2] und FIGARO-DKD[3]

48 Länder

13.171 randomisierte Patienten

3 Jahre mediane Beobachtung

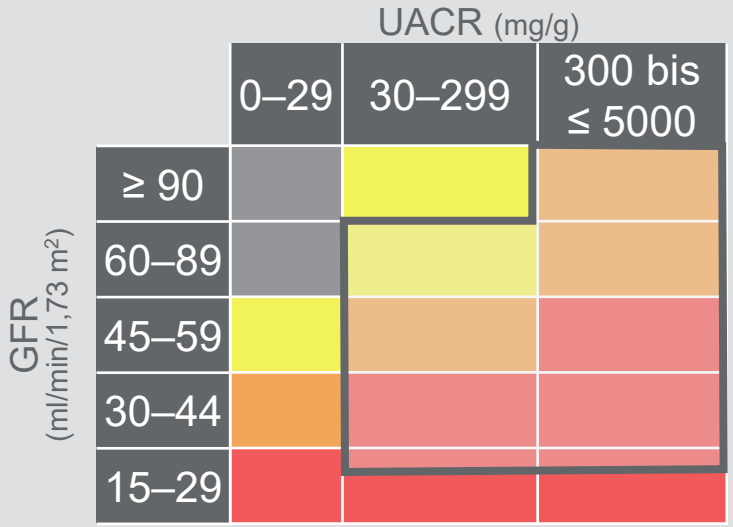
R

Finerenon 10 oder 20 mg 1x tägl.*

Placebo

Wichtige Einschlusskriterien

- T2D
- CKD
- Unter optimierter RASi-Monotherapie
- Serum [K^+] ≤ 4,8 mmol
- Symptomatische HFrEF



Wichtigste Endpunkte

Kombinierter CV-Endpunkt
Zeit bis zu CV-Tod, nicht tödlichem MI, Schlaganfall oder HHF

Kombinierter ≥ 57% eGFR-Nierenendpunkt
Zeit bis zum Nierenversagen#, anhaltender eGFR-Rückgang um ≥ 57% vs. Baseline oder Tod durch Nierenversagen

* 10 mg, wenn Screening-eGFR 25–< 60 ml/min/1,73 m², 20 mg, wenn Screening-eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², Hochtitration empfohlen ab Monat 1 wenn Serum [K^+] ≤ 4,8 mEq/l und eGFR stabil,
# Nierenversagen definiert als entweder ESKD (Einleitung von chronischer Dialyse über ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation) oder anhaltender eGFR-Rückgang auf < 15 ml/min/1,73 m²,
CKD: chronische Nierenerkrankung; CV: kardiovaskulär; ESKD: terminale Niereninsuffizienz; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; [K^+] = Kaliumkonzentration; MI: Myokardinfarkt; RASi,: Renin-Angiotensin-Hemmstoff; T2D: Typ-2-Diabetes; UACR: Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient

1. Agarwal R, et al. *Eur Heart J* 2022;43:474-484, 2. Bakris GB, *et al. N Engl J Med* 2020;383:2219–2229; 3. Pitt B et al. *N Eng J Med* 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2110956

FIDELITY

Bei Baseline waren Blutdruck und HbA1c-Wert gut eingestellt, und die meisten Patienten nahmen kardiovaskuläre-Medikamente ein

Merkmal	Gesamt (n = 13.026)
Alter, Jahre	65
Männlich, %	70
T2D-Dauer in Jahren	15,4
HbA1c, %	7,7
SBP/DBP, mmHg	**137/76**
Anamnestisch bekannte CV-Erkrankung, n (%)	**5.935 (46)**
Anamnestisch bekannte HF, %	**1.007 (7,7)**
Serum [K^+], mmol/l	4,4

Medikamente, n (%)	Gesamt (n=13.026)
CV-Medikamente	
RASi	**13.003 (100)**
Statine	**9.399 (72)**
Betablocker	6.504 (50)
Calciumantagonisten	7.358 (57)
Diuretika	6.710 (52)
Blutzuckersenkende Therapien	12.720 (98)
Metformin	7.557 (58)
Insulin	7.630 (59)
GLP-1RA	944 (7,2)
SGLT-2is	877 (6,7)

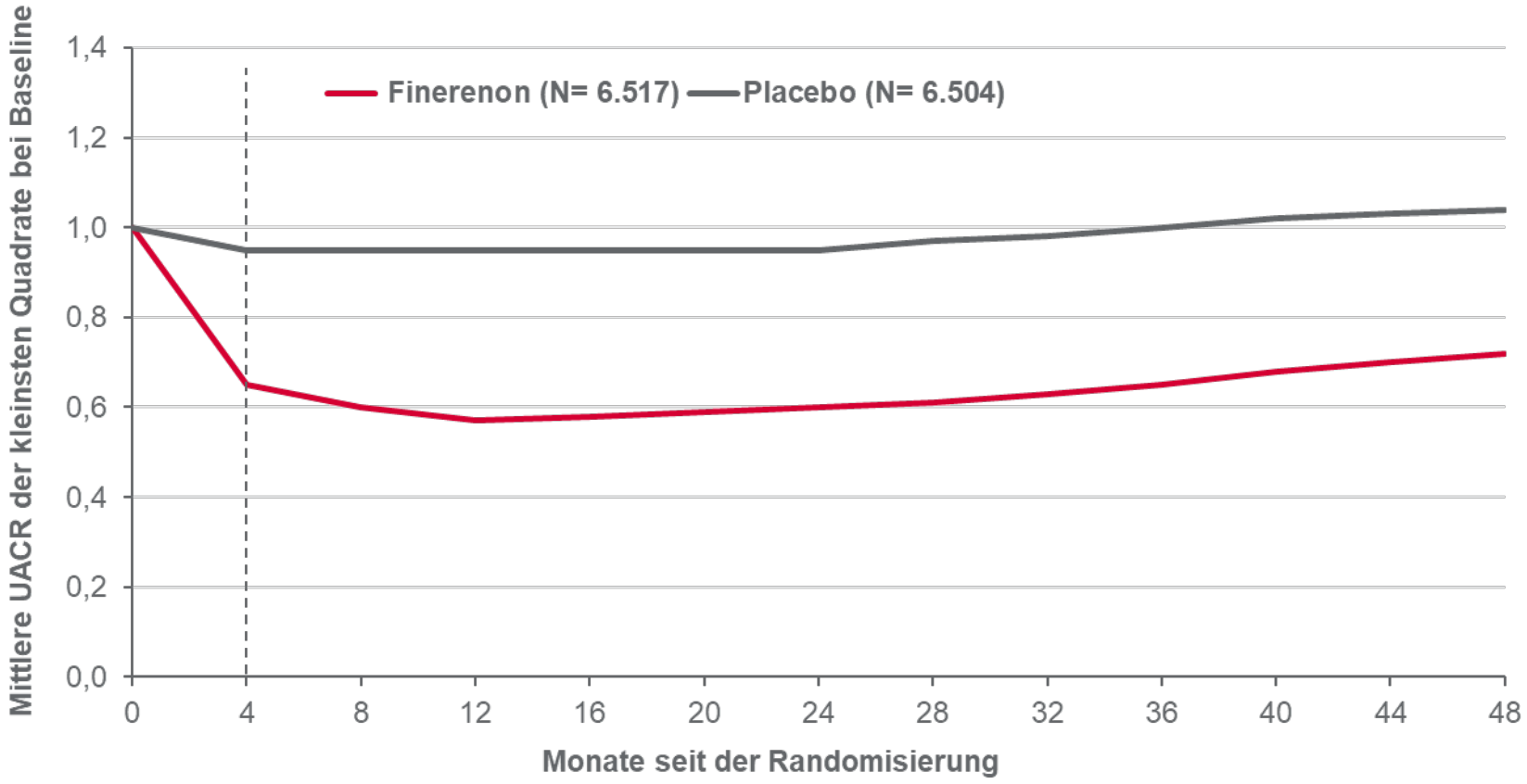
CV: kardiovaskulär; DBP: diastolischer Blutdruck; GLP-1RA: Glucagon-ähnliches Peptid-1-Rezeptor-Agonist; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; HF: Herzinsuffizienz; RASi,: Renin-Angiotensin-Hemmstoff; SBP: systolischer Blutdruck; SGLT-2, Natrium-Glucose-Cotransporter 2-Hemmer

Agarwal R, et al. Eur Heart J 2022;43:474–484

FIDELITY

Finerenon reduzierte nach 4 Monaten die Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio um 32% im Vergleich zu Placebo

Über den gesamten Studienzeitraum wurde unter Finerenon eine niedrigere UACR als unter Placebo beibehalten.



Albuminurie:
-32%
Im Vergleich zu Placebo nach 4 Monaten (UACR)

UACR: Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient
Agarwal R, et al. Eur Heart J 2022;43:474–484

FIDELITY

Finerenon reduzierte neben der Albuminurie auch das kardiorenale Risiko und die Gesamtmortalität signifikant im Vergleich zu Placebo

FIDELITY: Vordefinierte, gepoolte Analyse der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien FIDELIO und FIGARO[1]

Renales Risiko*,[1]

-23%

(RRR)

Kombinierter ≥ 57% eGFR-Nierenendpunkt

Zeit bis zum Nierenversagen[#], anhaltender eGFR-Rückgang um ≥ 57% vs. Baseline oder Tod durch Nierenversagen

Kardiovaskuläres Risiko,[1]**

-14%

(RRR)

Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt

Zeit bis zu kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem MI, nicht-tödlicher Schlaganfall oder HHF

Gesamt Mortalität†,[2]

-18%

(RRR)

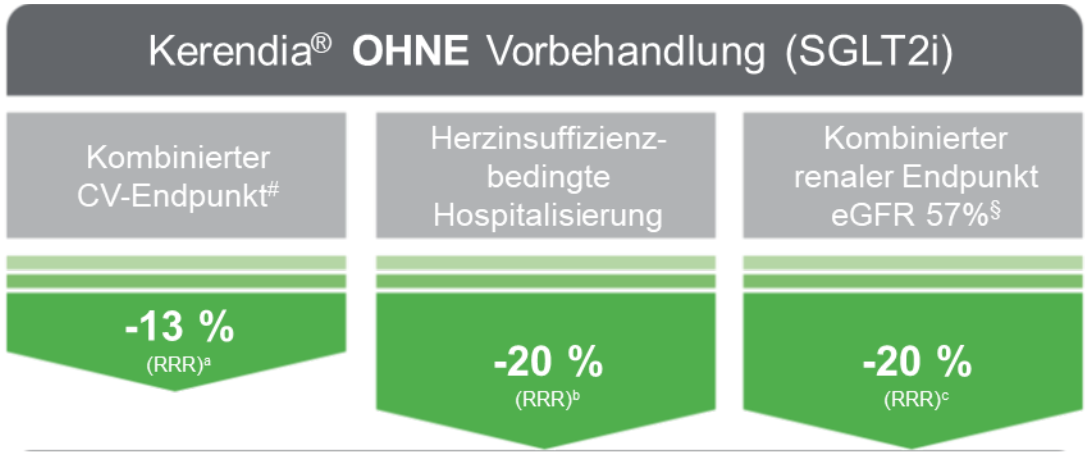
* Kombinierter renaler Endpunkt: HR = 0,77 (95 % KI: 0,67–0,88); p = 0,0002 , ** Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt: HR = 0,86 (95 % KI: 0,78–0,95); p = 0,001
† On-treatment Analyse; Gesamtmortalität in on On-treatment Analyse: HR = 0,82 (95% KI: 0,70 – 0,99); p = 0,014; Gesamtmortalität in Intention-to-treat-Primäranalyse: HR = 0,89 (95% KI: 0,79 - > 1,00); p = 0,051
# Nierenversagen definiert als entweder ESKD (Einleitung von chronischer Dialyse über ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation) oder anhaltender eGFR-Rückgang auf < 15 ml/min/1,73 m^2
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall
1. Agarwal R, et al. Eur Heart J 2022;43:474–484 2. Filippatos G, *et al. Eur Heart J Cardiovascular Pharmacother* 2023;9:183–191

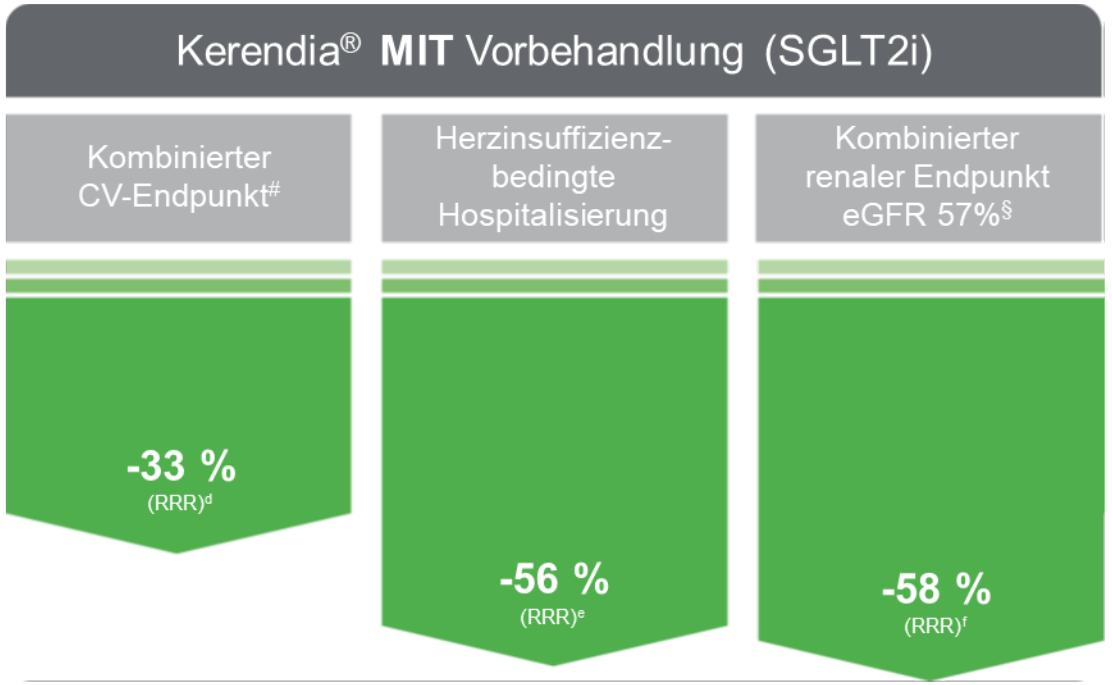
FIDELITY

Der Nutzen von Kerendia® für Herz und Nieren war konsistent, unabhängig von der Anwendung eines SGLT2-Hemmers

FIDELITY

Subgruppenanalyse: SGLT2i zu Baseline†
Mittlere Beobachtungsdauer: 3 Jahre





Erste Hinweise deuten darauf hin, dass die zusätzliche Gabe von Kerendia® kombiniert zu SGLT2i einen synergistischen Effekt hat

† Anzahl Patienten: SGLT2i-Gruppe: Finerenon n = 438, Placebo n = 439; Gruppe kein SGLT2: Finerenon n = 6.061, Placebo n = 6.068;
Bereinigte Hazard-Ratio (95%-KI) für HbA1c, SBD, UACR bei Baseline (logtransformiert), eGFR bei Baseline: a = 0,87 (0,79-0,96), b = 0,80 (0,68-0,95), c = 0,80 (0,69-0,92), d = 0,67 (0,42-1,07), e = 0,44 (0,19-0,99), f = 0,42 (0,16-1,08), eGFR bei Baseline;
Kombination aus CV-bedingtem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HHF).; § Kombinierter renaler Endpunkt eGFR 57 % definiert als Nierenversagen, anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 57 % gegenüber Baseline für ≥ 4 Wochen oder renal bedingter Tod.
Rossing P, *et al. Diabetes Care. 2022 Dec 1;45(12):2991-2998.*

Trotz erhöhter Inzidenz durch den Prüfarzt gemeldeter Hyperkaliämien waren die klinischen Auswirkungen minimal

Ereignisse in %	Finerenon (N = 6.510)	Placebo (N = 6.489)
Alle unerwünschten Ereignisse*	86,1	86,4
Schwere unerwünschte Ereignisse	31,6	33,7
Hyperkaliämie**	8,8	3,8
Hyperkaliämie-bedingte Hospitalisierung	0,9	0,2
Hyperkaliämie-bedingter Therapieabbruch	1,7	0,6
Hyperkaliämie-bedingter Tod	0	0
Hormonelle unerwünschte Ereignisse		
Gynäkomastie	0,1	0,2
Störungen des Fortpflanzungssystems und der Brust	5,6	5,6
Hyperplasie der Brust	0	> 0,1

Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD hatten keine Protokollempfehlungen zur Einschränkung der Kalium- oder Kaliumergänzung in der Nahrung, auch nicht bei Patienten mit Hyperkaliämie
* Die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse waren vergleichbar (Placebo: 5,4 %; Finerenon: 6,4 %)
** Bezogen auf Studienmedikation; Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen
Agarwal R, et al. Eur Heart J 2022;43:474–484

FIDELITY

Finerenon → Praktisches Vorgehen:

eGFR 25 - 60ml/min
Serumkalium bis 4.8mmol/l

↓

10mg 1x/d

Kontrolle von Serumkalium
Und eGFR nach 4 Wochen

↓

Keine Verschlechterung!

↓

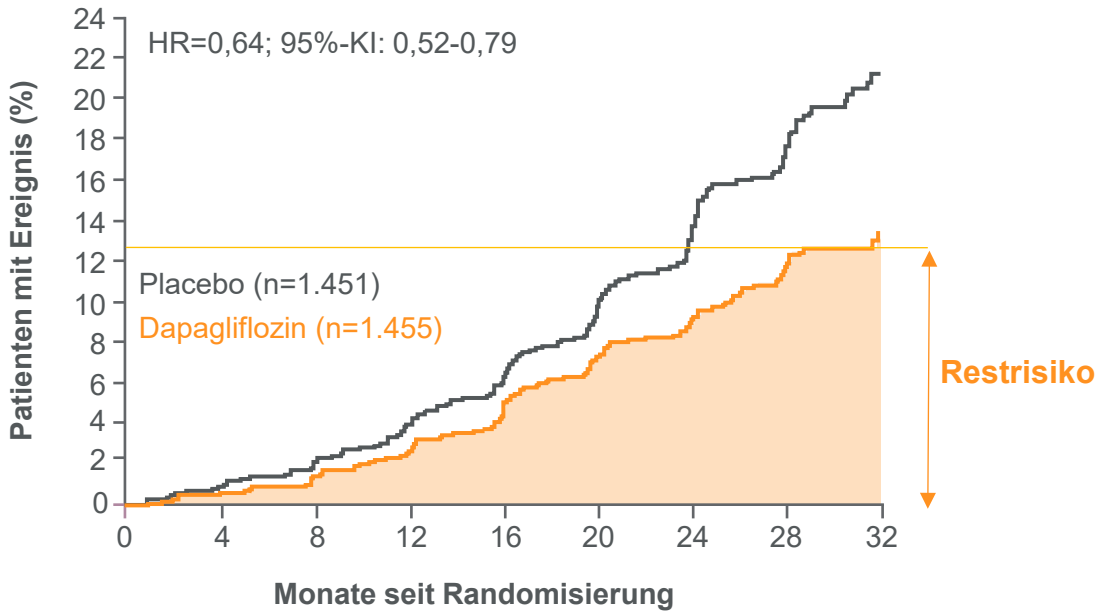
20mg 1x/d

→ Serumkalium

- 4.8 – 5.5 mmol/l: 10mg-Dosis beibehalten
- 5.5 mmol/l: Therapieunterbrechung
  (bei < 5.0 mmol/l erneut 10mg 1x/d)

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes: Trotz Behandlung mit SGLT2- und RAS-Inhibitoren bleibt ein hohes kardiorenales Restrisiko

DAPA-CKD: Dapagliflozin (+ RAS-Inhibitor) vs. Placebo (Untergruppe mit T2D)[1,2]



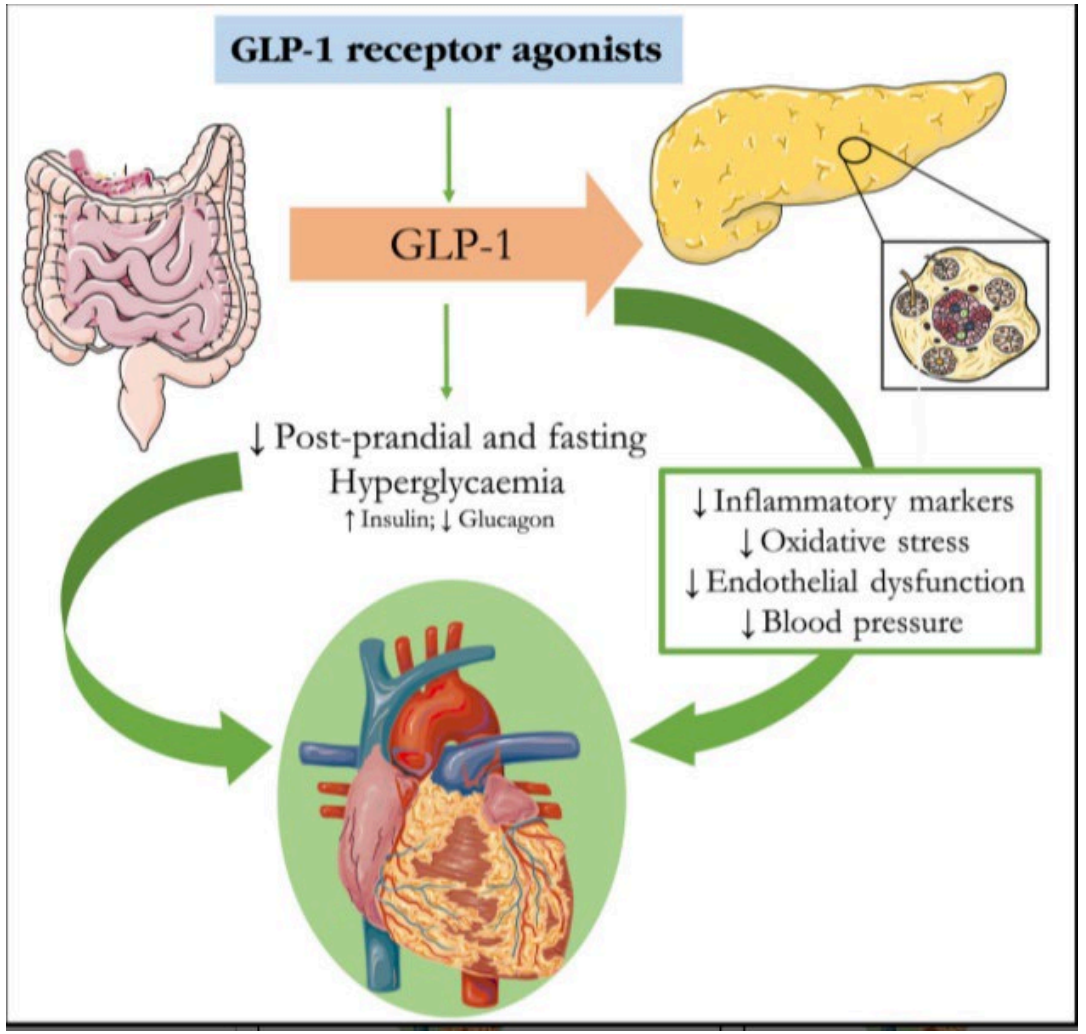
Kombinierter primärer Endpunkt:
eGFR-Abnahme um ≥ 50%, ESKD oder renal bedingter/CV Tod

CKD: chronische Nierenerkrankung; CV: kardiovaskulär; ESKD: terminale Niereninsuffizienz (end-stage kidney disease); HHF: Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz; SGLT-2, Natrium-Glucose-Cotransporter 2-Hemmer; T2D: Typ-2-Diabetes

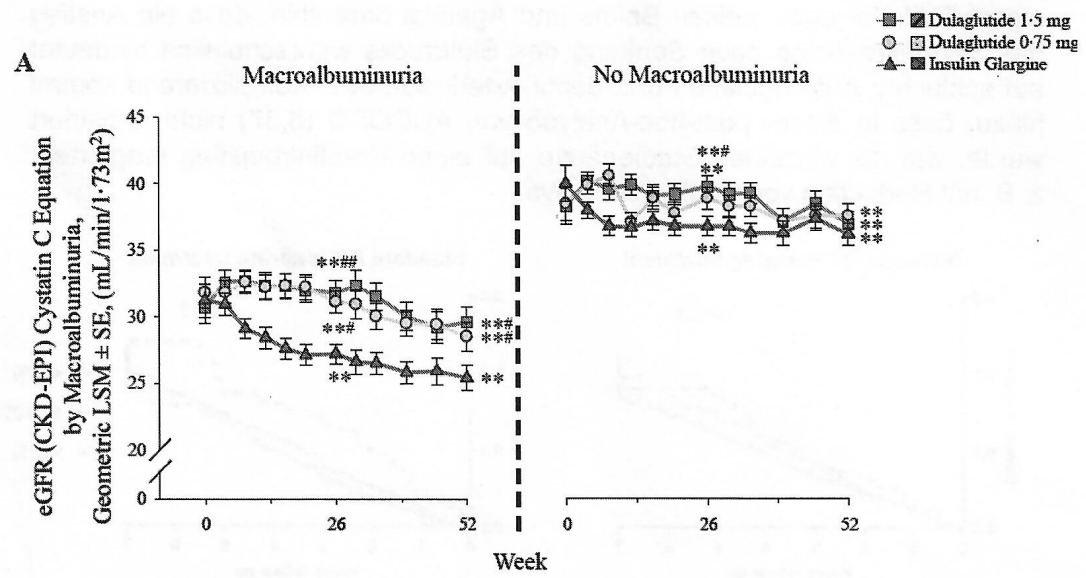
1. Modifiziert nach Heerspink HJL, *et al. N Engl J Med* 2020;383:1436–1446; 2. Modifiziert nach Wheeler DC, *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:22–31

GLP-1-Rezeptoragonisten:

- Inkretinmimetika
- Wirkung ist glukoseabhängig
- Bisher nur als s.c. Gabe verfügbar
- Beste Effekte auf Gewichtsreduktion



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**

Flow– Studie:

Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes

Authors: Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Katherine R. Tuttle, M.D., Peter Rossing, M.D., D.M.Sc., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Johannes F.E. Mann, M.D., George Bakris, M.D., Florian M.M. Baeres, M.D., Thomas Idorn, M.D., Ph.D., Heidrun Bosch-Traberg, M.D., Nanna Leonora Lausvig, M.Sc., and Richard Pratley, M.D., for the FLOW Trial Committees and Investigators* Author Info & Affiliations

Published May 24, 2024 | N Engl J Med 2024;391:109-121 | DOI: 10.1056/NEJMoa2403347 | VOL. 391 NO. 2

Copyright © 2024

- Multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie
- Kardiorenaler Effekt von Semaglutid auf Typ 2 Diabetes – Patienten
- 3533 Patienten, durchschnittliche eGFR 47ml/min, 70% UACR A3, 68% sehr hohes kardiorenales Risiko, vorzeitiger Abbruch, medianer Follow-up 3.4 Jahre
- PEP: eGFR-Abfall > 50%, Nierenversagen (eGFR < 15ml/min), Nierenersatztherapie, renaler oder kardiovaskulärer Tod
- SEP: eGFR-Abnahme, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, Tod jeglicher Ursache

Flow– Studie: Ergebnisse

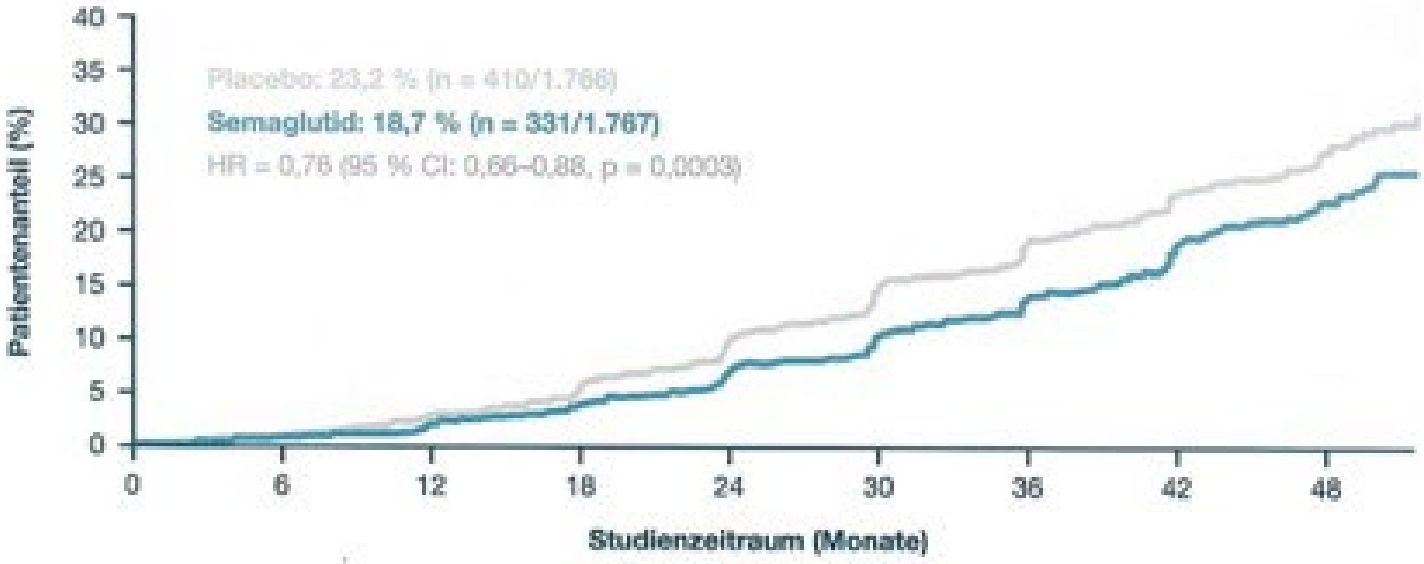


Abbildung 2: Patientenanteil mit einem Ereignis des primären Endpunkts (mod. nach Perkovic). HR = Hazard Ratio

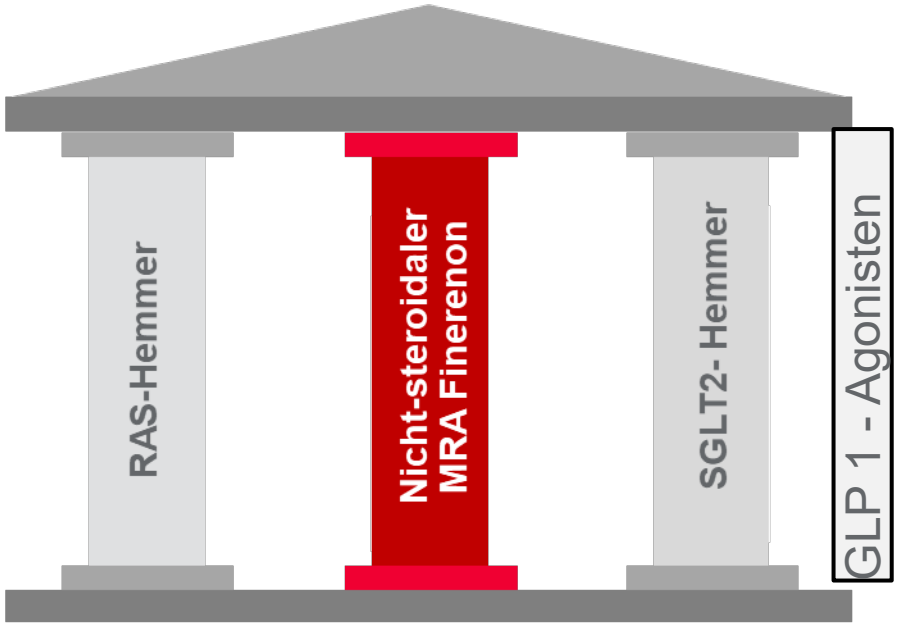
- RRR für primären Endpunkt: 24%
- RRR für schwere CV-Ereignisse 18%

ADA/KDIGO-Konsensusbericht empfiehlt einen multifaktoriellen Ansatz zur Verbesserung der Prognose bei CKD und T2D

ADA/KDIGO-Empfehlungen (2022)[1]

Ausgewählte Empfehlungen
Ein ACEi oder ARB wird empfohlen für Patienten mit T1D oder T2D, Hypertonie und Albuminurie, aufdosiert auf die höchste zugelassene verträgliche Dosis.
Ein SGLT-2i mit belegtem renalem und CV-Nutzen ist empfohlen bei Patienten mit T2D, CKD und eGFR ≥20 ml/min/1,73 m^2. Sobald initiiert, kann der SGLT-2i auch bei niedrigeren eGFR-Werten fortgesetzt werden.
Ein nicht-steroidaler MRA mit belegtem renalem und CV-Nutzen ist empfohlen bei Patienten mit T2D, eGFR ≥25 ml/min/1,73 m^2, normalem Serumkaliumspiegel und Albuminurie (≥30 mg/g) trotz maximal verträglicher RASi.

Multifaktorieller Ansatz zur Reduktion des kardiorenalen Risikos bei CKD und T2D[2]



Therapiesäulen, um die Progression einer diabetischen Nierenerkrankung maximal zu verlangsamen und das Risiko für Herzinsuffizienz zu reduzieren

ACEi: Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; CKD: Chronische Nierenerkrankung; CV: kardiovaskulär; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist;RASi: Renin-Angiotensin-System-Hemmer; SGLT-2i: Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes

1. de Boer IH, *et al. Diabetes Care* 2022;doi:10.2337/dci22-0027; 2. modifiziert nach Blazek O & Bakris G. AHJO Plus: Cardiology Research and Practice 19 (2022) 100187

Dirk P., männlich, 60 Jahre

Diagnosen:

- Diabetes mellitus Typ 2 (ED 09/2015)
  - **diabetische Nephropathie G1-2, A2**
- Arterielle Hypertonie
- Adipositas III°
- Chronischer Nikotinkonsum

Dirk P., männlich, 60 Jahre

Diagnosen:

- Diabetes mellitus Typ 2 (ED 09/2015)
  - **diabetische Nephropathie G1-2, A2**
- Arterielle Hypertonie
- Adipositas III°
- Chronischer Nikotinkonsum

GFR-Kategorien Beschreibung und Spanne (ml/min/1,73 m²)			Albuminurie-Kategorien Beschreibung und Spanne (UACR: mg Albumin/g Kreatinin)		
			A1 Normal bis leicht erhöht	A2 Moderat bis stark erhöht	A3 Stark erhöht
			< 30 mg/g (< 3 mg/mmol)	30–300 mg/g (3–30 mg/mmol)	> 300 mg/g (> 30 mg/mmol)
G1	Normal bis hoch	>90	Screening	Behandlung	Behandlung*
G2	Leicht	60–89	Screening	Behandlung	Behandlung*
G3a	Leicht - moderat	45–59	Behandlung	Behandlung	Behandlung*
G3b	Moderat - schwer	30–44	Behandlung	Behandlung	Behandlung*
G4	Schwer	15–29	Behandlung*	Behandlung*	Behandlung*
G5	Nierenversagen	<15	Behandlung*	Behandlung*	Behandlung*

Dirk P., männlich, 60 Jahre

Diagnosen:

- Diabetes mellitus Typ 2 (ED 09/2015)
  - **diabetische Nephropathie G1-2, A2**
- Arterielle Hypertonie
- Adipositas III°
- Chronischer Nikotinkonsum

Klinischer Befund vom 23.10.2024:

RR - Praxis: 145/90mmHg, HF: 80/min, Cor: Herztöne rein und rhythmisch
Pulmo: ubiquitär vesikuläres Atemgeräusch. Abdomen: unauffällig. Keine Ödeme.
Füsse: keine Verletzungen, Pulse bds. palpabel, Vibration MM: 4/8

Dirk P., männlich, 60 Jahre

Laborwerte vom 21.10.2024:

- Kreatinin: 0.91mg/dl → **eGFR nach CKD-EPI: 91ml/min = CKD G1-2**
- UACR: 56mg/g → **„Mikroalbuminurie“**
- HbA1c: 7.4% → **zunächst Lebensstilanpassungen**
- LDLc: 63mg/dl → **im Zielbereich (LDLc < 70mg/dl)**

Dirk P., männlich, 60 Jahre

Therapie, Stand 23.10.2024:

- **Tr**
- **Xi**
- **Ke**
- **Ra**
- **Am**
- **Ro**

Werner P., männlich, 91 Jahre

Diagnosen:

- Chronische Niereninsuffizienz G4 A1 auf dem Boden eines kardiorenalen Syndroms und einer diabetischen Nephropathie
- Diabetes mellitus Typ 2 (langjährig)
- Arterielle Hypertonie
- Hochgradige Herzinsuffizienz
- Arrythmia absoluta bei Vorhofflimmern

GFR-Kategorien Beschreibung und Spanne (ml/min/1,73 m²)			Albuminurie-Kategorien Beschreibung und Spanne (UACR: mg Albumin/g Kreatinin)		
			A1 Normal bis leicht erhöht	A2 Moderat bis stark erhöht	A3 Stark erhöht
			< 30 mg/g (< 3 mg/mmol)	30–300 mg/g (3–30 mg/mmol)	> 300 mg/g (> 30 mg/mmol)
G1	Normal bis hoch	>90	Screening	Behandlung	Behandlung*
G2	Leicht	60–89	Screening	Behandlung	Behandlung*
G3a	Leicht - moderat	45–59	Behandlung	Behandlung	Behandlung*
G3b	Moderat - schwer	30–44	Behandlung	Behandlung	Behandlung*
G4	Schwer	15–29	Behandlung*	Behandlung*	Behandlung*
G5	Nierenversagen	<15	Behandlung*	Behandlung*	Behandlung*

Werner P., männlich, 91 Jahre

Diagnosen:

•Chronische Niereninsuffizienz G4 A1 auf dem Boden eines kardiorenalen Syndroms und einer diabetischen Nephropathie

•Diabetes mellitus Typ 2 (langjährig)

•Arterielle Hypertonie

•Hochgradige Herzinsuffizienz

•Arrythmia absoluta bei Vorhofflimmern

Klinischer Befund vom 09.12.2024:

RR - Praxis: 95/70mmHg, HF: 68/min, Cor: Herztöne rein und rhythmisch
Pulmo: ubiquitär vesikuläres Atemgeräusch. Abdomen: unauffällig. Keine Ödeme.
Füsse: keine Verletzungen, Pulse bds. nicht palpabel, Vibration MM: 2/8

Werner P., männlich, 91 Jahre

Laborwerte vom 09.12.2024:

- Kreatinin: 2.8mg/dl → **eGFR nach CKD-EPI: 18 ml/min = CKD G4**
- UACR: < 30mg/g → **keine „Mikroalbuminurie“**
- HbA1c: 6.8% → **Diätetisch eingestellt**
- LDLc: 111mg/dl → **nicht im Zielbereich (LDLc < 55mg/dl)**

Werner P., männlich, 91 Jahre

Therapie, Stand 09.12.2024:

-
-
-
-
-
-
-
- **Tamsulosin 0.4mg 1-0-0**
- **Erypo 1000 IE 1x/Woche s.c.**
- **Dekristol 20.000 IE 1x/Woche p.o.**
- **Pantoprazol 40mg 1-0-1 (?)**
- **B12 Ankermann 1-0-0**
- **Febuxostat 120mg 1-0-0**
- **L-Thyroxin 75µg 1-0-0**
- **Tilidin 50/4mg 1-0-1**
- **Macrogol 1.5 Pulver 1-0-0**
- **Lefax KT 1-1-1**

- 50% der Diabetiker entwickeln Albuminurie und CKD
- Albuminurie/CKD sind assoziiert mit hohem kardiovaskulärem Risiko
- Unterdiagnostiziert → Kreatinin-Anstieg erst bei ca. 50% GFR-Verlust
- Bestimmung der Albuminurie im Spoturin (z.B. Micral-Test)!
- Neue Optionen der Progressionshemmung (SGLT-2-I, GLP-1-A, Finerenon)
- Leitlinien: “Fantastic 3 (4)“ bei CKD und Diabetes: RAAS-Blockade, SGLT2-H, Finerenon, (GLP-1-A)

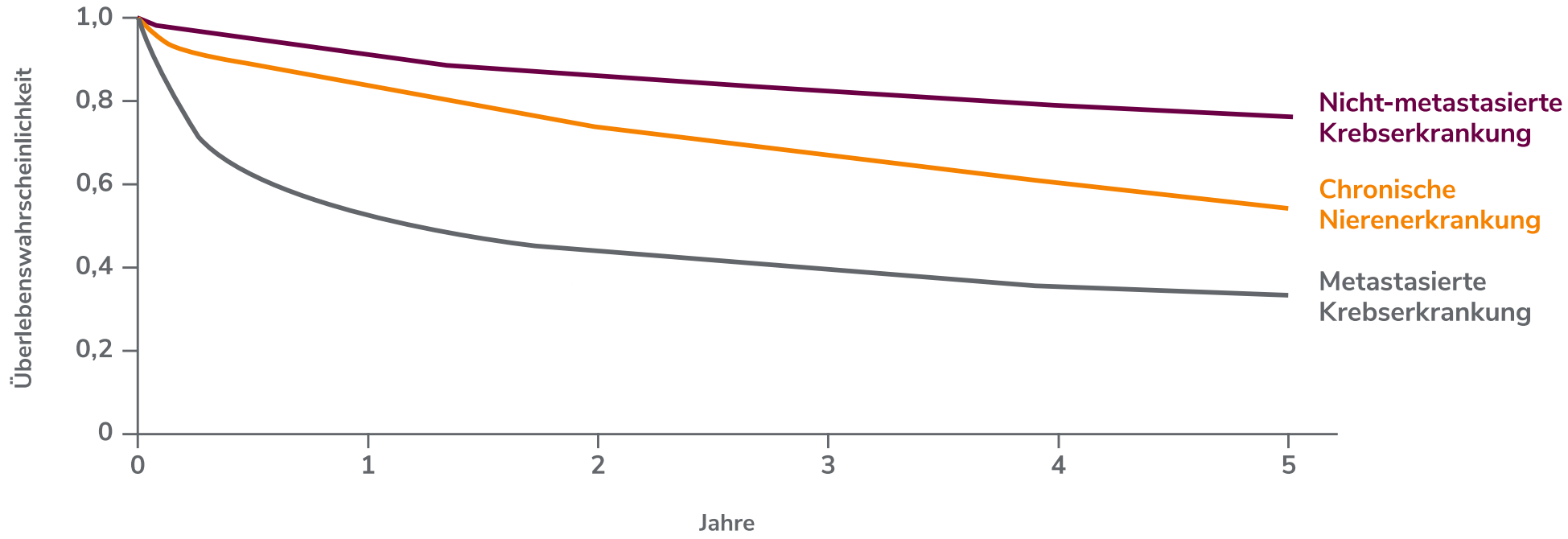
Vielen Dank!

Michael Frahnert

Back-up

Die Mortalität bei eingeschränkter GFR und/oder Albuminurie ist vergleichbar mit der Mortalität bei Krebserkrankungen

5-Jahre-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit schwerer CKD oder Krebserkrankung[1]*



Das Risiko für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Albuminurie wird, insbesondere im Vergleich zu Krebserkrankungen, häufig unterschätzt.[1]

* Schwere CKD definiert als erhöhte Albuminurie (UACR > 220 mg/mmol) oder eingeschränkte eGFR (≤30 ml/min/1,73 m²). Eingeschlossene Krebserkrankungen aus folgenden Organsystemen: Lunge, Brust, Dickdarm, Prostata, Blase, Schilddrüsen, Nieren oder Nierenbecken, Gebärmutter, Bauchspeicheldrüse, Mund.
CKD: chronische Niereninsuffizienz; GFR: glomeruläre Filtrationsrate

1. Tonelli M, *et al*. *JANA Netw Open* 2022;5(1):e2144713;

Empfehlung zur ICD-10-Codierung bei der Verordnung von Kerendia®

Zwingend:

- E11.- = **Diabetes mellitus Typ 2**
- und das Ausmaß der **Chronischen Nierenerkrankung**
  - N18.1 = Chronische Nierenerkrankung Stadium 1 oder
  - N18.2 = Chronische Nierenerkrankung Stadium 2 oder
  - N18.3 = Chronische Nierenerkrankung Stadium 3 oder
  - N18.4 = Chronische Nierenerkrankung Stadium 4
- und die Dokumentation des pathologischen Befundes (UACR oder Teststreifen-Ergebnis) der Urin-**Albuminurie**-Bestimmung in der Patientenakte (hierfür gibt es keinen eigenen ICD-10-Code)

Wird von Ärzten gern (zusätzlich) genutzt:

- N08.3 = Glomeruläre Krankheiten bei Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie
  - Da es sich hier um eine Folgeerkrankung des Diabetes handelt, ist der Typ-2-Diabetes als entsprechender Primär(Haupt)code (mit †) zu dokumentieren (E11.2x† oder E11.7x†)
  - Die N08.3 ist als Sekundär(Neben)code mit einem Stern (*) zu versehen (N08.3*)

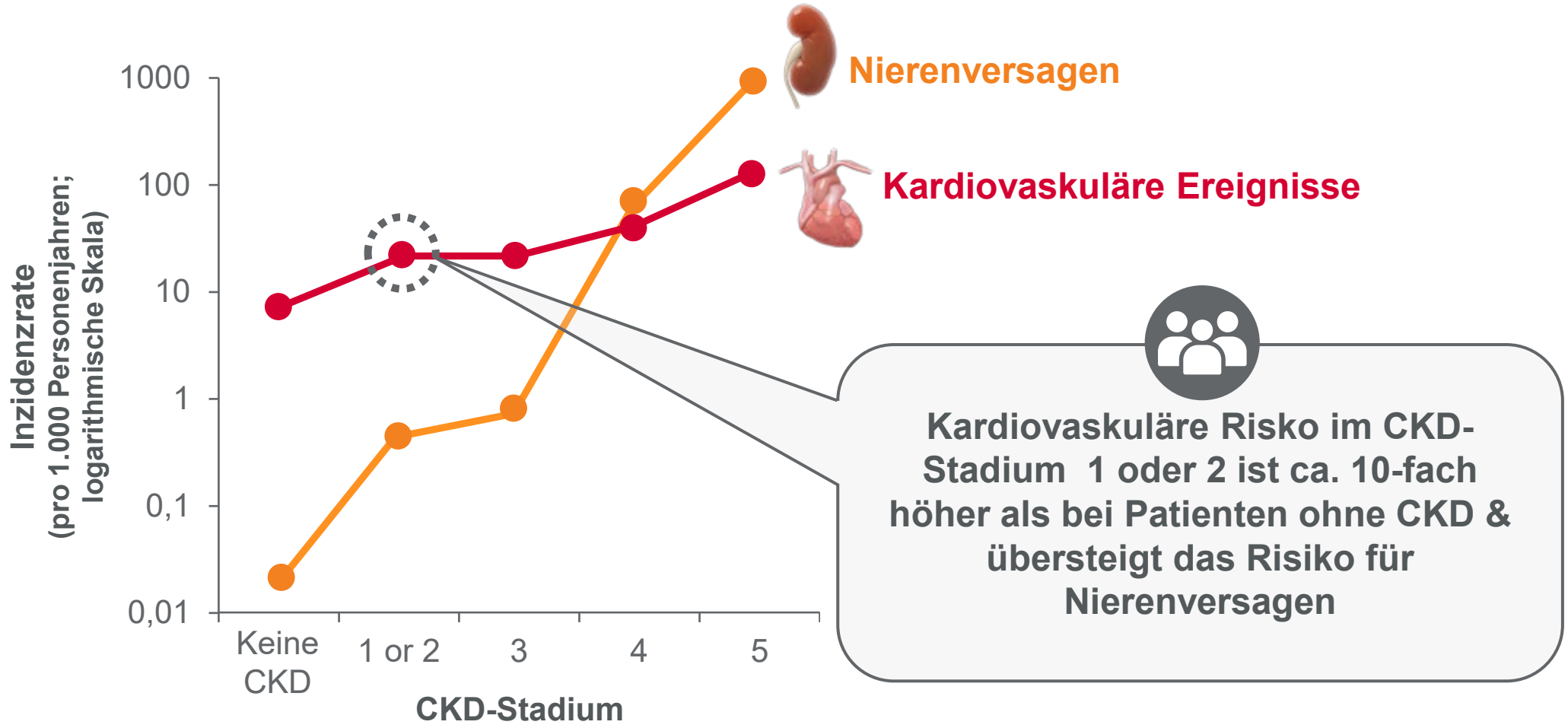
Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz		ICD-Schlüssel	GFR (ml/min/ 1,73 m²)
1	Nierenschaden bei normaler oder gesteigerter GFR	N18.1	≥ 90
2	Nierenschaden mit leicht reduzierter GFR	N18.2	60 – 89
3	Nierenschaden mit moderat reduzierter GFR	N18.3	30 – 59
4	Stark reduzierte GFR	N18.4	15 – 29
5	Nierenversagen oder Dialyse	N18.5	≤ 15

Albuminurie-Stadien der chronischen Nierenerkrankung: Vergleich verschiedener Maßeinheiten

Stadium	AER	UACR		Bezeichnung
	(mg/24 h)	(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	normal bis leicht erhöht
A2	30–300	3–30	30–300	mäßig erhöht*
A3	> 300	> 30	> 300	schwer eingeschränkt

* Im Vergleich zum Jungerwachsenen ** inklusive nephrotisches Syndrom (Albuminausscheidungsrate meist > 2220 mg/g; 220 mg/mmol)
UACR: Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin; AER: Albuminausscheidungsrate
DEGAM Leitlinie S3: Versorgung von Patienten mit nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis – Vorgehen Erstdiagnose. Stand 06/2019. AWMF-Reg.Nr. 053-048

Eine frühe Diagnose ist erforderlich, da Patienten in Frühstadien der chronischen Nierenerkrankung ein hohes kardiovaskuläre Risiko haben

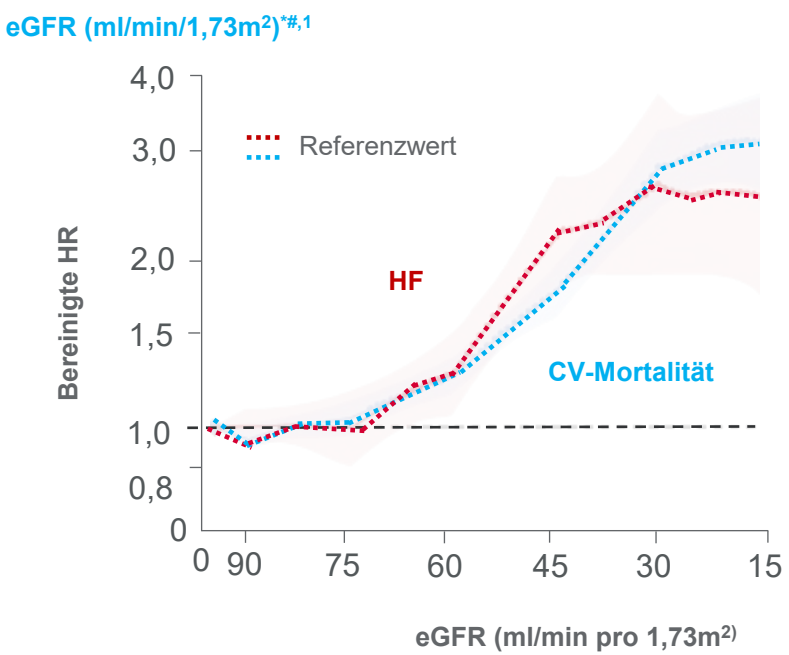


CKD: chronische Niereninsuffizienz
de Jong P, *et al. Nephron Clin Pract* 2009;111:c204–c211

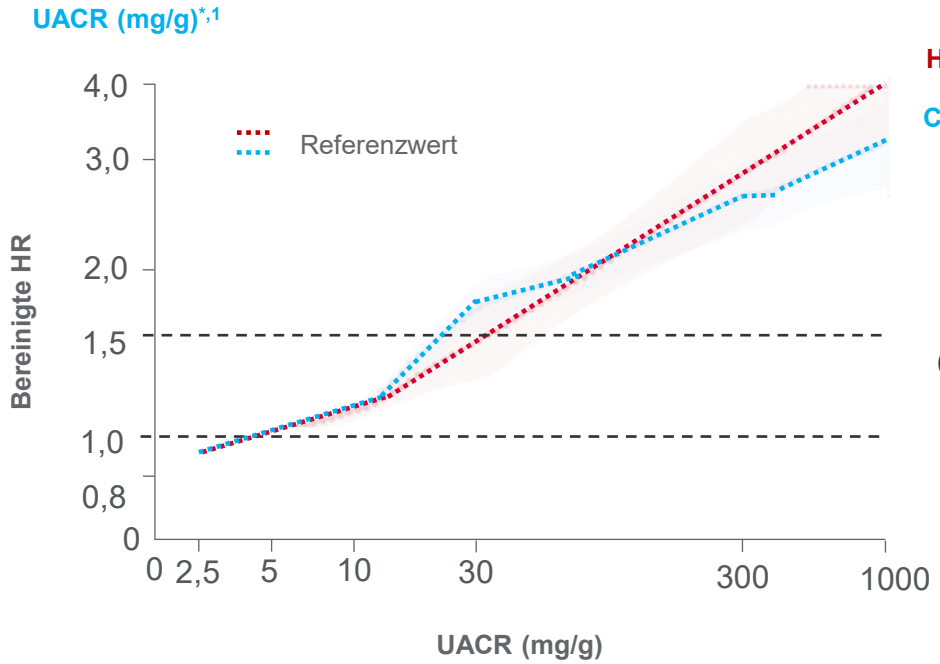
Albuminurie und Typ-2-Diabetes: Hohes Risiko für kardiovaskulären Tod und Hospitalisierungen durch HF

Das CV-Risiko steigt bei sinkender eGFR (< 75 ml/min/1,73 m²) sowie Albuminurie (UACR > 5 mg/g)[1] und wird durch einen begleitenden Diabetes weiter erhöht

Abnehmende Nierenfunktion:



Zunehmende Albuminurie:



Bereits bei einer Albuminurie ≥ 30 mg/g (UACR) steigt das Risiko für Herzinsuffizienz und CV-Tod um 50%

* Bereinigt um Alter, Geschlecht, Abstammung, ethnische Zugehörigkeit, Rauchen, SBP, Antihypertensiva, Diabetes, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin und Albuminurie (UACR oder Teststreifen) oder eGFR, wie jeweils zutreffend, # Abbildung nach Matsushita K *et al.* 2015

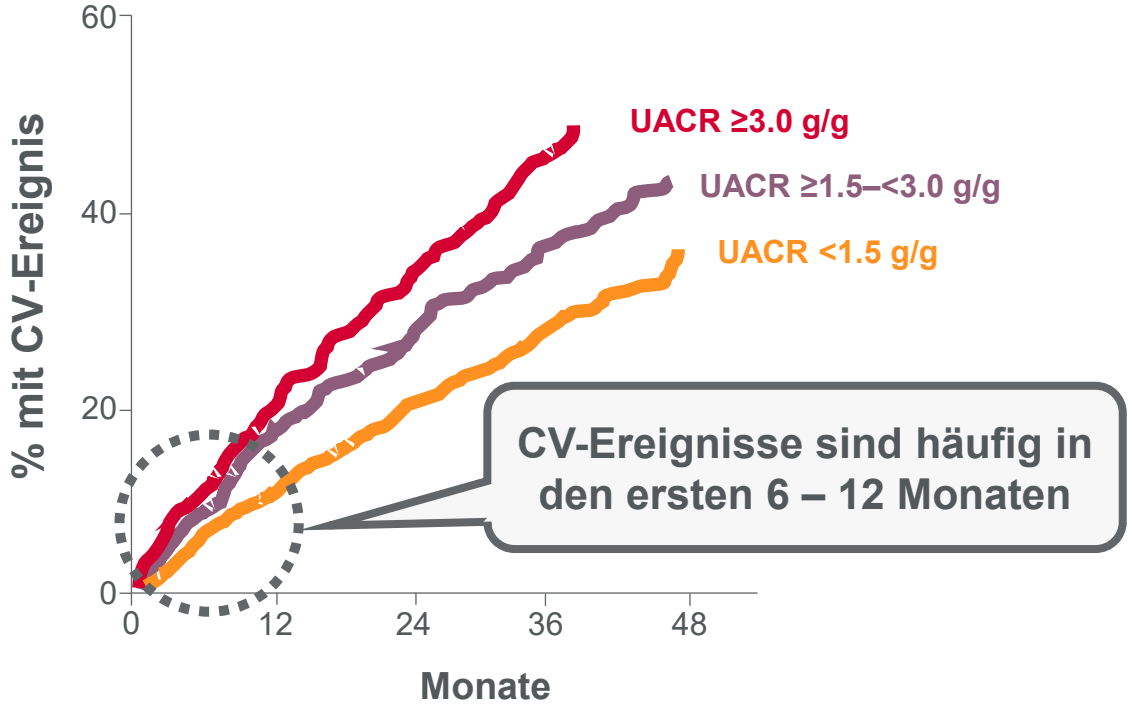
CKD: chronische Nierenerkrankung; CV: kardiovaskulär; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HD: Lipoprotein hoher Dichte; HF: Herzinsuffizienz; SBP: systolischer Blutdruck; T2D: Typ-2-Diabetes; UACR: Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient

1. Matsushita K *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:514–525; 2. Fox CS *et al. Lancet* 2012;380:1662–1673

Albuminurie ist ein Risikomarker für kardiovaskuläre und für renale Ereignisse

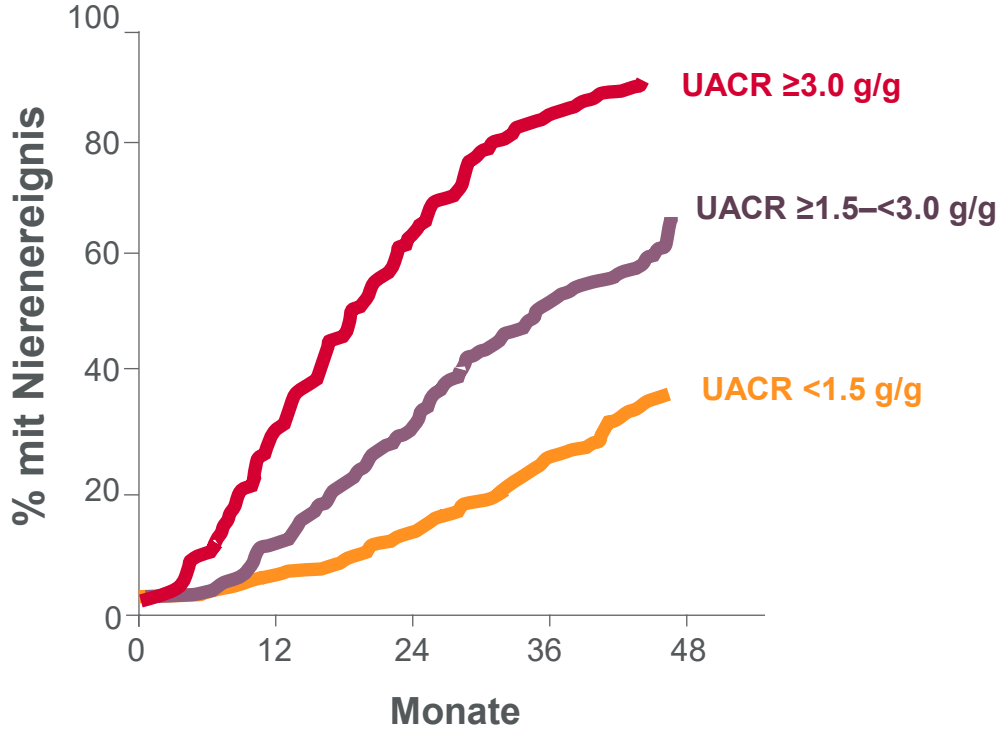
Kombinierter CV-Endpunkt

MI, Schlaganfall, erste HHF oder unstabile Angina pectoris, Koronar- oder perivaskuläre Revaskularisation oder CV-Tod



Kombinierter Nieren-Endpunkt

Zeit bis zur ersten Serumkreatinin-Verdopplung, zum terminalem Nierenversagen oder bis zum Tod

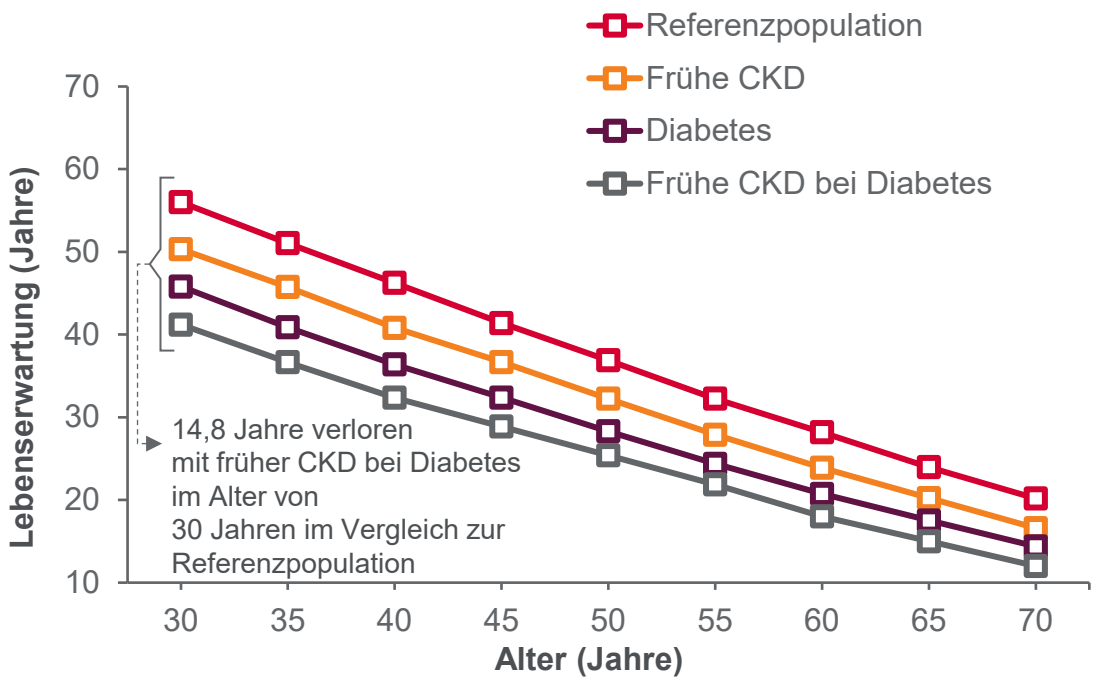


CV: Kardiovaskulär; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; MI: Myokardinfarkt; UACR: Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient

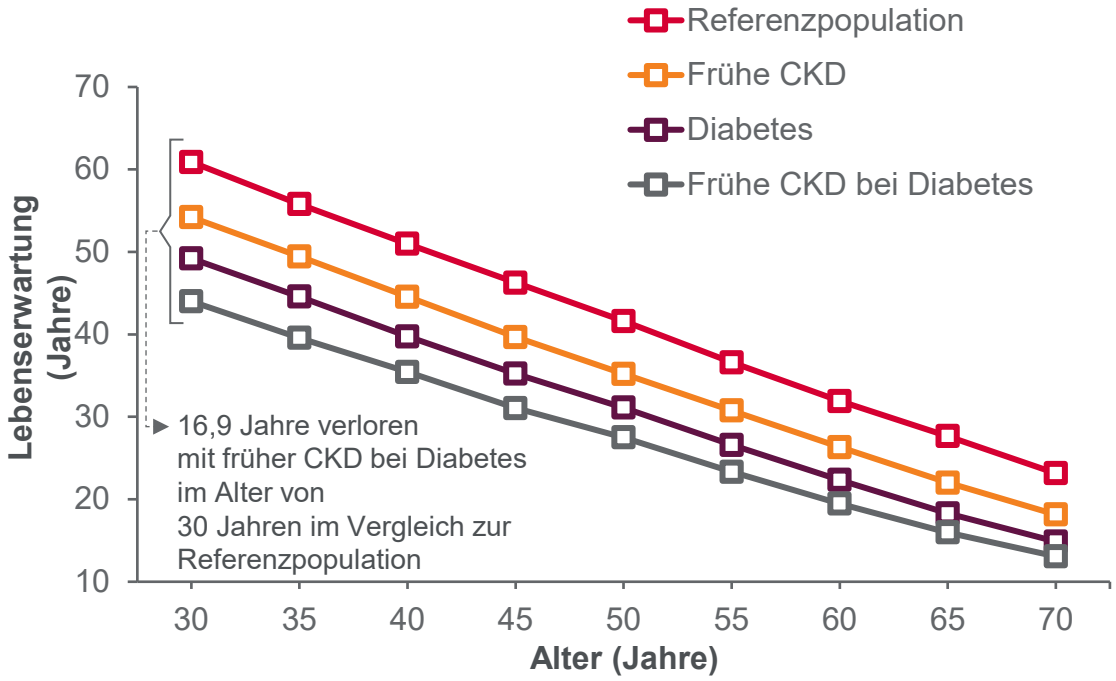
1. de Jong PE. *J Nephrol* 2007;20:375–380; 2. de Zeeuw D, et al. *Kidney Int.* 2004;65:2309–2320; 3. de Zeeuw D, et al/. *Circulation.* 2004; 110:921–927

Chronische Nierenerkrankung und Diabetes: Bis zu 16 Jahre weniger Lebenserwartung

Männer



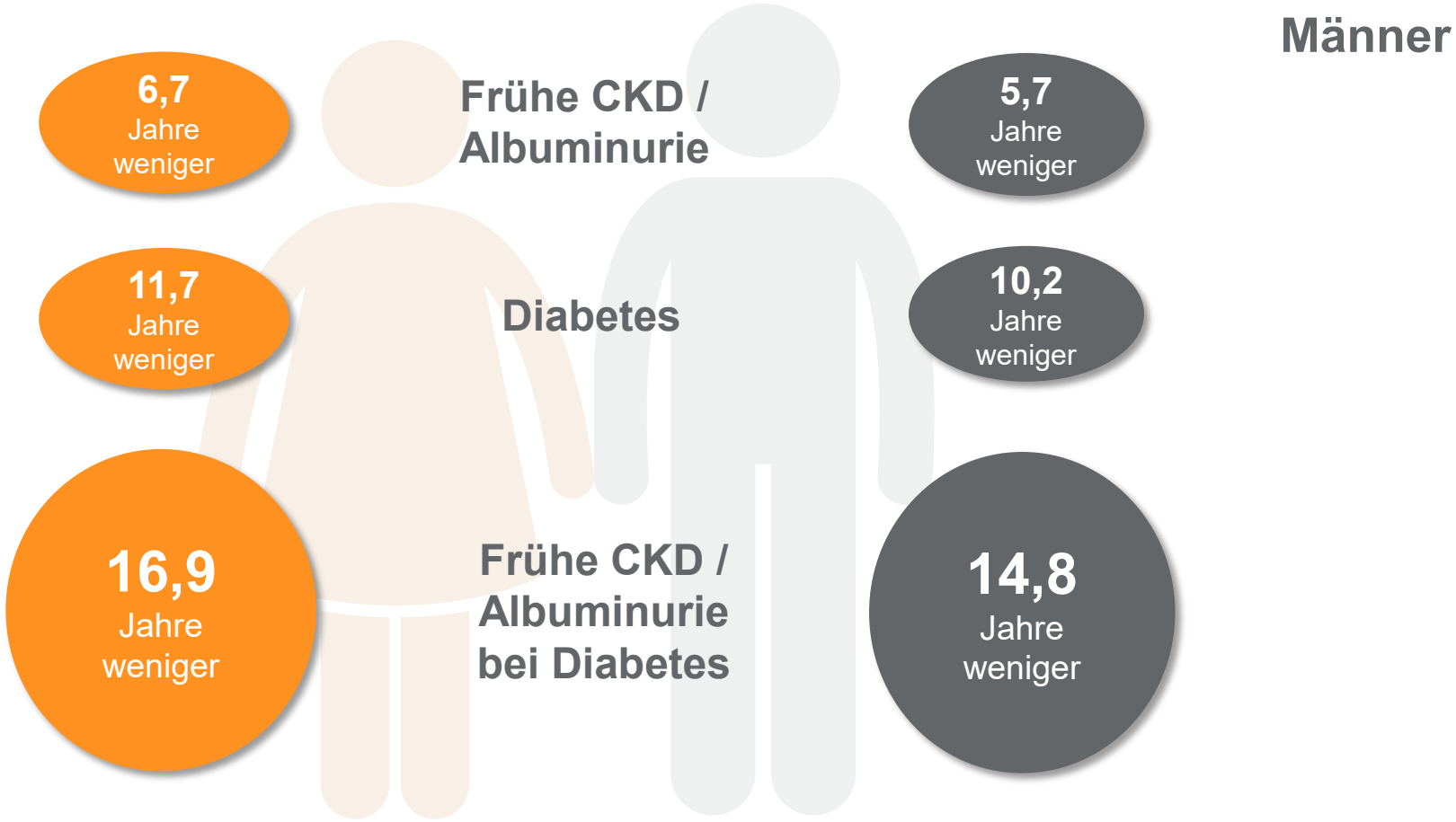
Frauen



Der Lebenserwartungsverlust (16 Jahre) mit früher CKD bei Diabetes ist viel größer als bei Patienten mit früher CKD (6 Jahre) oder Diabetes (10 Jahre)

Die Studienpopulation bestand aus 543.412 Erwachsenen, die zwischen 1994 und 2008 an einem selbstzahlenden umfassenden Gesundheitsüberwachungsprogramm teilnahmen.
Frühe CKD, CKD-Stadien 1–3; Referenzpopulation, Teilnehmer ohne Diabetes oder CKD
CKD: chronische Nierenerkrankung; T2D: Typ-2-Diabetes
Wen CP, et al. Kidney Int 2017; 92: 388–396

Chronische Nierenerkrankung und Diabetes: Bis zu 16 Jahre weniger Lebenserwartung*

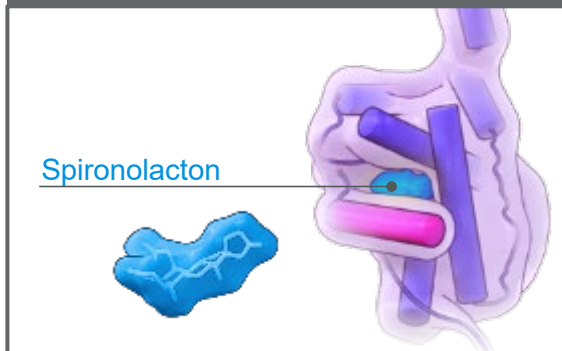
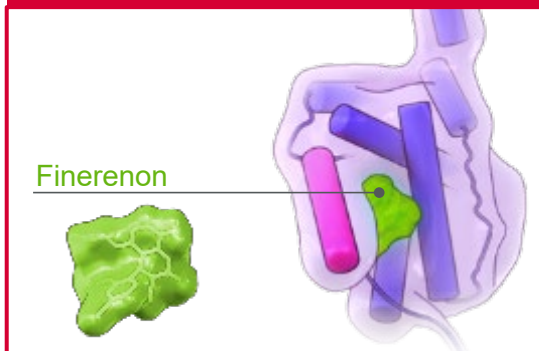


* Im Alter von 30 Jahren im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes oder CKD. Die Studienpopulation bestand aus 543.412 Erwachsenen, die zwischen 1994 und 2008 an einem umfassenden privat bezahlten Gesundheitsüberwachungsprogramm teilnahmen.
Frühe CKD, CKD-Stadien 1–3
CKD: chronische Niereninsuffizienz
Wen CP, et al. Kidney Int 2017;92:388–396

Finerenon setzt gezielt an dem bisher unadressierten Treiber Entzündung und Fibrose an

Schauen Sie sich unter folgendem Link das Video zum Wirkmechanismus von Finerenon an: go.bayer.com/kerendia-moa (Dauer: 2:15 min)

Finerenon ist ein neuartiger, nicht-steroidaler und selektiver MR-Antagonist (MRA), der sich von steroidalen MRAs unterscheidet[1–3]

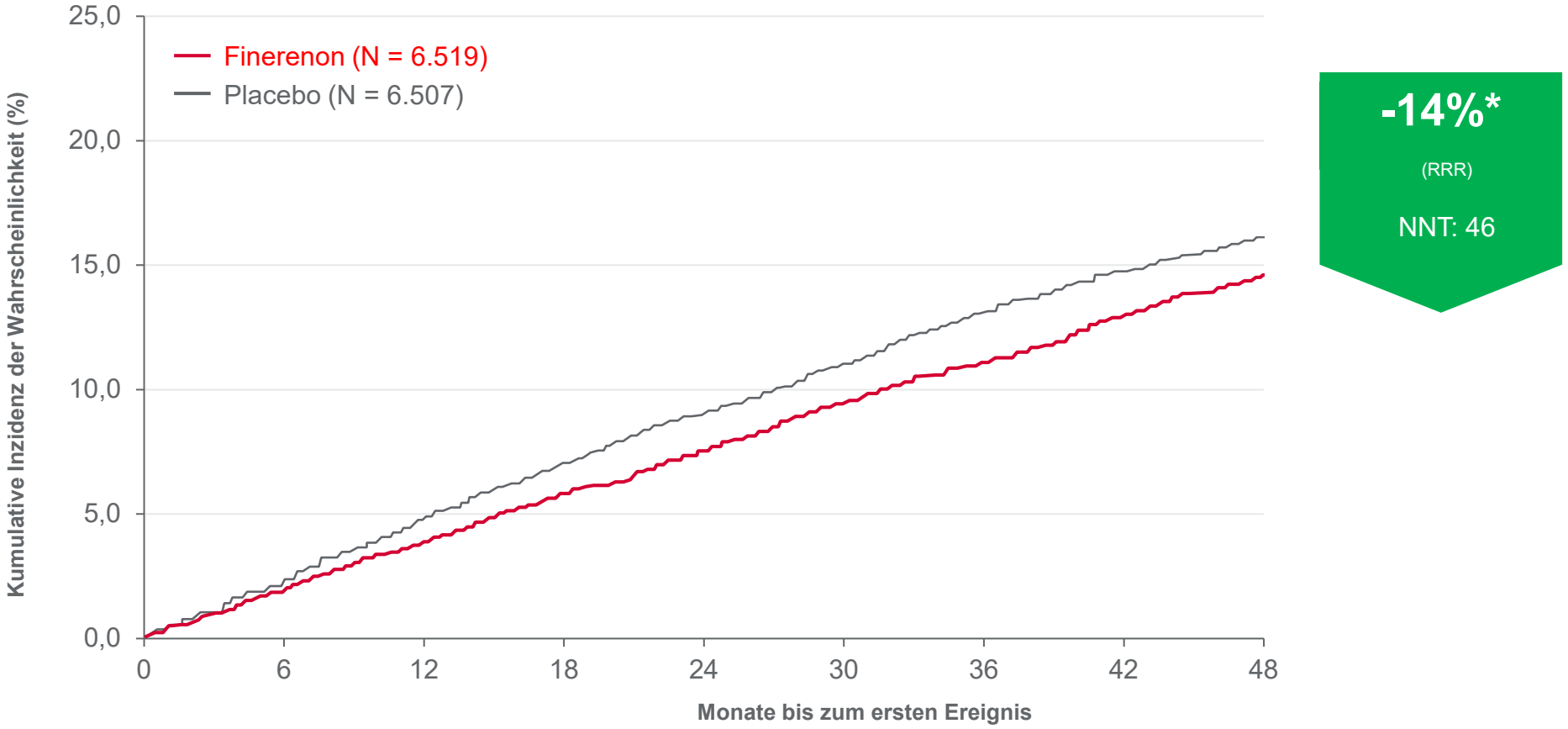
	Aldosteron-Antagonisten		Finerenon
			
Strukturelle Eigenschaften	Flach (steroidal)	Flach (steroidal)	Massig (nichtsteroidal)[1,5]
MR-Potenz	Hoch[4,10]	Mäßig[1,4,10]	Hoch[1,2,10]
MR-Selektivität	Gering[4,10]	Mäßig[4,10]	Hoch[1,2,10]
ZNS-Penetration	Ja	Ja	Nein, basierend auf präklinischen Daten[3]
Halbwertszeit	>20 Stunden	4–6 Stunden	2–3 Stunden
Aktive Metaboliten	++	–	–
Geschlechtshormonelle Nebenwirkungen	Ja (Gynäkomastie)[4]	Ja (Gynäkomastie)[4]	Nein [7-11]
Hyperkaliämie	Ja[4]	Ja[4]	Seltener in Phase-II-Studien[7-9]
Wirkung auf Blutdruck	+++	++	+
Gewebeverteilung	Niere > Herz (mindestens 6-fach)[6,10]	Niere > Herz (~3-fach)[6,10]	Ausgeglichene Verteilung (1:1)[6,12]
Zulassung für CKD/T2D	nein	nein	CKD (mit Albuminurie) bei T2D

CKD: chronische Nierenerkrankung; MR: Mineralokortikoidrezeptor, T2D: Typ-2-Diabetes; ZNS: zentrales Nervensystem

1. Bärfacker L, *et al. ChemMedChem* 2012;7:1385–1403; 2. Pitt B, *et al. Eur J Heart Fail* 2012;14:668–675; 3. Kolkhof P, *et al. J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64:69–78; 4. Sica DA. *Heart Fail Rev* 2005;10:23–29;
5. Amazit L, *et al. J Biol Chem* 2015;290:21876–21889; 6. Kolkhof P, *et al. Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:417–424; 7. Pitt B, *et al. Eur Heart J* 2013;34:2453–2463; 8. Bakris GL, *et al. JAMA* 2015;314:884–894;
9. Filippatos G, *et al. Eur Heart J* 2016;37:2105–2114; 10. Bakris GB, et al. N Engl J Med 2020;383:2219–2229; 11. Pitt B et al. N Engl J Med. 2021 Dec 9;385(24):2252-2263;
12. Kolkhof P, *et* al. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:271-305

Zusätzlich zu einer optimierten RAS-Blockade senkte Finerenon signifikant das Risiko für den kombinierten CV-Endpunkt um 14%

Zeit bis CV-Tod, nicht tödlichem MI, nicht tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von HF

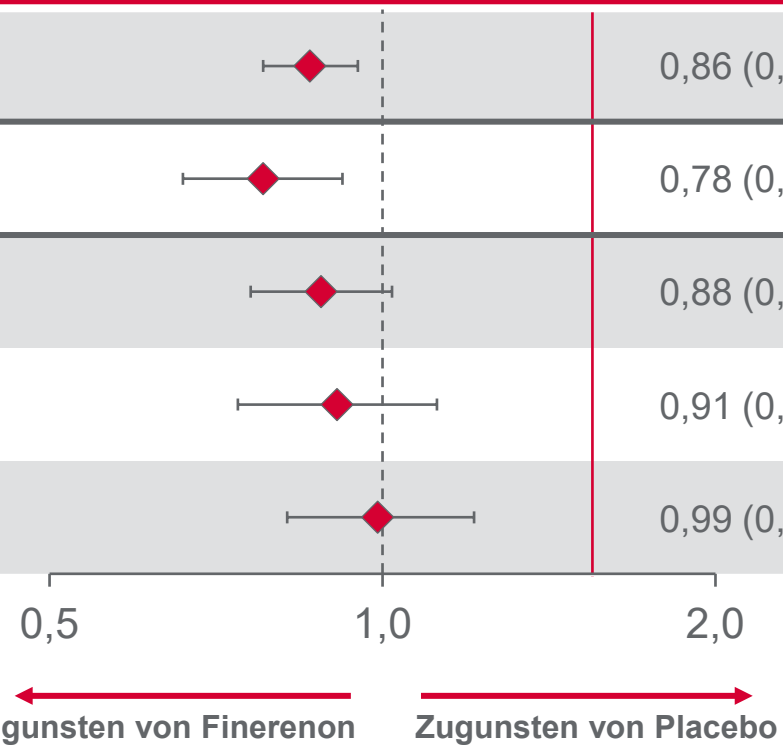


Die statistischen Analysen sind explorativ. Es wurden keine konfirmatorischen Hypothesentests durchgeführt. Falls statistische Tests durchgeführt wurden, sind die p-Werte explorativ.
* HR = 0,86 (95 % KI: 0,78–0,95); p = 0,0018
CV: kardiovaskulär; HF: Herzinsuffizienz; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt; NNT: Number needed to treat
Agarwal R, et al. Eur Heart J 2022;43:474–484

FIDELITY

Finerenon senkte signifikant das Risiko für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz um 22%

Endpunkt	Finerenon (n = 6.519) n (%)	Placebo (n = 6.507) n (%)	HR (95-%-KI)	*p*-Wert
kombinierter CV-Endpunkt	825 (12,7)	939 (14,4)	0,86 (0,76–0,95)	0,0018
HHF	256 (3,9)	325 (5,0)	0,78 (0,66–0,92)	0,0030
CV-Tod	322 (4,9)	364 (5,6)	0,88 (0,76–1,02)	0,092
Nicht tödlicher MI	173 (2,7)	189 (2,8)	0,91 (0,74–1,12)	0,36
Nicht tödlicher Schlaganfall	198 (3,0)	198 (3,0)	0,99 (0,82–1,21)	0,95

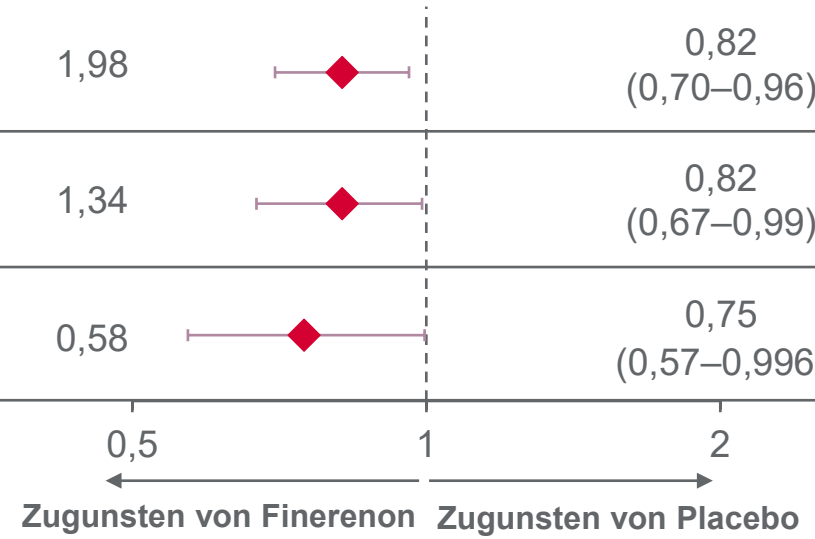


Die statistischen Analysen sind explorativ. Es wurden keine konfirmatorischen Hypothesentests durchgeführt. Falls statistische Tests durchgeführt wurden, sind die p-Werte explorativ.
CV: kardiovaskulär; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; KI: Kreatinin-Clearance; MI: Myokardinfarkt
Agarwal R, et al. Eur Heart J 2022;43:474–484

FIDELITY

Finerenon senkte sowohl die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskuläre Mortalität vs. Placebo

	Analyse-Population	Finerenon (n=6.519)		Placebo (n=6.507)		HR (95% KI)	p-Wert
		n (%)	n/100 PY	n (%)	n/100 PY		
Gesamt-mortalität	On-treatment*	280 (4,3)	1,62	344 (5,3)	1,98	0,82 (0,70–0,96)	0,014
CV-Mortalität	On-treatment*	189 (2,9)	1,09	233 (3,6)	1,34	0,82 (0,67–0,99)	0,040
Plötzlicher Herztod	Intention-to-treat	88 (1,3)	0,44	115 (1,8)	0,58	0,75 (0,57–0,996)	0,046#

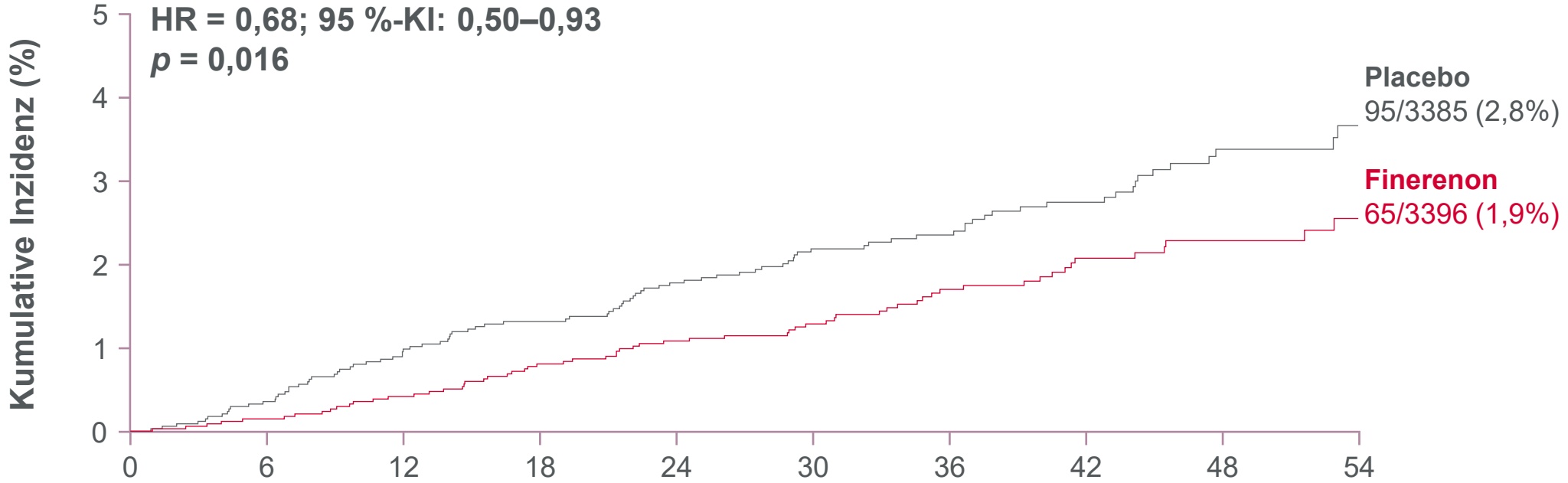


* Der Untersuchungszeitraum der on-treatment-Analyse beschränkte sich auf die Behandlungsdauer inklusive 30 Tage nach der letzten Einnahme des Prüfpräparats.
Die Intention-to-treat-Analyse (ITT) untersucht den gesamten Studienzeitraum unabhängig davon, wann ein Patient die Einnahme des Prüfpräparats abgebrochen hat.
Ergebnisse der ITT-Primäranalyse: Gesamtmortalität HR = 0,89 (95% KI: 0,79– >1), p = 0,051; kardiovaskuläre Mortalität HR = 0,88 (95% KI: 0,76–1,02), p = 0,092
p-Wert wurde in einer post hoc-Analyse berechnet
CV: Kardiovaskulär; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PY: Patientenjahre
Filippatos G, *et al*. *Eur Heart J Cardiovascular Pharmacother* 2023;9:183–191

FIDELITY

FIGARO-DKD: Finerenon reduzierte das Risiko für neu auftretende Herzinsuffizienz signifikant um 32%

Neu auftretende HF bei Patienten ohne HF-Anamnese bei Baseline



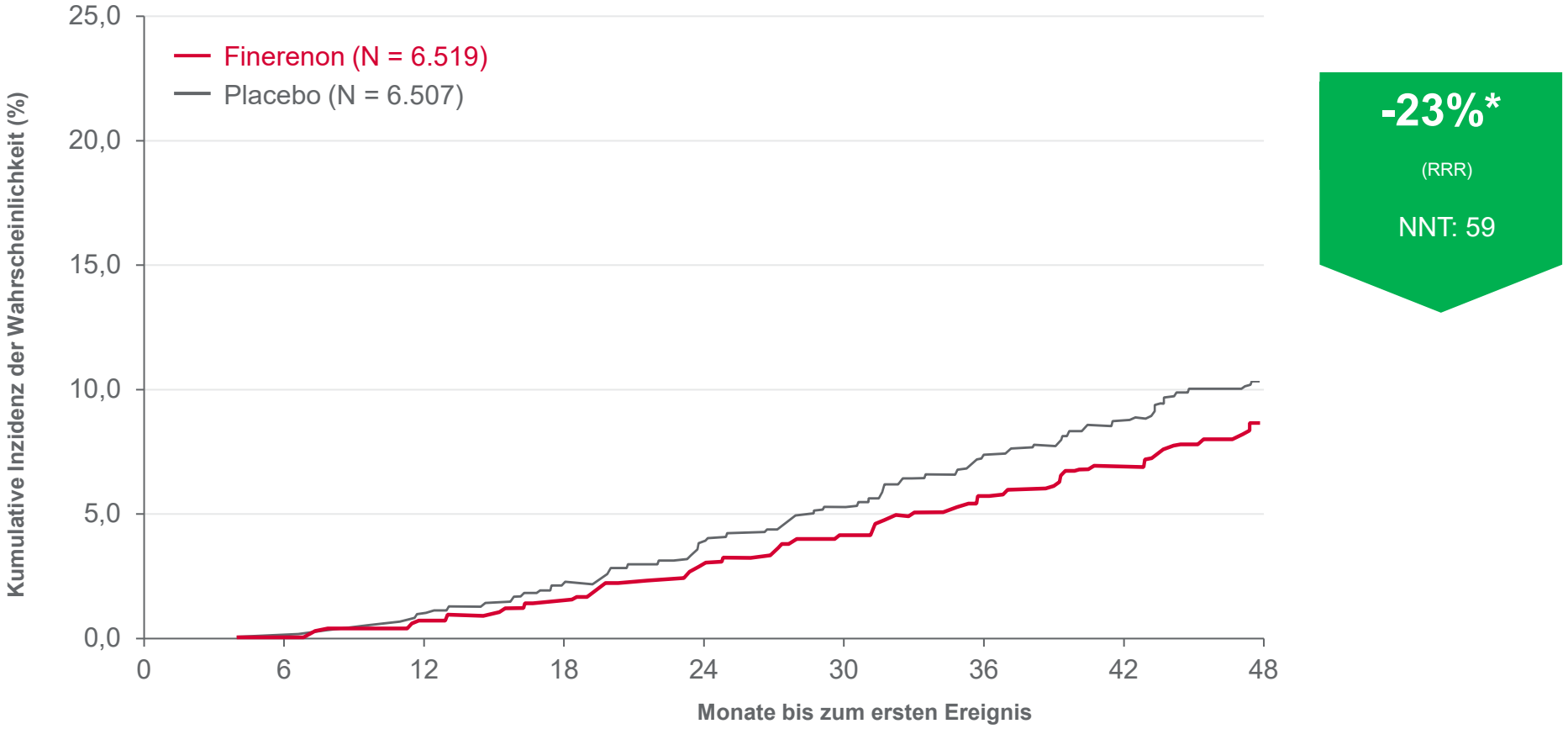
Anzahl gefährdeter Patienten										
Finerenon	3396	3367	3323	3274	3195	2710	2168	1705	1091	608
Placebo	3385	3351	3294	3236	3154	2694	2131	1674	1091	606

Präspezifizierter explorativer Endpunkt
Finerenon wird zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen angewendet.
HF: Herzinsuffizienz; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall
1. Filippatos G, et al. Circulation 2022;145:437-447

FIGARO-DKD

Zusätzlich zur maximal verträglichen RAS-Therapie senkte Finerenon signifikant den kombinierten Nierenendpunkt um 23%

Zeit bis zum Nierenversagen, anhaltender eGFR-Rückgang um ≥ 57% vs. Baseline oder Tod durch Nierenversagen[#]



-23%*

(RRR)

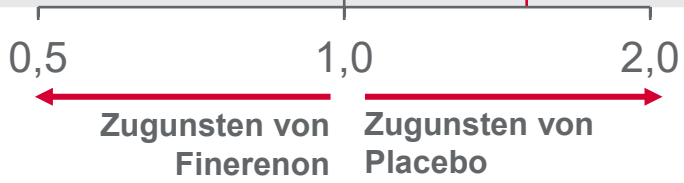
NNT: 59

[#] Nierenversagen definiert als ESKD oder eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2. Ereignisse wurden als Tod durch Nierenversagen eingestuft, wenn: (1) der Patient starb; (2) Nierenersatztherapie trotz klinischer Indikation nicht eingeleitet worden war; und (3) es keine andere wahrscheinliche Todesursache gab. * HR = 0,77 (95 % KI: 0,67–0,88); p = 0,0002
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESKD: terminale Niereninsuffizienz; HR: Risikoquotient; KI: Konfidenzintervall; RAS: Renin-Angiotensin-System.
Agarwal R, et al. Eur Heart J 2022;43:474–484

FIDELITY

Finerenon senkte signifikant das Risiko für Dialyse/ Nierentransplantation (ESKD) um 20%

Endpunkt	Finerenon (n = 6.519) n (%)	Placebo (n = 6.507) n (%)	HR (95-%-KI)	*p*-Wert
kombinierter ≥ 57% eGFR-Nierenendpunkt	360 (5,5)	465 (7,1)	0,77 (0,67–0,88)	0,0002
Nierenversagen	254 (3,9)	297 (4,6)	0,84 (0,71–0,99)	0,039
ESKD[#]	151 (2,3)	188 (2,9)	0,80 (0,64–0,99)	0,040[‡]
eGFR < 15 ml/min/1,73 m²[¶]	195 (3,0)	237 (3,6)	0,81 (0,67–0,98)	0,026[‡]
eGFR-Rückgang um ≥ 57% vs. Baseline[¶]	257 (3,9)	361 (5,5)	0,70 (0,60–0,83)	< 0,0001
Tod durch Nierenversagen	2 (< 0,1)	4 (< 0,1)	0,53 (0,10–2,91)	–



Ein eGFR-Rückgang um ≥ 57% entspricht einer Verdopplung des Serumkreatinins

Die statistischen Analysen sind explorativ. Es wurden keine konfirmatorischen Hypothesentests durchgeführt. Falls statistische Tests durchgeführt wurden, sind die p-Werte explorativ.
[#] Einleitung von chronischer Dialyse über ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation. [‡] Die Analyse der p-Werte war nicht im Voraus festgelegt.
[¶] Bestätigt durch zwei eGFR-Messungen im Abstand von ≥ 4 Wochen.
ESKD: terminale Niereninsuffizienz (end-stage kidney-disease); eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall
Agarwal R, et al. Eur Heart J 2022;43:474–484

FIDELITY

Der kardiorenale Nutzen von Finerenon waren konsistent – unabhängig von der Anwendung eines SGLT-2i bei Baseline

SGLT2i-Subgruppe FIDELITY

Endpunkt	Finerenon n/N (%)	Placebo n/N (%)	Hazard Ratio (95-%-KI)	Bereinigte HR (95%-KI)*	*p*-Wert
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt#					
Kein SGLT-2i	786/6.081 (12,9)	887/6.068 (14,6)		0,87 (0,79–0,96)	0,46
SGLT-2i	39/438 (8,9)	52/439 (11,8)		0,67 (0,42–1,07)	
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen					
Kein SGLT-2i	246/6.081 (4,0)	303/6.068 (5,0)		0,80 (0,68–0,95)	0,16
SGLT-2i	10/438 (2,3)	22/439 (5,0)		0,44 (0,19–0,99)	
Kombinierter renaler Endpunkt eGFR 57 %§					
Kein SGLT-2i	351/6.081 (5,8)	448/6.068 (7,4)		0,80 (0,69–0,92)	0,29
SGLT-2i	9/438 (2,1)	17/439 (3,9)		0,42 (0,16–1,08)	

* Bereinigte HR für HbA1c, SBD, UACR bei Baseline (log-transformiert), eGFR bei Baseline; #Kombination aus CV-bedingtem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HHF); §Kombinierter renaler Endpunkt eGFR 57% definiert als Nierenversagen (Nierenerkrankung im Endstadium oder eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2), anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 57% gegenüber Baseline (entsprechend einer Verdoppelung des Serumkreatinins) für ≥ 4 Wochen oder renal bedingter Tod.

CV: Kardiovaskulär; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SBD, systolischer Blutdruck; SLGT-2i: Natrium-Glucose-Cotransporter 2-Hemmer; UACR: Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient

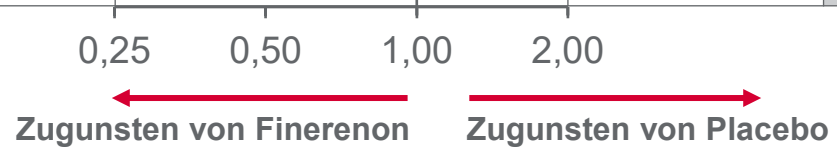
Rossing P, *et al. Diabetes Care. 2022 Dec 1;45(12):2991-2998.*

FIDELITY

Der kardiorenale Nutzen von Finerenon waren konsistent – unabhängig von der Anwendung eines GLP1-RAs bei Baseline

GLP1-RA-Subgruppe FIDELITY

Endpunkt	n/N (%)		n Ereignisse pro 100 PJ		Hazard Ratio (95%-KI)	$p_{Interaktion}$
	Finerenon	Placebo	Finerenon	Placebo		
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt*						
GLP-1-RA-Anwendung bei Baseline	58/497 (11,7)	64/447 (14,3)	3,79	4,90	0,76 (0,52–1,11)	0,63
Keine GLP-1-RA-Anwendung bei Baseline	767/6.022 (12,7)	875/6.060 (14,4)	4,38	5,02	0,87 (0,79–0,96)	
Kombinierter renaler Endpunkt#						
GLP-1-RA-Anwendung bei Baseline	22/497 (4,4)	27/447 (6,0)	1,47	2,10	0,82 (0,45–1,48)	0,79
Keine GLP-1-RA-Anwendung bei Baseline	338/6.022 (5,6)	438/6.060 (7,2)	2,01	2,59	0,77 (0,67–0,89)	



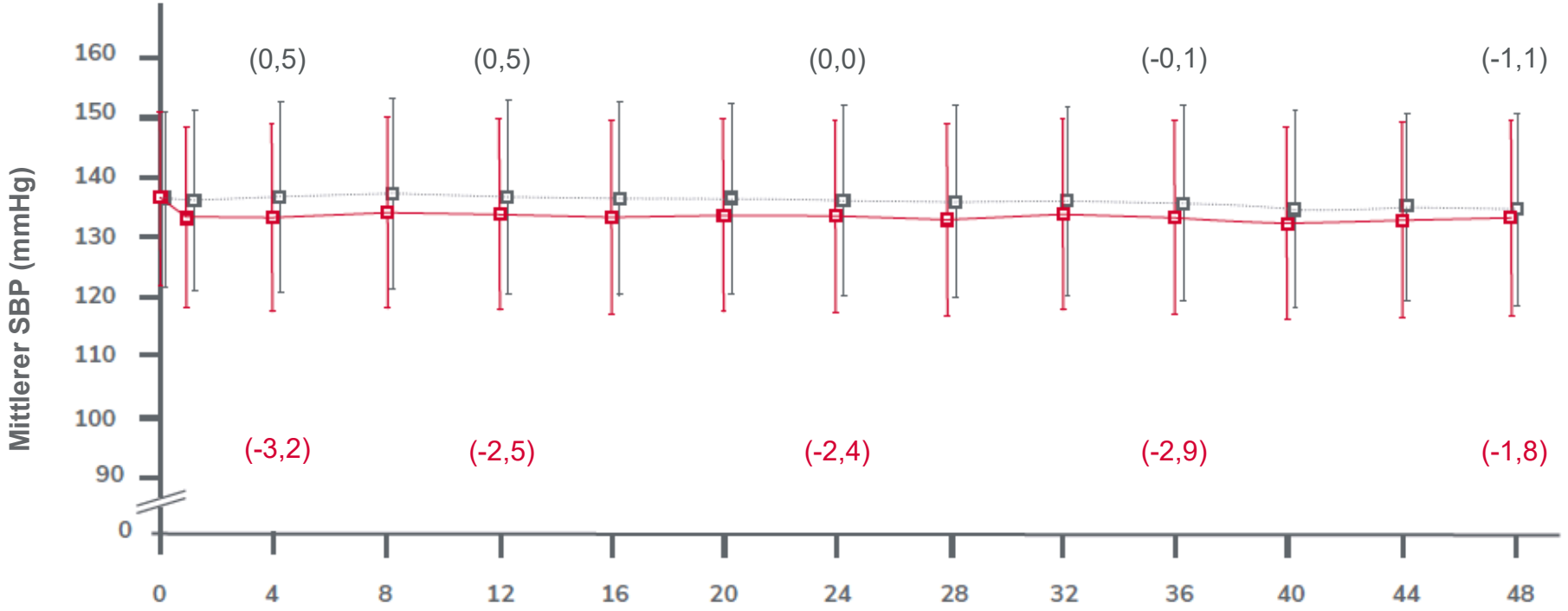
* Umfasste Zeit bis zu kardiovaskulär bedingtem Tod, nichttödlichem MI, nichttödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen HF; # Umfasste Zeit bis zum Nierenversagen, einer anhaltenden Abnahme der eGFR um ≥ 57% gegenüber Baseline oder renal bedingtem Tod.
GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide-1-Rezeptor-Agonist; HF: Herzinsuffizienz; KI. Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt
Rossing P, *et al.* Diabetes Obes Metab. 2023 Feb;25(2):407-416.

FIDELITY

Moderate Blutdrucksenkung vs. Placebo

Unter Finerenon hatten Patienten eine moderate Blutdruck-Senkung im Vergleich zu Placebo (Monat 4: -3,2 mmHg vs. 0,5 mmHg)*.

Mittlerer SBP bei Baseline (mmHg):
Finerenon 136,8 ±14,2
Placebo: 136,8 ±14,3

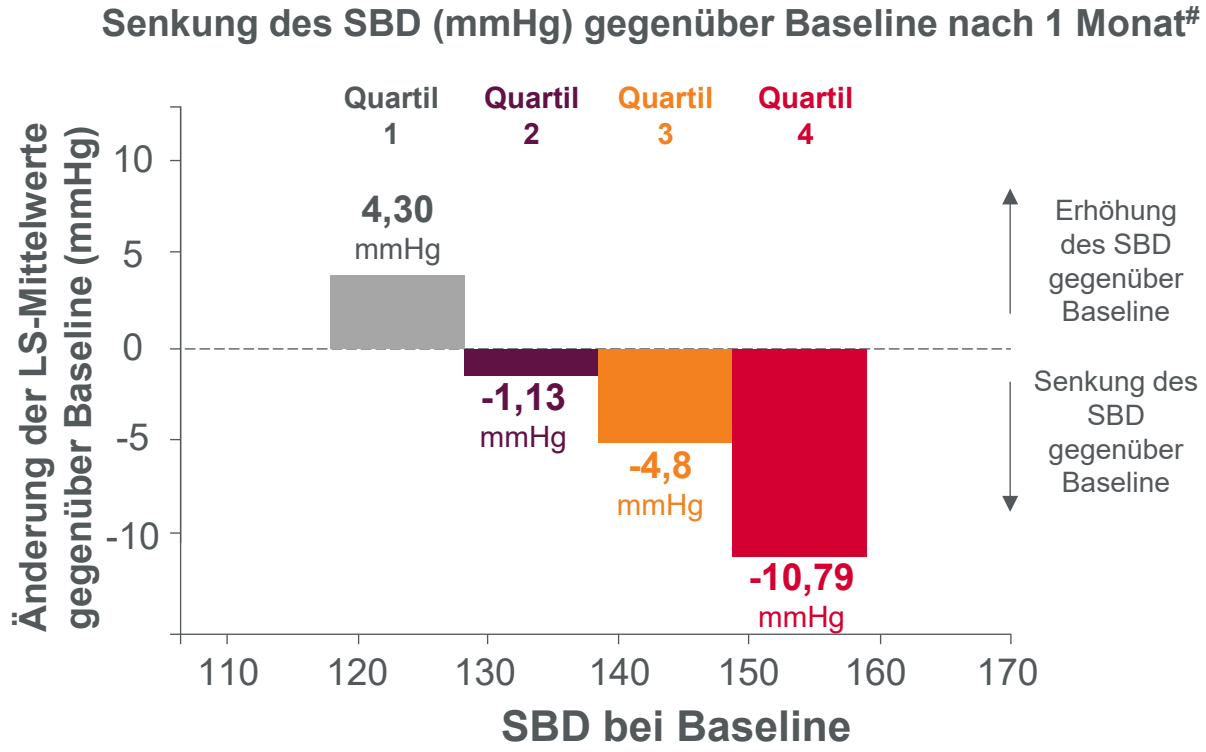


Patienten (n):						
Finerenon	6.509	6.324	6.070	5.001	2.842	926
Placebo	6.489	6.310	6.057	4.968	2.814	901

Die Zahlen in Klammern zeigen die mittlere Veränderung vs. Baseline; die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung
* Analyse des Sicherheitssets
SBP: Systolischer Blutdruck
Agarwal R, et al. Eur Heart J 2022;43:474–484

FIDELITY

FIDELIO-DKD: Finerenon hat bei Patienten mit CKD und T2D einen Effekt auf den systolischen Blutdruck



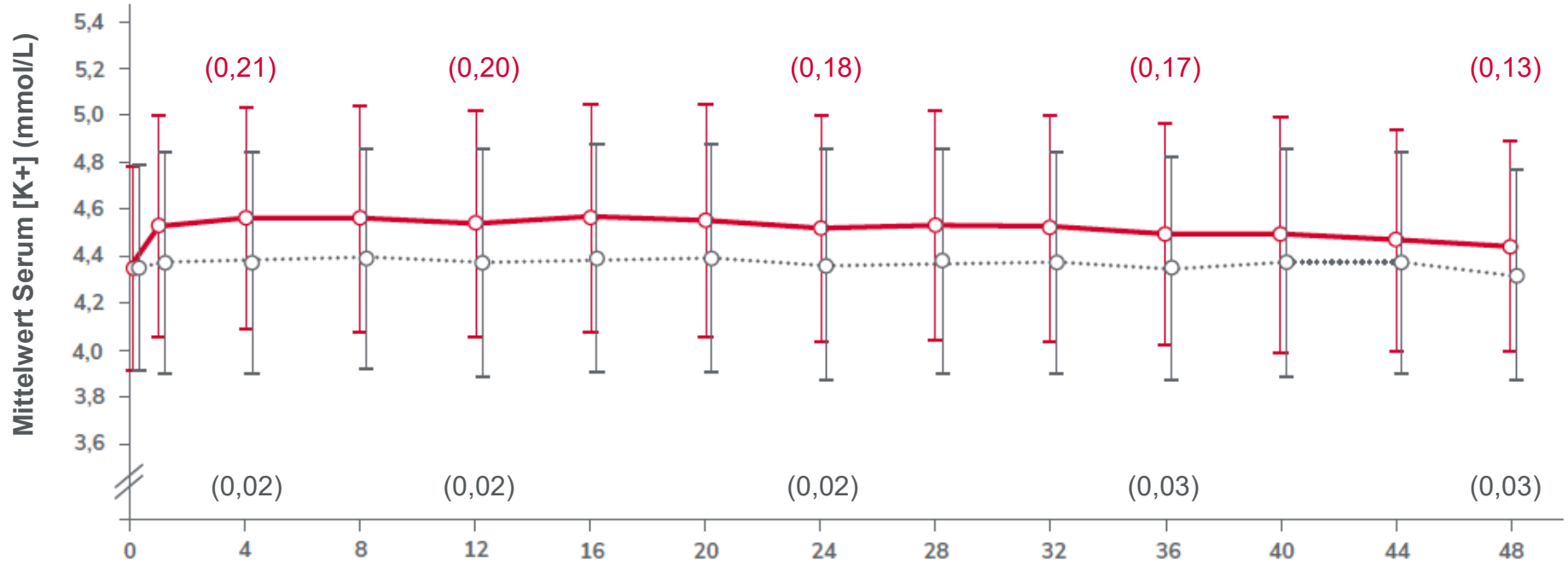
In FIDELIO-DKD senkte Finerenon den systolischen Blutdruck bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie

Präspezifizierte Subgruppen-Analyse
#Quartil 1, SBD ≤ 128,7 (n = 726); Quartil 2, SBD > 128,7 bis ≤ 138,3 (n = 662); Quartil 3, SBD > 138,3 bis ≤ 148,0 (n = 778); Quartil 4 (n = 664), SBD > 148,0.
SBD: systolischer Blutdruck; SGLT2i: SGLT-2-Inhibitor; T2D: Typ-2-Diabetes
Ruilope R, *et al. Hypertension* 2022;79:2685–2695

Finerenon hatte einen vorhersehbaren Einfluss auf das Serum-Kalium

Der maximale Unterschied im mittleren Serum [K+] zwischen den Gruppen betrug 0,19 mmol/l im 4. Monat*

Mittlere Baseline Serum [K⁺]
Finerenon: 4,35± 0,44
Placebo: 4,35±0,44



N						
Finerenon	6.510	6.234	5.990	4.916	2.781	912
Placebo	6.487	6.229	5.965	4.878	2.759	887

Die Zahlen in Klammern zeigen die Veränderung gegenüber der Baseline; die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung.
* Basierend auf einer mittleren Änderung von 0,21 mmol/l in der Finerenon- und 0,02 mmol/l in der Placebogruppe.
Die FIDELIO-DKD- und FIGARO-DKD-Studien hatten keine Protokollempfehlungen zur Einschränkung der Kalium- oder Kaliumergänzung in der Nahrung, auch nicht bei Patienten mit Hyperkaliämie
[K+]: Kaliumkonzentration
Agarwal R, et al. Eur Heart J 2022;43:474–484

FIDELITY

Internationale Leitlinien und Fachgesellschaften empfehlen den Einsatz von Finerenon mit höchstem Evidenzlevel (A)

ESC-Leitlinie Management von kardiovaskulären Erkrankungen bei Diabetes 2023:[1]
*„**Finerenon wird** zusätzlich zu einem ACE-Hemmer oder ARB bei Patienten mit T2D und einer eGFR >60 ml/min/1,73 m^2 mit einer UACR ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g) oder eGFR 25-60 ml/min/1,73 m^2 und UACR ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) **empfohlen, um kardiovaskuläre Ereignisse und Nierenversagen zu verringern. (1A)**“*

ESC-Leitlinie Diagnose und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz 2023:[2]
*„Bei Patienten mit T2D und chronischer Nierenerkrankung, wird **Finerenon zur Risikoreduktion von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen empfohlen. (1A)**“*

ERA Best Practice Paper MRAs bei CKD & T2D (ERBP, 2023):[3]
*„**Finerenon sollte zur Nephro- und Kardioprotektion** zusätzlich zu einem ACEi oder einem ARB in maximal verträglichen Dosen und **unabhängig von der Verwendung eines SGLT2i** bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit T2D mit eGFR > 25 ml/min/1,73 m^2, mäßig oder stark erhöhter Albuminurie und Serumkalium ≤ 4,8 mmol/L angewendet werden. Daher **sollte die Behandlung dieser Personen auf drei Säulen basieren: ACE oder ARB, SGLT2i und Finerenon.”***

ESH-Leitlinie arterielle Hypertonie 2023:[4]
*„Der **nicht-steroidale MRA Finerenon wird empfohlen** bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Albuminurie im Zusammenhang mit T2D, wenn die eGFR mindestens 25 ml/min/1,73 m^2 und das Serumkalium < 5,0 mmol/L beträgt **(1A)**.”*

ADA-Leitlinie Diabetes 2024:[5]
*„Bei **Menschen mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung mit Albuminurie,** die mit einer maximal tolerierten Dosis von ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptblockern behandelt werden, ist **die Zugabe von Finerenon empfohlen**, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und für eine Progression der chronischen Nierenerkrankung zu reduzieren **(A)**.”*
*„Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nierenerkrankung wird **Finerenon empfohlen, um das Risiko für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen zu reduzieren**.“ **(A)***

KDIGO-Leitlinie Diabetes-Management in CKD 2022:[6]
*„Der Einsatz eines **nsMRAs mit nachgewiesener kardiorenaler Wirksamkeit wird vorgeschlagen** für Patienten mit T2D, einer eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m^2, normaler Serumkaliumkonzentration und Albuminurie (≥ 30 mg/g bzw. ≥ 3 mg/mmol) trotz maximal verträglicher RASi-Dosis **(2A)**.”*

ACEi: Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer; ADA: American Diabetes Association; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; CKD: Chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ERA: European Renal Association; ESC: European Society of Cardiology; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; RA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; ns: nichtsteroidal; RASi: Renin-Angiotensin-System-Hemmer; SGLT-2i: Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor; T2D: Typ-2-Diabetes; UACR: Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient

1. Marx N et al. Eur Heart J 2023; 00: 1–98 2. McDonagh TA et al. Eur Heart J 2023; doi:10.1093/eurheartj/ehad195. 3. Sarafidis P et al. Clinical Kidney Journal 2023; sfad139, https://doi.org/10.1093/ckj/sfad139 4. Mancia G et al. J Hypertens 2023; doi:10.1097/HJH.0000000000003480 5. American Diabetes Association Professional Practice Committee 2024 Diabetes Care; 47(Supplement_1): S219–S230. 6. Rossing P et al. 2022 Kidney International; 102(5): S1–S127.

Faktoren, die einen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der Serumkaliummessung haben können

Blutabnahme

- Kein „Pumpen“ oder „Faust machen“
- Langes Stauen vermeiden
- Hämolyse vermeiden

Umgang mit dem Serum

- Zentrifugation innerhalb von 2 Stunden
- Keine Rezentrifugation
- Hämolytische Seren nicht verwenden
- Aufrecht stehend transportieren und lagern

1. Clase CM et al. Kidney Int 2020; 97: 42–61. 2. Asirvatham JR et al. N Am J Med Sci 2013; 5: 255–259.