




Consensus 
Statement

Nephropathie und Diabetes mellitus

Autoren: Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Univ.-Prof. Dr. Thomas Wascher, Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi, Prim. Univ.-Prof. Dr. Dr.h.c. Heinz Drexel, Assoz.-Prof. Dr. Kathrin Eller, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching, Univ.-Prof. Dr. Alexandra Kautzky-Willer, em. Prim. MR Dr. Reinhard Kramar, Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik, Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer, Univ.-Prof. Dr. Rainer Oberbauer, Univ.-Doz. Dr. Bernhard Paulweber, Assoz.-Prof. Dr. Marcus Säemann, em. Prim. Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Schmaldienst, Assoz.-Prof. Dr. Harald Sourij, Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger

Unter Patronanz der



ÖSTERREICHISCHE
GESELLSCHAFT
FÜR NEPHROLOGIE

ÖDG Österreichische Diabetes Gesellschaft
helfen, heilen, forschen



Univ.-Prof.
Dr. Alexander Rosenkranz
Klin. Abt. für Nephrologie,
Univ.-Klinik für Innere Medizin,
MedUni Graz



Univ.-Prof.
Dr. Thomas C. Wascher
1. Medizinische Abteilung,
Hanusch-Krankenhaus, Wien



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Martin Clodi
Abt. für Innere Medizin,
Konventhospital der
Barmherzigen Brüder, Linz



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Dr.h.c. Heinz Drexel
Abt. für Innere Medizin und
VIVIT, Akademisches Lehr-
krankenhaus Feldkirch



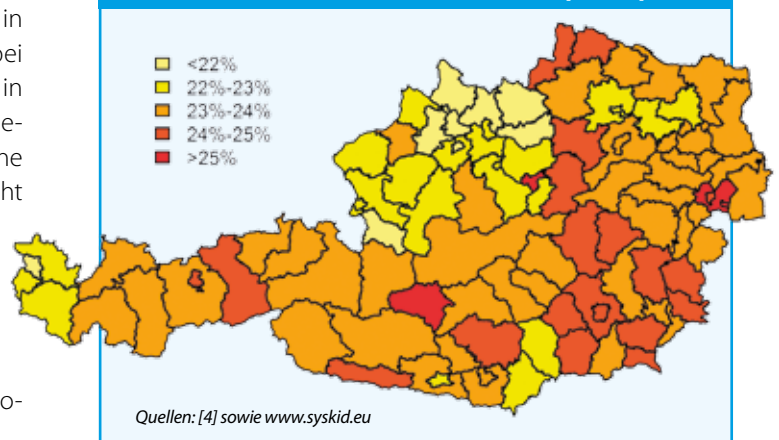
Assoz.-Prof.
Dr. Kathrin Eller
Klin. Abt. für Nephrologie,
Univ.-Klinik für Innere
Medizin, MedUni Graz

1. Epidemiologie

Laut österreichischem Diabetesbericht 2013 liegt die Prävalenz des Diabetes mellitus (DM) bei Personen über 14 Jahren in Österreich bei 5.916/100.000 Einwohner [1]. Dies würde bei einer Population von sieben Millionen über 14-Jährigen in Österreich ca. 414.000 Diabetiker (davon der weit überwiegende Anteil Typ-2-Diabetiker) ergeben. Hier ist jedoch eine nicht unbeträchtliche Dunkelziffer anzunehmen. Man geht eher von einer Gesamtzahl von 600.000 Diabetikern für Österreich aus [2]. Davon erhalten laut Zahlen aus dem Jahr 2014 1.836 Patienten eine Nierenersatztherapie (NET), das sind 0,3% aller Diabetiker [2].

Laut UKPDS-64-Studie entwickeln pro Jahr 2% der Typ-2-Diabetiker eine Albuminurie Stadium A2 (früher als Mikro-

Abb. 1: Regionale Verteilung der CKD-Prävalenz ab Stadium 3 bei Diabetikern in Österreich (2007)



Tab. 1: CKD-Stadium-spezifische Prävalenz (%) von Patienten mit Diabetes in Österreich

Geschl.	CKD 1		CKD 2		CKD 3a		CKD 3b		CKD 4		CKD 4		CKD (≥ 3)	
	Präv.	SE	Präv.	SE	Präv.	SE	Präv.	SE	Präv.	SE	Präv.	SE	Präv.	SE
Gesamt	2,6	0,2	10,3	0,5	13,7	0,2	6,7	0,2	2,1	0,1	1,0	0,1	23,5	0,4
weibl.	2,1	0,2	9,8	0,6	16,1	0,3	9,0	0,3	3,1	0,2	1,2	0,1	29,4	0,6
männl.	3,1	0,3	10,7	0,6	11,3	0,3	4,3	0,2	1,0	0,1	0,9	0,03	17,5	0,5

Quelle: [5]

Tab. 2: CKD Stadium-spezifische Prävalenz (%) von Patienten mit Diabetes in Österreich für verschiedene Altersgruppen

Altersgruppe	Geschlecht	CKD 1		CKD 2		CKD 3a		CKD 3b		CKD 4		ESRD		CKD (≥3)	
		Präv.	SE	Präv.	SE	Präv.	SE	Präv.	SE	Präv.	SE	Präv.	SE	Präv.	SE
<45	weibl.	7,5	1,0	4,0	0,5	0,9	0,1	0,1	0,03	0	0,01	0,3	0,01	1,3	0,1
	männl.	5,1	0,8	3,1	0,4	0,8	0,1	0,1	0,03	0	0,01	0,4	0,01	1,3	0,1
45-59	weibl.	4,0	0,5	8,7	0,7	5,2	0,3	1,0	0,1	0,1	0,03	0,6	0,01	7,0	0,4
	männl.	4,4	0,5	7,9	0,6	4,1	0,3	0,7	0,1	0,1	0,02	0,8	0,02	5,7	0,3
60-74	weibl.	2,0	0,2	12,2	0,8	15,8	0,4	5,8	0,3	1,2	0,1	0,7	0,03	23,5	0,7
	männl.	3,0	0,3	12,8	0,7	12,5	0,4	3,8	0,2	0,7	0,1	0,8	0,02	17,9	0,7
≥75	weibl.	0,4	0,1	9,0	0,7	23,8	0,3	17,2	0,5	6,8	0,4	2,0	0,2	49,9	1,0
	männl.	1,1	0,1	12,4	0,9	21,0	0,4	11,0	0,5	3,2	0,3	1,2	0,1	36,4	1,2

Quelle: [5]

Legende: **Präv.** = Prävalenz; **SE** = Standard Error (Standardfehler)



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Peter Fasching
5. Medizinische Abteilung,
Wilhelminenspital, Wien



Univ.-Prof.
Dr. Alexandra Kautzky-Willer
Klin. Abt. für Endokrinologie
und Stoffwechsel,
Univ.-Klinik für Innere
Medizin III, MedUni Wien



em. Prim. MR
Dr. Reinhard Kramer
Facharzt für Innere Medizin,
Rohr im Kremstal



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Bernhard Ludvik
1. Medizinische Abt.,
Krankenanstalt
Rudolfstiftung, Wien



Univ.-Prof.
Dr. Gert Mayer
Nephrologie und
Hypertensiologie,
Univ.-Klinik für
Innere Medizin IV,
MedUni Innsbruck

albuminurie bezeichnet, siehe Tab. 3), 2,8% pro Jahr zeigen eine Progredienz vom Stadium A2 ins Stadium A3 (früher Makroalbuminurie, s. Tab. 3); 2,3% pro Jahr entwickeln eine Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zur Notwendigkeit einer NET. Nach zehn Jahren Diabetesdauer haben 24,9% ein Stadium A2, 5,3% ein Stadium A3; eine eingeschränkte Nierenfunktion bzw. eine NET sind bei 0,8% eingetreten [3].

Bei Patienten mit Diabetes wurden für viele europäische Länder Daten zu Rate und Stadienverteilung der chronischen Nierenerkrankung (CKD) erhoben. In Abbildung 1 ist die regionale Prävalenz in Österreich 2007 zu sehen; eine ausführliche Darstellung ist in den Tabellen 1 und 2 und in einem rezenten Band der Zeitschrift „Nephrology Dialysis Transplantation“ zur Nephropathie bei Patienten mit Diabetes zu finden [4, 5].

Zur aktuellen Klassifikation der CKD siehe Tabelle 3.

Daten aus dem österreichischen Dialyseregister zeigen, dass der Diabetes, insbesondere der Typ-2-Diabetes (DM2), die

häufigste Ursache für eine NET ist, gefolgt von vaskulären Ursachen. Dazu muss allerdings auch kritisch angemerkt werden, dass ein beträchtlicher Teil der CKD-Diagnosen bei österreichischen Diabetespatienten lediglich klinisch (ohne Biopsie) gestellt wird und daher möglicherweise eine gewisse diagnostische Unschärfe vorliegt.

Nach einem Gipfel im Jahr 2006 fällt in den vergangenen zehn Jahren bei Diabetikern ein Abfall der NET-Prävalenz auf, während dies bei Nichtdiabetikern nicht der Fall ist [8]. Während im Jahr 2006 in Österreich noch 415 Diabetiker mit terminaler Niereninsuffizienz („End-Stage Renal Disease“ – ESRD) registriert wurden (50,19/Million Einwohner), waren es 2013 nur noch 299 (35,73/Million). Gleichzeitig stieg die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 28% (1997/98) auf 37,5% (2007/08) an [2]. Der Vergleich der Fünf-Jahres-Überlebensraten in den gleichen Zeiträumen bei Nichtdiabetikern ergibt hingegen keine Verbesserung [2]. Dennoch haben

Tab. 3: Stadien der CKD und prognostisches Risiko nach GFR und Albuminurie nach KDIGO

Persistierende Albuminurie Beschreibung und Bereich ¹					
A1		A2 ²		A3 ³	
Normal bis leicht erhöht		Mittelgradig erhöht		Stark erhöht	
<30mg/g		30–300mg/g		>300mg/g	
GFR ⁴ -Kategorien, Bereich und Beschreibung der Nierenfunktion					
G1	≥90	Normal ⁵			
G2	60–89	Leicht eingeschränkt			
G3a ⁶	45–59	Leicht bis mittelgradig eingeschränkt			
G3b ⁶	30–44	Mittelgradig bis schwer eingeschränkt			
4	15–29	Schwer eingeschränkt			
5	<15 oder Dialyse	Terminal eingeschränkt (ESRD)			

¹ Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR); ² früher als „Mikroalbuminurie“ bezeichnet; ³ früher als „Makroalbuminurie“ bezeichnet; ⁴ Glomeruläre Filtrationsrate bezogen auf eine Körperoberfläche von 1,73m²; ⁵ aber Hinweise auf Nierenerkrankung (pathologischer Harnbefund oder strukturelle Anomalie oder genetischer Hinweis); ⁶ Die Unterteilung des Stadiums 3 erfolgte deshalb, weil unterhalb einer GFR von 45ml/min die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität stark ansteigen;

■ niedriges Risiko (sofern keine anderen Marker für CKD vorhanden: keine CKD);
■ mittelgradig erhöhtes Risiko; ■ hohes Risiko; ■ sehr hohes Risiko

Quellen: modifiziert nach [6, 7]



Univ.-Prof.
Dr. Rainer Oberbauer

Klin. Abt. für Nephrologie und Dialyse, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MedUni Wien



Univ.-Doz.
Dr. Bernhard Paulweber

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Univ.-Klinikum der PMU Salzburg



Priv.-Doz.
Dr. Marcus Säemann

Klin. Abt. für Nephrologie und Dialyse, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MedUni Wien



Univ.-Prof.
Dr. Guntram Schernthaner

em. Prim. 1. Medizinische Abt., Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Sabine Schmalldienst

1. Medizinische Abt., SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Diabetiker im Vergleich zu anderen Diagnosegruppen sowohl unter Hämodialyse (HD) als auch unter Peritonealdialyse (PD) das schlechteste Überleben [9].

Im europäischen Vergleich ist die Diabetesprävalenz von 5,9% und die ESRD-Inzidenzrate bei Diabetikern von 39,7/100.000 sehr hoch – in Japan und den USA liegen diese Werte allerdings nochmals erheblich höher [10]. Es gibt auch Daten, die zeigen, dass die chronische NET in allen europäischen Ländern rückläufig ist [11]. Es ist allerdings noch nicht restlos geklärt, ob diese Verbesserung aufgrund der Therapie oder anderer demografischer Umstände zustande gekommen ist.

Patienten mit DM2 sind in Österreich bei Dialysebeginn durchschnittlich 68,6 Jahre alt, Patienten ohne Diabetes 64,3 Jahre, Patienten mit Typ-1-Diabetes (DM1) 47,1 Jahre [2]. Dies bedeutet für alle Gruppen eine Verschiebung des Dialysebeginns um grob zwei Jahrzehnte im Vergleich zu den Siebzigerjahren des 20. Jahrhunderts, als die ersten Diabetiker dialysiert wurden (seit 1974).

Da die Inzidenz der ESRD bei Diabetikern fällt, bleibt die Prävalenz der NET bei Diabetikern nahezu gleich oder fällt (bei DM2) sogar leicht, während sie bei nicht diabetischen Patienten stetig ansteigt [2]. Auch dieser Trend lässt sich in anderen europäischen Ländern ebenfalls beobachten [11].

2. Pathophysiologie und Biomarker

Zunächst muss festgestellt werden, dass die diabetische Nephropathie (DNP) kein einheitliches Krankheitsbild darstellt, sondern eine heterogene Krankheitsgruppe mit unterschiedlichen pathologischen Mustern und verschiedenen Phänotypen ist.

Die derzeit verwendeten CKD-Marker, vor allem die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und die Albuminurie sind zwar für die Abschätzung des Risikos und der Prognose sehr gut geeignet, weitaus weniger gut jedoch für die Erfassung der zugrunde liegenden Pathophysiologie. Diese ist komplex, wobei es wohl Progressionsfaktoren gibt, die für alle pathophysiologischen Formen der Nephropathie gelten, wie z.B. die Hypertonie und die Hyperglykämie, aber eben auch solche, die nur bei einzelnen Gruppen von Patienten vorkommen [12]. Sehr unterschiedliche Prozesse führen zu glomerulären oder tubulären

Schädigungen, zu peritubulären Kapillarläsionen oder zu interstitieller Hypoxie, was zu ganz verschieden ausgeprägten pathophysiologischen Prozessen beitragen kann.

Derzeit sind fast 3.700 proteinkodierende Gene beschrieben, die mit den molekularen Signalwegen der DNP assoziiert sind [13]. Diese Komplexität kann natürlich nicht mit zwei Markern wie eGFR und Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) beschrieben werden. Vielmehr wird es in Zukunft notwendig sein, für jeden der relevant beteiligten Pathways einen eigenen Biomarker zu beschreiben. Dann wäre die Entwicklung eines pathophysiologischen Konzepts für den individuellen Patienten möglich, was vielleicht dann auch zu einer individualisierten Therapie führen könnte.

Bereits jetzt führt die mangelnde pathophysiologische Charakterisierung der Patienten und die ausschließliche Verwendung der beiden erwähnten Marker in klinischen Studien dazu, dass nicht geklärt werden kann, welche Subgruppen wirklich von einer bestimmten Therapie profitieren [14] und dass unter Umständen deshalb sogar vielversprechende therapeutische Ansätze nicht weiterverfolgt werden [15].

Mittels Ausgangs-ACR, Raucherstatus, Geschlecht, Blutdruck, oraler Diabetesmedikation und Ausgangs-eGFR lässt sich ein prognostisches Modell mit einer sehr hohen Prädiktionskraft erstellen (der C-Index, ein Maß für den Zusammenhang von Variablen und Ergebnissen, beträgt hier 0,835). Die zusätzliche Verwendung von 13 Biomarkern (z.B. Matrix-Metallopeptidasen, Tyrosinkinase, Podocin, TNF-Rezeptor-1, Sclerostin und andere) erhöht diesen C-Index nur auf 0,896 [16]. Dies bringt also prognostisch wenig Vorteil – allerdings ist es trotzdem möglich, dass diese Biomarker die Pathophysiologie der Erkrankung bei manchen Patientengruppen besser beschreiben und damit klinisch relevant sind. Die Zahl der beschriebenen Biomarker ist groß [17] – daher wären entsprechende Studien notwendig.

3. Risikofaktoren

3.1 Genetische und klinische RF

In Genom-weiten Assoziationsstudien bei CKD-Patienten mit Diabetes wurde eine Reihe von Loci und Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) in verschiedenen Populationen gefunden [18]. Die spezifischen Konstellationen variieren jedoch



Assoz.-Prof.
Dr. Harald Sourij

Klin. Abt. für Endokrinologie
und Diabetologie,
Univ.-Klinik für Innere
Medizin, MedUni Graz



Univ.-Prof.
Dr. Bruno Watschinger

Klin. Abt. für Nephrologie
und Dialyse, Univ.-Klinik
für Innere Medizin III,
MedUni Wien

stark mit Parametern wie Alter, Ethnie, Progression der Nierenerkrankung oder Diabetestyp. Genetische Risikofaktoren (wie z.B. CERS2 [19]) sind also vorhanden, jedoch konnte bisher kein genetischer Faktor identifiziert werden, dem mit Sicherheit eine kausale Rolle bei der Entstehung oder Progredienz der DNP zugeordnet werden kann.

Unter den modifizierbaren klinischen Risikofaktoren ist zunächst die Ernährung zu nennen. Im Rahmen einer großen Endpunktstudie (ONTARGET [20]) wurde auch die Auswirkung der Ernährung analysiert [21]. Hier zeigte sich bei gesunder Ernährung (evaluiert anhand des „modified Alternate Health Eating Index“ – mAHEI-Score) ein geringeres Risiko, eine CKD zu entwickeln bzw. bei bestehender CKD eine Progredienz zu erfahren.

Aber auch andere Lebensstilfaktoren einschließlich der sozialen Interaktion (anhand des „Social Network Scores“) spielen eine Rolle für das Risiko, eine DNP zu entwickeln [22]. Dazu gehören z.B. Alkoholkonsum, Rauchen, körperliche Aktivität, Stress, finanzielle Sorgen, aber auch die Größe des (physischen) sozialen Netzwerks und der Ausbildungsgrad. Allerdings sind dies Beobachtungs- und keine Interventionsdaten, sodass eine kausale Assoziation hier nicht postuliert werden kann.

Mittlerweile gibt es auch Risikorechner im Internet, wie z.B. auf der Website der Klinischen Abteilung für Nephrologie und Dialyse der MedUni Wien [23].

3.2 Kardiovaskuläres Risiko bei Diabetes und CKD

In Österreich sterben, Schätzungen zufolge, jährlich ca. 10.000 Menschen an den Folgen eines Diabetes, davon der weitaus überwiegende Teil an kardiovaskulären Ursachen. In der Gesamtbevölkerung ist zwischen 1980 und 2007 die altersstandardisierte kardiovaskuläre Mortalität stark gesunken, sie ist jedoch immer noch die führende Todesursache [24]. Mortalitätsdaten zu österreichischen Diabetikern liegen nicht vor. Es gibt jedoch eine Arbeit aus der Schweiz, die zeigt, dass sowohl die kardiovaskuläre als auch die Gesamtmortalität sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern in den letzten 20 Jahren bei beiden Geschlechtern deutlich gesunken ist; sie ist jedoch immer noch erheblich höher als bei Nichtdiabetikern. Frauen haben dabei eine höhere Mortalität als Männer und Patienten mit

DM1 eine höhere Mortalität als mit DM2 [25].

Daten aus den USA zeigen, dass zwischen 1990 und 2010 die relative Inzidenz von Diabeteskomplikationen wie Myokardinfarkt, Insult und Amputation um mehr als die Hälfte abgenommen hat. In absoluten Zahlen ist aber dennoch nur für den Myokardinfarkt ein Rückgang zu verzeichnen, weil sich in diesen zwei Jahrzehnten die Anzahl der Diabetiker in den USA mehr als verdreifacht hat [26].

Im Hinblick auf die Dauer und Ausprägung der Risikofaktoren gibt es erhebliche Unterschiede zwischen DM1 und DM2. Bei DM1 steht die Hyperglykämie klar im Vordergrund, während beim DM2 Insulinresistenz und metabolisches Syndrom mit seinen Komponenten wie Hypertonie und Dyslipidämie bereits in der Phase des Prädiabetes große Bedeutung haben. Die Hyperglykämie selbst tritt erst später in Erscheinung. Hyperglykämie ist ein wesentlicher Faktor für die Entwicklung atherosklerotischer Plaques, spielt jedoch für die ebenfalls entscheidende Plaquesvulnerabilität eine untergeordnete Rolle.

Eine gute Blutzuckerkontrolle bei DM1 führt zwar zu reduzierter Atherogenese, allerdings über einen sehr langen Zeitraum von zehn bis 20 Jahren [27], während kurzfristig (und daher eher in Bezug auf Ereignisse, die mit Plaqueruptur zu tun haben) wenig kardiovaskulärer Nutzen zu sehen ist [28].

Multifaktorielle Risikointerventionen beim DM2 sind, wie z.B. die STENO-2-Studie [29] zeigte, imstande, das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erheblich zu senken. Dazu gehören die Blutzuckerkontrolle, die Therapie der Dyslipidämie, des Blutdrucks sowie die Thrombozytenaggregations-Hemmung. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind der wichtigste Risikofaktor und die Haupttodesursache bei ESRD [30, 31]. Die kardiovaskuläre Mortalität ist vor allem bei jüngeren Patienten mit ESRD um zwei bis drei Log-Stufen höher als in der Allgemeinbevölkerung, während sich die Mortalitätsraten bei älteren Personen langsam jenen bei ESRD-Patienten annähern, diese jedoch niemals ganz erreichen [30, 31]. Die Mortalität von CKD-Patienten steigt mit dem Krankheitsstadium an [32].

Die Prävalenz der Adipositas (definiert als BMI >29kg/m² bei Personen ab 20 Jahren) lag bei chronischer NET in Österreich im Jahr 2005 bei 24,3% und war im Jahr 2012 bereits auf 30,4% angestiegen, wobei weiterhin ein gewisses Ost-West-Gefälle besteht.

3.3 Die EMPA-REG-Outcome-Studie

Neue Daten gibt es in diesem Zusammenhang zur Substanzgruppe der SGLT2-Hemmer. Die erste diesbezügliche Arbeit war die EMPA-REG-Outcome-Studie [33]. Es handelte sich dabei um eine kardiovaskuläre Endpunktstudie, die bei Patienten mit etablierten vaskulären Endorganschäden durchgeführt wurde.

Die Studie untersuchte den Effekt des SGLT2-Inhibitors Empagliflozin (10 oder 25mg/Tag) im Vergleich mit einer Standardtherapie auf das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität bei 7.020 Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risikoprofil und länger bestehendem DM2 (>5 Jahre bei 82% der Patienten). Die Patienten wurden im Mittel 3,1 Jahre lang beobachtet. Einschlusskriterien waren aufgetretener Myokardinfarkt oder Schlaganfall, gesicherte KHK, instabile Angina pectoris oder gesicherte periphere arterielle Okklusion.

Empagliflozin senkte das Risiko für den primären Endpunkt (Kombination aus Tod aus kardiovaskulärer Ursache, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall) signifikant (absolutes Risiko 10,5% in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und 12,1% bei den Kontrollen; relatives Risiko [HR] in der Empagliflozin-Gruppe 0,86; Konfidenzintervall 0,74–0,99; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit und $p = 0,04$ für Überlegenheit). Dieser Effekt wird vor allem durch eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität (HR 0,62; $p < 0,001$) getrieben; die Gesamtmortalität wurde ebenfalls signifikant gesenkt (HR 0,68; $p < 0,001$). Aus den Daten errechnet sich, dass 39 Patienten über den Studienzeitraum behandelt werden mussten, um einen Todesfall zu verhindern. In der Empagliflozin-Gruppe war das Risiko für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz signifikant niedriger (2,7% vs. 4,1%; HR 0,65; $p < 0,002$) [34]; andere wichtige sekundäre Endpunkte wie Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris waren nicht signifikant verändert.

Zusätzlich wurden präspezifizierte mikrovaskuläre Endpunkte untersucht [35], die folgende Komponenten inkludierten: inzidente oder sich verschlechternde Nephropathie (Progression zum Stadium A3, Verdopplung des Serumkreatininwerts, Initiierung einer NET oder Tod durch die renale Erkrankung) sowie inzidente Albuminurie.

Patienten mit DM2 und einer $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73m² erhielten entweder Empagliflozin (10mg oder 25mg) oder Placebo einmal täglich. Eine inzidente oder sich verschlechternde Nephropathie fand sich bei 525 der 4.124 Patienten (12,7%) in der Empagliflozin-Gruppe und bei 388 der 2.061 (18,8%) in der Placebogruppe (HR 0,61; 95% CI 0,53–0,70; $P < 0,001$). Eine Verdopplung des Serumkreatininwerts fand sich bei 70 der 4.645 Patienten (1,5%) in der Empagliflozin-Gruppe und bei 60 der 2.323 (2,6%) im Placeboarm, eine deutliche Risikoreduktion um 44%. Eine NET wurde bei 13 der 4.687 Patienten (0,3%) in der Empagliflozin-Gruppe und bei 14 der 2.333 Patienten (0,6%) im Placeboarm beobachtet, was einer Risikoreduktion von 55% entspricht. Das Neuaufreten eines Stadiums A2 bei Patienten mit Normoalbuminurie bei Studienbeginn war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Zusammenfassend zeigte die Studie eine signifikante und umfassende Senkung der Progression einer

Nierenerkrankung bei Patienten mit DM2 und hohem kardiovaskulärem Risiko.

Das sehr frühe Auftreten der Reduktion von kardiovaskulärem Tod, Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz und Progressionshemmung der Nierenerkrankung schon nach wenigen Monaten spricht gegen einen klassischen antiatherogenen Effekt. Zum Mechanismus des Effekts lassen sich zurzeit nur Vermutungen anstellen [35–47]. Denkbar ist, dass die osmotisch-diuretische Wirkung des Empagliflozins mit erhöhter freier Wasserausscheidung und konsekutiver Verminderung einer intravasalen und/oder extravasalen latenten Überwässerung und damit auch die Senkung pulmonaler Füllungsdrücke günstige Einflüsse auf das kardiorinale Kontinuum diabetischer Patienten ausüben könnte. Zudem könnten die Reduktion des arteriellen Widerstands und des systemischen Blutdrucks sowie auch eine Senkung des intraglomerulären Drucks für die Effekte verantwortlich sein.

4. Diagnostik und Früherkennung

Für die Früherkennung einer DNP ist das jährliche Screening auf Albuminurie wesentlich, das in den Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft gefordert wird und das bei DM2 erstmals bei Diagnosestellung, bei DM1 erstmals fünf Jahre nach Diagnosestellung erfolgen sollte [48]. Die Messung des Albumins ist jener des Gesamtproteins vorzuziehen, weil die Ratio Gesamtprotein/Kreatinin keine Albuminausscheidung < 300 mg/g detektiert und die Albuminurie einen sensitiveren Marker für eine Schädigung der Filtrationsbarriere aufgrund von Hypertonie, Diabetes und glomerulären Erkrankungen darstellt.

Frühstadien der DNP zeichnen sich durch eine selektive glomeruläre Proteinurie aus (Ladungseigenschaften des glomerulären Filters beeinträchtigt; Markerproteine sind Albumin und Transferrin). Eine unselektive glomeruläre und eine tubuläre Proteinurie (schwere Schädigung der glomerulären Basalmembran; Markerprotein IgG) kann bei einer weit fortgeschrittenen DNP vorkommen.

Wichtig ist es auch, auf das Auftreten anderer mikroangiopathischer Diabeteskomplikationen wie Retinopathie und Neuropathie zu achten, da hohe Komorbiditätsraten zwischen diesen mikroangiopathischen Komplikationen bestehen. Hier ist allerdings zwischen DM2 und DM1 zu unterscheiden. Die Beziehung zwischen DNP und Retinopathie ist bei DM1 relativ vorhersagbar, bei DM2 hingegen weniger konsistent. Bei Typ-2-Diabetikern zeigt sich jedoch, dass Patienten, die eine Albuminurie, aber keine Retinopathie haben, nicht-diabetische glomeruläre Erkrankungen aufweisen können [49–51].

Es gibt eine Reihe möglicher Einflussfaktoren, welche die

Aussagekraft des ACR verändern können, wobei zunächst einmal auf die korrekte Bestimmung zu achten ist. Weitere Faktoren sind in Tabelle 4 angegeben.

Aufgrund der Variabilität der Albuminausscheidung werden zumindest zwei positive Befunde innerhalb von zwei bis vier Wochen gefordert [48].

Auch an Differenzialdiagnosen zur DNP sollte gedacht werden, insbesondere dann, wenn mindestens eines der Kriterien erfüllt ist, die in Tabelle 5 angegeben sind.

Zwar geht man davon aus, dass es einen mehr oder weniger linearen Zusammenhang zwischen dem Abfall der Kreatininclearance und dem Ansteigen der Albuminausscheidung gibt. Dies ist jedoch keineswegs immer so. Es gibt auch eine Verschlechterung der Nierenfunktion ohne bzw. mit erst sehr spät im Verlauf auftretender Albuminurie [52-54].

So zeigte eine australische Studie mit 301 DM2-Patienten, die alle eine GFR <60ml/min aufwiesen, dass immerhin 39% eine Normoalbuminurie (Stadium A1; ACR <30mg/g) aufwiesen, 35% ein Stadium A2 (30–300mg/g; früher Mikroalbuminurie) und nur 26% ein Stadium A3 (>300mg/g; früher Makroalbuminurie). Im Vergleich zu Patienten mit Stadium A3 waren normoalbuminurische Patienten durchschnittlich älter und häufiger weiblich. Selbst nach Ausschluss von Patienten, deren Normoalbuminurie möglicherweise auf einen Blocker

des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) zurückzuführen war, blieben immer noch 23% normoalbuminurische Patienten übrig. Die Raten von normoalbuminurischen Patienten mit DM2 und eGFR <60ml/min ist in anderen Studien sogar noch höher (bis zu 60%) [55].

Dass es eine gewisse Korrelation zwischen Albuminausscheidung und strukturellen Nierenveränderungen gibt, zeigte eine Studie in der DM2-Patienten mit GFR <60ml/min und allen Stadien der Albuminausscheidung biopsiert wurden [56]. Es zeigte sich bei 22 von 23 Patienten mit ACR-Stadium A2 oder A3 ein Stadium C2 gemäß der Fioretto-Klassifikation, d.h. typische DNP-Veränderungen. Dies war hingegen nur bei drei von acht Patienten im ACR-Stadium A1 der Fall. Im Gegensatz dazu fand sich ein Stadium C3 (vorwiegend interstitielle oder vaskuläre Veränderungen) nur bei einem Patienten mit A2/3, aber bei drei von acht Patienten mit Stadium A1.

Es gibt Hinweise dafür, dass der zurzeit noch geltende Schwellenwert von 30mg Albumin pro g Kreatinin zu hoch sein könnte und dass bereits unterhalb von 10mg/g das Risiko für eine Nephropathie zu steigen beginnt [57].

Bei Typ-1-Diabetikern gibt es auch eine Regression der Albuminausscheidung [58]. Prädiktoren dafür sind kurze Dauer der Albuminurie, HbA_{1c} <8%, niedriger systolischer Blutdruck und niedrige Spiegel von Cholesterin und Triglyzeriden. Eine weitere Studie bestätigt diese Daten [59].

Bei einer Subgruppe von Typ-1-Diabetikern im Stadium A1 oder A2 entwickelt sich eine sehr rasche Verschlechterung der Nierenfunktion (ca. 10% im Stadium A1 und ca. 35% im Stadium A2) [60-62]. Verschiedene Marker scheinen dafür prädiktiv zu sein, unter anderem das „Kidney Injury Molecule 1“ (KIM-1) [62-64].

Krolewski und Mitarbeiter haben ein neues Paradigma der DNP bei DM1 vorgeschlagen, das nicht auf Albuminausscheidung, sondern auf einer progredienten Verschlechterung der GFR beruht [65]. Dieser Prozess kann sich jedoch in sehr unterschiedlicher Geschwindigkeit entwickeln (Abb. 2). Dies bedeutet aber, dass die Mehrheit der Patienten (sofern sie wenig oder keine erhöhte Albuminausscheidung haben) niemals bis zur ESRD kommt.

Bei unklarer Befundkonstellation sollte eine Nierenbiopsie bei Diabetikern in Betracht gezogen werden. Gründe für eine Biopsie können z.B. Hämaturie, keine oder eine sehr große Proteinurie (>6g/Tag) oder ein rascher Kreatininanstieg sein. Eine Schweizer Gruppe entwickelte aus einer proteomischen Analyse von im Harn vorkommenden niedermolekularen Peptiden ein Markersset von 273 Peptiden, das mit der Analyse der Albuminausscheidung in Korrelation gesetzt wurde [66]. Dabei stellte sich heraus, dass diese Marker vier bis fünf Jahre vor dem Eintritt einer massiveren Albuminausscheidung (A3) positiv wurden. Somit könnte sich hier ein neuer Ansatz zur Früherkennung der CNP entwickeln.

Tab. 4: Einflussfaktoren auf die ACR

- Harnwegsinfekt
- Menstruation
- Intensive körperliche Aktivität
- Schlechte metabolische Einstellung
- Fieber
- Herzinsuffizienz
- Die Variabilität beträgt ca. 40%

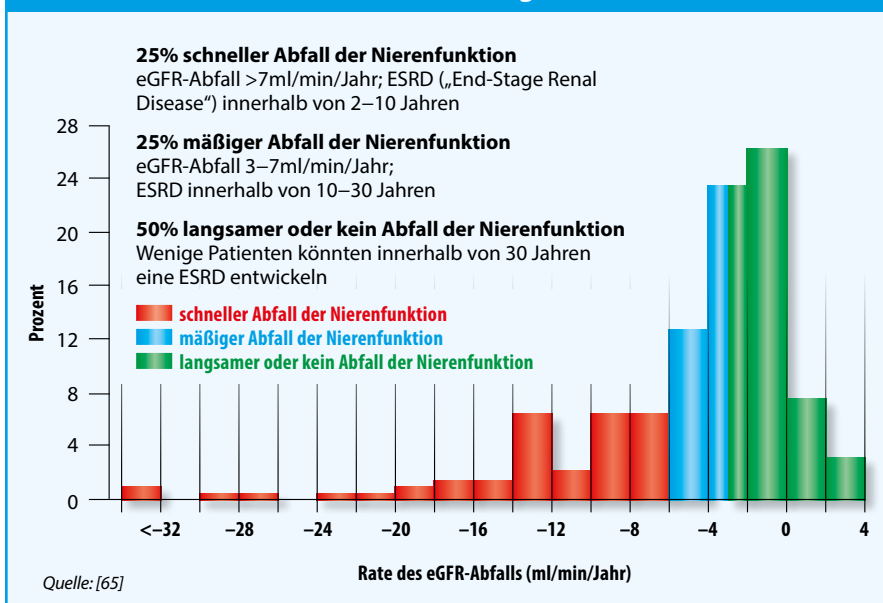
Quelle: [48]

Tab. 5: Kriterien für mögliche Differenzialdiagnose

- Diabetesdauer unter fünf Jahren bei DM1
- Fehlende (insbesondere proliferative) diabetische Retinopathie als Ausdruck einer generalisierten diabetischen Mikroangiopathie
- Pathologisches Harnsediment mit Mikrohämaturie (insbesondere Akanthozytennachweis)
- Sehr rasche Zunahme der Albuminurie
- Rascher Kreatininanstieg
- Abnorme Nierensonographie (z.B. Seitendifferenz)

Quelle: [48]

Abb. 2: Unterschiedliche Geschwindigkeiten des GFR-Verlusts



5. Therapeutische Besonderheiten bei CKD und DM2

Allgemein sei an dieser Stelle auf die rezent 2015 erschienene klinische Praxisleitlinie der europäischen nephrologischen Gesellschaft (ERA-EDTA) zum Management von Patienten mit Diabetes und CKD ab Stadium 3b verwiesen [67].

5.1 Auswirkungen progressionsverzögernder Maßnahmen aus Sicht der Nephrologie

Aus nephrologischer Sicht sind die beiden wesentlichen Parameter, auf die progressionsverzögernde Maßnahmen abzielen, einerseits das Renin-Angiotensin-System (RAS) und andererseits der Blutdruck.

Bei Typ-1-Diabetikern ohne Hypertonie und ohne Albuminurie führte eine präventive RAS-Blockade (entweder mit dem ACE-Hemmer Enalapril oder mit dem Angiotensin-Rezeptorblocker [ARB] Losartan) nicht zu einer Verringerung der Inzidenz einer Albuminurie (A2), hatte jedoch einen günstigen Effekt auf die Entwicklung einer Retinopathie [68]. Unter Losartan war nach fünf Jahren die Albuminurie-Inzidenz mit 17% sogar signifikant höher als unter Plazebo (6%; $p=0,01$) und unter Enalapril (4% – der Unterschied zwischen Enalapril und Plazebo war nicht signifikant). Hingegen reduzierten sowohl Enalapril als auch Losartan die Wahrscheinlichkeit einer Retinopathie um 65% bzw. 70%, und das unabhängig vom Blutdruck.

Anders ist die Situation bei DM1, wenn bereits eine erhebliche Proteinurie besteht. In einer Studie mit ca. 400 insulinpflichtigen Diabetikern, die eine Proteinurie >500mg/Tag und ein Serumkreatinin $\leq 2,5$ mg/dl aufwiesen, reduzierte der

ACE-Hemmer Captopril das kombinierte Risiko für Tod, Dialyse oder Transplantation um 50%, unabhängig von der Blutdruckreduktion [69]. Bei DM2 gelang es in der BENEDICT-Studie, mittels eines ACE-Hemmers (Trandolapril), nicht aber mittels eines Kalziumantagonisten (Verapamil), das Auftreten einer Albuminurie zu verhindern [70]. Die Patienten hatten einen Typ-2-Diabetes und eine Hypertonie, aber zu Studienbeginn keine Albuminurie. Sie erhielten entweder Trandolapril in Kombination mit Verapamil, eines der beiden Medikamente allein oder Plazebo. In den Trandolapril-Gruppen lag die Rate der Patienten, die über drei Jahre eine Albuminurie entwickelten, bei 5,7 (Kombination) bzw. 6% (Mono-

therapie), unter Verapamil allein bei 11,9% und unter Plazebo bei 10%.

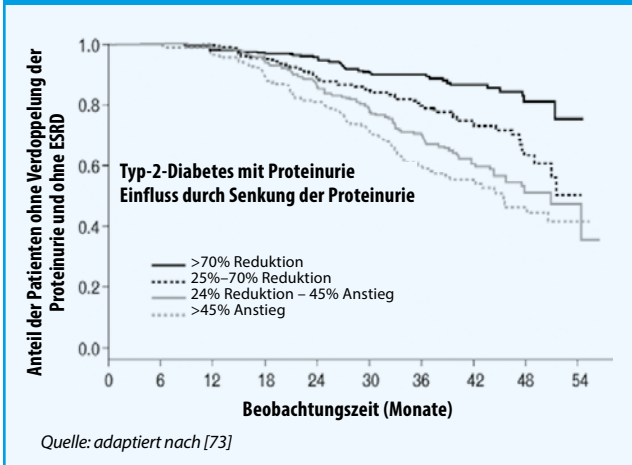
Dass eine RAS-Blockade (in diesem Fall mit dem ARB Telmisartan) bei Typ-2-Diabetes die Progression der Nephropathie, gemessen an einem Fortschreiten der Albuminurie, unabhängig vom Blutdruck und sowohl bei hypertensiven als auch bei normotensiven Patienten hemmt, wurde in einer japanischen Studie gezeigt [71]. Auch für europäische Patienten mit DM2 wurde gezeigt, dass ein ARB (hier Olmesartan) das Risiko für das Auftreten einer Albuminurie (A2) geringgradig, aber signifikant reduziert [72].

Für Typ-2-Diabetiker mit CKD wurde gezeigt, dass sich durch Senkung der Proteinurie mittels RAS-Blockade die Progredienz der Nierenfunktionsstörung reduzieren lässt (Abb. 3) [73].

Auch in der HOPE-Studie mit über 3.500 Typ-2-Diabetikern fand sich durch die Verabreichung des ACE-Hemmers Ramipril eine Reduktion manifester Nephropathien um 24% und eine Mortalitätsreduktion um ebenfalls 24%, bei relativ geringer Blutdrucksenkung [74].

Aus früheren Studien ist bekannt, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Typ-2-Diabetiker mit DNP, eine ESRD zu erreichen, geringer ist als die Wahrscheinlichkeit, zuvor an kardiovaskulären Komplikationen zu versterben [3, 30, 75, 76]. In einer retrospektiven Analyse der Daten aus zwei großen prospektiven ARB-Studien mit Irbesartan bzw. Losartan, an denen Patienten mit DM2 und DNP teilgenommen hatten, zeigte sich jedoch ein anderes Bild: Hier war die Wahrscheinlichkeit von 19,5%, eine ESRD zu erreichen, 2,5-mal so hoch wie die kardiovaskuläre Mortalität und 1,5-mal so hoch wie die Gesamtmortalität [77]. Was den Zeitpunkt des Therapiebeginns angeht, so zeigte eine Studie, dass zwar auch ein später Beginn einer ARB-Thera-

Abb. 3: Progressionsverlangsamung der CKD durch Senkung der Proteinurie



pie noch einen Nutzen gegenüber keiner Therapie bringt, dass aber bezüglich ESRD-Vermeidung ein früher Beginn besser ist [78].

Bezüglich einer dualen RAS-Blockade zeigte sich in der ONTARGET-Studie, dass die Kombination des ACE-Hemmers Ramipril mit dem ARB Telmisartan zwar die Proteinurie stärker reduzierte als die einzelnen Substanzen allein; ein harter renaler Endpunkt (Kombination aus Tod, Dialysepflichtigkeit und Verdoppelung des Serumkreatinins) trat jedoch unter der dualen RAS-Blockade signifikant häufiger auf als unter den jeweiligen Einzelsubstanzen [79]. Diese Ergebnisse wurden auch in anderen Studien bestätigt (z.B. [80, 81]). Es ist jedoch möglich, dass eine duale RAS-Blockade bei bestimmten Patientengruppen doch einen Vorteil bringen könnte, z.B.

bei jüngeren Patienten oder bei IgA-Nephritis [82].

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Aldosteronantagonisten scheint einen gewissen zusätzlichen nephroprotektiven Effekt zu bringen (z.B. [83]), doch ist auch hier die erhöhte Komplikationsrate (inklusive Hyperkaliämie) bei eingeschränkter Nierenfunktion zu beachten.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit dualer RAS-Blockade ist in Tabelle 6 zu finden.

Bezüglich des Blutdrucks ist bekannt, dass Typ-1-Diabetiker, bei denen die normale nächtliche RR-Senkung fehlt (Non-Dipper), ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Albuminurie (A2) aufweisen [85]. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass die Einnahme zumindest eines Teils der antihypertensiven Medikation am Abend von Vorteil sein dürfte. Die ADVANCE-Studie zeigte, dass eine antihypertensive Therapie mit der Kombination aus dem ACE-Hemmer Perindopril und dem Diuretikum Indapamid bei Patienten mit lang bestehendem DM2 unabhängig von der Intensität der glykämischen Einstellung die Mortalität und die Progression der DNP reduziert [86]. Dass eine multifaktorielle Intervention wie in der bereits erwähnten STENO-2-Studie (RR, HbA_{1c}, Lipide, Thrombozytenaggregationshemmer) eine besonders hohe Risiko-reduktion für Nephropathie (definiert als Harnalbuminausscheidung von >300 mg/24h in 2 Messungen), nämlich minus 61%, bringt, sei an dieser Stelle nochmals betont [29]. Eine intensivierete Blutdrucksenkung (Vergleich einer Gruppe mit 140mmHg vs. eine andere mit 120mmHg systolisch) brachte in der ACCORD-Studie keine zusätzliche Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, allerdings wurde die jährliche Schlaganfallrate signifikant reduziert [87]. Das Kollektiv in ACCORD war im Durchschnitt 62 Jahre alt; daraus ergibt sich die Frage, wie eine

Tab. 6: Ergebnisse der Studien mit dualer RAS-Blockade

	ACE-Hemmer + ARB	ACE-Hemmer/ARB + DRI	ACE-Hemmer/ARB + MRA
Diabetes mellitus (mit/ohne Mikroalbuminurie)	NEIN In ONTARGET [79] fand sich keine Besserung harter Endpunkte trotz Reduktion in Proteinurie und Hypertonie, und insgesamt kam es zu mehr Hyperkaliämie, Hypotonie und übermäßiger Abnahme der GFR	NEIN ALTITUDE [84] zeigte Zunahme an Nebenwirkungen (Hyperkaliämie, Schlaganfall) und keine Besserung der Endpunkte Kontraindikation bei DM	? keine Daten zu harten Endpunkten, aber Reduktion der Proteinurie CAVE: Hyperkaliämie
Diabetische Nephropathie	NEIN VA Nephron D [80] zeigte keinen Vorteil gegenüber Monotherapie bzgl. renaler Endpunkte bei jedoch vermehrter Hyperkaliämie und akuter Nierenschädigung	NEIN ALTITUDE [84] zeigte Zunahme an Nebenwirkungen (Hyperkaliämie, Schlaganfall) und keine Besserung der Endpunkte Kontraindikation bei DM	? keine Daten zu harten Endpunkten, aber Reduktion der Proteinurie CAVE: Hyperkaliämie

Legende: **ARB** = Angiotensin-Rezeptorblocker **DRI** = Direkter Reninhemmer **MRA** = Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist

solche intensivierete RR-Senkung bei jüngeren Patienten wirken würde. Ein systematischer Review zeigte, dass Typ-2-Diabetiker vor allem dann bezüglich Mortalität und anderer harter Endpunkte klar von einer Blutdrucksenkung profitierten, wenn sie vor Beginn der Therapie einen systolischen RR über 140mmHg hatten [88]. Was den erreichten Blutdruck angeht, so liegt der Cutoff für einen klinischen Nutzen bei 130mmHg [88].

5.2 Auswirkungen progressionsverzögernder Maßnahmen aus Sicht der Diabetologie

In der DCCT-Studie zeigte sich durch intensivierete glykämische Einstellung ein langfristiger Nutzen hinsichtlich einer signifikanten Reduktion der Albuminausscheidung bei Typ-1-Diabetikern [89].

Für Typ-2-Diabetiker ist aus der UKPDS-Studie bekannt, dass ein durch intensivierete glykämische Einstellung um 0,9% reduziertes HbA_{1c} über zehn Jahre eine Reduktion von 12% für jeglichen Diabetes-Endpunkt, eine Reduktion von 25% für mikrovaskuläre Endpunkte und (über zwölf Jahre) eine Reduktion von 33% für Albuminurie bringt [90]. Langzeit-Nachbeobachtungsdaten, die bis 2007 reichen, zeigen, dass dieser Nutzen bezüglich mikrovaskulärer Komplikationen auch langfristig erhalten bleibt [91].

In der ADVANCE-Studie zeigte sich durch intensivierete antidiabetische Therapie (90,5% der Patienten erhielten Gliclazid MR) keine signifikante Reduktion der makrovaskulären, wohl aber der mikrovaskulären Ereignisse (vor allem neu auftretende Albuminurie A2) und neue oder fortschreitende Nephropathie) [86]. Auch die Rate an Dialysen bzw. Nierentransplantationen konnte um 65% reduziert werden. Eine sechsjährige Nachbeobachtung von ADVANCE (ADVANCE-ON) zeigte, dass sich das HbA_{1c} im Nachbeobachtungszeitraum in beiden Gruppen weitgehend annäherte (7,2–7,4%) [92]. Bezüglich Mortalität und makrovaskulärer Ereignisse fand sich am Ende von ADVANCE-ON kein Unterschied; hingegen bestand hinsichtlich Dialysen und Nierentransplantationen immer noch eine signifikante Reduktion von 46% in der ursprünglich intensiviert antidiabetisch behandelten Gruppe.

Die Datenlage zur Hemmung der DNP-Progression bei Diabetikern mit etablierter, ausgeprägter Nephropathie ist relativ schlecht.

5.3 Orale Antidiabetika

Zunächst ist die Frage zu stellen, welchen HbA_{1c}-Wert man bei CKD eigentlich anstreben soll. Dies hängt vom CKD-Stadium, der Komorbidität, dem Hypoglykämierisiko und (wahrscheinlich aber nur in geringerem Ausmaß) von der Diabetesdauer ab. Für die Prävention einer CKD bei Diabetikern sollte ein HbA_{1c}-Bereich von 6,5–7% angestrebt werden, in fortgeschrittenen CKD-Stadien ist hingegen auf Basis der Datenlage ein

Wert von ca. 7,5% akzeptabel [93]. Dies wurde in einer Analyse einer Kohorte von fast 55.000 Dialysepatienten bestätigt, wo die Mortalität in einem HbA_{1c}-Bereich zwischen 7 und 8% am niedrigsten war, während sie sowohl bei höheren als auch bei niedrigeren Werten deutlich anstieg (Abb. 4) [94].

Bei Kreatininwerten über 2,5mg/dl ist allerdings eine verkürzte Erythrozyten-Lebensdauer zu berücksichtigen, so dass die gemessenen HbA_{1c}-Werte bei solchen Patienten falsch niedrig sein können [95].

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen HbA_{1c} und harten Endpunkten zeigen sich in großen Kollektiven von Diabetikern im CKD-Stadium 3 die besten Ergebnisse für ein HbA_{1c} unter 7%. In einem Bereich zwischen 7 und 9% steigt die Mortalität noch kaum an, während Endpunkte wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz bereits deutlich häufiger werden. Die höchsten Raten an diesen Komplikationen sowie der Mortalität finden sich bei HbA_{1c}-Werten oberhalb von 9% [96].

Die Auswahl von oralen Antidiabetika (OAD) für CKD-Patienten ist aufgrund der Fülle von Substanzen, die in den letzten Jahren auf den Markt gekommen sind, und der nicht sehr guten Datenlage zu CKD nicht ganz einfach zu treffen [97]. Es gibt jedoch wenig Hinweise dafür, dass CKD-Patienten mit OAD anders zu behandeln wären als andere Typ-2-Diabetiker. Ein Caveat wäre die Überlegung, dass die renale Glukoneogenese, die wichtig für die Gegenregulation bei Hypoglykämien ist, bei CKD vermindert sein könnte. Dazu gibt es jedoch noch wenig Daten – allerdings bestehen Hinweise auf eine erhöhte Hypoglykämie-Anfälligkeit von Diabetikern mit CKD [98].

Metformin ist grundsätzlich bei eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR<45ml/min/1,73m²) kontraindiziert – was jedoch in den letzten Jahren kontroversiell diskutiert wird. So gibt es durchaus Autoren, die empfehlen, Metformin bis einschließlich CKD-Stadium 3b weiterzugeben, wobei ab Stadium 3a eine häufigere Kontrolle der Nierenfunktion erfolgen sollte, ab Stadium 3b eine Dosisreduktion auf 50% und eine noch engmaschigere Kontrolle der Nierenfunktion. Eine Neueinstellung von Patienten auf Metformin sollte im Stadium 3b nicht mehr gemacht werden. In den Stadien 4 und 5 soll Metformin vermieden werden. Dies ist jedoch noch nicht in allen Guidelines umgesetzt worden. Es gibt eine aktuelle retrospektive Kohortenstudie mit Daten von Typ-2-Diabetikern mit sehr fortgeschrittener CKD (mittleres Serumkreatinin ca. 6g/dl), von denen dennoch einige Metformin erhalten hatten. Hier zeigte sich, dass die Mortalität in dieser Gruppe unter Metformin zwar dosisabhängig signifikant ansteigt, jedoch nicht im vielleicht zu erwartenden Ausmaß (Hazard Ratio 1,35; 95% CI 1,20–1,51; p<0,0001) [99].

Sulfonylharnstoffe (SH) sind insgesamt wegen des Hypoglykämierisikos nicht ideal für CKD-Patienten. Zwischen den einzelnen Substanzen gibt es erhebliche Unterschiede: Glipizid und Gliquidon können in allen CKD-Stadien verabreicht werden. Gliclazid sollte bei CKD in niedriger Dosis begonnen und alle vier Wochen dosistitriert werden. Glimepirid kann in den CKD-Stadien 1–3 in normaler, im Stadium 4 in einer reduzierten Dosierung von 1mg/Tag gegeben werden, im Stadium 5 ist es zu vermeiden [67]. Das Hypoglykämierisiko ist am niedrigsten bei Gliclazid, gefolgt von Glipizid und Glimepirid [100]. Dennoch ist insgesamt das Hypoglykämierisiko unter SH zehnfach so hoch wie unter Metformin und ca. vier- bis fünfmal so hoch wie unter Pioglitazon [101-104].

Jedoch zeigte eine rezente Metaanalyse, dass das Risiko für Hypoglykämien unter Gliclazid gleich gering war wie unter anderen insulinotropen Substanzen und deutlich geringer als unter anderen Sulfonylharnstoffen [105].

Glinide wie Repaglinid und Nateglinid können bis einschließlich CKD-Stadium 4 ohne Dosisreduktion verabreicht werden. Für Repaglinid gibt es im Stadium 5 nur wenig Erfahrung. Nateglinid kann im Stadium, wenn keine Dialyse vorliegt, in einer Dosis von 60mg/Tag gegeben werden, bei Dialyse sollte es vermieden werden [67].

Acarbose kann grundsätzlich in allen Stadien der CKD gegeben werden, ab Stadium 4 jedoch nur noch in der niedrigsten Dosis (<50mg) [67].

Pioglitazon – als einziger verbleibender Vertreter der Thiazolidindione – kann in allen Stadien der CKD ohne Dosisanpassung gegeben werden [67].

Für *DPP4-Hemmer* gilt: Linagliptin kann in allen Stadien ohne Dosisanpassung gegeben werden, da es primär hepatobiliär ausgeschieden wird. Bei den anderen DPP4-Hemmern, Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin und Alogliptin, sind ab dem CKD-Stadium 3 Dosisanpassungen erforderlich [67].

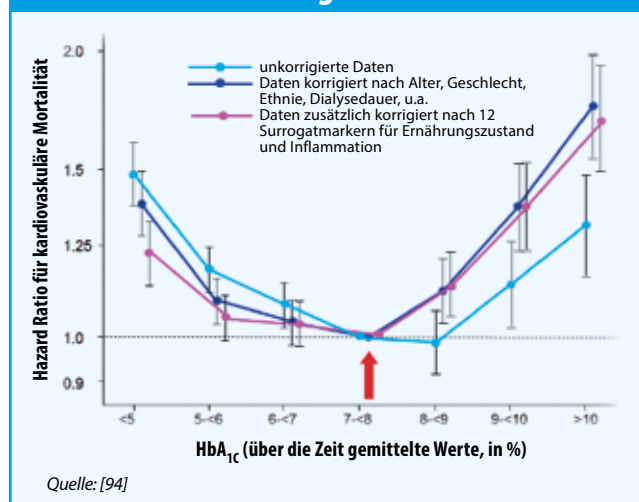
Für *Inkretinmimetika* gilt: Exenatid sollte in den CKD-Stadien 2 und 3 dosisreduziert gegeben und ab Stadium 4 vermieden werden. Für Liraglutid ist bei CKD nur wenig Erfahrung vorhanden. Lixisenatid sollte bei einer GFR zwischen 80 und 50ml/min mit Vorsicht verwendet werden. Bei einer GFR unterhalb von 50ml/min gibt es für die Substanz keine Erfahrungen [67]. Für *SGLT-2-Hemmer* (Gliflozine) gilt: Empagliflozin [106] und Canagliflozin [107] sollten unterhalb einer GFR von 60ml/min nicht neu gegeben und spätestens ab einer GFR von 45ml/min abgesetzt werden. Die Anwendung von Dapagliflozin wird bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR <60ml/min/1,73m²) nicht empfohlen [108].

Mögliche nephroprotektive Effekte werden für Inkretinbasierte Substanzen (Inkretinmimetika, DPP4-Hemmer), für Pioglitazon und auch für SGLT-2-Hemmer diskutiert [101, 102, 104, 109-112].

Zur EMPA-REG-Outcome-Studie mit dem SGLT-2-Hemmer Empagliflozin siehe den Punkt 3.3.

Bei Hämodialysepatienten wurde der Einfluss verschiedener antidiabetischer Substanzen auf die Mortalität untersucht. Thiazolidindione (wobei hier auch noch das vom Markt genommene Rosiglitazon eine Rolle spielte) waren mit einer reduzierten Mortalität assoziiert („incidence rate ratio“ [IRR] von 0,65 [95% CI 0,48–0,87; p=0,002]), gefolgt von Insulin (IRR 0,86; 95% CI 0,73–1,00; p=0,04). SH verhielten sich bezüglich der Mortalität neutral [113].

Abb. 4: Progressionsverlangsamung der CKD durch Senkung der Proteinurie



5.4 Insulintherapie

Eine Insulintherapie kann in jedem Stadium der CKD verabreicht werden, es ist lediglich die Dosis zu adaptieren. In der DCCT-Studie zeigte sich durch intensivierte Therapie bei Typ-1-Diabetikern eine deutliche Reduktion renaler Diabeteskomplikationen [89]. Dies gilt für das Auftreten von Albuminurie (A2/A3), für die Progression vom Stadium A2 zu A3 und für den Verlust von GFR. Eine intensivierte Insulintherapie sollte daher schon bei Diagnose eines DM1 eingeleitet werden, wobei strukturierte Schulung die Stoffwechselkontrolle verbessert und das Risiko für schwere Hypoglykämien reduziert [114]. Auch Insulinanaloga verbessern die Stoffwechselkontrolle und reduzieren das Risiko für schwere Hypoglykämien [115-117].

Zum DM2 ist die Datenlage bezüglich Insulin schwieriger, da es keine Vergleichsstudien zwischen Insulintherapie und anderen Therapieformen in Bezug auf CKD gibt.

Wenn bei DM2 die Therapie mit OAD nicht mehr ausreicht, kann ein Einstieg mit Basalinsulin erfolgen. Genügt auch das nicht, kann entweder mit prandialem Kurzinsulin oder mit Mischinsulinen ergänzt werden [118].

5.5 Antihypertensiva

Die Frage, ob ACE-Hemmer und ARB bei allen Diabetikern mit CKD und Hypertonie gegeben werden sollen, ist nach der HOPE-Studie [74] mit Ja zu beantworten.

Eine Kombination von ACE-Hemmern und ARB ist, z.B. in der ONTARGET-Studie [79], durch eine erhöhte Nebenwirkungsrate gekennzeichnet, könnte jedoch für einzelne Patientengruppen ev. einen Vorteil bringen (s. Punkt 5.1).

Die Frage, ob eine möglichst niedrige Blutdruckeinstellung („je niedriger, desto besser“) anzustreben ist, müsste nach den bisher vorhandenen Daten im hier angesprochenen Kollektiv von Diabetikern mit CKD – die als kardiovaskuläre Hochrisikopatienten zu betrachten sind – eher mit Nein beantwortet werden, wie z.B. die Ergebnisse der ONTARGET- und der ROADMAP-Studie belegen [72, 79]. Andererseits zeigten jedoch Zwischenergebnisse der SPRINT-Studie, in der allerdings keine Diabetiker untersucht wurden, ein anderes Bild. Hier wurden 9.250 Personen mit Hypertonie und zumindest einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor entweder auf einen systolischen Standard-Blutdruck von <140mmHg oder auf einen systolischen Druck <120mmHg eingestellt. Anders als in früheren Studien wurde nicht der Office-Blutdruck, sondern es wurden unbeobachtet, automatisch gemessene Blutdruckwerte herangezogen (welche eher bei Selbstmessung erhobenen Werten vergleichbar sind). In der niedriger eingestellten Gruppe zeigte sich eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall um ein Drittel und eine Mortalitätsreduktion um ca. 25% [119]. Leider liegen die Daten zur CKD aus dieser Studie noch nicht vor [120].

Als Alternativen bzw. Kombinationspartner in der antihypertensiven Therapie kommen Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp, weiters Diuretika, neuere Betablocker und auch zentral wirksame Antihypertensiva infrage, wobei die Wahl der Kombinationspartner auch von den Komorbiditäten abhängt.

Die ACCOMPLISH-Studie zeigte, dass bei Hypertonie-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko – bei gleichen erreichten Blutdruckwerten – die Kombination ACE-Hemmer/Kalziumantagonist zu weniger kardiovaskulären Ereignissen führt als die Kombination ACE-Hemmer/Thiaziddiuretikum [121].

Derzeitige Blutdruckzielwerte sind laut KDIGO-Guidelines <140/90mmHg bei Albuminurie A1, <130/80mmHg bei Albuminurie A2 und A3 [6]. Von den JNC-8-Guidelines wird ebenfalls ein Zielwert von <140/90mmHg gefordert, bei Patienten über 60 Jahren <150/90mmHg [122].

5.6 Lipidsenker

Es gibt zahlreiche Wechselwirkungen zwischen Dyslipidämie und CKD im Sinne einer gegenseitigen Verstärkung [123]. Die Dyslipidämie bei fortgeschrittener CKD und Dialyse betrifft eher die Triglyzeride, die deutlich erhöht sein können, und das HDL-Cholesterin, das meist erniedrigt und in seiner Funktion gestört (=dysfunktionell) ist. Das LDL-Cholesterin ist meist weniger stark verändert, nur beim nephrotischen Syndrom und bei Peritonealdialyse-Patienten kommt es häufig zu einem deutlichen Anstieg. Allerdings findet sich bei Nierenerkrankungen meist eine Prädominanz von „small dense LDL-Partikeln“ [124, 125].

In den drei großen Statin-Studien bei CKD-Patienten (4D, AURORA, SHARP) fand sich im Wesentlichen kein Nutzen bezüglich der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Dialysepatienten [126-128]. In der Gesamtauswertung der SHARP-Studie (etwa ein Drittel Dialysepatienten) zeigte sich jedoch eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch die Gabe von Simvastatin/Ezetimib 20/10mg (-17%, p=0,0022). In der 4D-Studie fand sich ein erhöhtes Insultrisiko unter Atorvastatin, wenngleich in dieser Studie in der Subgruppe von Patienten mit einem LDL-Cholesterin >145mg/dl das kardiovaskuläre Risiko durch die Therapie mit 20mg Atorvastatin gesenkt wurde [126].

Zwar zeigte eine Metaanalyse der Statin-Studien bei CKD insgesamt einen signifikanten Nutzen im Sinne einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 23%; dieser Nutzen betraf jedoch vor allem Patienten in weniger fortgeschrittenen CKD-Stadien (Nicht-Dialyse-Patienten: -27%, p<0,001; Dialyse-Patienten: -10%, p=0,01) [129]. Allerdings ist das absolute kardiovaskuläre Risiko von CKD-Patienten so hoch, dass sich dennoch für Statintherapie bei CKD im Stadium 2 oder 3 eine number needed to treat (NNT) von 26, im Stadium 4 von 36 und im Stadium 5 von 46 (für die durchschnittliche Studiendauer von etwa vier Jahren) ergibt [129].

Die Progression der Nierenerkrankung (Verdopplung des Ausgangs-Kreatininwerts oder Erreichung von ESRD) konnte in der SHARP-Studie durch die Gabe von Simvastatin/Ezetimib 20/10mg nicht beeinflusst werden [128]. Eine Post-hoc-Analyse der CARDS-Studie zeigte, dass Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Albuminurie aufwiesen, von einer Therapie mit Atorvastatin profitierten, Patienten ohne Albuminurie zu Baseline hingegen nicht [130].

Fibrate führen zwar zu einem reversiblen Kreatininanstieg (Absetzen bei Anstieg um >50% des Ausgangswerts), haben aber gleichzeitig einen protektiven Effekt bezüglich der Albuminurie [131, 132]. Eine mögliche Erklärung für den Kreatininanstieg besteht darin, dass Fibrate die Bildung vasodilatatorischer Prostaglandine reduzieren können [133], wodurch es zur Verminderung des renalen Blutflusses kommen kann. Andere Daten zeigen, dass der durch Fibrate ausgelös-

te Kreatininanstieg nicht mit einer Reduktion der Amino-Hippurat-Clearance assoziiert ist [134].

In aktuellen Guidelines wird bei CKD-Patienten über 50 Jahren eine Therapie mit Statinen oder einer Statin-Ezetimib-Kombination (eGFR <60ml/min/1,73 m²) bzw. ausschließlich eine Therapie mit Statinen (eGFR ≥60ml/min/1,73m²) empfohlen, sofern sie nicht dialysepflichtig sind. Dies gilt auch für Patienten unter 50 Jahren, wenn bestimmte Komorbiditäten vorliegen (KHK, Diabetes, St. p. ischämischem Insult) oder wenn das 10-Jahres-Risiko für Koronartod oder nicht tödlichen Herzinfarkt über 10% liegt [135]. In fortgeschrittenen CKD-Stadien ist auf die Statin-Dosis zu achten. Bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR ≥60ml/min/1,73m²) sind alle zugelassenen Dosierungen einsetzbar, bei stärker eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR <60ml/min/1,73m²) sollten jedoch nur folgende Maximaldosierungen gegeben werden: Atorvastatin 20mg, Rosuvastatin 10mg, Fluvastatin 80mg, Simvastatin 40mg, Pravastatin 40mg, Simvastatin/Ezetimib

20/10mg. Atorvastatin ist das Statin mit der geringsten renalen Ausscheidung (<2%) und daher für den Einsatz bei CKD besonders geeignet [135].

Ein neues Wirkprinzip in der lipidsenkenden Therapie ist die PCSK9-Hemmung. Die Abkürzung steht für „Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9“; dabei handelt es sich um eine Serinprotease, die den lysosomalen Abbau von LDL-Rezeptoren in der Leberzelle fördert. Derzeit sind in der EU zwei PCSK9-Hemmer zugelassen: Alirocumab (seit September 2015) und Evolocumab (seit Juli 2015). Beide werden subkutan verabreicht.

Die Indikation für Alirocumab lautet: bei primärer Hypercholesterinämie (heterozygot-familiär oder nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät

- in Kombination mit einem Statin allein oder mit einem Statin plus einem anderen Lipidsenker bei Patienten, die auch mit der maximal vertragenen Statindosis das LDL-C-Ziel nicht erreichen;

Abb. 5a: Antidiabetische Medikation nach CKD-Stadium

Medikation	Stadium 60	Stadium 45	Stadium 30
Metformin			
60		45	30
DPP-4-Hemmer			
Alogliptin 25mg 1x tägl.	→	12,5mg 1x tägl.	→
Linagliptin 5mg 1x tägl.	→		→
Sitagliptin 100mg 1x tägl.	→	50mg 1x tägl.	→
Saxagliptin 5mg 1x tägl.	→	2,5mg 1x tägl.	→
Vildagliptin 50mg 2x tägl.	→	50mg 1x tägl.	→
60	50	45	30
GLP-Rezeptorantagonisten			
Liraglutid, Dulaglutid	→		→
Lixisenatid, Exenatid EQW	→		→
60	50	45	30
Pioglitazon			
60		45	30
Sulfonylharnstoffe (Gliclazid, Glimepirid)			Cave Hypoglykämie
60		45	30
SGLT-2-Hemmer			
Canagliflozin 100mg	- - - - -	X	
Dapagliflozin nicht unter 60ml/min/1,73m ²	- - - - -		
Empagliflozin 10mg	- - - - -	X	
60		45	30
Insulintherapie			
60		45	30

Quelle: Autoren

- allein oder in Kombination mit einem anderen Lipidsenker bei Patienten, die Statine nicht vertragen oder bei denen eine Kontraindikation gegen Statine besteht.

Alirocumab wird als monoklonaler Antikörper nicht renal eliminiert. Es weist jedoch in beiden Dosierungen (75mg und 150mg) bei leichter Nierenfunktionseinschränkung eine AUC-Erhöhung um 22–35% und bei mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung um ca. 50% auf. Eine Dosisanpassung ist in diesen Fällen nicht erforderlich. Für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR <30ml/min) liegen nur begrenzte Daten vor. Bei diesen Patienten ist Alirocumab mit Vorsicht zu verwenden.

Die Indikation für Evolocumab ist im Wesentlichen identisch mit jener für Alirocumab (s. oben). Die Substanz ist jedoch zusätzlich auch noch für die Behandlung von Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (in Kombination mit anderen Lipidsenkern) zugelassen.

Für Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung wurden keine pharmakokinetischen Unterschiede im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion gefunden, daher ist auch keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR <30ml/min) wurde das Medikament nicht untersucht. Laut europäischen Guidelines sollte der Zielwert für das LDL-Cholesterin bei mittelgradiger Niereninsuffizienz (eGFR 30–59ml/min/1,73 m²) unter 100mg/dl liegen, ab Stadium 4 (eGFR <30ml/min/1,73 m²) unter 70mg/dl [136, 137] und wenn dies nicht erreichbar ist, sollte eine LDL-Cholesterinsenkung um mindestens 50% angestrebt werden.

5.7 Besonderheiten beim geriatrischen Patienten mit DNP

Die Nierenfunktion nimmt im Alter ab. Bei später Diagnose eines DM ist das Auftreten einer DNP aufgrund der kürzeren Krankheitsdauer unwahrscheinlich, im Gegensatz zum Vorliegen einer bekannten bereits langen Diabetesdauer im Alter. Die Differenzierung verschiedener (diabetischer und anderer) Ursachen einer Nephropathie ist bei alten bzw. sehr alten Patienten manchmal schwierig, wobei sich daraus oft aber ohnehin keine therapeutische Konsequenz ergibt.

DNP ist auch im Alter mit höherer Mortalität assoziiert. Wie in den vorhergehenden Abschnitten dargestellt, ist die GFR ein entscheidender Faktor für die Auswahl der richtigen Medikation, wobei im Alter die häufige Polypharmazie das Risiko für Neben- und Wechselwirkungen (z.B. Elektrolytstörungen) erhöht [138].

Dem geriatrischen Patienten ist ein eigenes Kapitel der ÖDG-Leitlinien gewidmet [139].

5.8 Gender-Aspekte

In Österreich sind weniger Frauen als Männer an einer NET

Abb. 5b: Kreatininclearance 15–30ml/min

DPP-4-Hemmer	
Alogliptin 6,25mg 1x tägl.	→
Linagliptin 5mg 1x tägl.	→
Sitagliptin 25mg 1x tägl.	→
Saxagliptin 2,5mg 1x tägl.	→
Vildagliptin 50mg 1x tägl.	→
30	15
Pioglitazon	
30	15
Insulintherapie	
30	15

Quelle: Autoren

Abb. 5c: ESRD/Dialyse

DPP-4-Hemmer	
Alogliptin 6,25mg 1x tägl.	→
Linagliptin 5mg 1x tägl.	→
Sitagliptin 25mg 1x tägl.	→
Vildagliptin 50mg 1x tägl.	→
Dialyse	
Pioglitazon	
Dialyse	
Insulintherapie	
Dialyse	

Quelle: Autoren

[8]. Insgesamt scheint die CKD jedoch weltweit bei Frauen häufiger zu sein als bei Männern [140].

Männer haben eine schnellere Progredienz zur ESRD als Frauen [141], dies wurde auch für Typ-2-Diabetiker gezeigt [142]. Das Mortalitätsrisiko ist für Männer in allen eGFR- und Albuminurie-Stadien für Männer höher, andererseits haben Frauen einen stärkeren Risikoanstieg bei schlechterer Nierenfunktion, so dass das CKD-Mortalitätsrisiko insgesamt bei Frauen etwas höher ausfällt als bei Männern [143].

Andererseits scheinen Frauen von Interventionen mit Reduktion der Proteinzufuhr bzw. des Blutdrucks auch weniger zu profitieren als Männer [144].

Eine österreichische Studie zeigt, dass Männer mit Diabetes sehr viel mehr renale Komplikationen haben als Frauen [145]. In einer internationalen Studie zeigte sich u.a., dass Frauen seltener Hämodialysen und Nierentransplantationen erhalten als Männer [146].

Bezüglich genetischer Dispositionen gibt es einige nachge-

wiesene geschlechtsspezifische Unterschiede [147-151]. Hormonell ist Östrogen aufgrund seiner RAS-dämpfenden Wirkung eher günstig für die Niere, während Testosteron die Aktivität des RAS eher fördert. Für endogenes Östrogen sind antiapoptotische und antifibrotische Wirkungen und eine Reduktion von Glomerulosklerose und tubulointerstitieller Fibrose beschrieben [152]. Andererseits hat exogen als Kontrazeptivum oder Hormonersatztherapie zugeführtes Östrogen einen Albuminurie-fördernden Effekt [153]. In der Schwangerschaft bzw. bei Kinderwunsch von CKD-

Patientinnen sind sowohl ACE-Hemmer als auch ARB kontraindiziert.

5.9 Therapiealgorithmen

Abbildung 5a–c geben einen Überblick der Verwendung von antidiabetischer Medikation in unterschiedlichen CKD-Stadien aus diabetologischer Sicht. Siehe dazu auch Abschnitte 5.3 und 5.4. Es sei an dieser Stelle auch auf das aktuelle gemeinsame Statement von ADA und EASD zum Management der Hyperglykämie bei DM2 verwiesen [118]. ■

Interessenskonflikte

Dieses Projekt wurde wie folgt finanziert: „unrestricted grant“ der Firma Novartis (zu 20%) sowie eine „Schenkung“ der Firma AMGEN (zu 20%) an die Österreichische Gesellschaft für Nephrologie (OEGN), Sponsoring der Firmen Servier (zu 20%), Boehringer Ingelheim (zu 20%) und Merck Sharp & Dohme (zu 20%) an Medical Dialogue.

Alexander Rosenkranz: Vortrags- und Beratungshonorare sowie Grants von: Baxter, Fresenius Medical Care, Boehringer, MSD, Astellas, Amgen und Chiesi. **Thomas Wascher:** Honorare für Vorträge und Beratung: Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Takeda, Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi, Novartis, Johnson&Johnson, Amgen, Roche. **Martin Clodi:** Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Servier. **Heinz Drexel:** Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Genericon, Janssen, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda. **Kathrin Eller:** Vortragshonorare der Firmen Novartis und Amgen. **Peter Fasching:** Vortrags- und Beratungshonorare und Kongressunterstützung von Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, MSD, Novo-Nordisk, EliLilly, Sanofi, Novartis, Vervier, Pfizer; Menarini, Takeda, Janssen innerhalb der letzten 3 Jahre. **Alexandra Kautzky-Willer:** Honorare von folgenden Firmen: Takeda, Boehringer Ingelheim, Novartis, Pfizer, MSD, Lilly, Novo Nordisk. **Reinhard Kramar:** keine. **Bernhard Ludvik:**

Vorträge, Advisory-Boards: Amgen, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo, Sanofi, Takeda, Servier, MSD, Novartis, Astra, Menarini. **Gert Mayer:** Vortrags-, Beraterhonorare sowie Forschungsunterstützungen im Zusammenhang mit dem Inhalt der Publikation von AbbVie, Boehringer und Sanofi. **Rainer Oberbauer:** Vortragshonorare und Studien PI von Amgen, Fresenius, Teva, Takeda, Astellas, Pfizer, Novartis, Roche, Chiesi. **Bernhard Paulweber:** In den letzten 2 Jahren Fortbildungsunterstützungen oder Honorare für Forschungs-, Beratungs- oder Vortragstätigkeiten: AstraZeneca, Abbott, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Lilly, Merck Sharp Dohme, MEDA, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, MEDA Pharma, Sanofi, Takeda, Unilever. **Marcus Säemann:** keine. **Guntram Scherthner:** Receipt of honoraria or consultation fees: Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Takeda. Participation in a company sponsored speaker's bureau. Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Takeda. **Sabine Schmaldienst:** Honorare in den letzten 2 Jahren von: Amgen, Astellas, Astra-Zeneca, Baxter, Biomedica, Boehringer, Chiesi, Fresenius, Medice, Novartis, Otsuka, Sanofa, Shire. **Harald Sourij:** Vortrags- und Beraterhonorare von: Amgen, Astra Zeneca, Böhrringer Ingelheim, BMS, Eli Lilly, MSD, Novartis, NovoNordisk, Sanofi und Takeda. Unrestricted research grants von Astra Zeneca, Böhrringer Ingelheim und MSD. **Bruno Watschinger:** Studienteilnahmen, Kongressunterstützung, Vortrags- und Beraterhonorare: Servier, Merck Sharp Dohme, Pfizer, Roche, Takeda, BMS, Astellas.

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, office@aerzteverlagshaus.at; Verlagsleitung ÖAZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg Tel.: 01/5124486-18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (redaktionelle Umsetzung), Schloss 4, 2542 Kottlingbrunn, Tel.: 0699/11616333, Geschäftsführung: Karl Buresch; Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhr. ÖAZ-Supplementa sind Verlagsbeilagen, die über medizinische Themen, Indikationen und einzelne Substanzen informieren; ÖAZ-Supplementa werden durch Sponsoring finanziert. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** A. Rosenkranz, T. Wascher, M. Clodi, H. Drexel, K. Eller, P. Fasching, A. Kautzky-Willer, R. Kramar, B. Ludvik, G. Mayer, R. Oberbauer, B. Paulweber, M. Säemann, G. Scherthner, S. Schmaldienst, H. Sourij, B. Watschinger. **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Archiv, **Titelbild:** Mauritius Images; **Auflage:** 12.3000 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH. oder der Medical Dialogue GmbH. Dieses Projekt wurde wie folgt finanziert: „unrestricted grant“ der Firma Novartis (zu 20%) sowie eine „Schenkung“ der Firma AMGEN (zu 20%) an die Österreichische Gesellschaft für Nephrologie (OEGN), Sponsoring der Firmen Servier (zu 20%), Boehringer Ingelheim (zu 20%) und Merck Sharp & Dohme (zu 20%) an Medical Dialogue.

Literatur 1. Bundesministerium für Gesundheit, www.oedg.org/pdf/diabetesbericht_2013.pdf 2. Prischl FC et al., *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(11):1920-1927 3. Adler AI et al., *Kidney Int* 2003;63(1):225-232 4. Kainz A et al., *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(suppl 4):iv113-iv118 5. Geroldinger A et al., submitted 6. KDIGO, *Kidney Int* 2012;3(1) 7. The Renal Association (UK), <http://www.renal.org/information-resources/the-uk-ekcd-guide/ckd-stages#sthash.zBPUFaPZ.hGEb3g5m.dpbs> 8. Kramar R, <http://www.nephro.at/oedr2013/oedr2013.htm> 9. Pippias M et al., *Clin Kidney J* 2015;8(3):248-261 10. Van Dijk PR et al., *BMJ Open* 2015;5(1):e005624 11. Van de Luijngaarden MWM et al., *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(1):120-128 12. Schlöndorff DO, *Kidney Int* 2008;74(7):860-866 13. SysKid Collaborative Project, http://cordis.europa.eu/project/rcn/92677_en.html 14. Lewis EJ et al., *N Engl J Med* 2001;345(12):851-860 15. De Zeeuw D et al., *N Engl J Med* 2013;369(26):2492-2503 16. Pena MJ et al., *PLoS One* 2015;10(5):e0120995 17. Prunotto M et al., *Drug Discov Today* 2011;16(5-6):244-259 18. Regele F et al., *Nephrol Dial Transplant* 2015;30 Suppl 4:iv76-iv85 19. Shiffman D et al., *PLoS One* 2014;9(9):e106631 20. Yusuf S et al., *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-1559 21. Dunkler D et al., *Nephrol Dial Transplant* 2015;30 Suppl 4:iv76-iv85 22. Dunkler D et al., *Kidney Int* 2015;87(4):784-791 23. Oberbauer R et al., http://www.meduniwien.ac.at/nephrogene/data/riskcalc/renal_v4/renal.html 24. Statistik Austria online, www.statistik.at 25. Allemann S et al., *Swiss Med Wkly* 2009;139(39-40):576-583 26. Gregg EW et al., *N Engl J Med* 2014;370(16):1514-1523 27. DCCT/EDIC Study Group, *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-2653 28. The ADVANCE Collaborative Group, *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-2572 29. Gaede P et al., *N Engl J Med* 2003;348(5):383-393 30. Foley RN et al., *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112-119 31. Sarnak MJ und Levey AS, *Am J Kidney Dis* 2000;35(4 Suppl 1):S117-131 32. Nauta ST et al., *Kidney Int* 2013;84(2):353-358 33. Zinman B et al., *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-2128 34. Fitchett D et al., *Eur Heart J* 2016;37(19):1526-1534 35. Wanner C et al., *N Engl J Med* 2016; e-pub: 14. Juni 36. Gilbert RE und Connelly KA, *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(12):930-931 37. Schernthaner G und Schernthaner GH, *Herz* 2016;41(3):208-216 38. Ferrannini E et al., *Diabetes Care* 2016; e-pub:11. Juni 39. Mudaliar S et al., *Diabetes Care* 2016; e-pub:11. Juni 40. Perseghin G und Solini A, *Cardiovasc Diabetol* 2016;15(1):85 41. Ryden L et al., *Clin Ther* 2016; e-pub:20. April 42. Schernthaner G et al., *Clin Ther* 2016; e-pub:19. Mai 43. Marx N und McGuire DK, *Eur Heart J* 2016; e-pub:5. Mai 44. Rajasekaran H et al., *Kidney Int* 2016;89(3):524-526 45. Monica Reddy RP und Inzucchi SE, *Endocrine* 2016; e-pub:7. Juni 46. Guthrie R, *Postgrad Med* 2016;128(4):335-337 47. Wu JH et al., *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(5):411-419 48. ÖDG, *Wien Klin Wochenschr* 2012;124(Suppl. 2):1-128 49. Soni SS et al., *Nephrology (Carlton)* 2006;11(6):533-537 50. Pham TT et al., *Am J Nephrol* 2007;27(3):322-328 51. Huang F et al., *Clin Nephrol* 2007;67(5):293-297 52. Ruilope L et al., *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12(6):422-430 53. Satchell SC und Tooke JE, *Diabetologia* 2008;51(5):714-725 54. Porrini E et al., *Kidney Int* 2013;84(2):353-358 55. Maclsaac R et al., *Diabetes Care* 2004;27(1):195-200 56. Ekinci EI et al., *Diabetes Care* 2013;36(11):3620-3626 57. Zamora CR und Cubeddu LX, *J Hum Hypertens* 2009;23(2):146-149 58. Perkins BA et al., *N Engl J Med* 2003;348(23):2285-2293 59. de Boer IH et al., *Arch Intern Med* 2011;171(5):412-420 60. Perkins BA et al., *J Am Soc Nephrol* 2007;18(4):1353-1361 61. Merchant ML et al., *J Am Soc Nephrol* 2009;20(9):2065-2074 62. Krolewski AS et al., *Diabetes Care* 2014;37(1):226-234 63. Krolewski AS et al., *Clin Exp Nephrol* 2014;18(4):571-583 64. Hojs R et al., *J Clin Med* 2015;4(5):1010-1024 65. Krolewski AS, *Diabetes Care* 2015;38(6):954-962 66. Zurbig P et al., *Diabetes* 2012;61(12):3304-3313 67. Keine Autoren angegeben, *Nephrol Dial Transplant* 2015;30 Suppl 2:iii-142 68. Mauer M et al., *N Engl J Med* 2009;361(1):40-51 69. Lewis EJ et al., *N Engl J Med* 1993;329(20):1456-1462 70. Ruggenenti P et al., *N Engl J Med* 2004;351(19):1941-1951 71. Makino H et al., *Diabetes Care* 2007;30(6):1577-1578 72. Haller H et al., *N Engl J Med* 2011;364(10):907-917 73. Atkins RC et al., *Am J Kidney Dis* 2005;45(2):281-287 74. HOPE Study Investigators, *Lancet* 2000;355(9200):253-259 75. Keith DS et al., *Arch Intern Med* 2004;164(6):659-663 76. Sarnak MJ et al., *Hypertension* 2003;42(5):1050-1065 77. Packham DK et al., *Am J Kidney Dis* 2012;59(1):75-83 78. Palmer AJ et al., *Diabetes Care* 2004;27(8):1897-1903 79. Mann JF et al., *Lancet* 2008;372(9638):547-553 80. Fried LF et al., *N Engl J Med* 2013;369(20):1892-1903 81. Quiroga B et al., *J Diabetes Res* 2015;2015:13 82. Jafar TH und Assam PN, *Lancet* 2015;385(9982):2018-2020 83. Mehdi UF et al., *J Am Soc Nephrol* 2009;20(12):2641-2650 84. Parving H-H et al., *N Engl J Med* 2012;367(23):2204-2213 85. Lurbe E et al., *N Engl J Med* 2002;347(11):797-805 86. Zoungas S et al., *Diabetes Care* 2009;32(11):2068-2074 87. Cushman WC et al., *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-1585 88. Emdin CA et al., *JAMA* 2015;313(6):603-615 89. Nathan DM et al., *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-2653 90. Keine Autoren angegeben, *Lancet* 1998;352(9131):837-853 91. Holman RR et al., *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-1589 92. Zoungas S et al., *N Engl J Med* 2014;371(15):1392-1406 93. Schernthaner G et al., *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(7):2044-2047 94. Ricks J et al., *Diabetes* 2012;61(3):708-715 95. Schernthaner G et al., *Lancet* 1979;1(8119):774 96. Shurraw S et al., *Arch Intern Med* 2011;171(21):1920-1927 97. Schernthaner G und Schernthaner GH, *Internist (Berl)* 2012;53(12):1399-1410 98. Alsaifi M und Gerich JE, *J Clin Med* 2015;4(5):948-964 99. Hung SC et al., *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(8):605-614 100. Tavek J, *Diabetes Obes Metab* 2008;10(11):1128-1129 101. Schernthaner G et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(12):6068-6076 102. Matthews DR et al., *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21(2):167-174 103. Charbonnel BH et al., *Diabet Med* 2005;22(4):399-405 104. Hanefeld M et al., *Diabetes Care* 2004;27(1):141-147 105. Chan SP und Colagiuri S, *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110(1):75-81 106. Austria Codex Fachinformation, Jardiance® Filmtabletten. 107. Austria Codex Fachinformation, Invokana® Filmtabletten. 108. Austria Codex Fachinformation, Forxiga® Filmtabletten. 109. Schernthaner G et al., *Diab Vasc Dis Res* 2014;11(5):306-323 110. Panchapakesan U und Pollock CA, *Diabetes* 2014;63(6):1829-1830 111. Tanaka T et al., *Kidney Int* 2014;86(4):701-711 112. Avogaro A und Fadini GP, *Diabetes Care* 2014;37(10):2884-2894 113. Brunelli SM et al., *Kidney Int* 2009;75(9):961-968 114. Plank J et al., *Diabetologia* 2004;47(8):1370-1375 115. Russell-Jones D et al., *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25(10):898-905 116. Ratner RE et al., *Diabetes Obes Metab* 2013;15(2):175-184 117. Ritzel R et al., *Diabetes Obes Metab* 2015;17(9):859-867 118. Inzucchi SE et al., *Diabetes Care* 2015;38(1):140-149 119. Keine Autoren angegeben, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01206062> 120. National Heart Lung and Blood Institute, <http://www.nhlbi.nih.gov/news/press-releases/2015/landmark-nih-study-shows-intensive-blood-pressure-management-may-save-lives> 121. Jamerson K et al., *N Engl J Med* 2008;359(23):2417-2428 122. James PA et al., *JAMA* 2014;311(5):507-520 123. Chen SC und Tseng CH, *Rev Diabet Stud* 2013;10(2-3):88-100 124. Kwiterovich P, *The Johns Hopkins textbook of dyslipidemia*. 2010, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 303. ISBN 9780781782654 125. Tsimihodimos V et al., *Am J Nephrol* 2008;28(6):958-973 126. Wanner C et al., *N Engl J Med* 2005;353(3):238-248 127. Fellström BC et al., *N Engl J Med* 2009;360(14):1395-1407 128. Baigent C et al., *Lancet* 2011;377(9784):2181-2192 129. Hou W et al., *Eur Heart J* 2013;34(24):1807-1817 130. Colhoun HM et al., *Am J Kidney Dis* 2009;54(5):810-819 131. Davis TM et al., *Diabetologia* 2011;54(2):280-290 132. Jun M et al., *J Am Coll Cardiol* 2012;60(20):2061-2071 133. Mychalek JC et al., *Diabetes Care* 2012;35(5):1008-1014 134. Hottelart C et al., *Nephrologie* 1999;20(1):41-44 135. Tonelli M und Wanner C, *Ann Intern Med* 2014;160(3):182 136. Reiner Z et al., *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-1818 137. Perk J et al., *Eur Heart J* 2012;33(13):1635-1701 138. Strehlow C et al., *Wien Klin Wochenschr* 2014;126(7-8):195-200 139. Huber J et al., *Wien Klin Wochenschr* 2012;124 Suppl 2:74-78 140. Zhang QL und Rothenbacher D, *BMC Public Health* 2008;8:117 141. Neugarten J et al., *J Am Soc Nephrol* 2000;11(2):319-329 142. Afghahi H et al., *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(4):1236-1243 143. Nitsch D et al., *BMJ* 2013;346:f324 144. Coggins CH et al., *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(6):1430-1437 145. Klimek P et al., *PLoS Comput Biol* 2015;11(4):e1004125 146. Hecking M et al., *PLoS Med* 2014;11(10):e1001750 147. Mooyaart AL et al., *Diabetes* 2010;59(6):1555-1559 148. Mlynarski WM et al., *Diabetes* 2005;54(11):3331-3335 149. Ihalmo P et al., *Diabetologia* 2008;51(1):86-90 150. Gu HF et al., *Gend Med* 2009;6(4):555-564 151. Pezzolesi MG et al., *Semin Nephrol* 2010;30(2):126-140 152. Maric C et al., *J Am Soc Nephrol* 2004;15(6):1546-1556 153. Monster TB et al., *Arch Intern Med* 2001;161(16):2000-2005

Mit freundlicher Unterstützung von

AMGEN



**Boehringer
Ingelheim**



NOVARTIS



MSD

