

Nephrologe 2021 · 16:169–176

<https://doi.org/10.1007/s11560-021-00498-y>

Angenommen: 10. März 2021

Online publiziert: 13. April 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Martin Busch¹ · Johannes Mann² · Gunter Wolf¹¹ Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland² KfH-Nierenzentrum, München-Schwabing, Deutschland

KDIGO-Leitlinie zur Behandlung des Diabetes mellitus bei chronischer Nierenerkrankung

Deutsche Übersetzung und Kurzfassung

Einleitung

Im Oktober 2020 wurden die klinischen Praxisleitlinien der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) für das Diabetesmanagement bei chronischer Nierenerkrankung in einem Supplement von *Kidney International* veröffentlicht [1]. Diese Langfassung kann auf der KDIGO-Website (<https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/>) aufgerufen werden. Gleichzeitig erschien in *Kidney International* eine Kurzfassung der Leitlinie [2]. Diese soll im Folgenden in Form eines modifizierten Exzerpts in deutscher Übersetzung dargestellt werden. Wo sinnvoll, wurden ergänzende Darstellungen der Langfassung eingefügt.

Die neue Leitlinie beinhaltet Empfehlungen für Patienten mit Typ-1-Diabetes (T1D), Typ-2-Diabetes (T2D) sowie für alle Schweregrade der chronischen Nierenerkrankung („chronic kidney disease“, CKD) einschließlich Patienten an Dialyse oder nach Nierentransplantation. Die Leser werden ausdrücklich ermuntert, die KDIGO-Leitlinien zur Behandlung des Bluthochdrucks [3], die zudem in 2021 neu erscheinen, und zur Lipidsenkung [4] sowie die Leitlinien anderer Gesellschaften zur Prävention und zum Screening von CKD bei Patienten mit Diabetes mellitus zu beachten, insbesondere da in der neuen Leitlinie keine expliziten Empfehlungen hinsichtlich des Lipid- und Blutdruckmanagements gegeben werden.

Die neue Leitlinie besteht aus 5 Kapiteln, die 12 evidenzbasierte Empfehlungen enthalten. Zahlreiche Praxisempfehlungen, die einen geringeren Evidenzgrad aufweisen, runden die Leitlinien ab.

Zur uneingeschränkten Vergleichbarkeit dieser Übersetzung mit der Originalarbeit wurde die ursprüngliche Nummerierung der Empfehlungen [1, 2] übernommen. Bis auf Ausnahmen werden die Praxispunkte der Langfassung [1] überwiegend als Fließtext dargestellt, um die Lesbarkeit zu erleichtern. Die entsprechenden Nummern sind jedoch jeweils angegeben. In der Kurzfassung [2] werden die Inhalte der Praxisempfehlungen bis auf 3 Ausnahmen ebenfalls nur im Text dargestellt. 3 aus unserer Sicht relevante Abbildungen werden in deutscher Sprache und in Anlehnung an das Original einschließlich der Abbildungslegenden dargestellt. Wo sinnvoll, wurde der Inhalt von nicht übernommenen Abbildungen aus [1, 2] in den Text integriert.

1 Umfassende Betreuung von Patienten mit Diabetes und CKD

1.1 Grundlegendes Diabetes- und CKD-Management

Patienten mit Diabetes und CKD leiden an einer Multisystemerkrankung, die mit einem hohen Risiko für das Fortschreiten der CKD sowie für kardiovaskuläre (CV) Erkrankungen einhergeht.

Praxispunkt 1.1.1

Patienten mit Diabetes und CKD sollten *interdisziplinär* behandelt werden, um das Risiko des Fortschreitens der Nierenerkrankung sowie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu reduzieren.

Die Basisbetreuung umfasst Lebensstilinterventionen sowie eine Kontrolle und Beeinflussung von Risikofaktoren in Kombination mit Pharmakotherapie für bestimmte Patienten (■ Abb. 1).

1.2 RAS-Blockade

Empfehlung 1.2.1

Für alle Patienten mit Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie sowie Albuminurie ist eine Behandlung mit ACE(„angiotensin-converting enzyme“-Hemmern (ACE inhibitors, ACE-I) oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Blocker (ARB) empfohlen. Die Dosis sollte bis auf die maximal zugelassene oder tolerierte Dosis gesteigert werden (1B).

Die Praxisempfehlungen (1.2.1–1.2.8) geben an,

- dass für Patienten mit Diabetes und Albuminurie auch bei normalem Blutdruck eine Behandlung mit ACE-I oder ARB in Erwägung gezogen werden kann.
- dass unter der Therapie die Veränderung des Blutdrucks sowie Veränderungen des Serumkreatinins und Serumkaliums innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach Therapieinitiierung oder nach Dosiserhöhung zu überwachen sind.

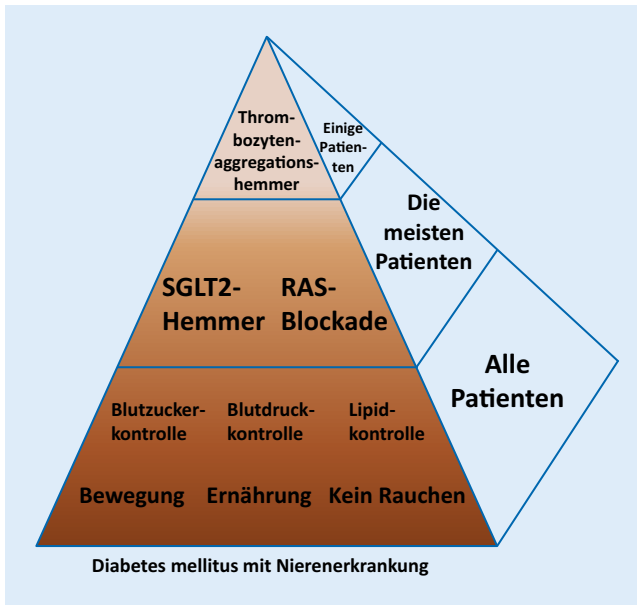


Abb. 1 ▲ Nieren-Herz-Risikofaktor-Management: Die Blutglukosekontrolle basiert auf Insulin für Typ-1-Diabetes und einer Kombination von Metformin und SGLT2 („sodium glucose-linked transporter 2“)-Inhibitoren für Typ-2-Diabetes (T2D), wenn die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ≥ 30 ml/min pro $1,73$ m² beträgt. SGLT2-Inhibitoren werden für Patienten mit T2D und CKD empfohlen. RAS (Renin-Angiotensin-System)-Hemmer sind für Patienten mit arterieller Hypertonie und Albuminurie empfohlen. Acetylsalicylsäure sollte zur lebenslangen Sekundärprävention bei Menschen mit etablierten Herz-Kreislauf-Erkrankungen verwendet werden und kann für die Primärprävention von Hochrisikopatienten in Betracht gezogen werden. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung erfolgt bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom oder nach perkutaner Koronarintervention. (Mod. nach [2])

- dass die Therapie mit ACE-I oder ARB fortzusetzen ist, sofern das Kreatinin nicht um mehr als 30 % innerhalb von 4 Wochen nach Beginn oder Erhöhung der Therapie ansteigt.
- dass für Frauen unter der Therapie mit ACE-I oder ARB eine Kontrazeption erfolgen muss.
- dass eine therapieassoziierte chronische bzw. rezidivierende Hyperkaliämie entsprechend zu behandeln ist, bevor eine Dosisverringern oder ein Absetzen der Therapie mit ACE-I oder ARB erwogen wird. Zur Behandlung der Hyperkaliämie werden eine kaliumarme Ernährung sowie Diuretika, Natriumbikarbonat sowie Kationenaustauscher vorgeschlagen.
- Im Falle von symptomatischer Hypotonie oder nicht kontrollierbarer Hyperkaliämie trotz der oben genannten Maßnahmen sollten ACE-I oder ARB reduziert oder beendet werden, bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von < 15 ml/min pro $1,73$ m² auch zur Reduktion eventueller Urämiesymptome.
- Es sollte nur *eine* RAS (Renin-Angiotensin-System)-blockierende Substanz genutzt werden. Die Kombination von ACE-I mit ARB oder die Medikation dieser Substanzen zusammen mit direkten Renininhibitoren ist potenziell schädlich.
- Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) sind effektiv für die Behandlung von therapieresistenter Hypertonie, können aber eine Hyperkaliämie oder einen reversiblen Abfall der GFR bewirken, insbesondere bei Patienten mit niedriger GFR. Die Daten der FIDELIO-DKD-Studie [5] waren zum Zeitpunkt der Publikation der hier vorgestellten Leitlinie nicht bekannt.

1.3 Beendigung des Rauchens

Empfehlung 1.3.1

Patienten mit Diabetes und CKD sollten angewiesen werden, jeglichen Tabakkonsum einzustellen (1D).

Insofern sollte ebenfalls Passivrauchen reduziert werden (Praxispunkt 1.3.1).

2 Blutglukosekontrolle und -zielwerte bei Patienten mit Diabetes mellitus und CKD

2.1 Blutglukosekontrolle

Empfehlung 2.1.1

Zur Überwachung der Blutzuckerkontrolle wird die Verwendung von Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) empfohlen (1C).

Es wird eine mindestens 2-mal jährliche HbA_{1c}-Kontrolle empfohlen. Für Patienten, die ihre Zielwerte nicht erreichen oder eine Änderung der glukosesenkenden Therapie erfahren haben, kann eine Messung bis zu 4-mal pro Jahr erfolgen. Es ist zu beachten, dass die Genauigkeit der HbA_{1c}-Messung mit ansteigendem CKD-Stadium (G4–G5) abnimmt (Gründe sind eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten sowie möglicherweise eine Carbamylierung des HbA_{1c}), insbesondere für Patienten an Dialyse. Ein Glukosemanagementindikator (GMI), der sich aus dem kontinuierlichen Glukosemonitoring („continuous glucose monitoring“, CGM) ergibt, ist eine Alternative zum HbA_{1c}. Ein tägliches Glykämie monitoring anhand von CGM (hierbei erfolgt die Messung der Glukosekonzentration nicht im Blut, sondern über einen in der Haut platzierten Nadelsensor im Interstitium; mittels Kalibrierung werden diese an die Blutglukosekonzentration angepasst) oder einer Selbstmessung der Blutglukose („self-monitoring of blood glucose“, SMBG) kann Hypoglykämien vermeiden helfen und die glykämische Kontrolle verbessern, insbesondere wenn Antidiabetika mit Hypoglykämierisiko verabreicht werden. Für Patienten, die diese Monitoringstrategien nicht umsetzen können, sollten antidiabetische Substanzen genutzt werden, die ein niedriges Hypoglykämierisiko haben. Die Dosierung ist an die geschätzte GFR (eGFR) anzupassen. Zum CGM stehen neue technische Entwicklungen zur Verfügung, die für bestimmte Patientengruppen Vorteile bieten (Praxispunkte 2.1.1–2.1.6).

M. Busch · J. Mann · G. Wolf

KDIGO-Leitlinie zur Behandlung des Diabetes mellitus bei chronischer Nierenerkrankung. Deutsche Übersetzung und Kurzfassung**Zusammenfassung**

Die im Juni 2020 erschienene KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)-Leitlinie zum Management des Diabetes bei chronischer Nierenerkrankung ist die erste KDIGO-Leitlinie zu diesem Thema. Die Leitlinie erscheint vor dem Hintergrund, dass Fortschritte in der Diabetestherapie sowie technologische Innovationen neue Optionen eröffnen, die zahlreichen Patienten mit Diabetes mellitus und chronischer Nierenerkrankung, die ein hohes Risiko für eine schlechte Prognose haben, zu behandeln. Die sich ständig vergrößernde Evidenzbasis von randomisierten klinischen Studien ermöglicht es, dem Patienten neue Behandlungsoptionen im Hinblick auf die Organprotektion anzubieten. Hierzu zählen

SGLT2 („sodium glucose-linked transporter 2“)-Hemmer und GLP („glucagon-like peptide“-1-Rezeptor-Agonisten. Das Ziel der neuen Leitlinie besteht darin, evidenzbasierte Empfehlungen zur Optimierung der Betreuung von Menschen mit Diabetes und chronischer Nierenerkrankung zu geben, wobei die neuen Therapieoptionen mit bereits existierenden therapeutischen Strategien verknüpft wurden. Neben den evidenzbasierten Empfehlungen enthält die Leitlinie sog. Praxispunkte, also praktische Hinweise, die der Umsetzung der Empfehlungen dienen. Die Praxispunkte sind eher Expertenmeinungen und in der Regel nicht durch randomisierte Studien unterstützt. Die Leitlinie bezieht sich auf die interdisziplinäre Betreuung von

Patienten mit Diabetes und chronischer Nierenerkrankung inkl. Blutzuckerkontrolle mittels Blutglukose- sowie kontinuierlicher interstitieller Glukosemessungen (CGM) mit entsprechenden Therapiezielen und Auswahl der Antidiabetika. Zusätzlich werden Lebensstilveränderungen, Selbstmanagement und mögliche Anpassungen des Gesundheitssystems besprochen, um Menschen mit Diabetes und chronischer Nierenerkrankung umfassend zu betreuen.

Schlüsselwörter

Diabetestherapie · Nieren · SGLT2-Hemmer · GLP-1-Rezeptor-Agonisten · Blutzuckerkontrolle

KDIGO guidelines on treatment of diabetes mellitus in chronic kidney disease . German translation and executive summary**Abstract**

The Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) guidelines on the management of diabetes in chronic kidney disease, which were published in June 2020, are the first KDIGO guidelines on this topic. The guidelines were published against the background that advances in the treatment of diabetes and technological innovations open up new options for treatment of the many patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease who have a high risk for a poor prognosis. The continuously increasing evidence base from randomized clinical studies enables patients to be offered new treatment options with respect to organ protection. These include sodium glucose-

linked transporter 2 (SGLT2) inhibitors and glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. The aim of the new guidelines is to provide evidence-based recommendations for optimization of the care of people with diabetes and chronic kidney disease, whereby the new treatment options were coupled with already existing treatment strategies. In addition to the evidence-based recommendations, the guidelines contain so-called points of practice, i.e. practical tips for the implementation of the guidelines. The points of practice are only expert opinions and as a rule are not supported by randomized studies. The guidelines are concerned with the interdisciplinary care of patients with

diabetes and chronic kidney disease, including glycemic control with blood glucose as well as continuous interstitial glucose measurements (CGM), with appropriate treatment targets and selection of antidiabetic drugs. Additionally, lifestyle alterations, self-management and possible adaptations of the healthcare system are discussed in order to comprehensively care for people with diabetes and chronic kidney disease.

Keywords

Diabetes management · Kidney · Sodium glucose transporter 2 inhibitors · Glucagon-like peptide 1 receptor agonists · Glycemic control

2.2 Zielwerte der glykämischen Kontrolle**Empfehlung 2.2.1**

Für Patienten mit Diabetes und CKD, die nicht an der Dialyse behandelt sind, werden je nach individuellen Faktoren HbA_{1c}-Zielwerte von <6,5 % bis <8,0 % empfohlen (1C).

Die Therapie sollte anhand von patientenspezifischen Faktoren angepasst werden (Abb. 2). Z. B. werden HbA_{1c}-Ziel-

werte zwischen 7 und 8 % bei multimorbiden älteren Patienten mit T2D angegeben; bei jüngeren Patienten mit T1D dagegen HbA_{1c}-Zielwerte von weniger als 6,5 %. Gerade tiefere HbA_{1c}-Werte (<7 oder <6,5 %) sollten anhand der Nutzung von CGM oder SMBG und durch die Auswahl von antidiabetischen Substanzen, die nicht mit Hypoglykämien assoziiert sind, angestrebt werden. Bestandteile des CGM sind die Zeit im Glukosezielbereich („time in range“; für Blutgluko-

se: 70–180 mg/dl [3,9–10,0 mmol/l]); bei Patienten ohne erhöhtes Risiko sollten >70 % der Werte in diesem Bereich liegen (für Dialysepatienten gibt es noch keine detaillierten Empfehlungen) sowie die Dauer und die Häufigkeit von Hypoglykämien. Sie können bei bestimmten Patientengruppen als Alternative zum HbA_{1c} genutzt werden, um Blutzuckerziele zu definieren (Praxispunkte 2.2.1–2.2.2).

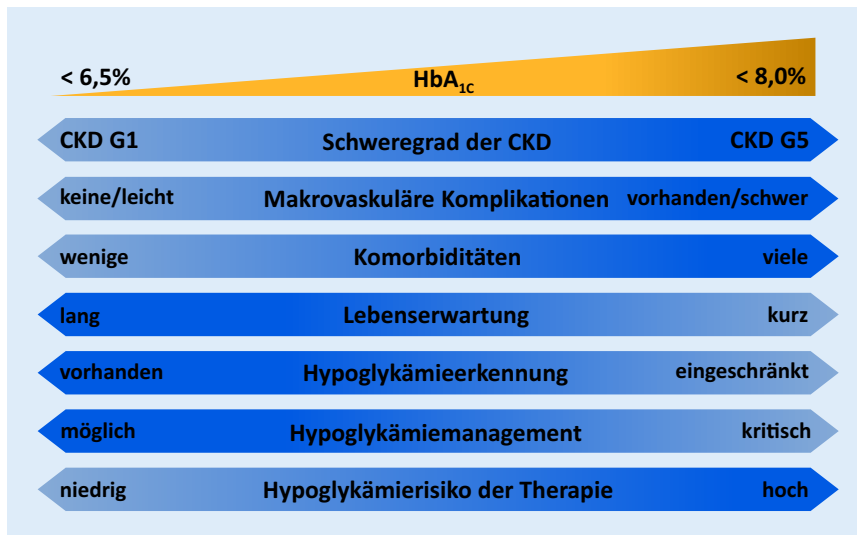


Abb. 2 ▲ Entscheidungsfaktoren für individuelle HbA_{1c} (Hämoglobin A_{1c})-Ziele (CKD chronische Nierenerkrankung, G1 geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] > 90 ml/min pro $1,73\text{ m}^2$, G5 eGFR < 15 ml/min pro $1,73\text{ m}^2$). (Mod. nach [2])

3 Lebensstilveränderungen bei Patienten mit Diabetes und CKD

3.1 Ernährung

Praxispunkt 3.1.1

Patienten mit Diabetes und CKD sollten eine individualisierte Ernährung mit einem hohen Anteil an Gemüse, Früchten, Vollkorn, Ballaststoffen, Hülsenfrüchten, pflanzenbasierten Eiweißen, ungesättigten Fettsäuren und Nüssen sowie mit einem geringeren Anteil an verarbeitetem Fleisch, aufbereiteten Kohlenhydraten und gesüßten Getränken erhalten. Aufgrund des höheren Evidenzgrads wird eine Empfehlung zur Proteinaufnahme formuliert:

Empfehlung 3.1.1 – Proteinaufnahme

Patienten mit Diabetes und CKD, die nicht mit Dialyse behandelt werden, sollten eine Proteinaufnahme von 0,8g Protein pro kg Körpergewicht (KG) pro Tag einhalten (2C).

Im Gegensatz dazu sollten Patienten an Hämodialyse, insbesondere an Peritonealdialyse, eine Proteinmenge zwischen 1,0 und 1,2g Protein pro kg KG pro Tag aufnehmen (Praxispunkt 3.1.2).

Empfehlung 3.1.2 – Salzaufnahme

Es wird vorgeschlagen, dass bei Patienten mit Diabetes und CKD die Natriumaufnahme weniger als 2g Natrium pro Tag betragen sollte, was weniger als 90 mmol Natrium oder weniger als 5g Natriumchlorid pro Tag entspricht (2C).

Zur Umsetzung aller Ernährungsempfehlungen sollte eine gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient erfolgen. Entsprechend geprüfte und akkreditierte Ernährungsberater, Diätassistenten und sich mit Fragen der Ernährung befassende Mitarbeiter im Gesundheitswesen sollten sich multidisziplinär bezüglich der Ernährungsempfehlungen für Patienten mit Diabetes und CKD engagieren. Bei der Umsetzung sollten kulturelle Unterschiede, Nahrungsunverträglichkeiten, Ressourcenunterschiede, Kochgewohnheiten, Komorbiditäten und Kosten berücksichtigt werden (Praxispunkte 3.1.3–3.1.5).

3.2 Körperliche Aktivität

Empfehlung 3.2.1

Patienten mit Diabetes und CKD sollten ermuntert werden, eine körperliche Aktivität von moderater Intensität für eine kumulative Dauer von mindestens 150 min pro Woche anzustreben, alternativ bis an

die Grenze der kardialen und körperlichen Belastbarkeit (1D).

Bei den Empfehlungen zur körperlichen Aktivität sollten das Alter, ethnische Besonderheiten, Komorbiditäten und der Zugang zu entsprechenden Ressourcen berücksichtigt werden. Die Patienten sollten ermuntert werden, sitzende Tätigkeiten zu vermeiden. Patienten mit höherem Sturzrisiko sollten die Art und die Intensität der körperlichen Aktivität daran anpassen. Ärzte sollten Patienten mit Adipositas, insbesondere solche mit einer eGFR von 30 ml/min/ $1,73\text{ m}^2$ oder mehr, dazu ermutigen, Gewicht zu verlieren (Praxispunkte 3.2.1–3.2.4).

4 Antidiabetische Therapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D) und CKD

4.1 Blutglukoseeinstellung

Praxispunkt 4.1.1

Die Blutglukoseeinstellung von Patienten mit T2D und CKD sollte Lebensstilintervention, eine Erstlinientherapie mit Metformin (Dosis an eGFR angepasst) und einem SGLT2-Hemmer (abhängig von der Nierenfunktion) sowie weitere Medikamente bei unzureichender Blutglukosekontrolle beinhalten (▣ **Abb. 3**).

Praxispunkt 4.1.2

Die meisten Patienten mit T2D, CKD und einer eGFR von 30 ml/min/ $1,73\text{ m}^2$ oder mehr dürften von der kombinierten Behandlung mit Metformin und einem SGLT2-Hemmer profitieren.

Praxispunkt 4.1.3

Die Auswahl von zusätzlichen Medikamenten sollte durch die Patientenpräferenz, die Komorbiditäten, die Höhe der eGFR sowie die Kosten bestimmt werden. Sofern zur Glukosesenkung eine weitere Substanz benötigt wird, sollten GLP („glucagon-like peptide“-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) bevorzugt werden. Die weiteren Empfehlungen beziehen sich auf die folgenden 3 antidiabetischen Substanzgruppen:

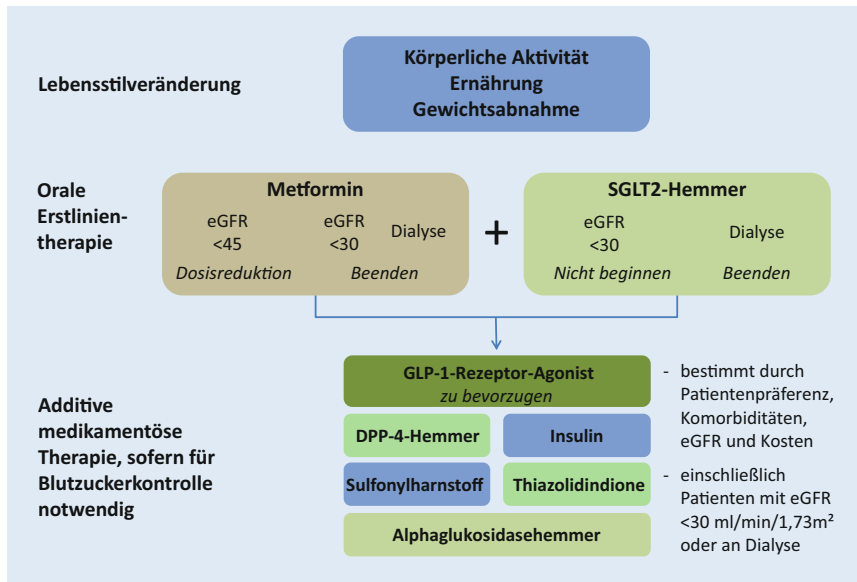


Abb. 3 ▲ Behandlungsalgorithmus zur Auswahl von Antidiabetika bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate in ml/min pro 1,73 m², DPP-4 Dipeptidylpeptidase 4, GLP-1 „glucagon-like peptide 1“, SGLT2 „sodium glucose-linked transporter 2“). (Mod. nach [2]).

4.2 Metformin

Empfehlung 4.2.1

Für Patienten mit T2D, CKD und einer eGFR von 30 ml/min pro 1,73 m² oder mehr empfehlen wir die Behandlung mit Metformin (1B).

Diese Empfehlung bezieht sich auch auf Nierentransplantierte. Unter der Therapie mit Metformin muss die eGFR kontrolliert werden, insbesondere sollte die Kontrollfrequenz erhöht werden, sofern die eGFR weniger als 60 ml/min pro 1,73 m² beträgt. Sofern die eGFR unter 45 ml/min pro 1,73 m² liegt, sollte die Dosis angepasst werden. In Deutschland ist Metformin bei einer eGFR unter 30 ml/min kontraindiziert. Für Patienten mit dem erhöhten Risiko eines akuten Nierenversagens sollte bereits bei einer eGFR von 59–45 ml/min pro 1,73 m² die Dosis angepasst werden. Die Patienten sollten zudem auf einen Vitamin-B12-Mangel untersucht werden, insbesondere wenn sie länger als 4 Jahre mit Metformin therapiert wurden (Praxispunkte 4.1.1–4.1.4).

Bezüglich der Metformindosis kann bis zu einer GFR von 45 ml/min pro 1,73 m² mit einer Initialdosis von 500–850 mg/Tag begonnen werden. Sofern gastrointestinale Nebenwirkungen

aufreten, sollte ein Präparat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung verwendet werden. Eine Dosis titration sollte in Schritten von 500 mg/Tag bis maximal 850 mg/Tag alle 7 Tage bis zur Maximaldosis erfolgen, im Falle der Verwendung von Präparaten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung um 500 mg/Tag alle 7 Tage. Bei einer eGFR von 44–30 ml/min pro 1,73 m² sollte nur mit der Hälfte der vorgenannten Dosis begonnen werden und eine Titration nur bis zur Hälfte der maximal empfohlenen Dosis erfolgen (in der Regel 2-mal 500 mg/Tag). Sollte die eGFR auf weniger als 30 ml/min pro 1,73 m² abfallen, ist die Therapie zu beenden (siehe auch [Abb. 3](#)).

4.3 SGLT2-Hemmer

Empfehlung 4.3.1

Patienten mit T2D, CKD und einer GFR von 30 ml/min pro 1,73 m² oder mehr sollten mit einem SGLT2-Hemmer behandelt werden (1A).

Ein SGLT2-Hemmer kann auch zu anderen blutzuckersenkenden Medikamenten gegeben werden, sofern die Glykämieziele nicht erreicht sind oder wenn die Glykämieziele dadurch verbessert werden können.

Insbesondere für Patienten, bei denen die Hinzugabe einer weiteren glukosenenkenden Substanz das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen kann (z. B. Patienten, die mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen behandelt sind und darunter die Glykämieziele erreichen), kann es notwendig sein, die Therapie mit der derzeitigen antiglykämischen Therapie zu beenden oder zu reduzieren (mit Ausnahme von Metformin), um die zusätzliche Gabe eines SGLT2-Hemmers zu ermöglichen.

Bei der Auswahl der SGLT2-Hemmer sollten Substanzen bevorzugt werden, die einen dokumentierten renalen und kardiovaskulären Nutzen aufweisen (in Deutschland sind Empagliflozin und Dapagliflozin verfügbar). Diesbezügliche Ergebnisse placebokontrollierter klinischer Outcome-Studien finden sich in [Tab. 1](#). Die eGFR sollte auch hinsichtlich der Zulassung berücksichtigt werden, die sich wahrscheinlich vor dem Hintergrund neuerer Studien wie DAPA-CKD [6] ändern wird. Diese Studie konnte in dieser KDIGO-Leitlinie nicht berücksichtigt werden.

Es ist sinnvoll, SGLT2-Hemmer während Fastenperioden, chirurgischen Eingriffen oder kritischen Erkrankungen zu pausieren, da die Patienten in diesen Phasen einem höheren Risiko für Ketoazidosen ausgesetzt sind.

Sofern Patienten ein Risiko für Hypovolämien aufweisen, sollten Thiazid- oder Schleifendiuretika reduziert werden, bevor mit einem SGLT2-Hemmer begonnen wird. Die Patienten sollten über Symptome des Volumenmangels oder eines niedrigen Blutdrucks aufgeklärt werden. Der Volumenstatus sollte kontrolliert werden.

Ein reversibler, kurzfristiger Abfall der GFR (im Mittel um 3–4 ml/min) kann nach Beginn der SGLT2-Hemmer-Therapie auftreten und ist in der Regel kein Grund, um die Therapie zu beenden.

Es ist sinnvoll, die Therapie mit SGLT2-Hemmern fortzusetzen, auch wenn die eGFR unter 30 ml/min pro 1,73 m² fällt, es sei denn, die Therapie wird nicht vertragen oder eine Nierenersatztherapie muss begonnen werden.

Da Nierentransplantierte hinsichtlich der Therapie mit SGLT2-Hemmern nicht ausreichend untersucht sind und zudem

Tab. 1 Überblick über ausgewählte placebokontrollierte klinische Outcome-Studien in Bezug auf Vorteile und Risiken der Therapie mit SGLT₂ („sodium glucose-linked transporter 2“)-Hemmern, GLP₁/glucagon-like peptide¹-1-Rezeptor-Agonisten und Dipeptidylpeptidase-4-Hemmern. (Mod. nach [2])

Medikament	Studie	Nierenbezogene Einschlusskriterien	Primärer Studienendpunkt	Effekt auf den primären Studienendpunkt	Effekt auf Albuminurie oder kombinierten Endpunkt mit Albuminurie	Effekt auf GFR-Verlust ^a	Nebenwirkungen
SGLT₂-Hemmer							
Empagliflozin	EMPA-REG Outcome	eGFR ≥ 30 ml/min pro 1,73 m ²	MACE	↓	↓↓	↓↓	Genitale Pilzinfektionen, DKA
Canagliflozin	CANVAS-Trials	eGFR ≥ 30 ml/min pro 1,73 m ²	MACE	↓	↓↓	↓↓	Genitale Pilzinfektionen, DKA, Amputation
Dapagliflozin	CREDESCENCE	ACR > 300 mg/g Krea und eGFR 30–90 ml/min pro 1,73 m ²	Progression der CKD ^b	↓↓	↓↓	↓↓	Genitale Pilzinfektionen, DKA
	DECLARE-TIMI 58	CCI ≥ 60 ml/min	Dualer Endpunkt: MACE und kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder CV-Tod ^c	←→/↓	↓	↓↓	Genitale Pilzinfektionen, DKA
GLP-1-Rezeptor-Agonisten							
Lixisenatide	ELIXA	eGFR ≥ 30 ml/min pro 1,73 m ²	MACE	←→	↓	←→	Keine nennenswerten NW
Liraglutide	LEADER	eGFR ≥ 15 ml/min pro 1,73 m ²	MACE	↓	↓	←→	GI
Semaglutide ^d	SUSTAIN-6	Patienten mit Dialyse ausgeschlossen	MACE	↓	↓↓	NA	GI
Exenatide	PIONEER 6	eGFR ≥ 30 ml/min pro 1,73 m ²	MACE	←→	NA	NA	GI
Albiglutide	EXSCCEL	eGFR ≥ 30 ml/min pro 1,73 m ²	MACE	←→	←→	←→	Keine nennenswerten NW
	HARMONY	eGFR ≥ 30 ml/min pro 1,73 m ²	MACE	↓	←→	NA	Reaktionen an der Injektionsstelle
Dulaglutide	REWIND	eGFR ≥ 15 ml/min pro 1,73 m ²	MACE	↓	↓	↓	GI
DPP-4-Hemmer							
Saxagliptin	SAVOR-TIMI 53	eGFR ≥ 15 ml/min pro 1,73 m ²	MACE	←→	↓	←→	HF, mehr Hypoglykämien
Alogliptin	EXAMINE	Patienten mit Dialyse ausgeschlossen	MACE	←→	NA	NA	Keine nennenswerten NW
Sitagliptin	TECOS	eGFR ≥ 30 ml/min pro 1,73 m ²	MACE	←→	NA	NA	Keine nennenswerten NW
Linagliptin	CARMELINA	eGFR ≥ 15 ml/min pro 1,73 m ²	Progression der CKD ^b	←→	↓	←→	Keine nennenswerten NW

ACR Albumin-Kreatinin-Ratio, CKD „chronic kidney disease“, CrCl Kreatinin-Clearance, CV kardiovaskulär, DKA diabetische Ketoazidose, GFR glomeruläre Filtrationsrate, eGFR „estimated GFR“, ESKD „end-stage kidney disease“ (terminale Niereninsuffizienz), GI gastrointestinale Symptome, HF Hospitalisierung infolge von Herzinsuffizienz, Krea Kreatinin, MACE „major adverse cardiac event“ (inkl. Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod [3-Punkt-MACE]) mit oder ohne Ereignis einer Hospitalisierung wegen instabiler Angina (4-Punkt-MACE)), NA „data not published“ (Daten nicht publiziert), NW Nebenwirkungen
 ←→: kein signifikanter Unterschied
 ↓: signifikante Reduktion des Risikos mit einer Hazard Ratio (HR) > 0,7 und nicht überschneidendem Konfidenzintervall (KI)
 ↓↓: signifikante Reduktion des Risikos mit einer HR ≤ 0,7 und einem 95 %-KI, das 1 nicht überschneidet
^avariable kombinierte Endpunkte, die eGFR-Abfall, ESKD und assoziierte Endpunkte umfassen
^bProgression von CKD, definiert in CREDESCENCE als Verdoppelung des Serumkreatinins, ESKD oder Tod durch renale oder CV-Ursache und in CARMELINA als 40 %iger Abfall der eGFR, ESKD oder renaler Tod
^cDECLARE-TIMI 58 mit dualen primären Outcome: (i) MACE und (ii) Kombination aus Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder CV-Tod
^dSUSTAIN-6: injizierbares Semaglutid; PIONEER 6: orales Semaglutid

Tab. 2 Dosierung von GLP („glucagon-like peptide“)-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) und Dosisanpassung bei chronischer Nierenerkrankung („chronic kidney disease“, CKD). (Mod. nach [1])

GLP-1-RA	Dosis	Adjustierung bei CKD
Dulaglutide	0,75 mg oder 1,5 mg 1-mal/Woche	Keine Dosisanpassung, Gabe nur bei eGFR > 15 ml/min/1,73 m ²
Exenatide	10 µg 2-mal/Tag	Nur bei Kreatinin-Clearance >30 ml/min, da renal eliminiert
Exenatide ER	2 mg 1-mal/Woche	Nur bei Kreatinin-Clearance >30 ml/min, da renal eliminiert
Liraglutide	0,6, 1,2 oder 1,8 mg 1-mal/Tag	Keine Dosisanpassung, limitierte Daten für schwere CKD
Lixisenatide ^a	10 µg oder 20 µg 1-mal/Tag	Nur bei Kreatinin-Clearance >30 ml/min, da renal eliminiert
Semaqlutide (Injektion)	0,5 mg oder 1 mg 1-mal/Woche	Keine Dosisanpassung, limitierte Daten für schwere CKD
Semaqlutide (oral)	3, 7 oder 14 mg täglich	Keine Dosisanpassung, limitierte Daten für schwere CKD

ER „extended release“, GFR glomeruläre Filtrationsrate

^ain Deutschland nur in Kombination mit Basalinsulin zugelassen

aufgrund der Immunsuppression ein potenziell erhöhtes Infektionsrisiko haben (cave: Pilzbalanitis oder -vaginitis), gilt die Empfehlung zum Gebrauch von SGLT2-Hemmern *nicht* für Nierentransplantatempfänger (Praxisempfehlungen 4.2.1–4.2.8).

4.4 GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Empfehlung 4.4.1

Bei Patienten mit T2D und CKD, die trotz des Gebrauchs von Metformin und SGLT2-Hemmern nicht die individualisierten glykämischen Therapieziele erreichen oder die für diese Therapieformen nicht infrage kommen, wird die Gabe von langwirkenden GLP-1-RA empfohlen (1B).

Bei der Auswahl von GLP-1-RA sollten Substanzen mit dokumentiertem kardiovaskulären Nutzen bevorzugt werden. Einen Überblick über die Ergebnisse ausgewählter placebokontrollierter Outcome-Studien gibt **Tab. 1**. Um gastrointestinale Nebenwirkungen zu minimieren, sollte unbedingt mit einer niedrigen Dosis begonnen und die Dosis langsam gesteigert werden (**Tab. 2**). GLP-1-RA sollten nicht in Kombination mit Dipeptidylpeptidase(DPP)-4-Hemmern gegeben werden. Das Hypoglykämierisiko ist unter GLP-1-RA-Monotherapie generell niedrig. Das Risiko ist jedoch erhöht, sofern GLP-1-RA in Kombination mit hypoglykämiegefährdenden Medikamenten wie Sulfonylharnstoffen oder Insulin angewendet werden (Praxispunkte 4.3.1–4.3.4).

5 Verbesserung des allgemeinen Managements von Patienten mit Diabetes und CKD

5.1 Patientenschulungsprogramme

Empfehlung 5.1.1

Für Patienten mit Diabetes und CKD sollten strukturierte Patientenschulungen implementiert und genutzt werden (1C).

Schulungen dienen der Verbesserung des Wissens über die Erkrankung, verbessern das Selbstmanagement und die Selbstmotivation, ermutigen zur Einführung und Beibehaltung eines gesunden Lebensstils, verbessern vaskuläre Risikofaktoren und erhöhen die Compliance hinsichtlich Medikation, Glukosemonitoring und Screeningprogrammen. Sie reduzieren somit das Risiko von diabetesassoziierten Komplikationen und verbessern das emotionale und mentale Wohlbefinden, die Zufriedenheit mit der Therapie sowie die Lebensqualität.

Gesundheitssysteme sollten die Implementierung solcher Schulungsprogramme unter Berücksichtigung von lokalen und kulturellen Besonderheiten sowie in Anbetracht der verfügbaren Ressourcen in Erwägung ziehen (Praxispunkt 5.1.1).

5.2 Teambasierte integrierte Betreuung

Empfehlung 5.2.1

Es wird vorgeschlagen, dass politische und institutionelle Entscheidungsträger teambasierte integrierte Betreuungsangebote implementieren, die auf die Risikoevaluation und die Stärkung der Selbstbestim-

mung von Patienten ausgerichtet sind, um eine allumfassende Betreuung der Patienten mit Diabetes und CKD zu ermöglichen (2B).

Die potenziellen Vorteile dieses Vorgehens sind die Verbesserung von klinischen Parametern (HbA_{1c}, Nüchtern-glukose, Körpergewicht, Blutdruck) sowie von psychosozialen Ergebnissen (Verständnis für die Erkrankung, Hilfe zur Selbsthilfe, Patientenzufriedenheit) und damit die Prävention patientenrelevanter Komplikationen. Diese Ziele sind sowohl durch ärztliches als auch nichtärztliches Personal (z. B. speziell ausgebildete Pflegekräfte und Diätberater, Pharmazeuten, Arzthelfer, Sozialarbeiter) umzusetzen (Praxispunkt 5.2.1).

Die damit zu unterstützenden Therapieziele können in 3 Punkten zusammengefasst werden:

1. multimodale Therapie, um verschiedene Therapieziele zu erreichen (Glykämieziel, Blutdruckziel, Lipidziel, ggf. weitere Sekundärpräventionsmaßnahmen);
2. Gebrauch von organprotektiven Medikamenten (RAS-Blockade, SGLT2-Hemmer, GLP-1-RA, Statine u. a.);
3. anhaltende Unterstützung zur Selbsthilfe durch geschulte Patienten.

Vergleich mit anderen Leitlinien

Die neue KDIGO-Leitlinie hat viele Gemeinsamkeiten mit Leitlinien von Diabetesorganisationen sowie mit anderen Leitlinien der Nephrologie, Kardiologie, Ernährungsmedizin und assoziierter Fachgebiete. Die Prinzipien all dieser Leitlinien fußen auf dem Konzept der

umfassenden und *interdisziplinären* Betreuung, der Individualisierung von Behandlungsplänen sowie der Betonung von evidenzbasierten Therapien. In diesem Kontext spiegelt die hier vorgestellte Leitlinie das aktuelle Wissen wider, jedoch im Bewusstsein, dass sich die vorhandene Datenlage rasch entwickelt. Verglichen mit dem kürzlich aktualisierten [7] Konsensusreport zum Management der Hyperglykämie bei T2D der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD; [8]) geben die aktuellen Leitlinien vergleichbare Empfehlungen zur Lebensstilintervention, zur Verwendung von Metformin als Erstlinientherapie und zur zusätzlichen Gabe von SGLT2-Hemmern zur Organprotektion, wenn eine CKD besteht (auch wenn diese Therapie nicht für die glykämische Kontrolle benötigt wird), sowie ebenso Empfehlungen zur Patientenschulung.

Für Deutschland kann ergänzend hinzugefügt werden, dass sich die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) hinsichtlich des Screenings und der Therapieziele etwas unterscheiden [9, 10].

Schlussfolgerung

Die neue KDIGO-Leitlinie zum Diabetesmanagement bei CKD gibt evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung von Menschen mit Diabetes und CKD, die durch Praxisempfehlungen ergänzt werden, um das klinische Management und die Implementierung der Maßnahmen zu erleichtern. Obwohl sich die Evidenz sicherlich noch erweitern wird und Änderungen der Leitlinie in Zukunft notwendig sein werden, ist es die Hoffnung der KDIGO-Arbeitsgruppe, dass zunächst eine klare Anleitung zur Betreuung der großen Hochrisikogruppe von Patienten mit Diabetes und CKD zur Verfügung steht, welche die Implementierung von besseren Behandlungsoptionen ermöglichen kann, um die nach wie vor klaffende Lücke zwischen existierender Evidenz und gelebter Praxis zu schließen, Morbidität und Mortalität der Patienten zu verbes-

sern sowie die Progression der CKD zu verringern.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Gunter Wolf, MHBA

Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1, 077747 Jena, Deutschland
gunter.wolf@med.uni-jena.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Busch, J. Mann und G. Wolf geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

1. Kidney Disease: Improving global outcomes (KDIGO) Diabetes Workgroup (2020) Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 98(4S):S1–S115
2. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN et al (2020) Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD-Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int* 98:839–848
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group (2021) KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 99(3S):1–87
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group (2013) KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 3:259–305
5. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al (2020) Effect of Finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 383:2219–2229
6. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al (2020) Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 383:1436–1446
7. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al (2020) 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 43:487–493
8. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al (2018) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41:2669–2701
9. www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Interdisziplinaere%20Leitlinien/NVL-001_Typ-2-Diabetes/DEGAM-NVL_Diabetes_Langversion_20131114_web.pdf. Zugegriffen: 4. Febr. 2021
10. www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-048_Versorgung%20von%20Patienten%20mit%20nicht-dialysepflichtiger%20Niereninsuffizienz

www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/053-048_Versorgung%20von%20Patienten%20mit%20nicht-dialysepflichtiger%20Niereninsuffizienz%20in%20der%20Hausarztpraxis_redakt_29-01-2021.pdf. Zugegriffen: 04.02.2021