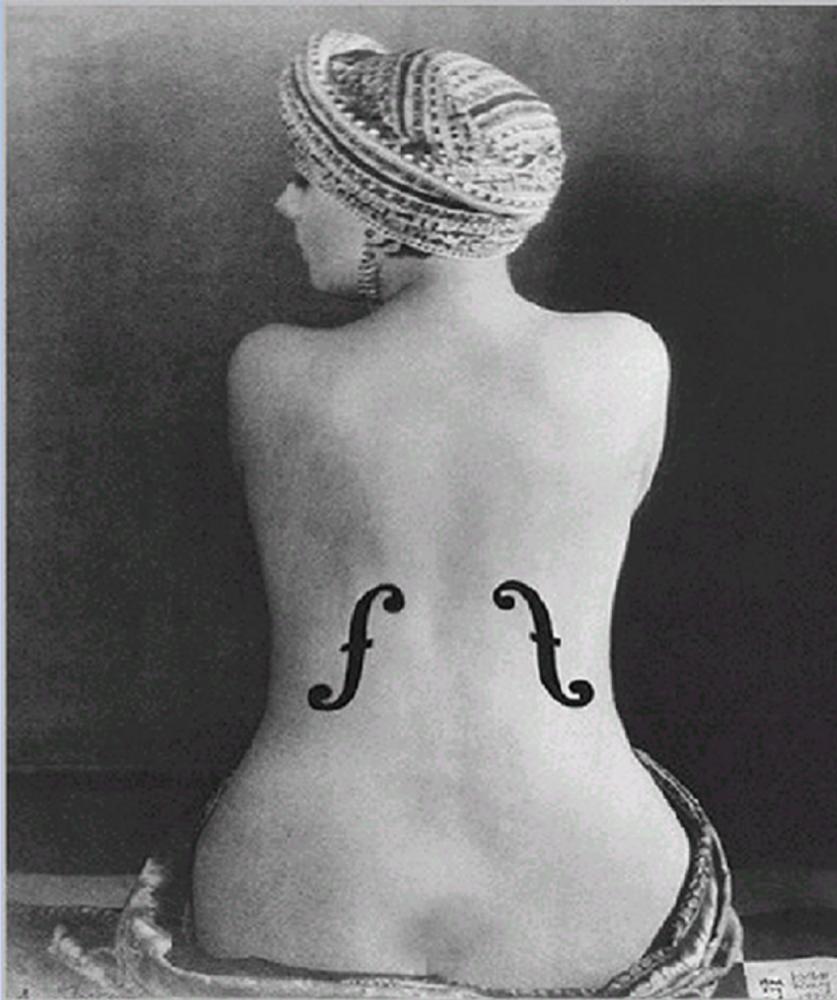


Verlauf und Behandlung von Nierenkrankheiten

– State of the Art und Tipps aus der Praxis 2013/2014 –



Dr. med. Andreas Schnitzler
Internist, Nephrologe
Diabetologe (DDG)
Diabetesschwerpunktpraxis (KVN)

Oedemer Weg 3A
21335 Lüneburg

T 04131-243070

F 04131-34140

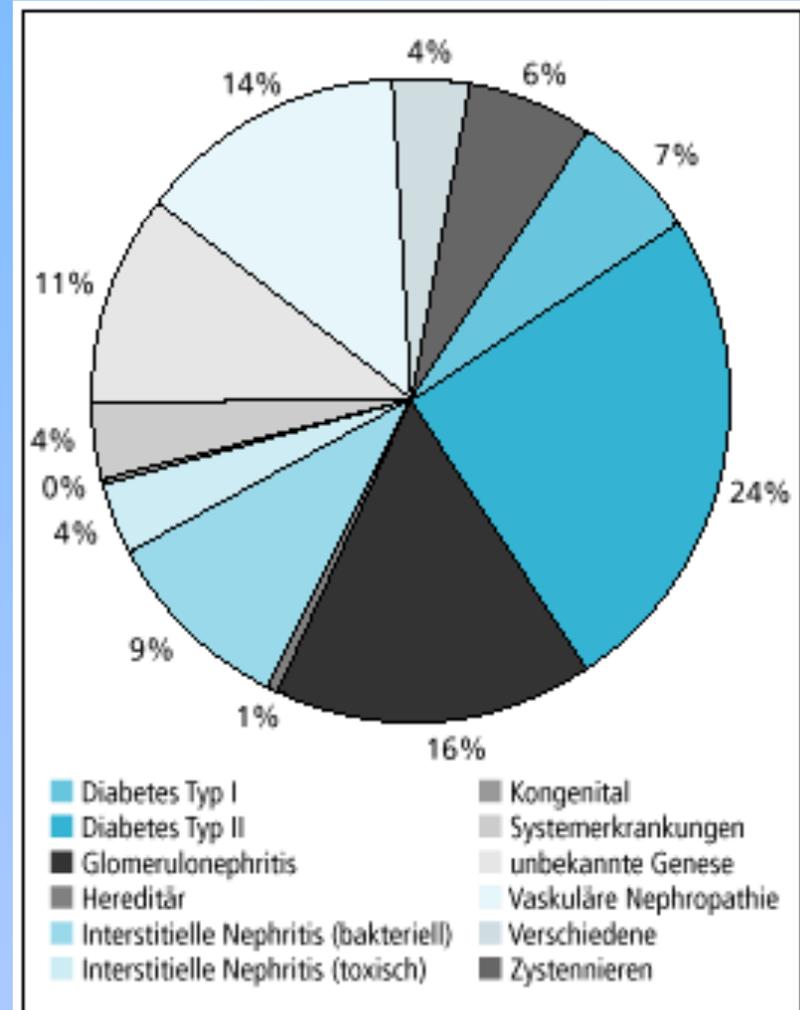
E schnitzler@dialyne.de

W www.dialyse-lueneburg.de

I Entstehung und Prognose

Epidemiologie

- Inzidenz: ca. 30% aller neuen Dialysepatienten sind Diabetiker
- Prävalenz: ca. 20% aller aktuellen Dialysepatienten sind Diabetiker



Diagnosenverteilung bei Therapiebeginn in 1997

Pathophysiologie

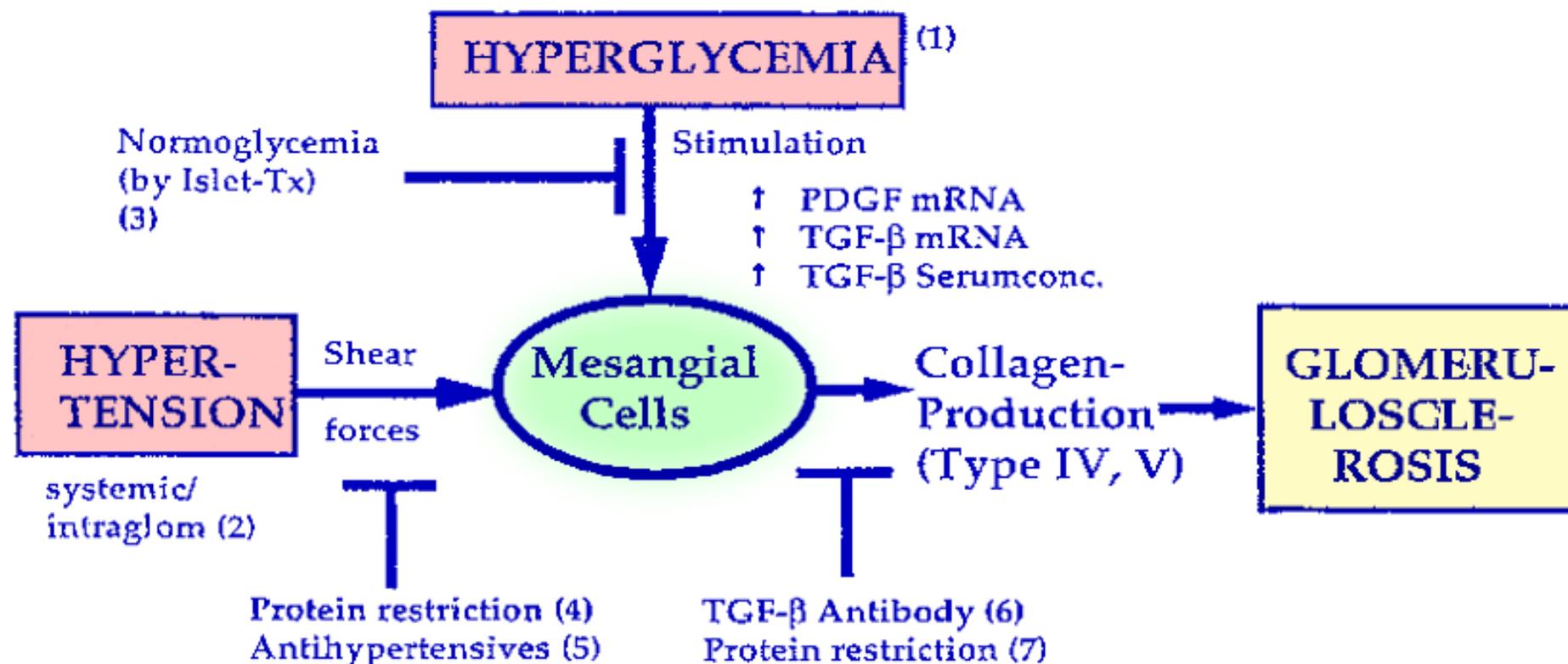


FIGURE 1 Simplified schematic drawing of the pathophysiology of diabetic nephropathy. References: (1) 37-40; (2) 41,42; (3) 43; (4) 44; (5) 45; (6) 40,46; and (7) 47,48.

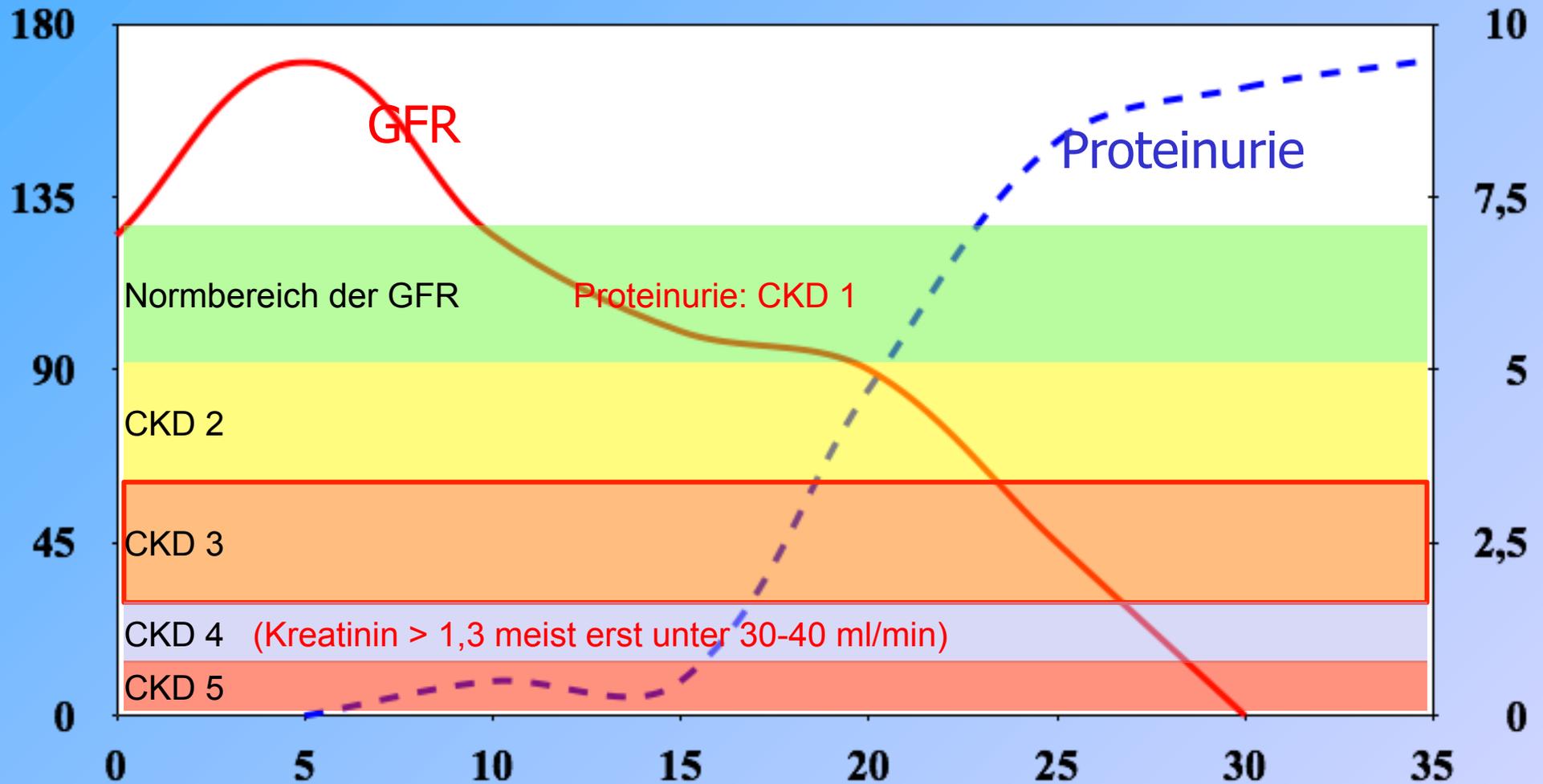
Natürlicher Verlauf

- worst case: ProtU > 3g
 - 15%-Punkte jährlich
 - => 7 Jahre ab Start,
3 Jahre ab Kreatinin > 1,3
- mÜL DM2 an Dialyse: 2,5 Jahre
 - (diabetologisch: keinerlei Fokus mehr auf "LANGZEIT"-Folgeschäden ...)

Erkennung

- Hypertonie
- Proteinurie (> 30 mg/g Alb.)
- Kreatinin > 1,3 mg/dl
- DD: Sediment; Nephrologisches Konsil

Natürlicher Verlauf der diabetischen Nephropathie



nach Mogensen 1990

Diagnostik und Einteilung der DN

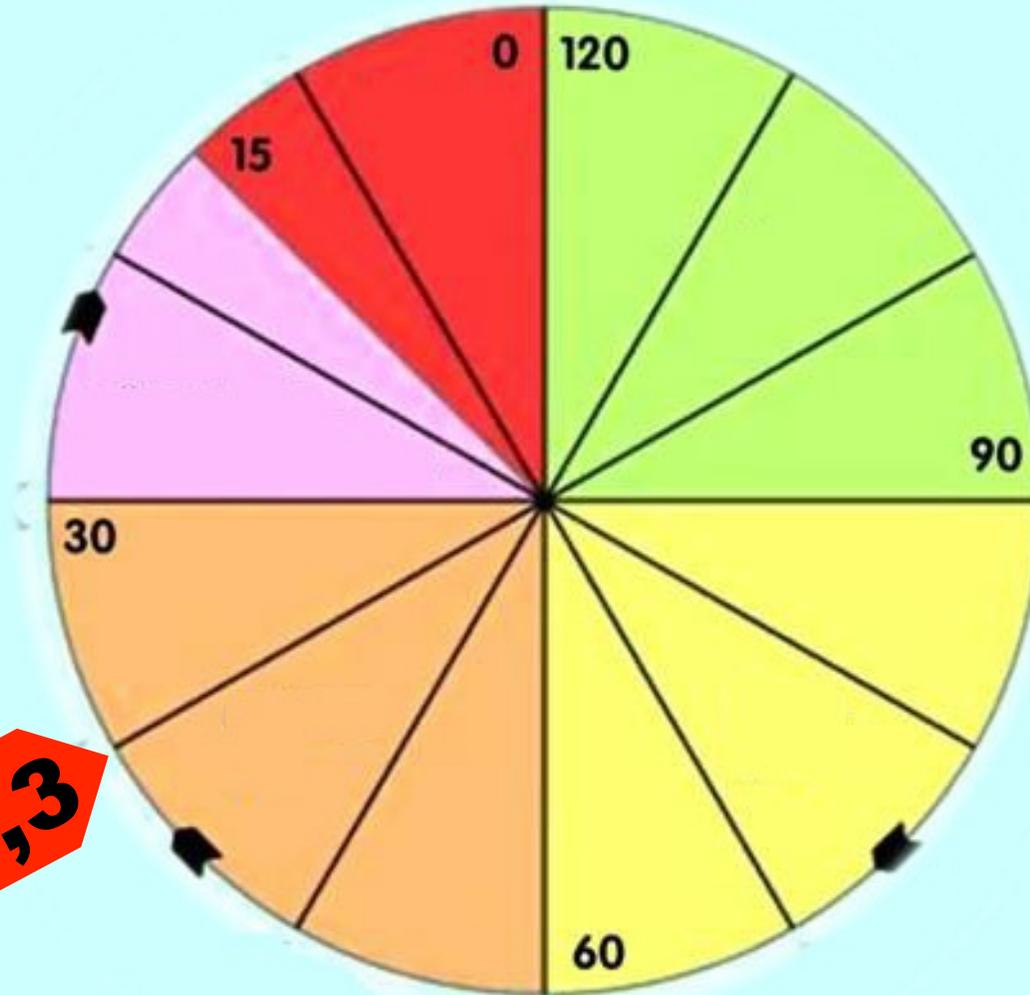
Levey AS et al., *Kidney Int* 80: 17-28, 2011

				Albuminurie Stadium (mg/g)				
				A1		A2	A3	
				optimal und hochnormal		hoch	sehr hoch und nephrotisch	
				< 10	10-29	30-299	300-1999	≥ 2000
GFR Stadium (ml/min/ 1,73m ²)	G1	hoch und optimal	> 105					
			90-104					
	G2	mild	75-89					
			60-74					
	G3a	mild-moderat	45-59					
	G3b	moderat-schwer	30-44					
	G4	schwer	15-29					
G5	Nieren versagen	< 15						

- **Jetzt CKD-EPI statt MDRD!**
- **CKD-EPI über gesamten GFR-Bereich gut validiert**

- **Risikoadaptierte Matrix mit Daten aus 45 Studien (1,5 Millionen Patienten)**
- **Farben → Rangfolge des adjustierten relativen Risikos (kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Progression zum ESRD)**

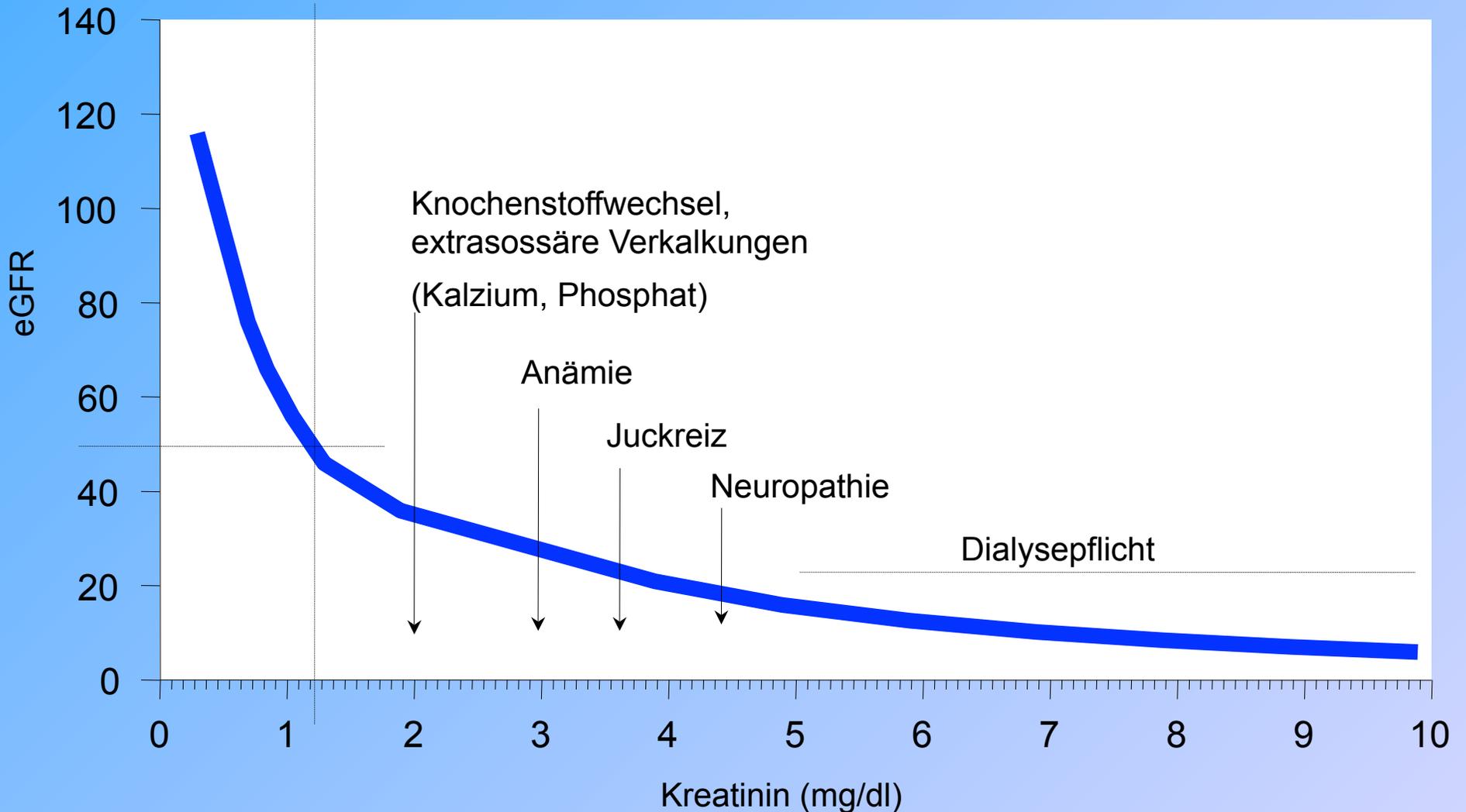
Die Uhr tickt ...



Krea 1,3

eGFR

Komplikationen bei gestörter Nierenfunktion



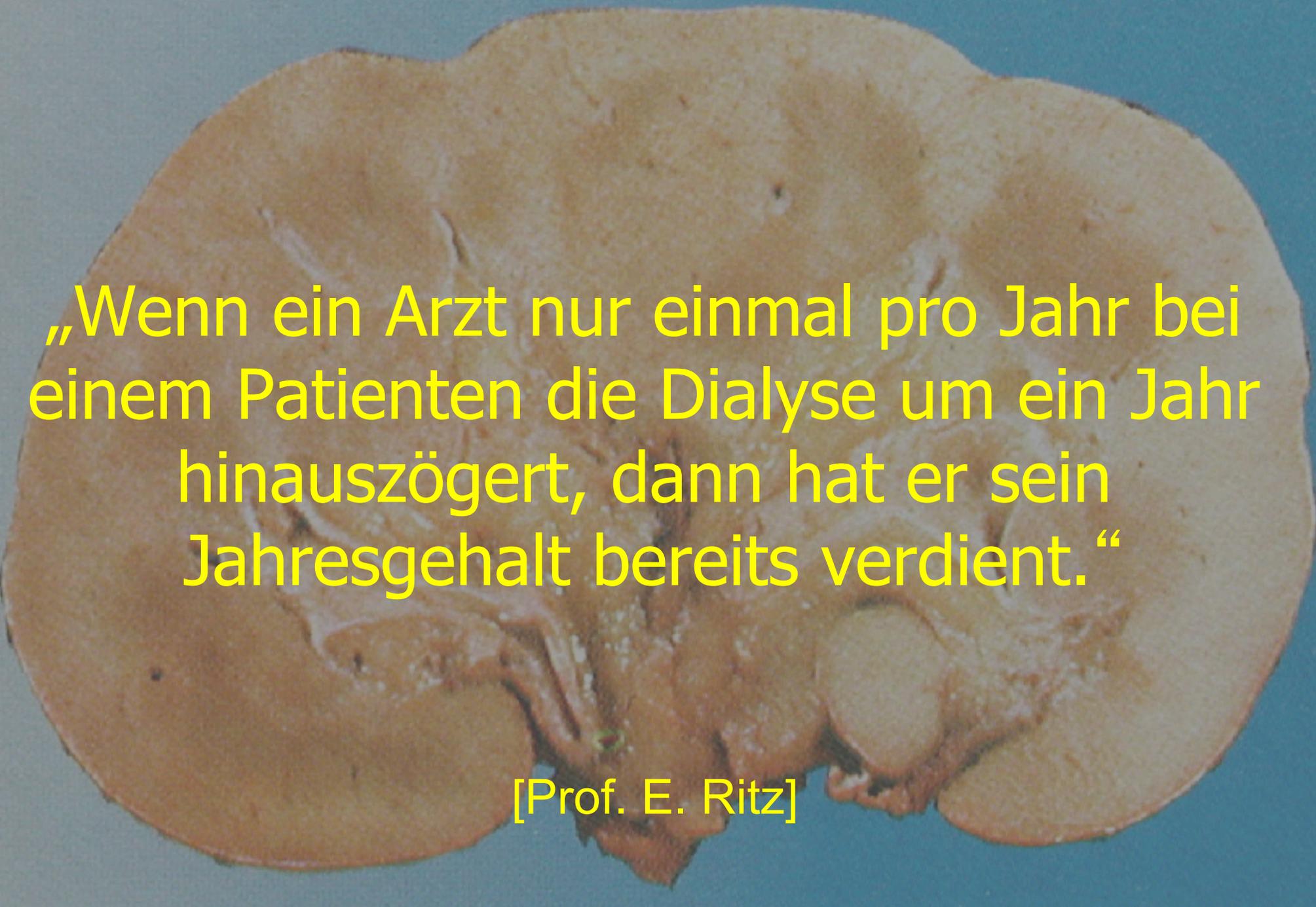
Nephrologischer Versorgungsauftrag

(bspw.: NVL Diabetische Nephropathie)

6 - 4

Eine **Kooperation mit dem Nephrologen** sollte bei folgenden Konstellationen erfolgen:

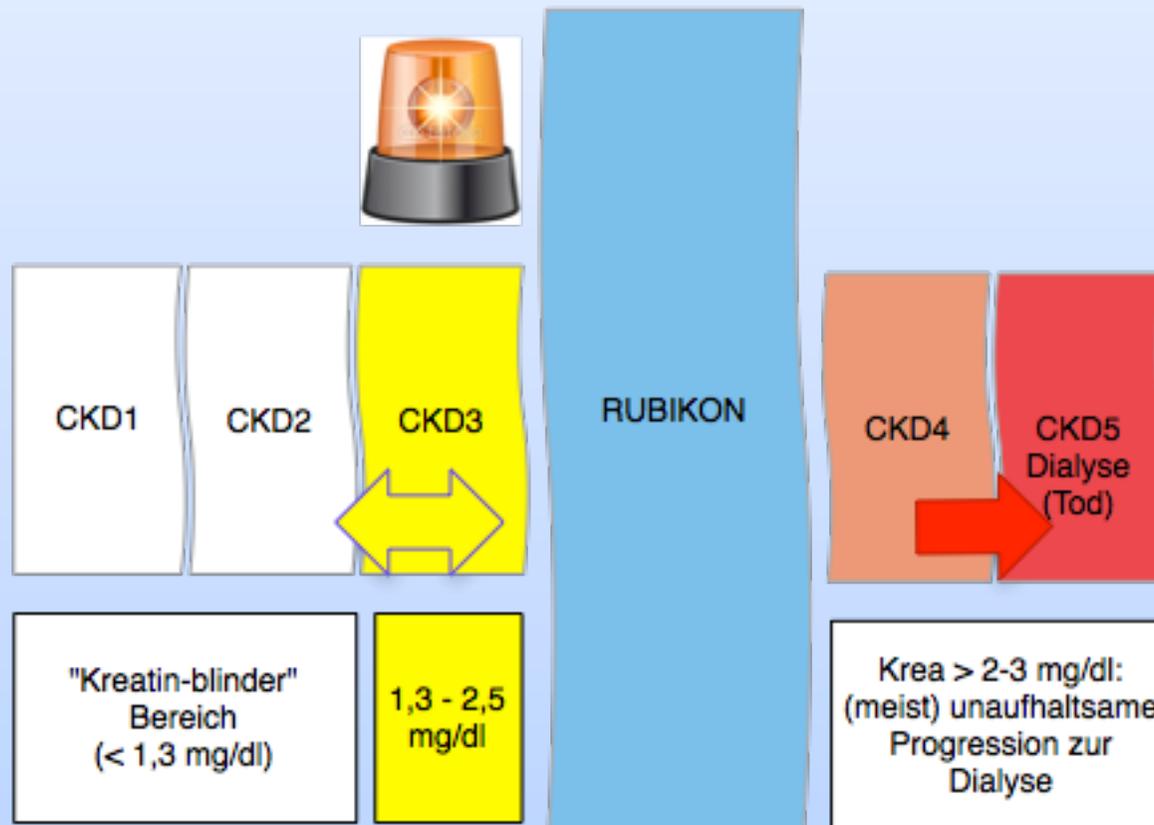
- ... bei Patienten mit einer **Niereninsuffizienz ab Stadium 3 (eGFR < 60 ml/min/ 1,73 m² KO)** sowie bei Patienten über 65 Jahre und einer eGFR < 45 ml/min/ 1,73 m² KO zur
 - **Diagnostik** der zugrunde liegenden Nierenerkrankung, zur
 - **Abschätzung der Möglichkeit einer Prognoseverbesserung**, zur
 - **Verzögerung der Progression** der Nierenfunktionsverschlechterung und zur
 - **Therapie renaler Begleitkomplikationen**;
- bei nicht ausreichender
 - **Blutdruckkontrolle** zur weiteren Diagnostik und Therapie.



„Wenn ein Arzt nur einmal pro Jahr bei einem Patienten die Dialyse um ein Jahr hinauszögert, dann hat er sein Jahresgehalt bereits verdient.“

[Prof. E. Ritz]

Das „Rubikon-Modell“ (point of no return)

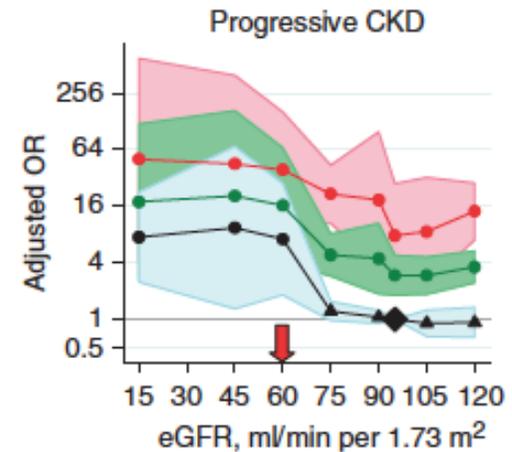
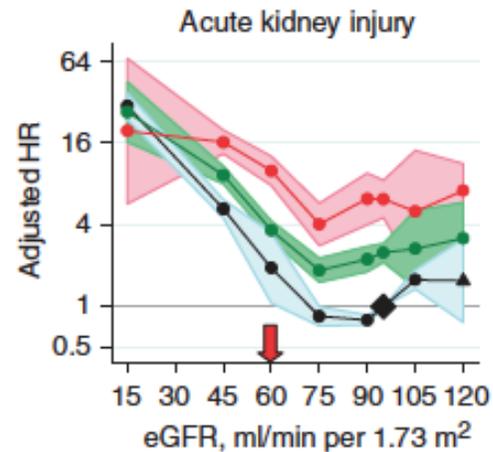
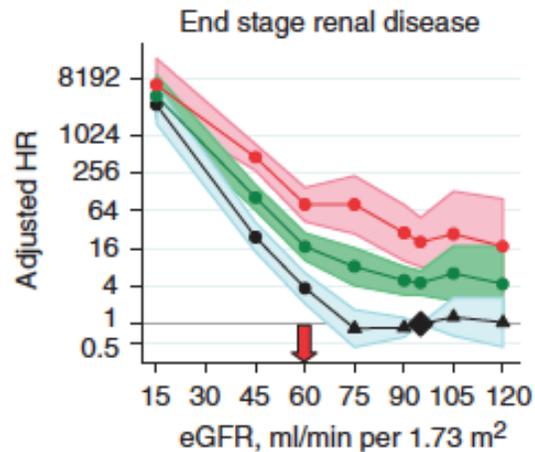
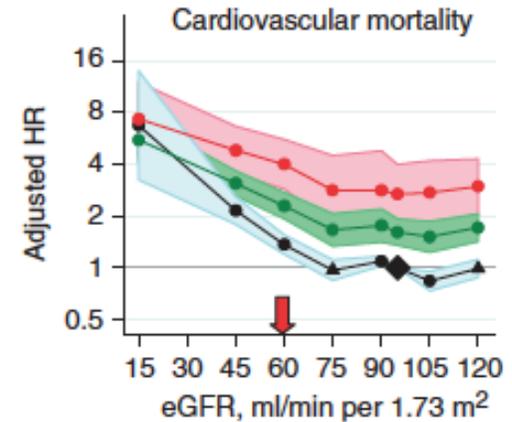
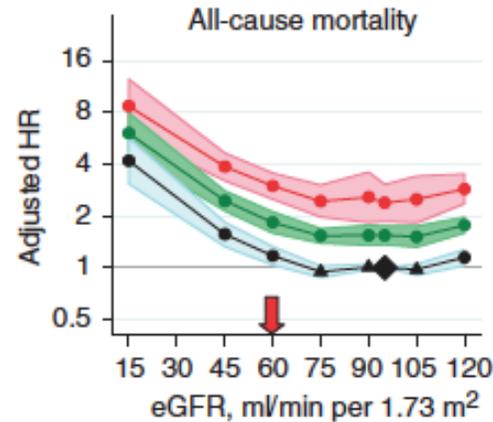


CKD 3 (Krea > 1,3-1,5 / eGFR < 60) =

- ERSTE (erkennbare) Einschränkung der Nierenfunktion
- LETZTE Möglichkeit, die Progression zu stoppen
- **Zeitfenster (typisch, grob) ca. 1-2 Jahre**

Risiko für Tod und Nierenversagen in Relation zur Nierenfunktion

Summary of
relative risks
from
continuous
meta-analysis

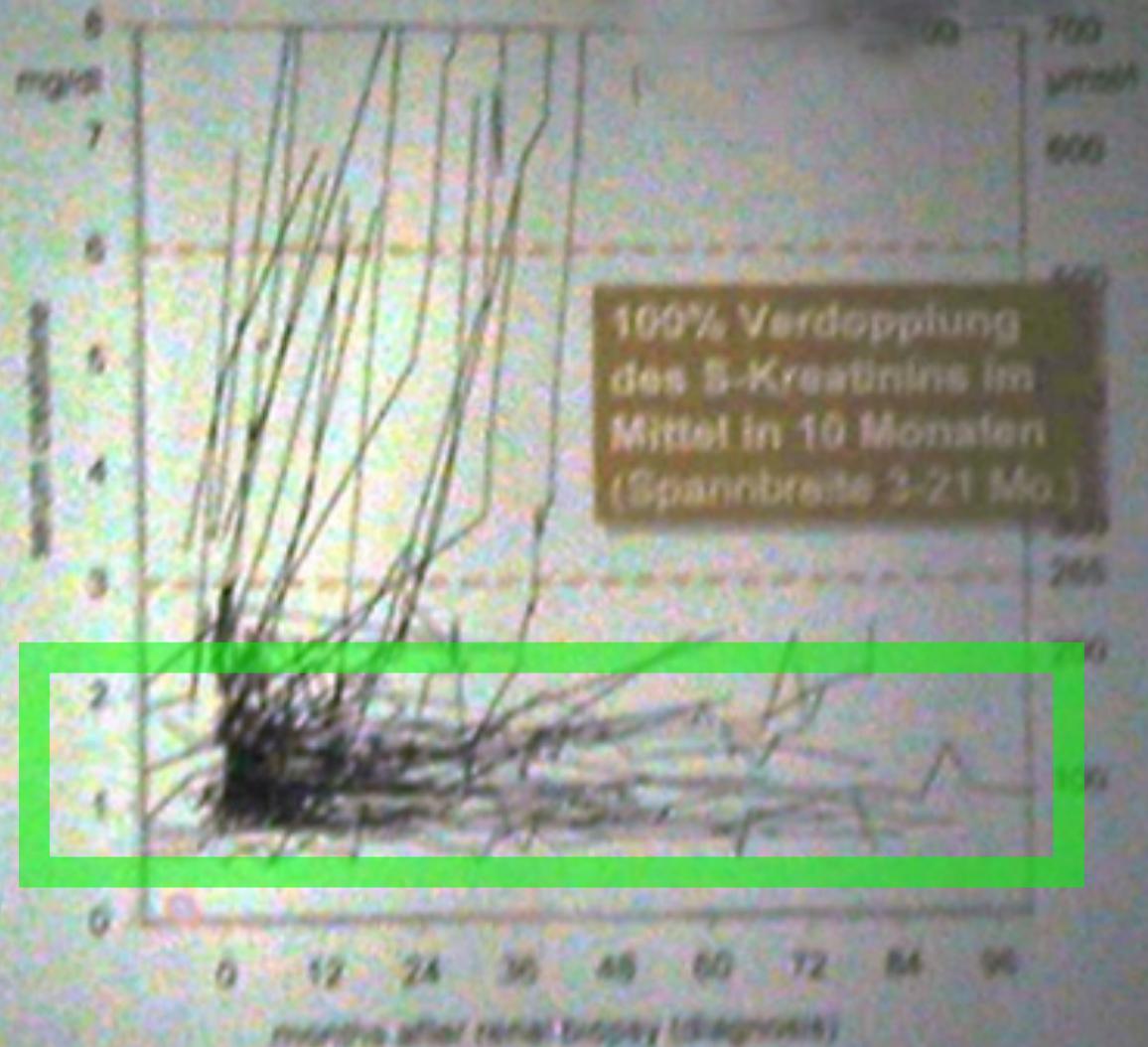


„point of no return“

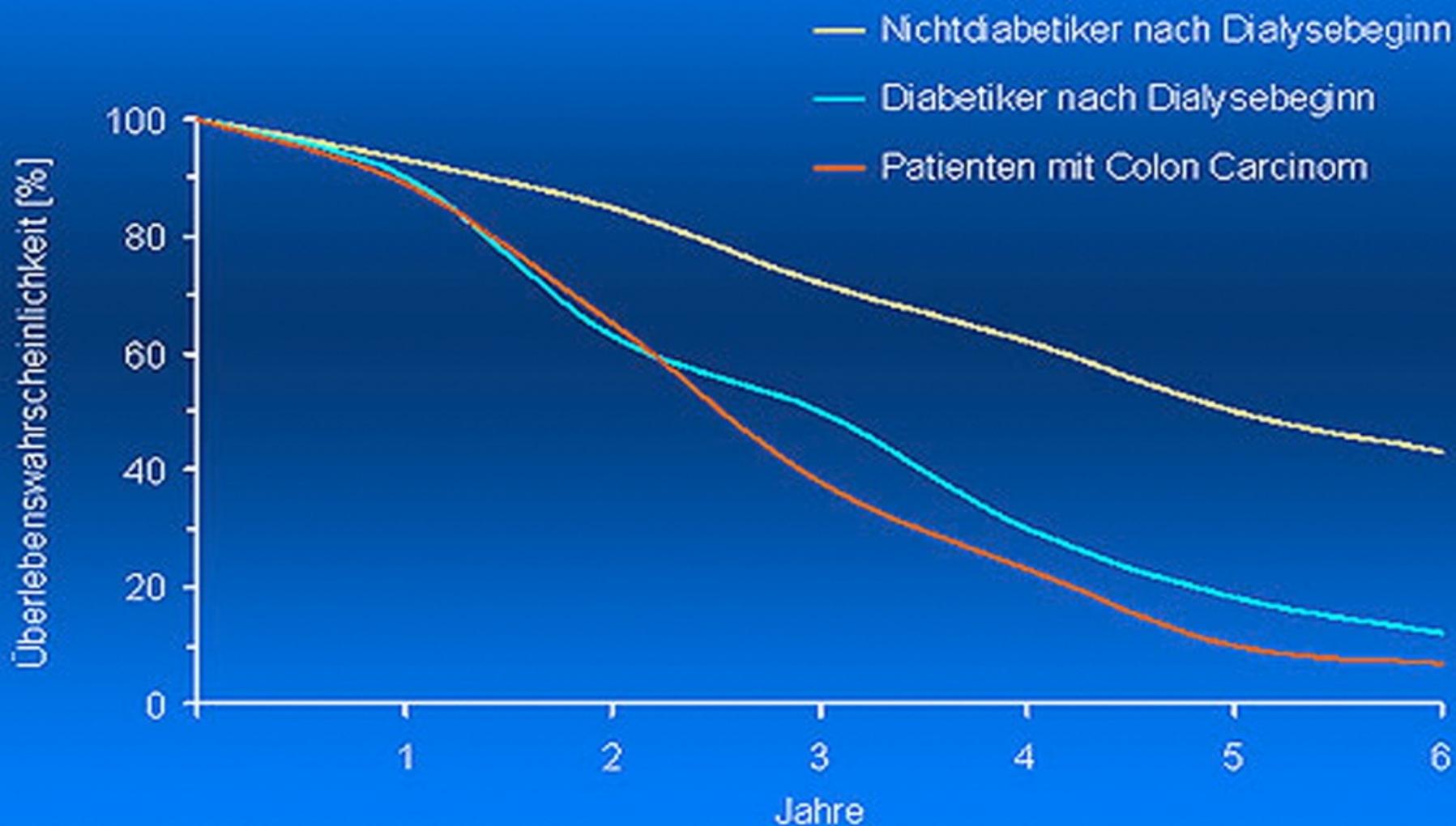
Clin Nephrol 1999;
52: 285-92

The "point of no return" and the rate of progression in the natural history of IgA nephritis.

Schöll U, Wastl U,
Risler T, Braun N,
Grabensee B,
Heering P,
Schollmeyer P,
Zauner I, Stein G,
Fünfstück R, Keller F



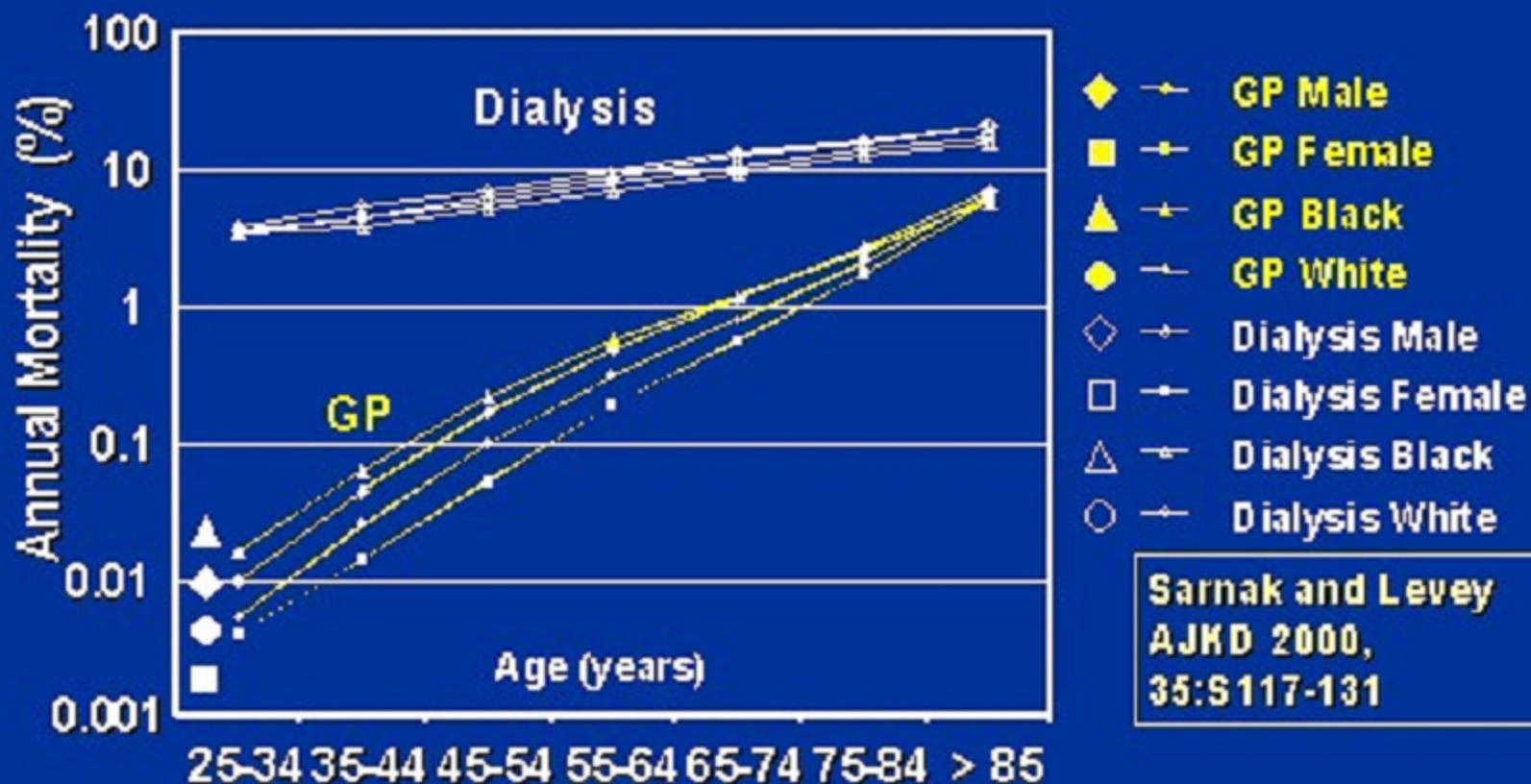
Prognose bei verschiedenen Patientengruppen



CVD und Mortalität bei cNI

CVD is a Major Cause of Mortality in ESRD

Cardiovascular Mortality in the General Population
(NCHS) and in ESRD Treated by Dialysis (USRDS)



Multifaktorielle Behandlung (Basismaßnahmen)

- **Blutdruck (2013: individuell!)**
 - < 139/74 (150, 160?)
 - ACE-I / AT1-RA
- **Blutzucker (2013: individuell!)**
 - nü. <120 (150, 200?)
 - HbA1c <7,5 (8...?)
- **Harnsäure (2013: Progression, HT)**
 - <8 mg/dl (> 12mg/dl: ANV!)
- **Cholesterin**
 - < 200, LDL < 130, TG < 180
- **Nikotin**
- **Cave Nephrotoxine (ANV!)**
 - NSAR / Coxibe, Rö-KM, bes. bei Exsikkose

Nephrologische Therapie bei Niereninsuffizienz

- **Blutdruck**

- < 129/74
- ACE-I / AT1-RA

- **Blutzucker**

- nü. <120
- HbA1c <7,5

- **Cholesterin**

- < 200, LDL < 130, TG < 180

- **Nikotinverbot**

- **Proteinurie senken**

- **Anämie behandeln**

- HK 35-37%: Eisen, Erythropoetin

- **sek. Hyperparathyreoidismus**

- iPTH 2-3-fach der oberen Normgrenze:
Kalziumkarbonat, Kalzidi-/triol

- **Exsikkose vermeiden,
moderate TM**

- Diuretika NUR bei „Überwässerung“ !!!

- **Nephrotoxine vermeiden**

- NSAR + Coxibe, Rö-KM

- **Eiweißreduktion (?)**

- < 0,8 g/kgKG

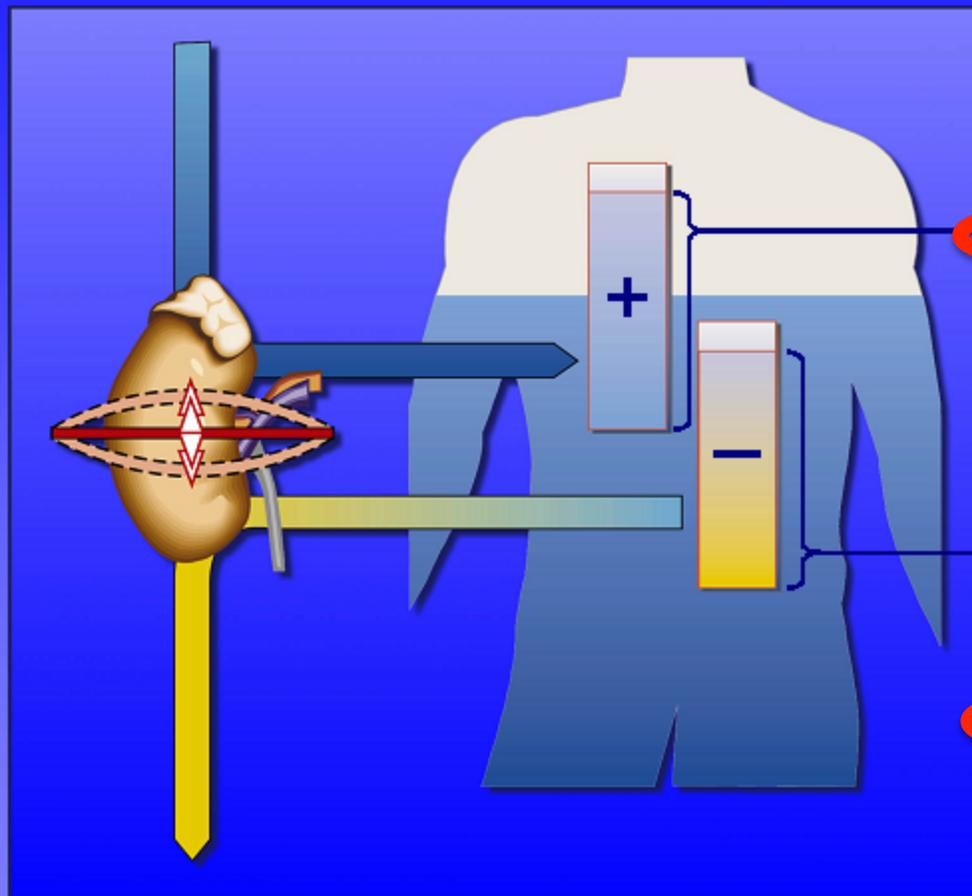
EXKURS Wasserzufuhr

Funktionen der Niere

Wasserhaushalt

Wasseraufnahme und -ausscheidung müssen ausgeglichen werden.

Diese Aufgabe wird von der Niere und über das Durstgefühl gelöst.



0,3 l Wasser aus dem Stoffwechsel
0,9 l Wasser in der festen Nahrung
1,3 l Getränke
2,5 l Aufnahme

0,1 l Wasser im Stuhlgang
0,9 l Schweiß und Atmung
1,5 l Urin
2,5 l Ausscheidung

Gesunde Niere

Kranke Niere

Physik. Grundlagen

Ersatzniere

A.S.

Was sagen denn die Experten?

Referenzwerte für Wasserzufuhr

Quellen:

1. DGEM (D-A-CH-Leitlinien)

2. Z.B. Holtmeier: Ernährung und Diät, ecomed-Verlag

(u.a. Standardliteratur)

NB: Aus verschiedenen Gründen (bspw. Industrie?) liest man „an der Oberfläche“ oft Allgemeinplätze.

Man muss einfach etwas „tiefer graben“ !

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE)

- ...Eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr kann negative Effekte für den Patienten haben:

Beinödeme, Lungenödem, Herzinsuffizienz und Aszites sind mögliche Folgen einer zu hohen Flüssigkeitszufuhr. ...

- Der Flüssigkeitsbedarf muss regelmäßig neu eingeschätzt werden. Je nach Situation des Patienten sind Substitution oder eine kontrollierte Dehydrierung angezeigt. ...

Bei fehlender medizinischer Indikation darf keine Flüssigkeitssubstitution erfolgen.

[DGE 2012; Ernährung in der Palliativmedizin;
<http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=print&sid=1223>]

Richtwerte für die Zufuhr von Wasser¹

Alter	Wasserzufuhr durch		Oxidations- wasser ⁴	Gesamt- wasserauf- nahme ⁵	Wasserzu- fuhr durch Getränke und feste Nahrung
	Getränke ²	feste Nahrung ³			
	NETTO!				
	ml/Tag	ml/Tag	ml/Tag	ml/Tag	ml/kg u. Tag
Jugendliche und Erwachsene					
15 bis unter 19 Jahre	1530	920	350	2800	40
19 bis unter 25 Jahre	1470	890	340	2700	35
25 bis unter 51 Jahre	1410	860	330	2600	35
51 bis unter 65 Jahre	1230	740	280	2250	30
65 Jahre und älter	1310	680	260	2250	30

Ist „viel trinken“ gefährlich?

- **„Der Mensch ist kein Kamel und kann daher Wasser nicht „auf Vorrat“ trinken.“**
Todesfälle Marathon: tatsächlich weisen 30% aller TN eine Gewichtszunahme auf!
<http://www.rosbacher.com/aktuelles/fachartikel/182-Gleichmaessiges-Trinken-fuer-optimale-Leistung/>
- **„Wenn Trinken tödlich ist“: ... Was viele jedoch nicht wissen: zu viel Wasser in zu kurzer Zeit kann unter Umständen fatale Folgen haben.**
<http://www.swr.de/odyso/wenn-trinken-toedlich-ist/-/id=1046894/did=5225792/nid=1046894/1c34oy8/index.html>

Marathonläufer und trinken

Leider hat sich unter dem Druck von Medizinern und Getränkeherstellern das Trinkverhalten so gewandelt, dass **oft viel zu viel getrunken wird**. Das hat zum Teil fatale Folgen:

1. Wird im Magen zuviel Flüssigkeit mitgeschleppt, was das Leistungsgewichtsverhältnis des Betroffenen verschlechtert.
2. Verursacht ein gefüllter Magen einen Zwerchfellhochstand, der die tiefe Einatmung behindert und damit Leistungsverluste verursacht.
3. Kann eine zu hohe Wassermenge zu viele Mineralien auswaschen. Besonders sind dabei hohe Verluste von Natrium gefährlich. So gefährlich, dass es unter Umständen dabei zu lebensgefährlichen Situationen kommen kann. **Es gab in letzter Zeit schon mehrere Todesfälle wegen zu hohem Wasserkonsums.**

Beispiel: Wieviel soll ein Marathonläufer trinken?

Greif 2006 Durchschnittlich +13 Grad, kein Sonnenschein. Organismus-Wasser, ml	2:30 h-Läufer mit 600g Glykogen, verbraucht davon 80%. Angenommene Schweißrate 800 ml/h	3:15 h-Läufer mit 500g Glykogen, verbraucht davon 70%. Angenommene Schweißrate 600 ml/h	4:00 h-Läufer mit 400g Glykogen, verbraucht davon 60%. Angenommene Schweißrate 500 ml/h
Vorher getrunken	600	600	600
Glykogen-Bindungs-H2O	1200	875	600
Oxidationswasser	200	250	300
Gesamtes zur Verfügung stehendes H2O	2000	1725	1500
Angenommener Gesamt- Schweißverlust	2000	1950	2000
Auszugleichende Flüssigkeitsmenge	0	-225	-500
Benötigte Flüssigkeit ml/h	0	-69	-125

nach P. Greif (Marathontrainer; Annahme: Pro Gramm Glykogen (nicht Glukose) baut der Körper 2-3 g H2O ein. Greif rechnet mit 2.5 g. Wie das gebunden ist, wurde ca. in den 70ern via NMR untersucht.)

<http://www.greif.de/nl-trinken-im-marathon-2.html>

Urinmenge # Entgiftung

Naturgemäß gilt im „steady state“ („365 Tage im Jahr“):

Zufuhr = Ausfuhr

Man KANN bspw. gar nicht mehr Harnstoff ausscheiden (gleichermaßen alle anderen „Giftstoffe“), als täglich im Stoffwechsel entstehen (bspw.: 0,8 g Eiw/kgKG => ca. 50 g Eiweiß => 12 g Harnstoff tgl.).

„Mehr trinken“ KANN also gar nicht „mehr entgiften“ (excl. marginal, kurzzeitig).

Wenn dies so wäre, würden die Werte ja JEDEN TAG WEITER sinken; das ist sicher nicht der Fall (=> lediglich Gleichgewicht auf neuem Level).

AUSNAHME: „akutes Nierenversagen“ (tägliches Anstieg) bzw. akute „Erholungsphase“ (tägliches Abfall der Nierenwerte).

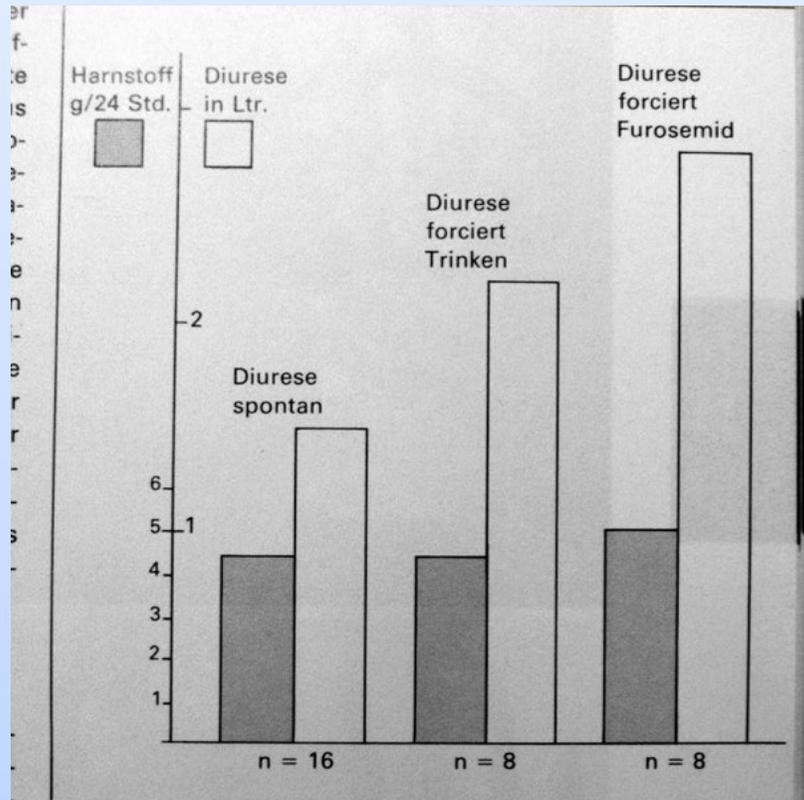


Abb. 11. Mittlere Harnstoffausscheidung in 24 Std. bei Pat. mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 10 ml/Min.) unter verschiedenen Diuresebedingungen (aus Sarre, 1976)

EBL: NVL Niereninsuffizienz

4. Therapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4.1 Allgemeine Behandlungsstrategien	
Einschränkung der Proteinzufuhr	
4-1 Patienten mit Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz sollte eine tägliche Eiweißzufuhr von 0,8 g/kg empfohlen werden.	↑
Anämie	
Neben einer ungenügenden Eisenversorgung scheint eine gestörte Regulation der Erythropoetinsynthese ein wesentlicher Faktor der Anämieentwicklung zu sein. Eine differentialdiagnostische Abklärung ist in jedem Fall indiziert.	
4-2 Erythropoetin (EPO) sollte bei renaler Anämie eingesetzt werden, um den Hämoglobinspiegel auf 10,5-11,5 g/dl anzuheben. Ein Eisenmangel ist auszuschließen.	↑
Rauchen und Progression der Nephropathie	
4-3 Allen Patienten mit Diabetes soll geraten werden, das Rauchen einzustellen, um das Risiko der Nephropathieentwicklung und -progression sowie der Gefäßschädigung zu reduzieren.	↑↑
Weitere Maßnahmen	
Weiterhin sind auch für Menschen mit Diabetes folgende nephroprotektive Maßnahmen, die allgemein für Patienten mit Niereninsuffizienz gelten, wesentlich [39]:	
<ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung von Röntgenkontrastmitteln; • Vermeidung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Langzeiteinnahme von Mischanalgetika; • antibiotische Therapie von Harnwegsinfektionen; • Anpassung von Medikamenten an die reduzierte Nierenfunktion. 	

- KEINE Empfehlung zur „Trinkmenge“

NVL Herzinsuffizienz (03/12)

5-13

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz soll sich die Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr (in Liter) am klinischen Zustand (Gewicht im Verlauf gemäß täglicher Kontrolle) und der Ausscheidung (Nierenfunktion gemäß Serumkreatinin oder eGFR) orientieren:

- bei Hypervolämie und/oder Hyponatriämie soll die **Trinkmenge beschränkt werden auf ca. 1 Liter/Tag** (dies berücksichtigt die Flüssigkeitszufuhr von ca. 300 ml durch feste Nahrung, 300 ml Oxidationswasser, sowie Flüssigkeitsverlust von ca. 600 ml durch Perspiratio insensibilis);
- bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) ist ggf. eine **darüber hinausgehende Beschränkung erforderlich**, unabhängig von Hypo- oder Normonatriämie;
- **exzessive Flüssigkeitsaufnahmen von drei oder mehr Litern am Tag sind unbedingt zu vermeiden.**



NETTO!

BRUTTO!

	empfohlene Trinkmenge (Exzess = TM > ca. 2 Liter!)
Gesunde (DGE, > 50 J., epidem. Mittel)	1.300 ml
NYHA I-II	< 1.000 ml
NYHA III-IV	ca. < 750 ml (analog Dialysepatienten!)

er - trinken



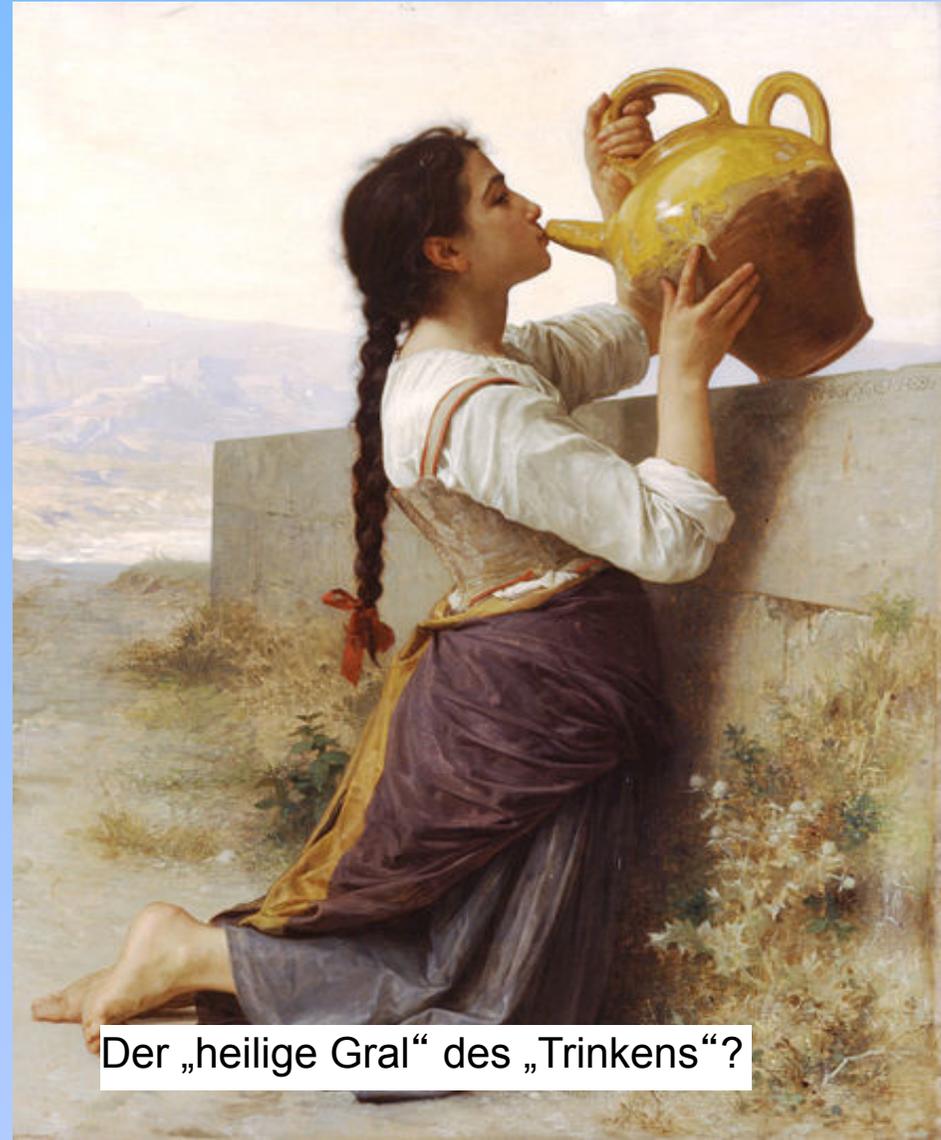
ab - saufen



Also: wo liegt das Problem?

➤ DURST!

- Jede „Zwangsentwässerung“ (Diuretika!) verschlimmert Durst.
- „Durst ist schlimmer als Heimweh.“
- Wie können wir helfen?



Der „heilige Gral“ des „Trinkens“?

„Durst statt Dialyse“ !

Dieser Weg wird kein leichter sein,
Dieser Weg wird steinig und schwer.
Nicht mit vielen wirst du dir einig sein,
Doch dieses Leben bietet so viel mehr.

[Xavier Naidoo]

Was brauchen wir dazu? NYHA I-II (1000 ml), NYHA III-IV

1.000 ml
= ca. 4 „Glas“
Getränke

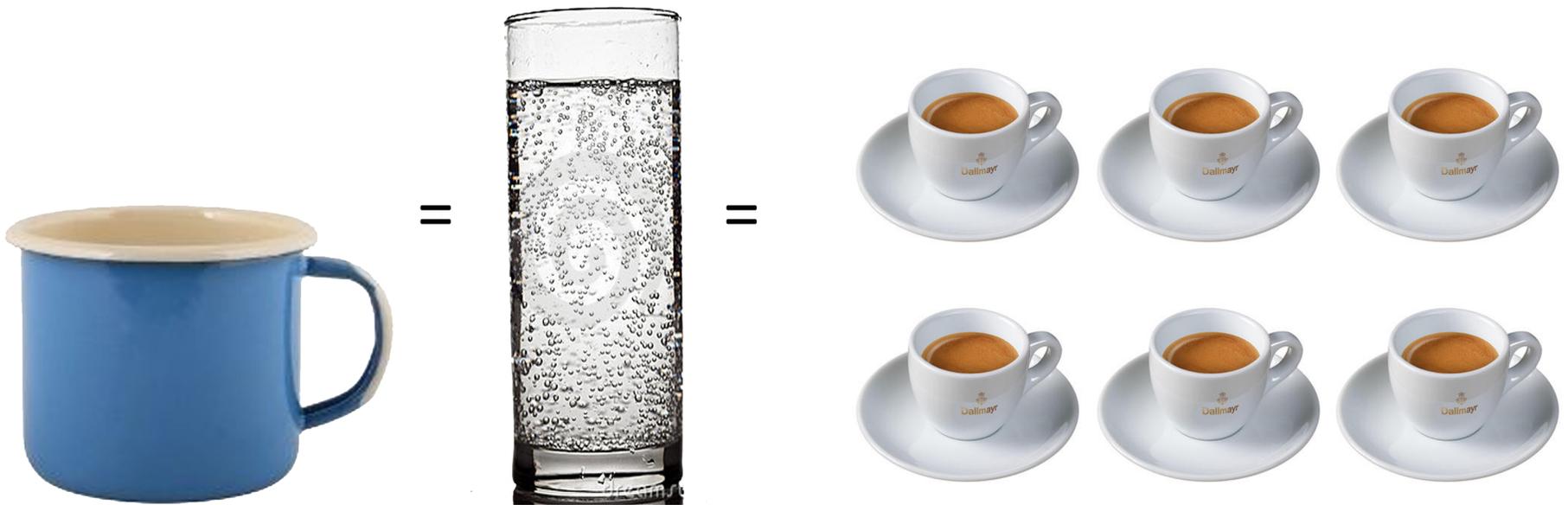


„deutlich weniger“:
= ca. 2-3 Glas
= ca. 500-750 ml



Kleine Trinkgefäße!

1 Becher = 1 Glas = ca. 6 volle „Espressotassen“ !



NVL HI (2013)

7-4

- Bei allen symptomatischen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollte geprüft werden, ob der Patient fähig ist, auf der Grundlage des Gewichtsprotokolls selbständig die Diuretikadosis anzupassen.
- Wenn man den Patienten zutraut, alternativ eine Heimdialyse (mit allem drum und dran) machen zu können, werden sie sich wohl
 - einmal täglich wiegen, und
 - zwischen 3-2-1 Tabletten entscheiden können...
- Tipp: konkret werden, bspw.
 - < 78 kg = 0-1 Tbl. (bspw. 10-20-50 mg Tora)
 - 78-80 kg = 1-2 Tbl.
 - > 80 kg = 3-4

Nephrologische Empfehlung

- Im Krankenhaus:

Immer zuerst EXSICCOSE ausgleichen. Dann:

Zufuhr = 0,75 l plus Ausscheidung vom Vortag

IMMER BEDENKEN („Urformel“ der Nephrologie):

Druck (Normotonie, >130 mmHg syst.)

+

Volumen (Normovolämie, z.B. ZVD 12-15)

=

Diurese !

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) („Expertenmeinung“)

- ...Eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr kann negative Effekte für den Patienten haben:
Beinödeme, Lungenödem, Herzinsuffizienz und Aszites sind mögliche Folgen einer zu hohen Flüssigkeitszufuhr. ...
- Der Flüssigkeitsbedarf muss regelmäßig neu eingeschätzt werden. Je nach Situation des Patienten sind Substitution oder eine kontrollierte Dehydrierung angezeigt. ...

Bei fehlender medizinischer Indikation darf keine Flüssigkeitssubstitution erfolgen.

[DGE 2012; Ernährung in der Palliativmedizin;
<http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=print&sid=1223>]

Exkurs ENDE

- Zurück zur Blutdrucktherapie

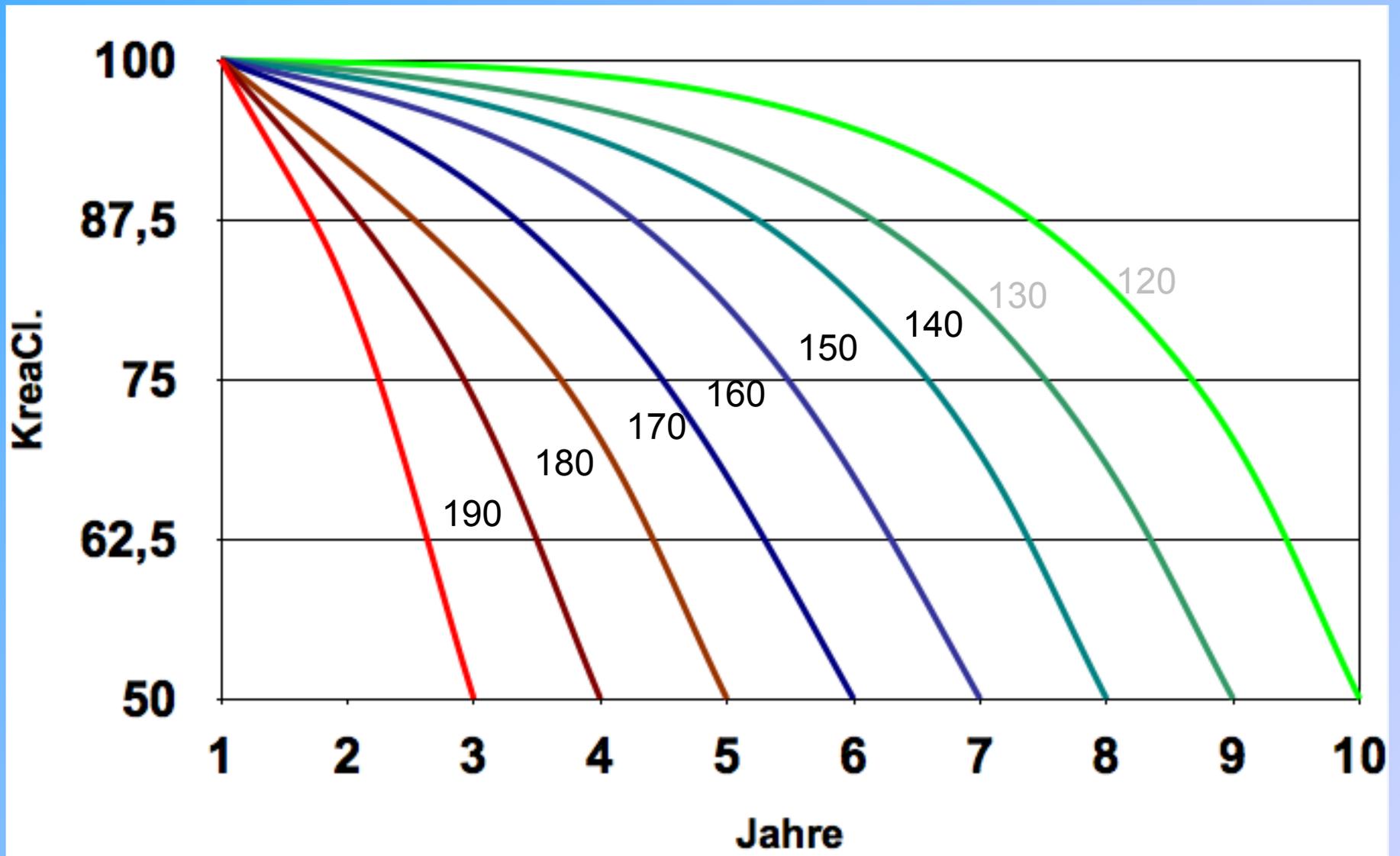
Multifaktorielle Behandlung (Basismaßnahmen)

- **Blutdruck (2013: individuell!)**
 - < 139/74 (150, 160?)
 - ACE-I / AT1-RA
- **Blutzucker (2013: individuell!)**
 - nü. <120 (150, 200?)
 - HbA1c <7,5 (8...?)
- **Harnsäure (2013: Progression, HT)**
 - <8 mg/dl (> 12mg/dl: ANV!)
- **Cholesterin**
 - < 200, LDL < 130, TG < 180
- **Nikotin**
- **Cave Nephrotoxine (ANV!)**
 - NSAR / Coxibe, Rö-KM, bes. bei Exsikkose

Therapie HT bei CKD

- Therapieziele:
 - Progressionshemmung
 - Vermeidung von SOFORT-Schäden
 - Wohlbefinden (Ödeme)
- CAVE Hypotonie: RR > 130 !!!
- < 160 meist erreichbar und verträglich

Renales Überleben nach Blutdruckeinstellung



Mortalität in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck

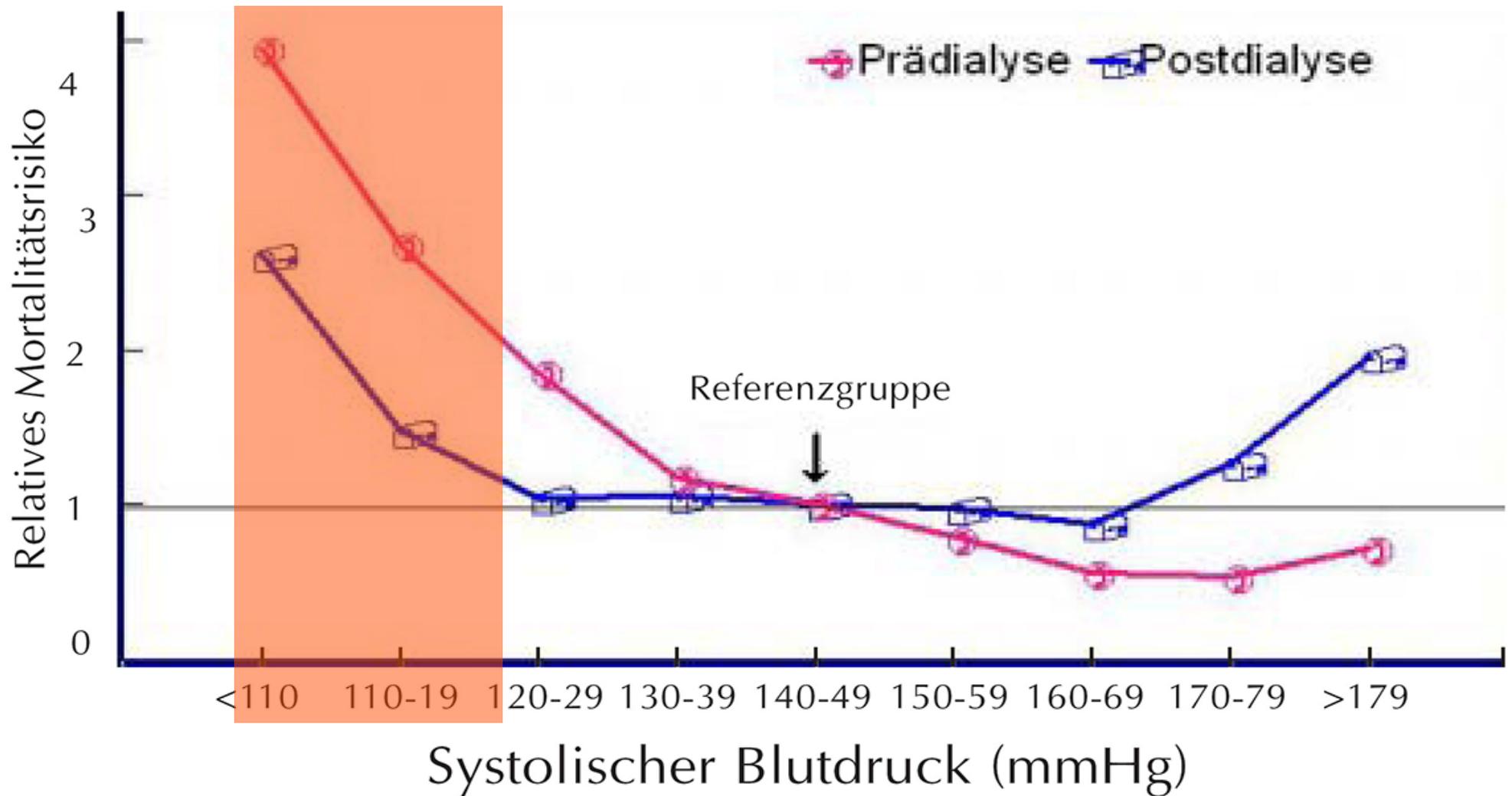
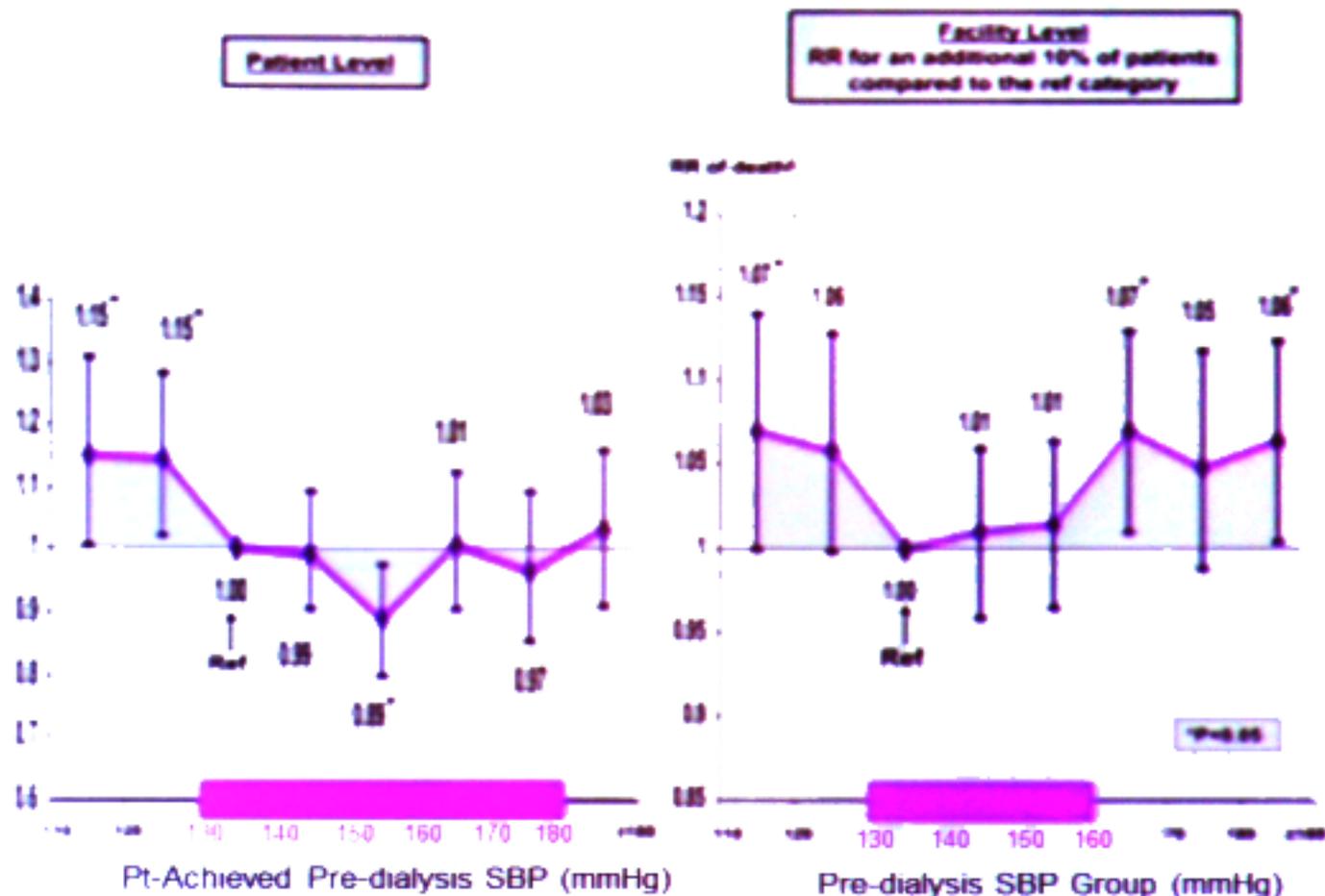


Abbildung 3: Einfluß des prä- und postdialytisch gemessenen systolischen Blutdrucks auf die Gesamtmortalität (Daten aus [31]).

Prädialytischer Blutdruck und Sterblichkeit Daten aus DOPPS

Among 21,388 prevalent HD patients, 919 facilities



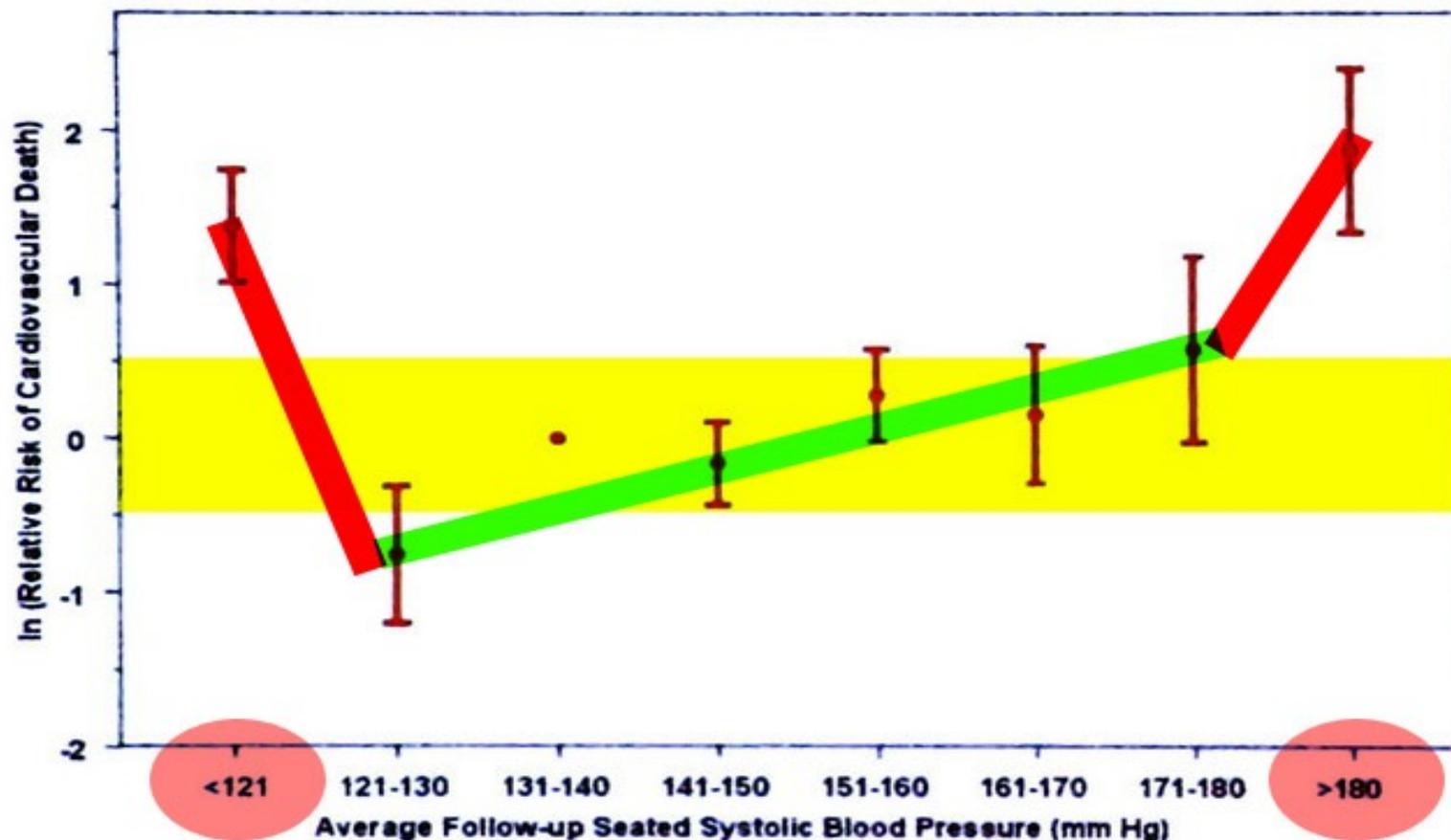
RR syst 130-160 mmHg -> geringstes Risiko

ZU NIEDRIGER Blutdruck ist (nicht nur) für die Niere „tödlich“:

(Anmerkung: dies gilt ausschließlich für die AKTIVE Blutdrucksenkung, NICHT für „spontane“ Werte!)

Impact of Mean Follow-up SBP on Risk of Cardiac Mortality

IDNT Study Group
L. Ruilope

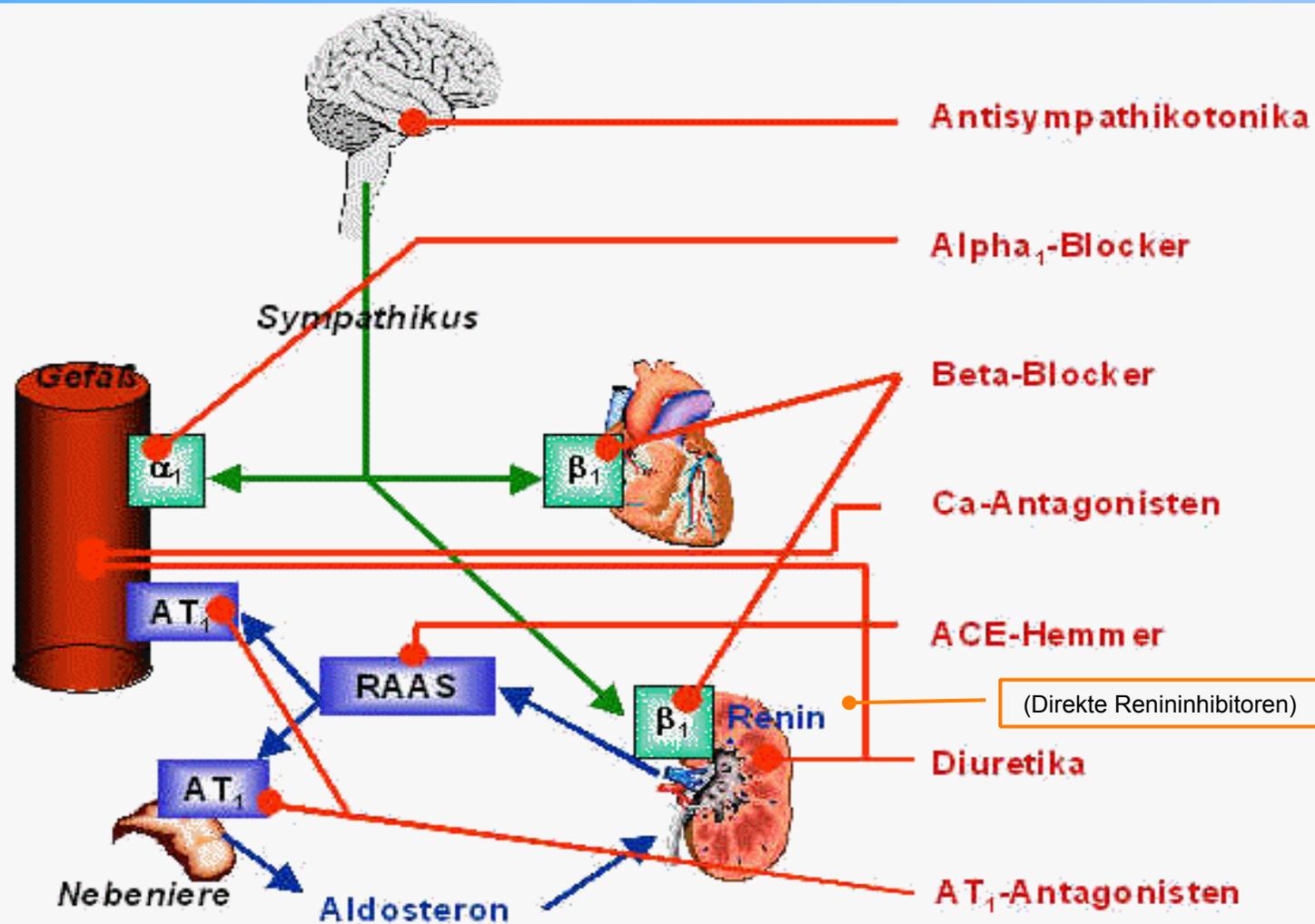


Therapiestrategie

Risikofaktoren (RF)/ Begleiterkrankungen/ Endorganschäden	Blutdruck			
	130-139 syst. oder 85-89 diast.	140-159 syst. oder 90-99 diast.	160-179 syst. oder 100-109 diast.	> 180 syst. oder > 110 syst.
keine anderen RF	∅	Lifestyle für Monate + ggf. MED im Intervall	Lifestyle für Wochen + MED im Intervall	Lifestyle + MED sofort
1-2 Risikofaktoren	Lifestyle, sonst ∅	Lifestyle für Wochen + MED im Intervall	Lifestyle für Wochen + MED im Intervall	Lifestyle + MED sofort
≥3 RF	Lifestyle, sonst ∅	Lifestyle für Wochen + MED im Intervall	Lifestyle + MED zügig	Lifestyle + MED sofort
Endorganschäden, Diabetes oder CKD III	Lifestyle, sonst ∅	Lifestyle + MED zügig	Lifestyle + MED zügig	Lifestyle + MED sofort
Symptomatische CV Erkrankung, CKD IV-V Diabetes mit EOS/RF	Lifestyle + evtl. MED bei CKD	Lifestyle + MED zügig	Lifestyle + MED zügig	Lifestyle + MED sofort

ESH/ESC Guidelines 2013, J Hypertens 2013, Zielblutdruck im allgemeinen < 140/90 mmHg, Farben markieren das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse in 10 Jahren (von <10 bis > 30%)

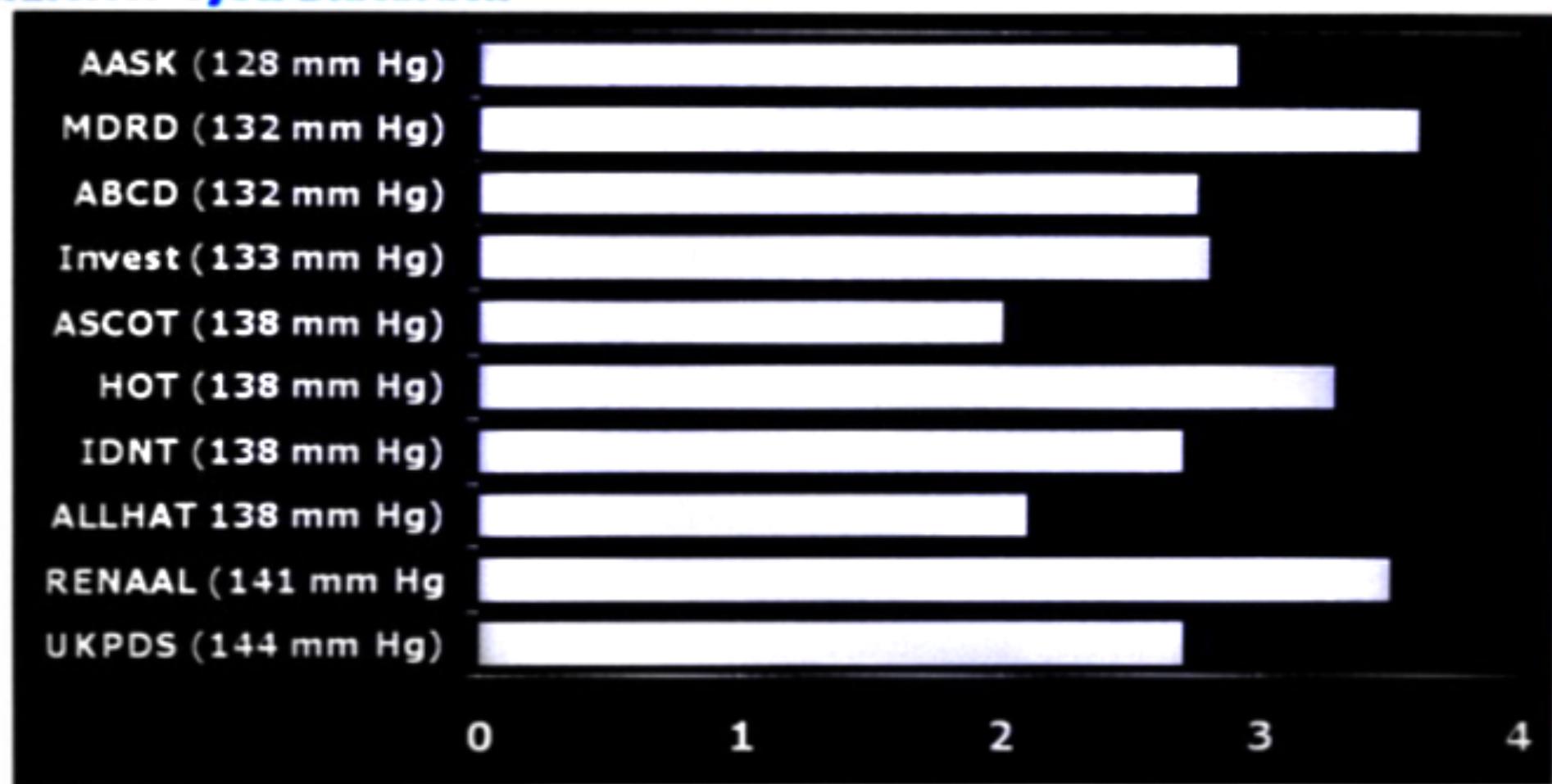
Optionen in der Blutdrucktherapie



AT_1 : Angiotensin-1-Rezeptor
 α_1, β_1 : α_1 - bzw. β_1 -Adrenorezeptoren
RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Wieviele Antihypertensiva-Klassen sind nötig ?

Studie /
erzielter syst. Blutdruck



Bakris. Am.J.Kidney Dis. (2000) 36:246

Dahlof. Lancet. (2005) 366:895

Hochdrucktherapie bei Niereninsuffizienz

Gruppe	INN	CKD		DM	ProtU	K+	UA	Ca	Puls
ACEI / Sartane	diverse	(ds NAST)		n	senken	erhöhen	n	n	n
Thiaziddiuretika (Analoge)	Xipamid, Indapamid	(1/2?)		(n)	n	(senken)	(erhöhen)	erhöhen	n
Thiaziddiuretika	HCT (dosisabh.!)	(1/2?)		schlechter	n	senken	erhöhen	erhöhen	n
Betablocker	diverse			(Hypo-wahrnehmung)	n	erhöhen	n	n	senken
Vasodilatoren	Doxazosin RET u.a.	(Orthostase)		n	n	n	n	n	(erhöhen)
Kalzium-antagonisten	Dihydropyridine	(Ödeme)		n	n	n	n	n	(erhöhen)
Zentrale a-Blocker	Cloni-, Moxonidin	(Durst!)		n	n	n	n	n	senken
Vasodilatoren	Lonolox	(Ödeme !!!)		n	n	n	n	n	(erhöhen)
Kalzium-antagonisten	Diltiazem, Verapamil			n	n	n	n	n	senken
Zentrale a-Blocker	Methyldopa	!		n	n	n	n	n	n
Aldosteron-antagonisten	Spironolactone, Eplerenon	1/2 (1/4, 1-2/7)		n	senken	erhöhen !!!	n	n	n
Schleifendiuretika	Torasemid, Furosemid	x Krea (nach Effekt!)		n	n	senken	erhöhen	senken	n

ACE-Hemmer: Regression der Nierenfibrose

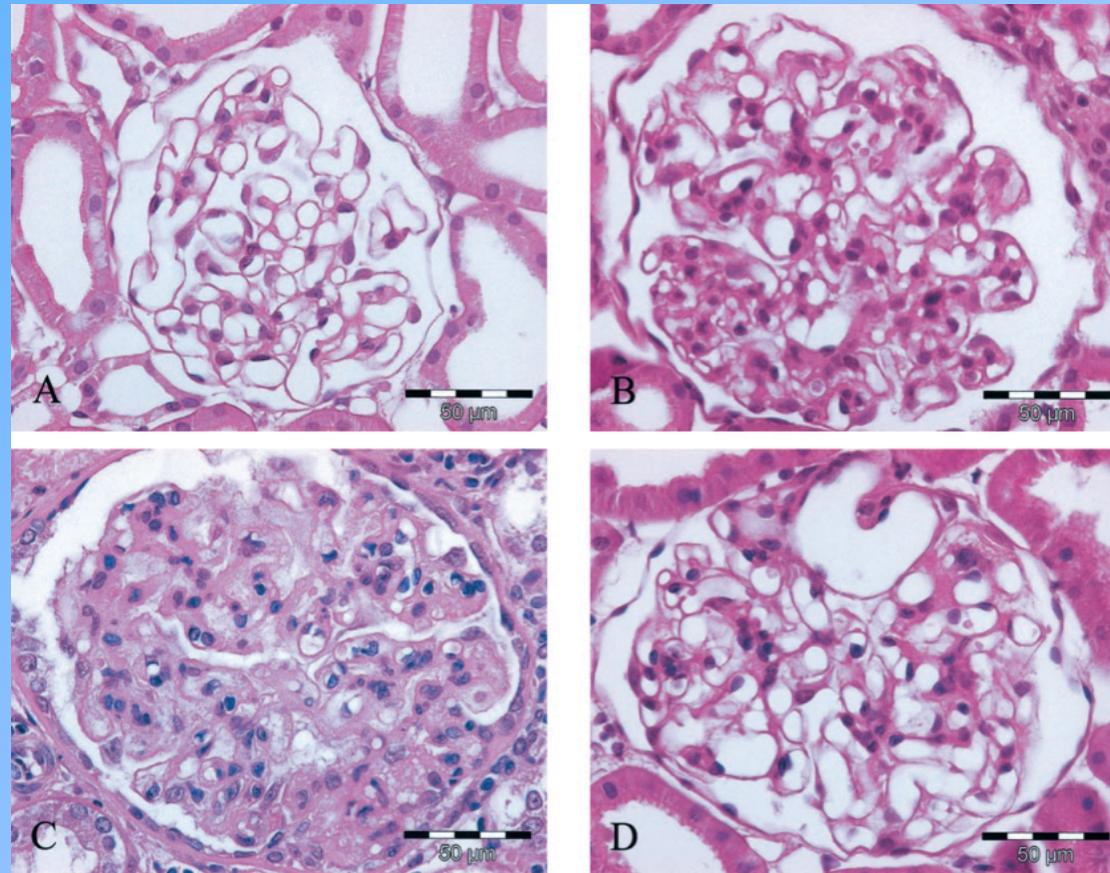


Figure 5. Morphology in a sham-operated animal (A), SNX 8 wk (B), SNX 12 wk untreated (C), and SNX at 12 wk after 4 wk of delayed enalapril treatment (D).

ACEH + Spironolakton besser als ACEH + ARB

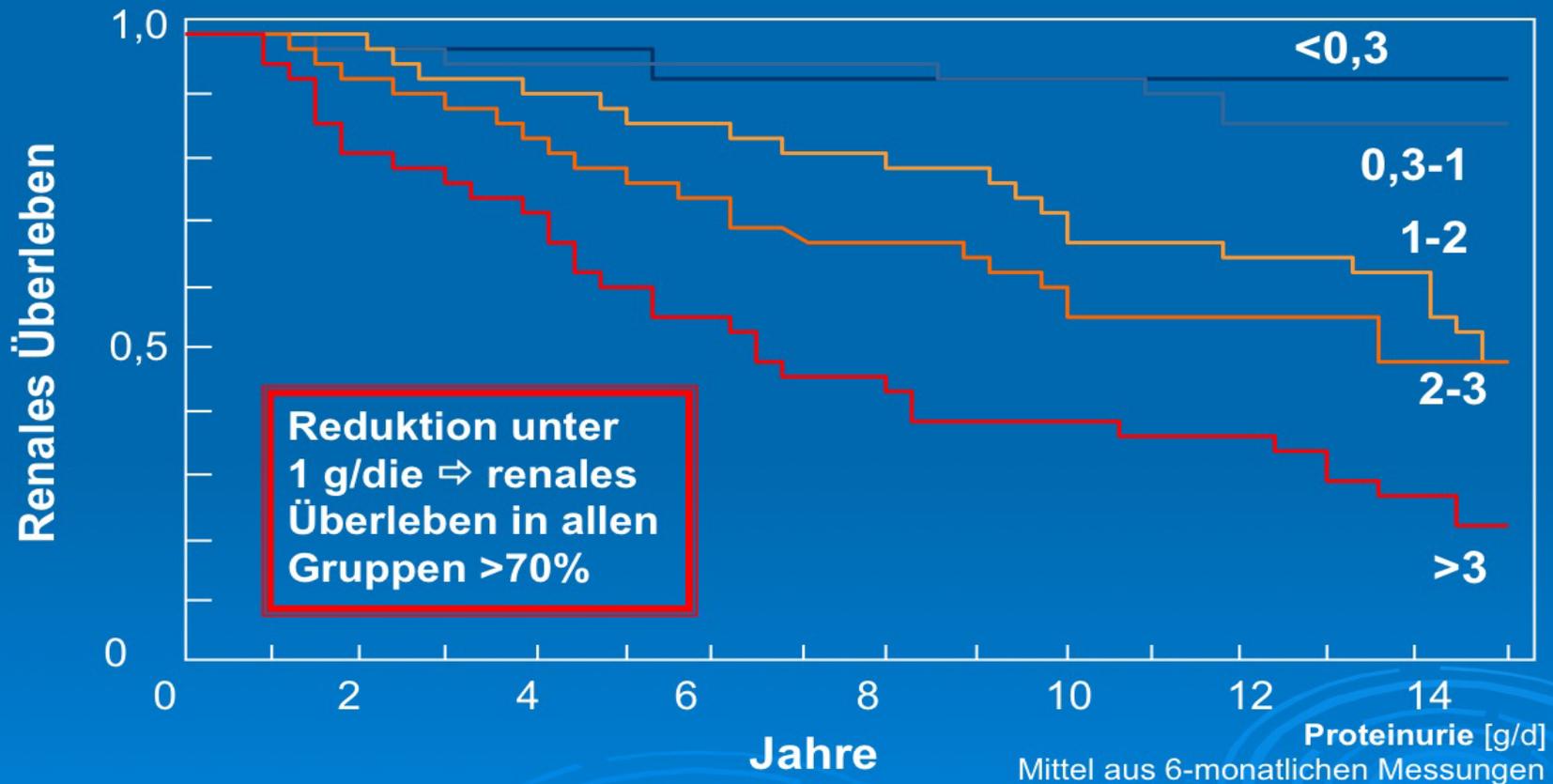
Mehdi et al, JASN 2009;20:2641-9

Proteinurie:

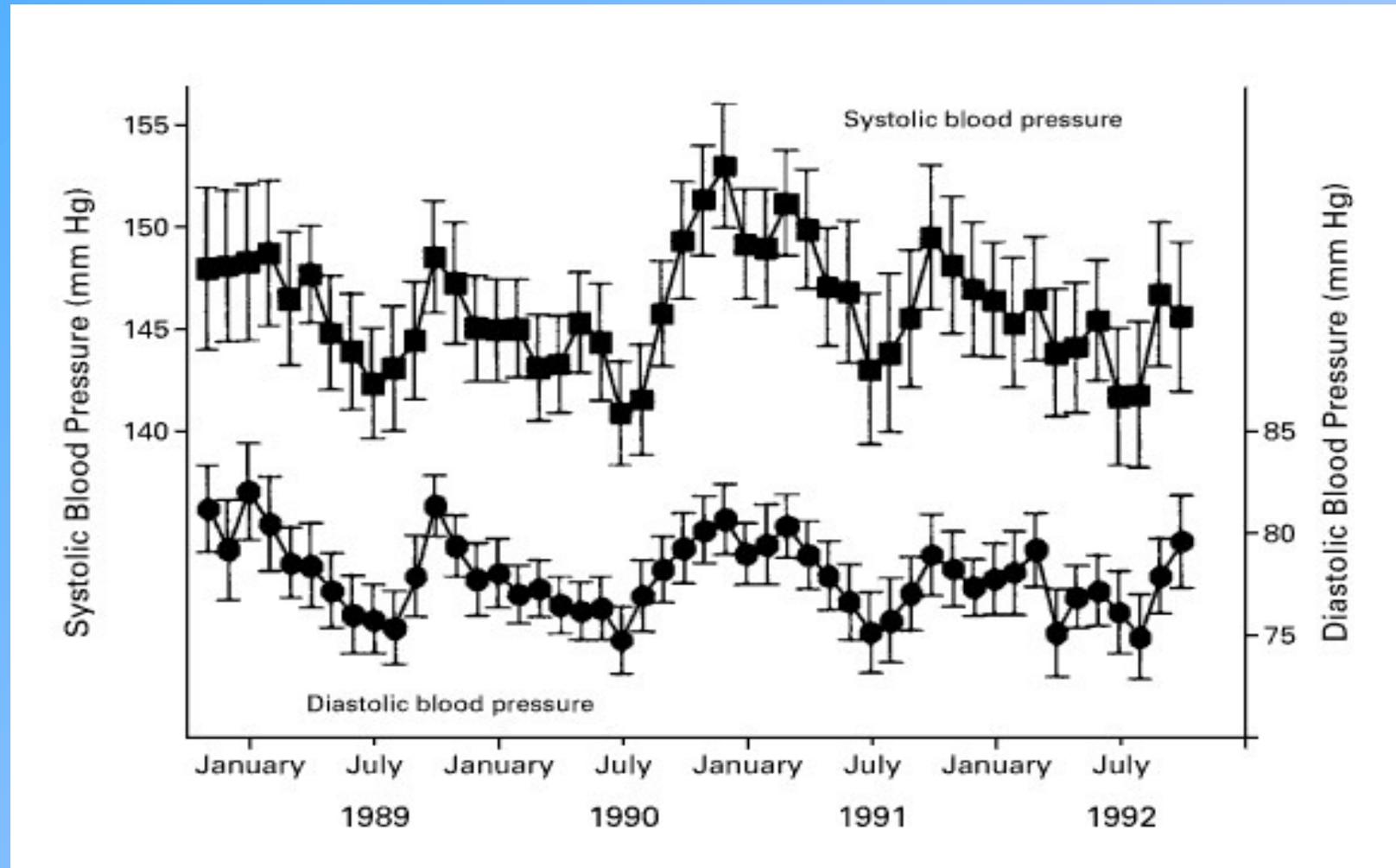
- Spironolakton minus 34%
- Losartan minus 17%

- Spironolakton signifikant besser als Losartan
- Keine weiteren Unterschiede (GFR, BD, K)

Proteinurie (und Effekt der antiproteinurischen Therapie) bestimmen Prognose Beispiel: IgA-Nephropathie



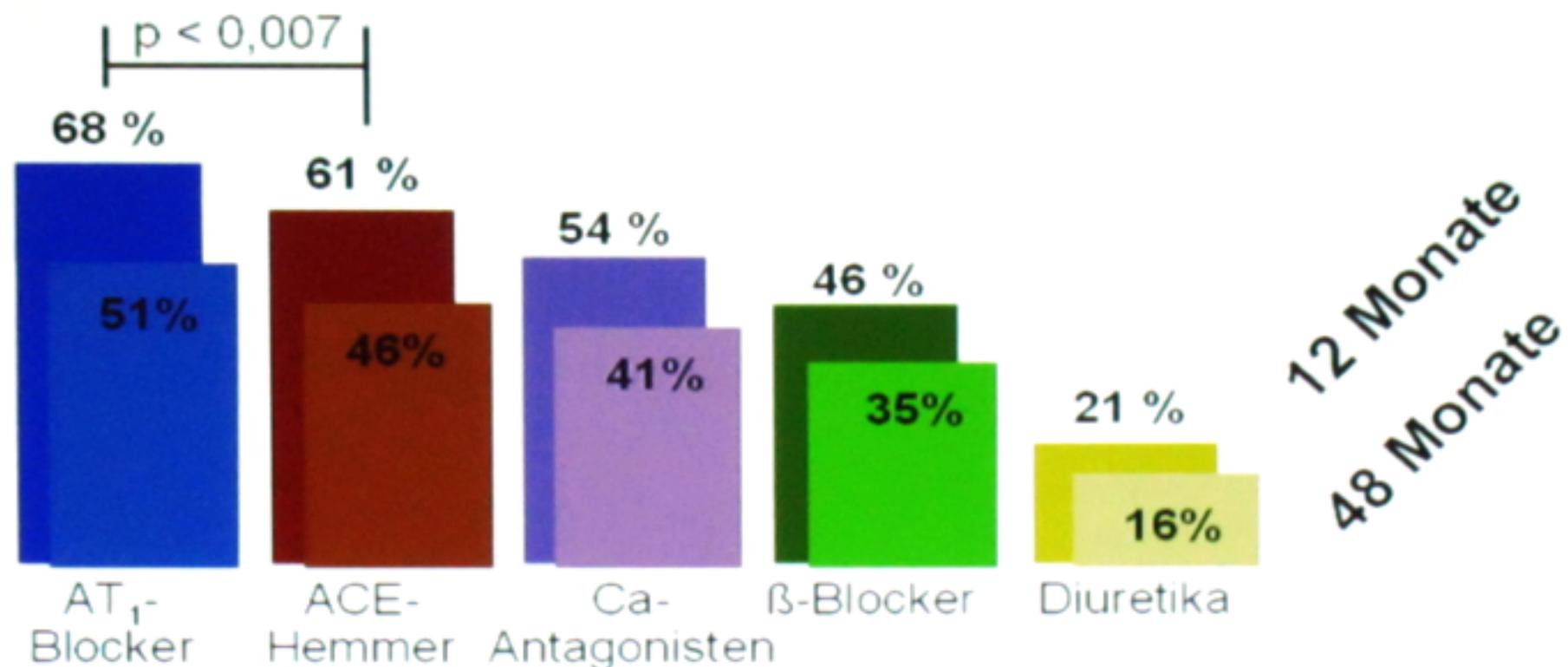
Mean (\pm SE) Systolic and Diastolic Blood Pressure According to Calendar Month in Patients with End-Stage Renal Disease Treated with Hemodialysis.



Argiles À et al. *N Engl J Med* 1998;339:1364-1370.



Therapietreue – aufgeschlüsselt nach der initial verordneten Substanzklasse

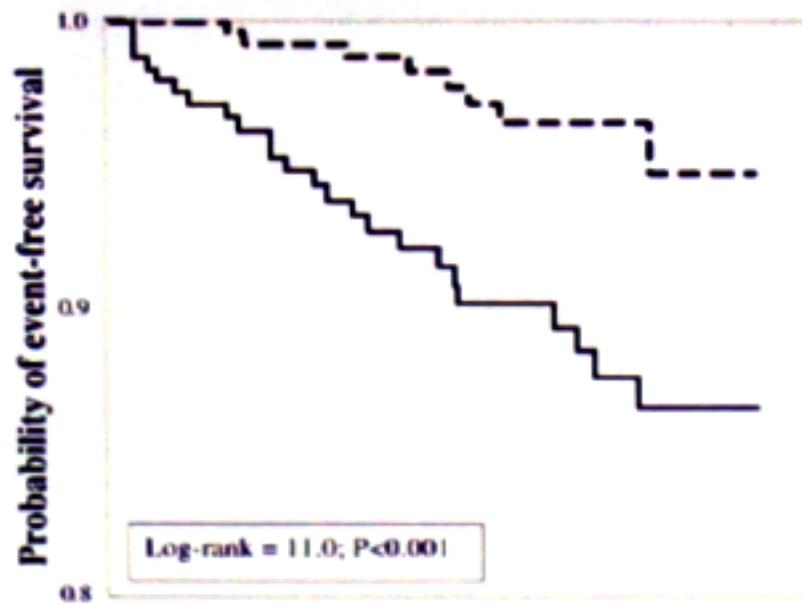


n = 21.723 (12 Monate)

n = 15.175 (48 Monate)

Effekt einer Änderung der Tagesdosis

n= 250, Wechsel von 3-0-0 auf 2-0-1



No. at risk

Awakening

332

264

180

118

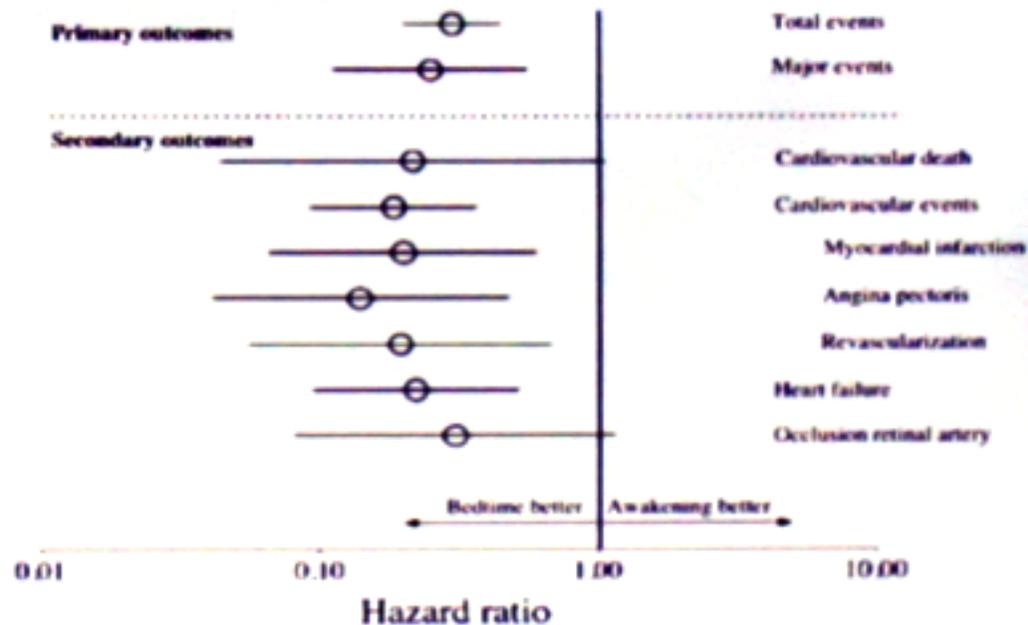
Bedtime

329

290

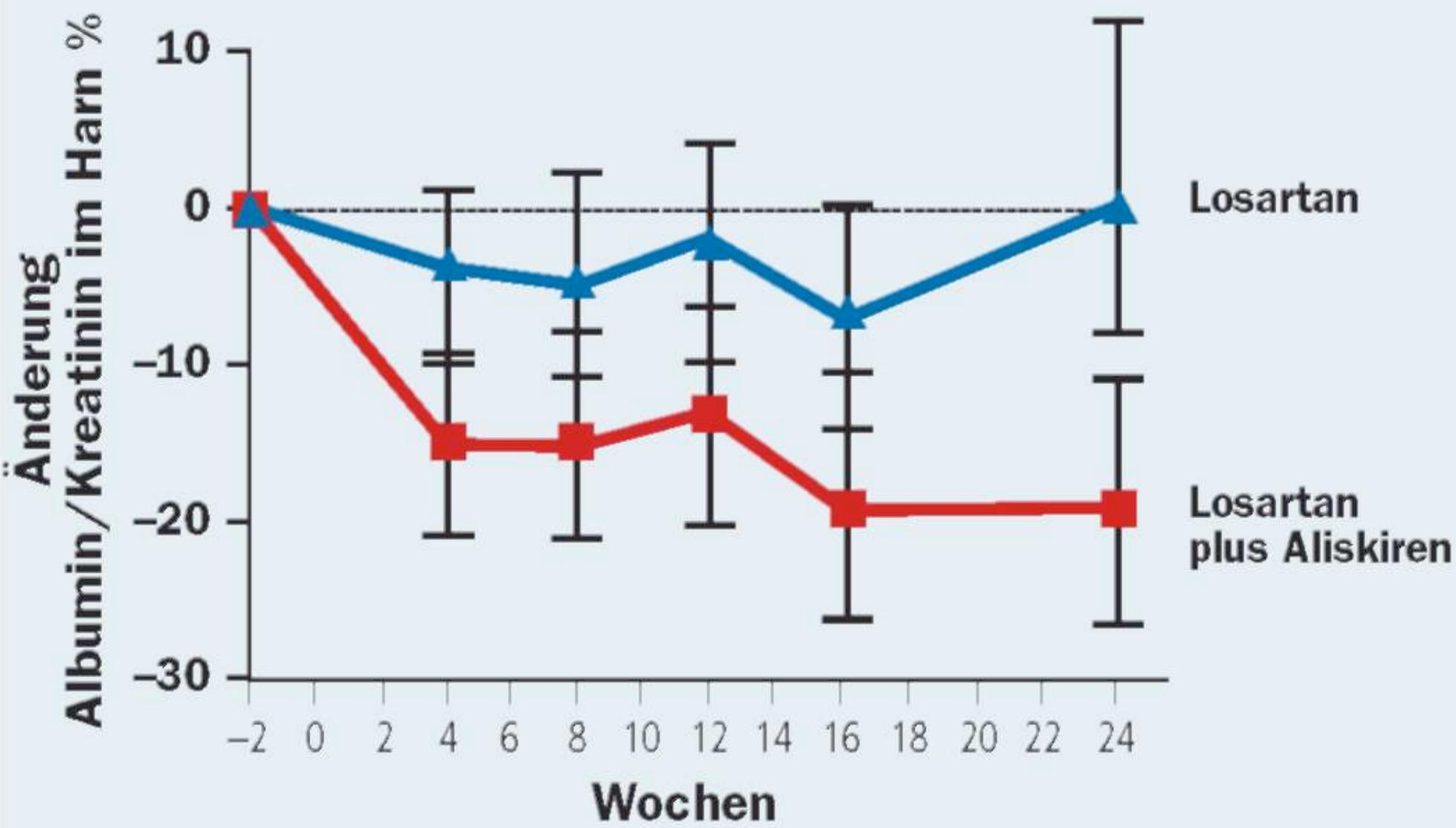
215

131

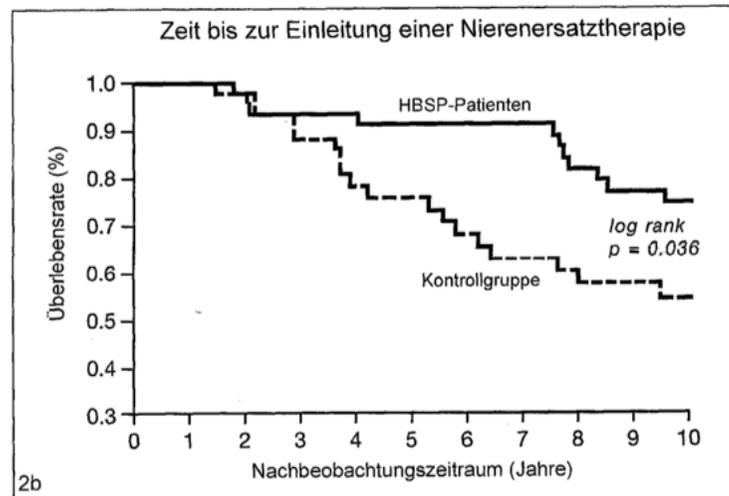
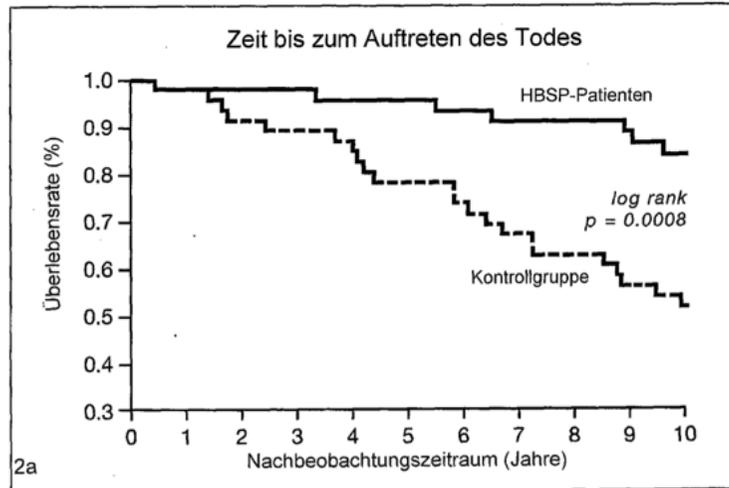


cardiovascular deaths, myocardial infarction, ischemic stroke, and hemorrhagic stroke

Abb.: ALISKIREN ZUSÄTZLICH ZUR STANDARDTHERAPIE VERRINGERT DIE PROTEINURIE (ALOFT)



Frühe Überweisung



Diabetes-Therapie bei CKD

Diabetes-Therapie bei CKD

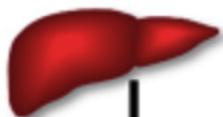
- Therapieziel:

- Vermeidung von SOFORT-Schäden
- Wohlbefinden, weniger „Laborkosmetik“
- „GANZHEITLICHE“ Betrachtungsweise !
- „Augenmaß“ bewahren

- BZ-Ziel "individualisieren":

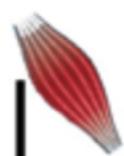
- < 200 OPTIMAL
(manchmal reicht auch < 300; ÜL !)
- > 100 (120, 150 bei rez. Hypos)

Orale Antidiabetika **bei CKD**



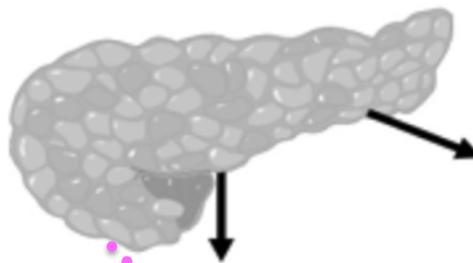
~~Metformin~~

Glucose-
Bildung



~~Pioglitazon~~

Glucose-
Aufnahme



Sulfonylharnstoffe

Insulinsekretion

(GLP-1 Analoga)
DPP-4 Hemmer

Glucose abhängige
Insulin- Glucagon-
sekretion

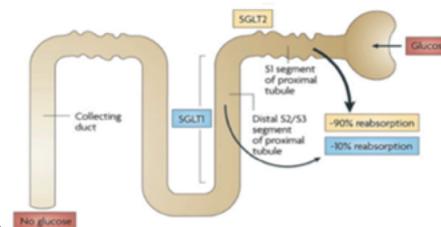
Alpha-Glucosidase-Hemmer

Glucose-Resorption

~~SGLT2-Hemmer~~

~~Dapagliflozin~~

~~Forxiga®~~



Diabetestherapie bei Niereninsuffizienz

Gruppe	INN / Handelsname	CKD3 (60-30)	CKD4 (30-15)	CKD5 (<15/RRT)	Hypos
Glitazon	Pioglitazon (Actos®) ¹⁾	+	+	+	-
Gliptine (DPP4-H.)	Vildagliptin (Galvus®), Sitagliptin (Januvia®) ²⁾	+	+	+	-
Glinid	Repaglinid (Novonorm®)	+	+	+	+
Insuline	(Div.)	+	+	+	+
Sulfonylharnstoff	Gliquidon (Glurenorm®) ³⁾	+	+	+	+
Gliptine	Saxagliptin (Onglyza®), Linagliptin (Trajenta®, n/a) ²⁾	(+)	(+)	-	-
Inkretin-Mimetika	Exenatid (Byetta®, Bydureon®) Liraglutid (Victoza®)	(+)	-	-	-
Sulfonylharnstoffe	Glibenclamid, Glimepirid u.a.	+ / ?	- / ?	- / ?	+
SGLT2-Hemmer	Dapagliflozin (Forxiga®) (zu teuer)	- / ?	- / ?	(sinnlos)	-
Glinid	Nateglinid (Starlix®)	-	-	-	+
α Glucosidase-Hemmer	Acarbose (Glucobay®)	-	- !	- !	-
Biguanid	Metformin	- !!!	- !!!	- !!!	-

1) CAVE G-BA / Regresse 2) Pankreas(-itis, -CA?) 3) Festbetrag (Zuzahlung)!

AS 2013, Mod. nach Dr. Merker, 2010; ohne Gewähr

Guidelines – früher:



GLEICHE
ZIELWERTE
FÜR
ALLE !!!

DDG-Leitlinie. Antihyperglykämische Therapie des Typ-2-Diabetes

Matthaei et al., Diabetologie und Stoffwechsel 2009, 4:32-64



Positionspapier von ADA und EASD: Ein Patienten-zentrierter Ansatz

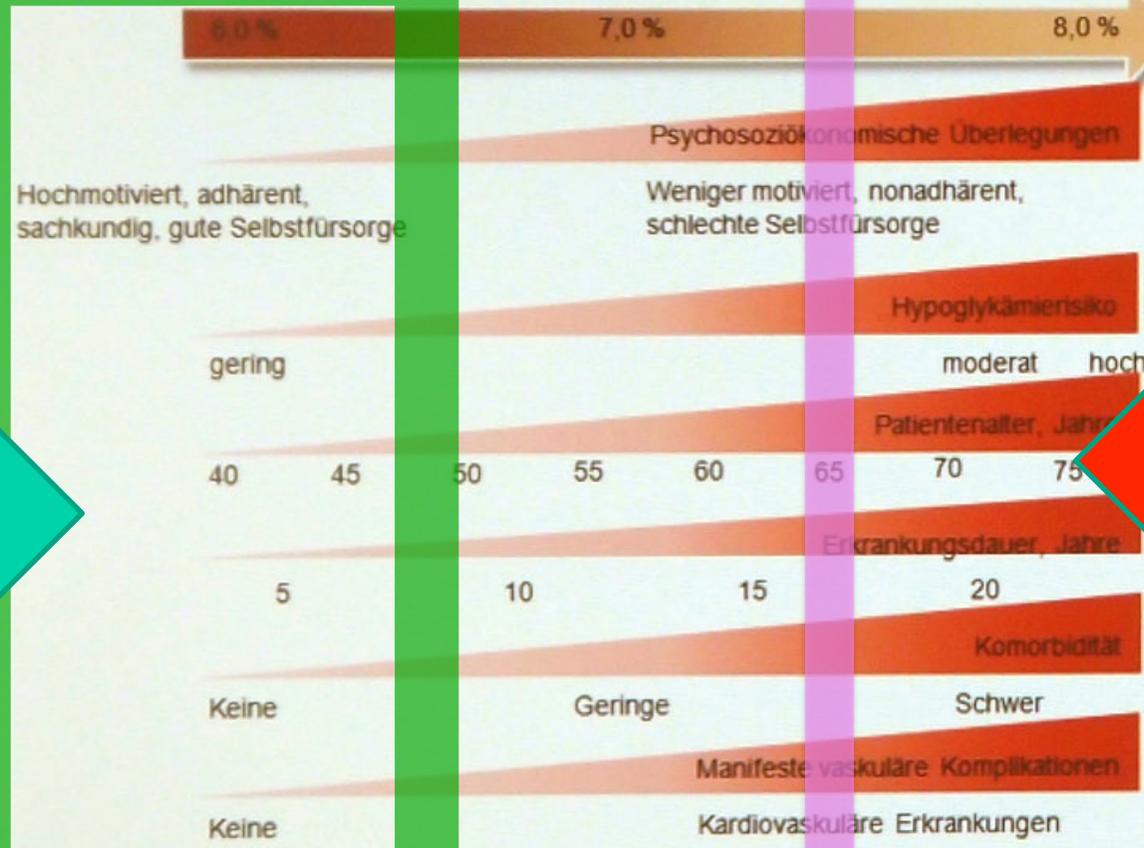
Inzucchi et al., Diabetes Care 35: 1364, 2012

Inzucchi et al., Diabetologia 2012; 55: 1577, 2012



Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach

Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)



Modifiziert nach: Ismail-Beigi F. et al. Ann Intern Med. 2011;154:554-559

Therapieziel
Früh:
Vermeidung
von
SPÄT-Schäden
(A1 6%,
BZ 125)

Therapieziel
Spät:
Vermeidung
von
SOFORT-
Schäden
(Hypo ...;
A1 < 8%,
BZ < 180)

Fallstricke bei CKD

- Falscher HbA1c
- Hypoglycämie

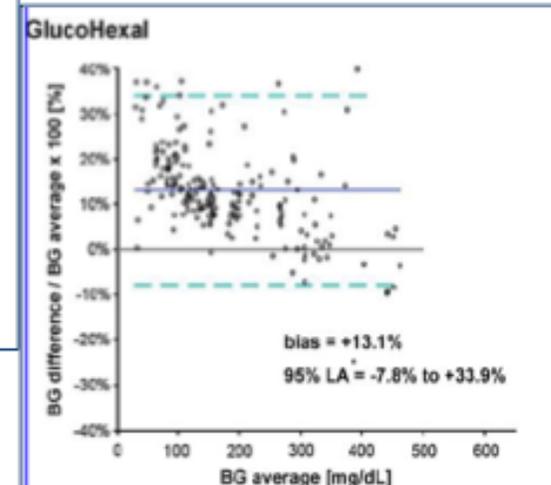
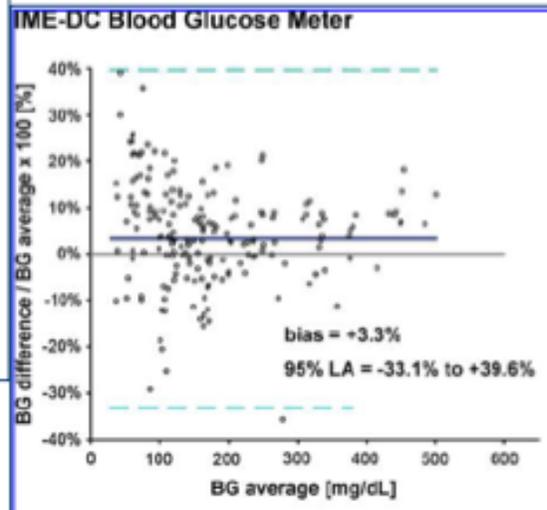
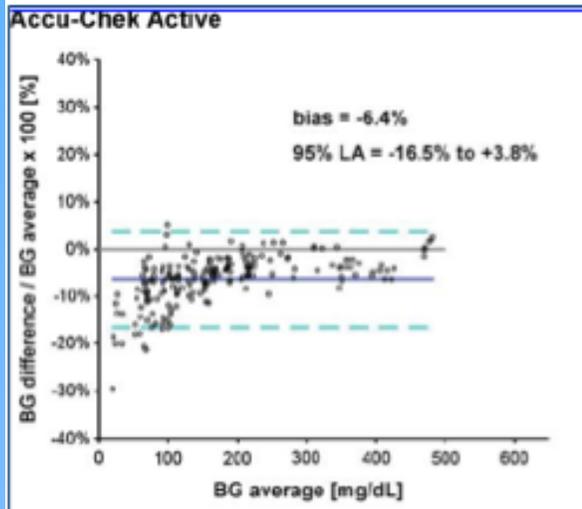
HbA1c bei Niereninsuffizienz

- „Goldstandard“.
Verwertbarkeit bei Niereninsuffizienz?
 - Fehlbestimmungen sind bekannt
- Extremfälle aus unserer Praxis:
 - A1: 17% ($\hat{=}$ 500) => MBG 107 mg/dl
 - A1: 6,2% ($\hat{=}$ 120) => MBG 370 mg/dl

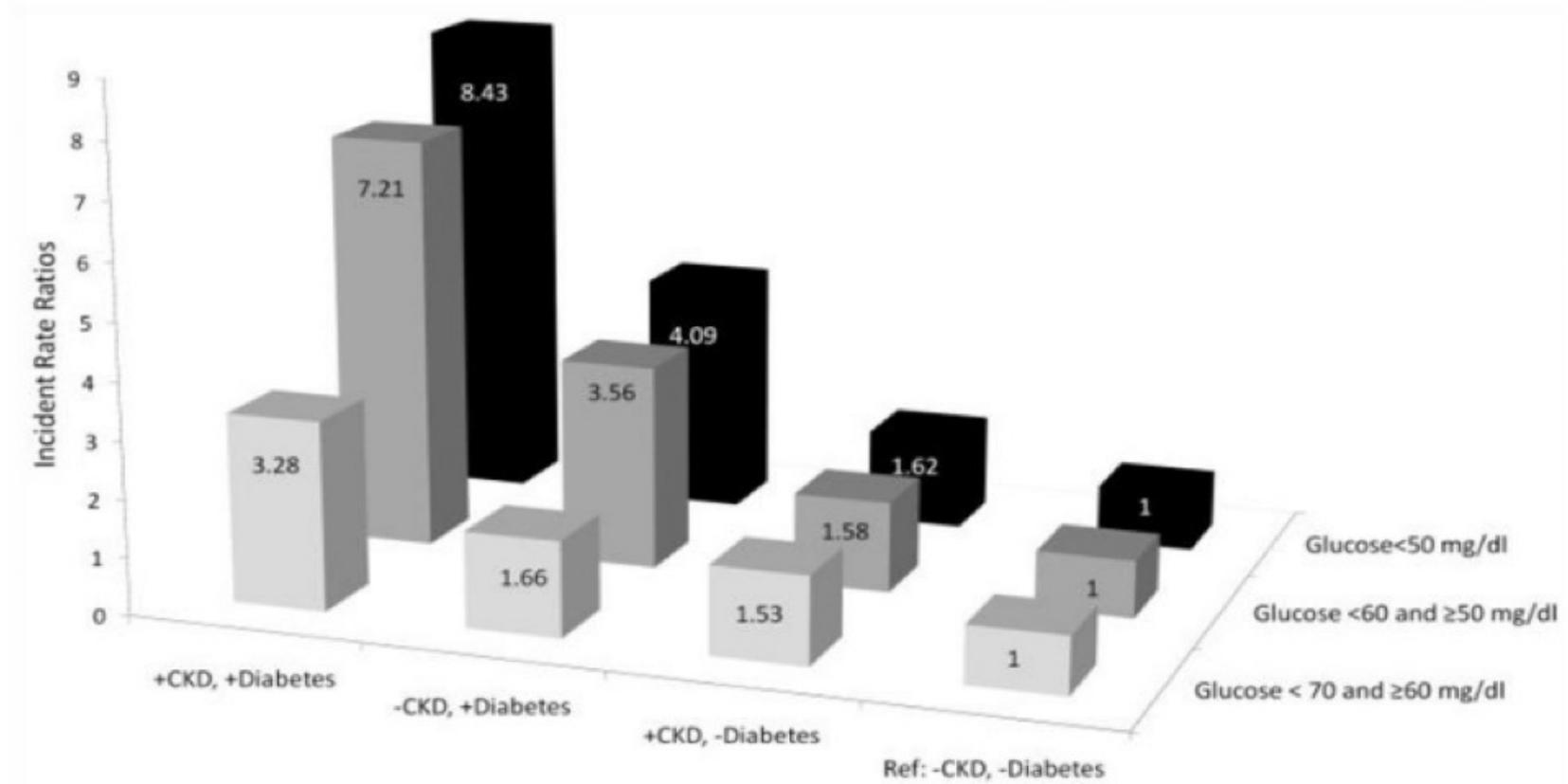


(Un-)Genauigkeit von BZ-Messgeräten

Herstellerabhängig streuen Blutzuckermesssysteme teilweise erheblich



Hypoglykämie-Risiko bei Niereninsuffizienz



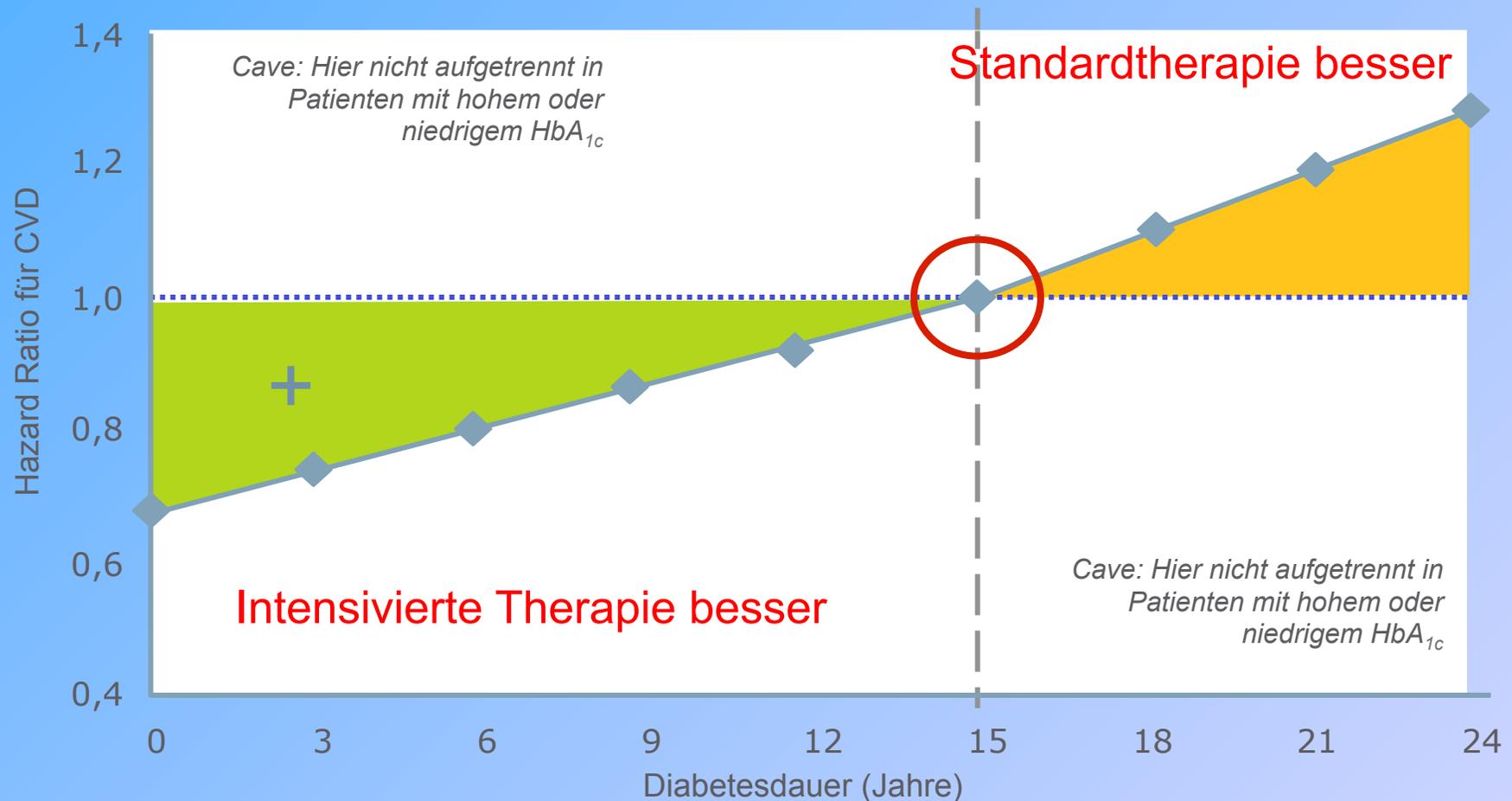
Moen M. et al. Frequency of Hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 4: 1121-1127, 2009.

Clin J Am Soc Nephrol 4:



VADT-Studie:

- Besonders Patienten mit kurzer Diabetesdauer profitieren von einer intensivierten anti-hyperglykämischen Therapie, Patienten mit langer Diabetesdauer dagegen weniger.



Zusammenfassung: Diabetestherapie bei CKD

- Therapie „mit Augenmaß“
- Unterzuckerungen vermeiden
- kein Metformin

Multifaktorielle Behandlung (Basismaßnahmen)

- **Blutdruck (2013: individuell)**
 - < 139/74 (150, 160?)
 - ACE-I / AT1-RA
- **Blutzucker (2013: individuell)**
 - nÜ. <120 (150, 200?)
 - HbA1c <7,5 (8...?)
- **Harnsäure (2013: Progression, HT)**
 - <8 mg/dl (> 12mg/dl: ANV!)
- **Cholesterin**
 - < 200, LDL < 130, TG < 180
- **Nikotin**
- **Cave Nephrotoxine (ANV!)**
 - NSAR / Coxibe, Rö-KM, bes. bei Exsikkose

113 Patienten, GFR <60 ml/min

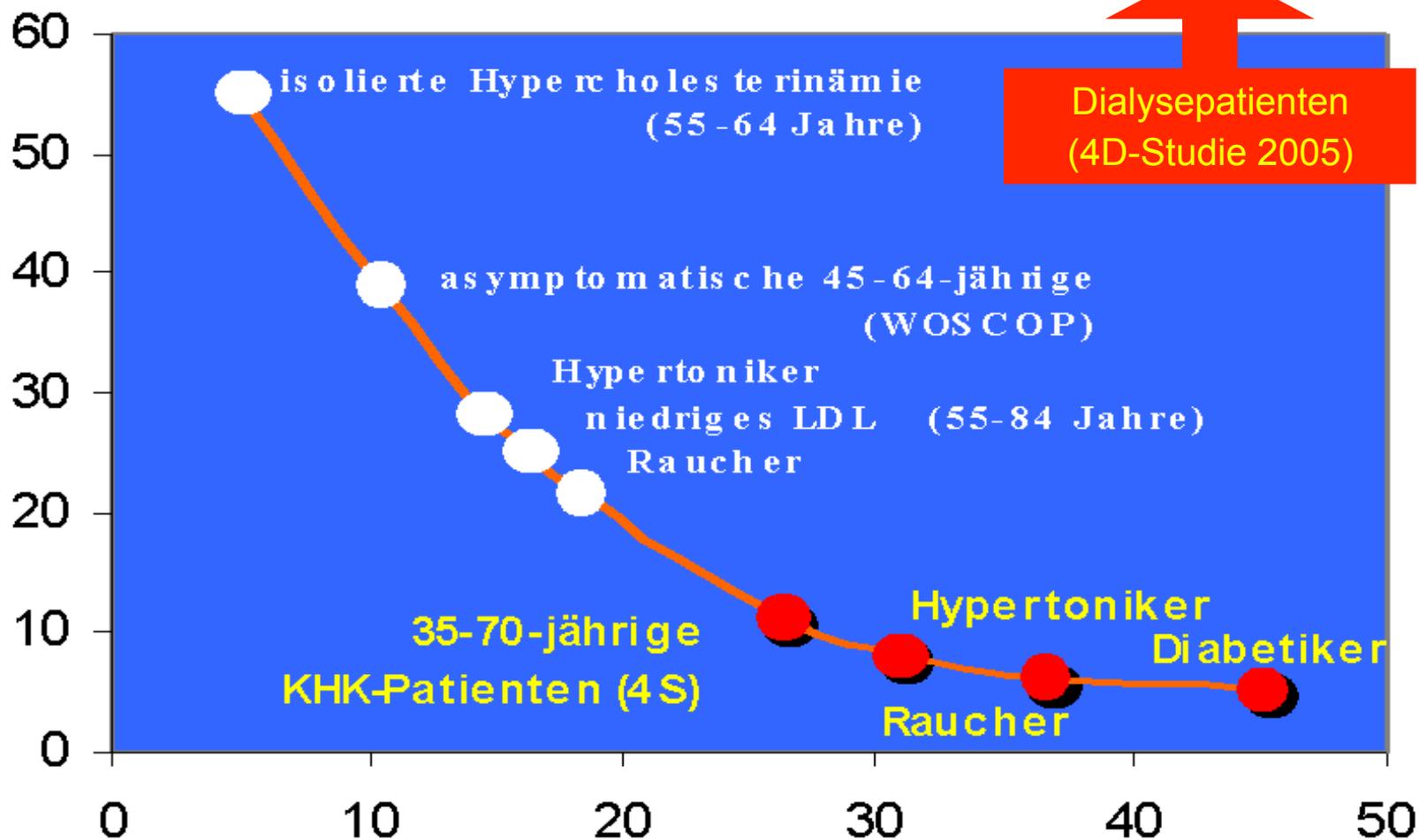
	Allopurinol 100 mg (n=57)		“usual therapy” (n=56)
eGFR Verlust nach 2 Jahren [ml/min/1,73m²]	+1,3 ± 1,2	p = 0,02	-3,3 ± 1,3

Unter Allopurinol (vs. usual):

- **signifikante S-Harnsäure-Reduktion**
- **signifikante CRP-Reduktion**
- **71% Reduktion kardiovaskuläre Ereignisse (p = 0,03)**

Effizienz der Lipidtherapie

Anzahl der behandelten Patienten, um 1 kardiales Ereignis zu vermeiden (NNH)



Dialysepatienten (4D-Studie 2005)

KHK-Mortalität und Infarkt-Inzidenz [% pro 5 Jahre]

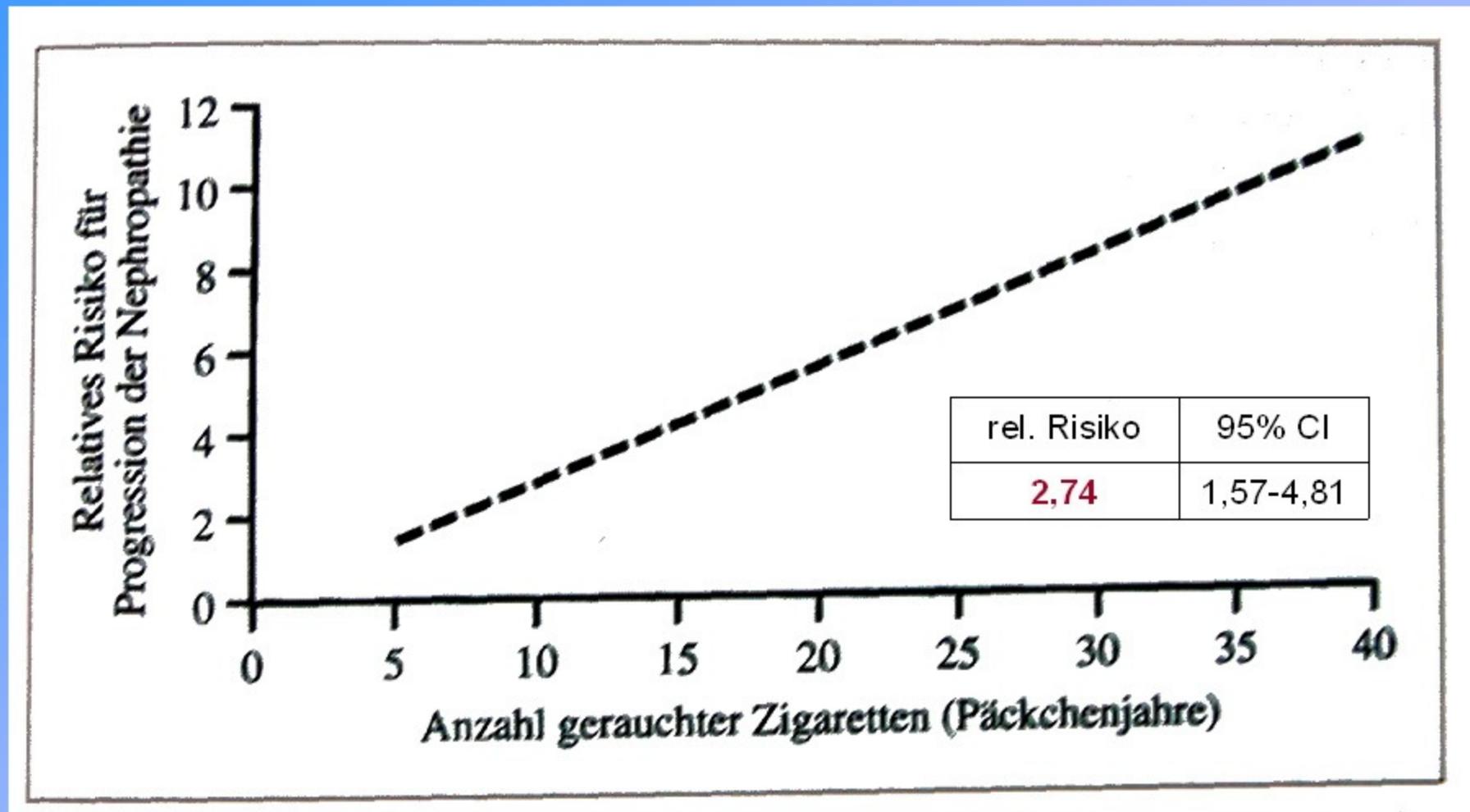
3 Monate später: In der Annahme, daß unter der gut vertragenen Therapie, mit glaubhaft gesicherter Einnahmetreue, das LDL-Cholesterin um ca 35% auf Werte unter 100 mg/dl abgesunken ist wird kein erneutes Lipidprofil erstellt (*Leitlinie 1.2*).

**nicht
gewichtet**

1.2. Die meisten Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (mit eingeschlossen chronische Dialysepatienten oder Nierentransplantierte) benötigen keine Folgemessung der Serumlipide.

Nicht gewichtet, wurde typischerweise verwendet, wenn eine vernunftbasierte Entscheidungshilfe angeboten werden sollte, oder wenn die Sachlage keine vernünftige Anwendung der Evidenz erlaubte.

Rauchen und Progredienz der cNI



Blutdruck

120

Blutzucker

LDL-Cholesterin



Nikotin



Nephrologische Therapie bei Niereninsuffizienz

- **Blutdruck**

- < 129/74
- ACE-I / AT1-RA

- **Blutzucker**

- nü. <120
- HbA1c <7,5

- **Cholesterin**

- < 200, LDL < 130, TG < 180

- **Nikotinverbot**

- **Proteinurie senken**

- **Anämie behandeln**

- HK 35-37% / Hb 10-12: Eisen, Erythropoetin

- **sek. Hyperparathyreoidismus**

- iPTH 2-3-fach der oberen Normgrenze:
Kalziumkarbonat, Kalzidi-/triol

- **moderate TM,
Exsikkose vermeiden**

- Diuretika NUR bei „Überwässerung“ !!!

- **Nephrotoxine vermeiden**

- NSAR + Coxibe, Rö-KM

- **Eiweißreduktion (?)**

- < 0,8 g/kgKG

Folgen der renalen Anämie bei cNI

- erhebliche **Progredienz** der Niereninsuffizienz
- **Volumenexpansion**: LVH, kardiale Dilatation, CMP, Angina pectoris
- **Leistungsminderung**
(Physis, Sexualität, Kognitiv)
- erhöhtes **Mortalitätsrisiko**
- erhöhtes Risiko für **Herzkrankheit**
- unabhängiger Risikofaktor für **Herzinsuffizienz**

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus

- Hypokalzämie
- Hyperphosphatämie
- renale Osteopathie
- Extraossäre Verkalkungen:
 - Gefäße (!!!)
 - Weichteile
 - Herzklappen
- Juckreiz

Therapie von Harnwegsinfektionen beim Diabetiker

- Beim Diabetiker ist jeder Harnwegsinfekt als „kompliziert“ zu bewerten
- Immer konsequente (10-14 Tage) und möglichst testgerechte Behandlung (Gyrasehemmer; Trimetoprim mono)
- CAVE: bakterielle interstitiellen Nephritis, Pyelonephritis

„Pareto-Prinzip“

- Das Paretoprinzip, benannt nach Vilfredo Pareto (1848–1923), auch 80-zu-20-Regel, besagt, dass **80 % der Ergebnisse in 20 % der Gesamtzeit** eines Projekts erreicht werden. Die verbleibenden 20 % der Ergebnisse benötigen 80 % der Gesamtzeit und verursachen die meiste Arbeit.
- Beispiel: ein Schüler konzentriert all seine Bemühungen auf 1 Fach, fällt dafür in 4 anderen durch.
- Medizin: „umfassende Behandlung“ (ohne Maximierung eines einzelnen Therapiezieles) ist überlegen.

Fortschritt durch „Multifaktorielle Intervention“ (STENO 2 - Studie)

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

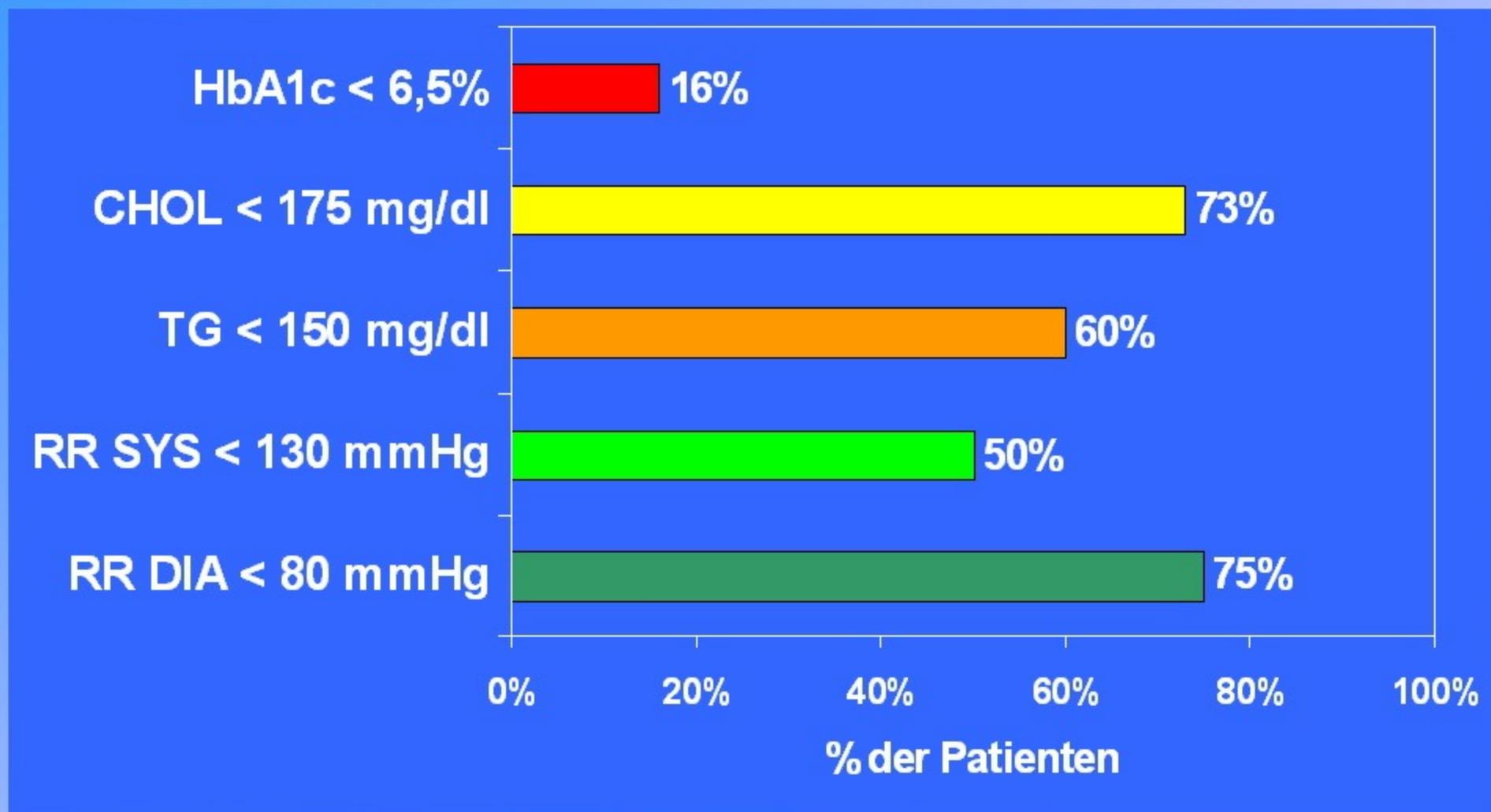
JANUARY 30, 2003

VOL. 348 NO. 5

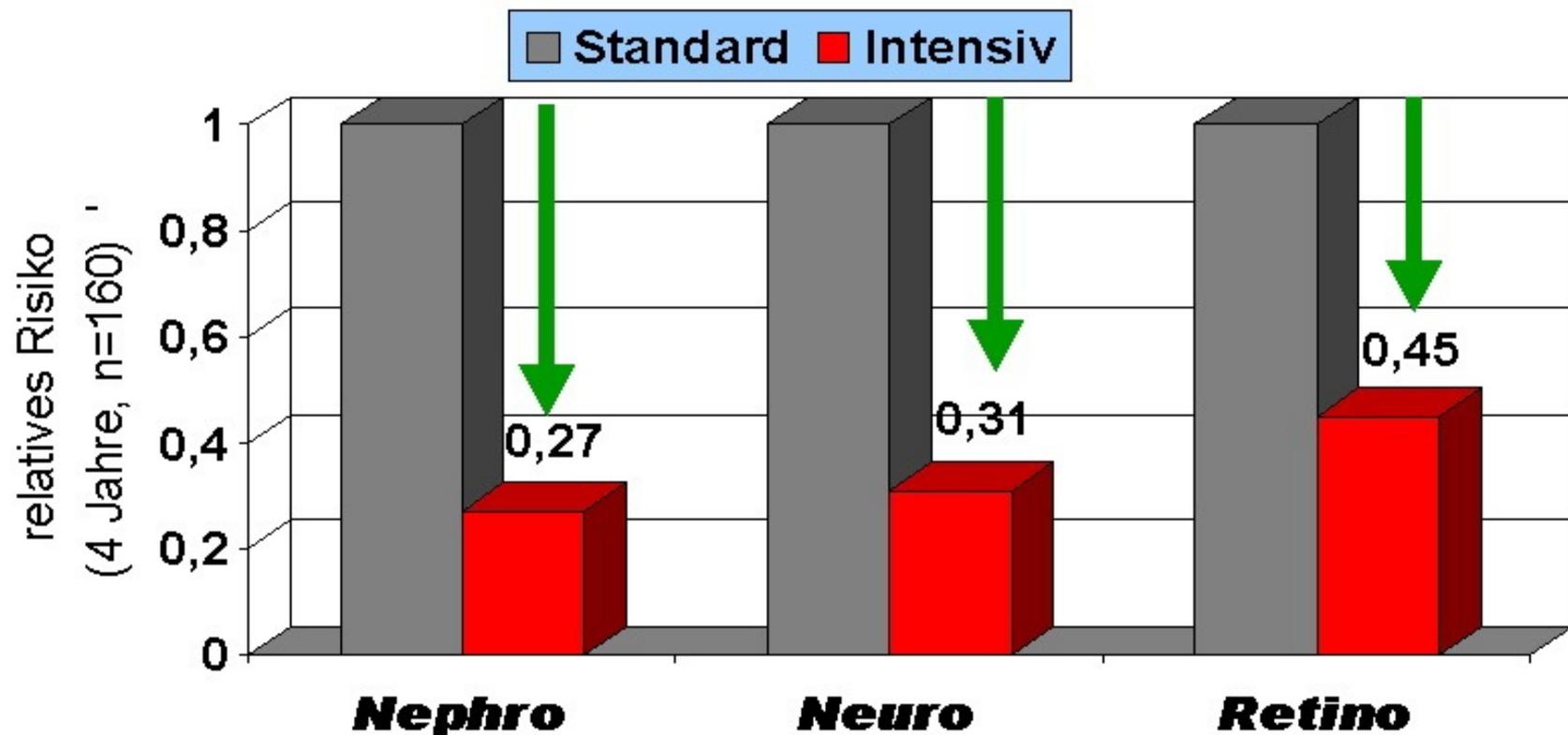
Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes

Peter Gæde, M.D., Pernille Vedel, M.D., Ph.D., Nicolai Larsen, M.D., Ph.D., Gunnar V.H. Jensen, M.D., Ph.D.,
Hans-Henrik Parving, M.D., D.M.Sc., and Oluf Pedersen, M.D., D.M.Sc.

Erreichungsgrad der gesetzten „intensiven“ Behandlungsziele in der Steno 2 - Studie



Effekt einer multifaktoriellen Behandlung auf die Progression von Sekundärerkrankungen



STENO-2 Follow-Up

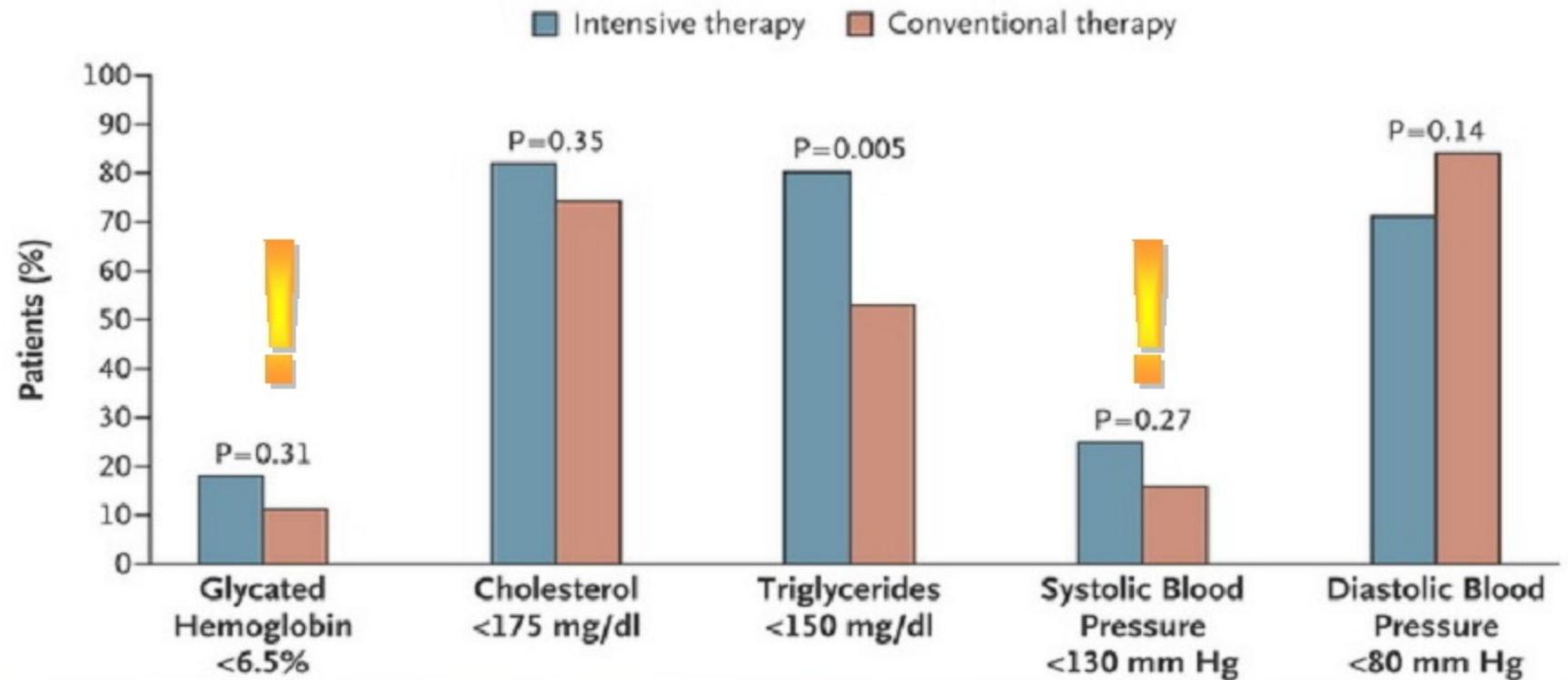
Effect of a Multifactorial Intervention
on Mortality in Type 2 Diabetes

Peter Gæde,

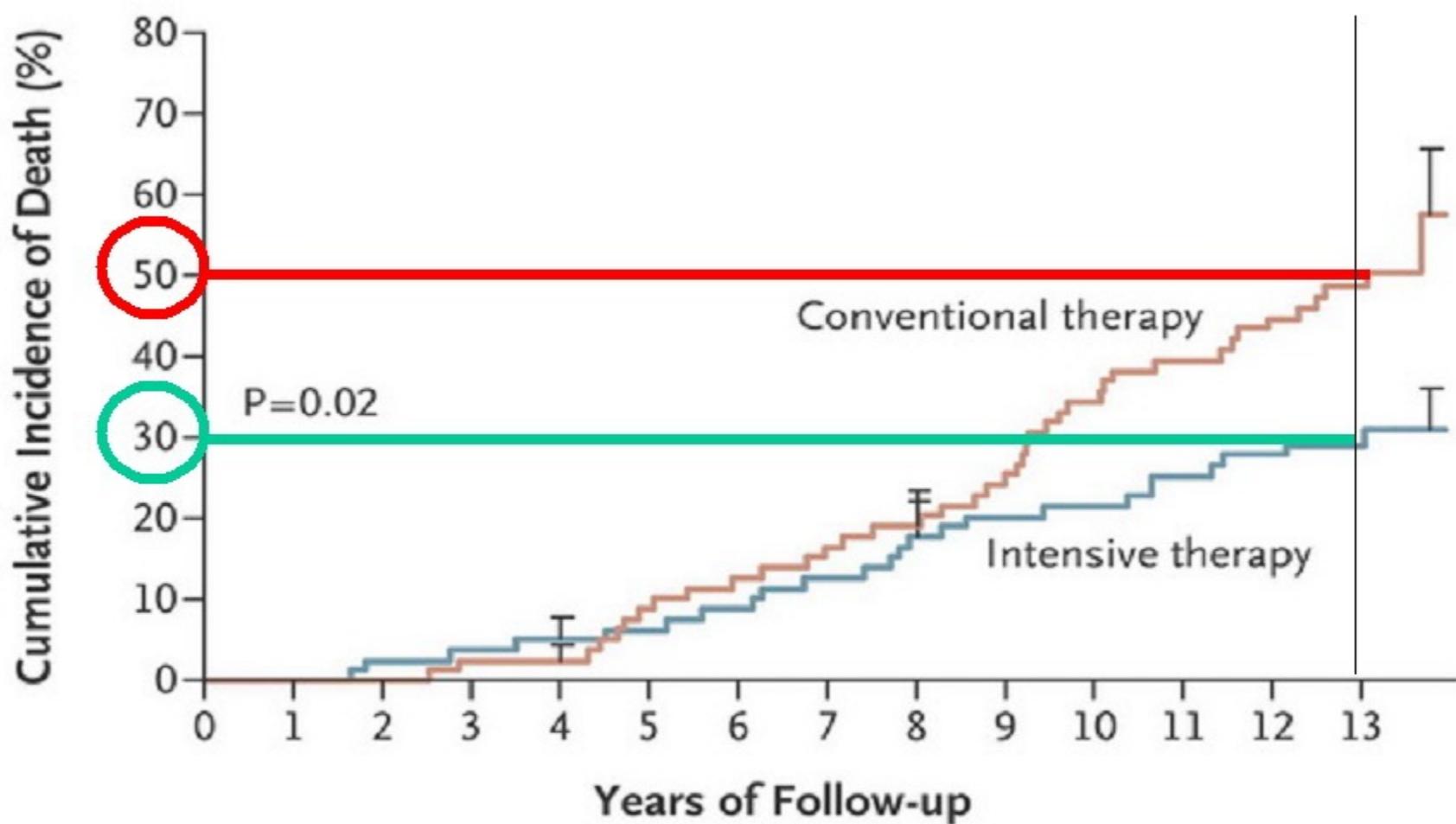
N Engl J Med **2008**;358:580-91

Erreichungsgrad der gesetzten Ziele (2008)

B



A



No. at Risk

Intensive therapy	80	78	75	72	65	62	57	39
Conventional therapy	80	80	77	69	63	51	43	30

Management bei cNI: Multifaktorielle Behandlung

Progressions- hemmung	Urämische Komplikationen	Vorbereitung RRT	Komorbidity
<ul style="list-style-type: none"> • ACE-Hemmer, AT1-RA 	<ul style="list-style-type: none"> • renale Anämie 	<ul style="list-style-type: none"> • frühzeitige Vorstellung beim Nephrologen 	<ul style="list-style-type: none"> • KHK
<ul style="list-style-type: none"> • Blutdruck 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperparathyreoidismus, renale Osteopathie 	<ul style="list-style-type: none"> • Frühzeitiger Gefäßzugang 	<ul style="list-style-type: none"> • AVK
<ul style="list-style-type: none"> • Blutzucker 	<ul style="list-style-type: none"> • Nephrotoxine (NSAR, Rö-KM) 	<ul style="list-style-type: none"> • Auswahl des Verfahrens 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathie
<ul style="list-style-type: none"> • TM 0,75 L ! • Harnsäure! 	<ul style="list-style-type: none"> • Azidose ? 	<ul style="list-style-type: none"> • Rechtzeitiger Dialysebeginn 	<ul style="list-style-type: none"> • Retinopathie

Prävention der Progression zur terminalen Niereninsuffizienz

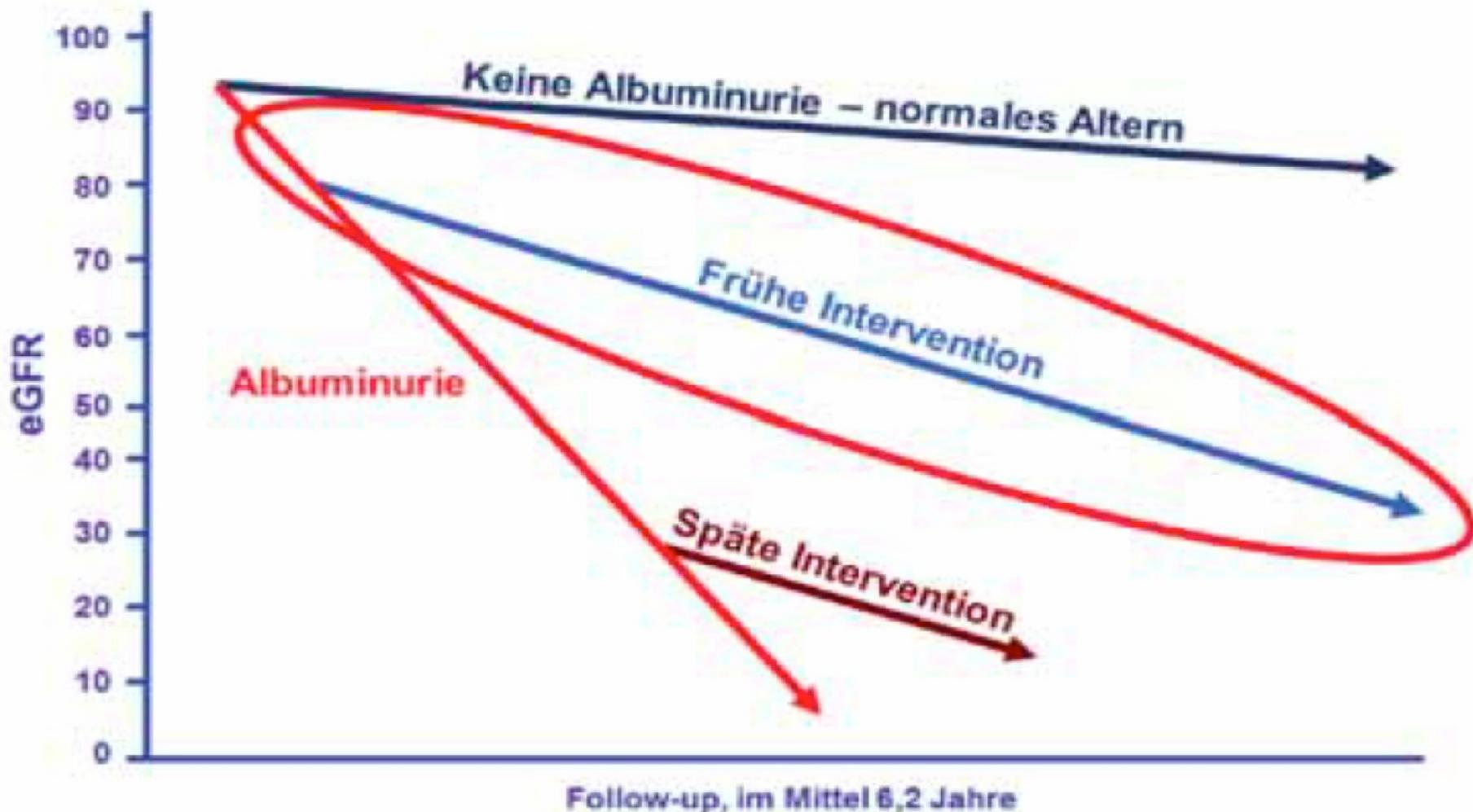
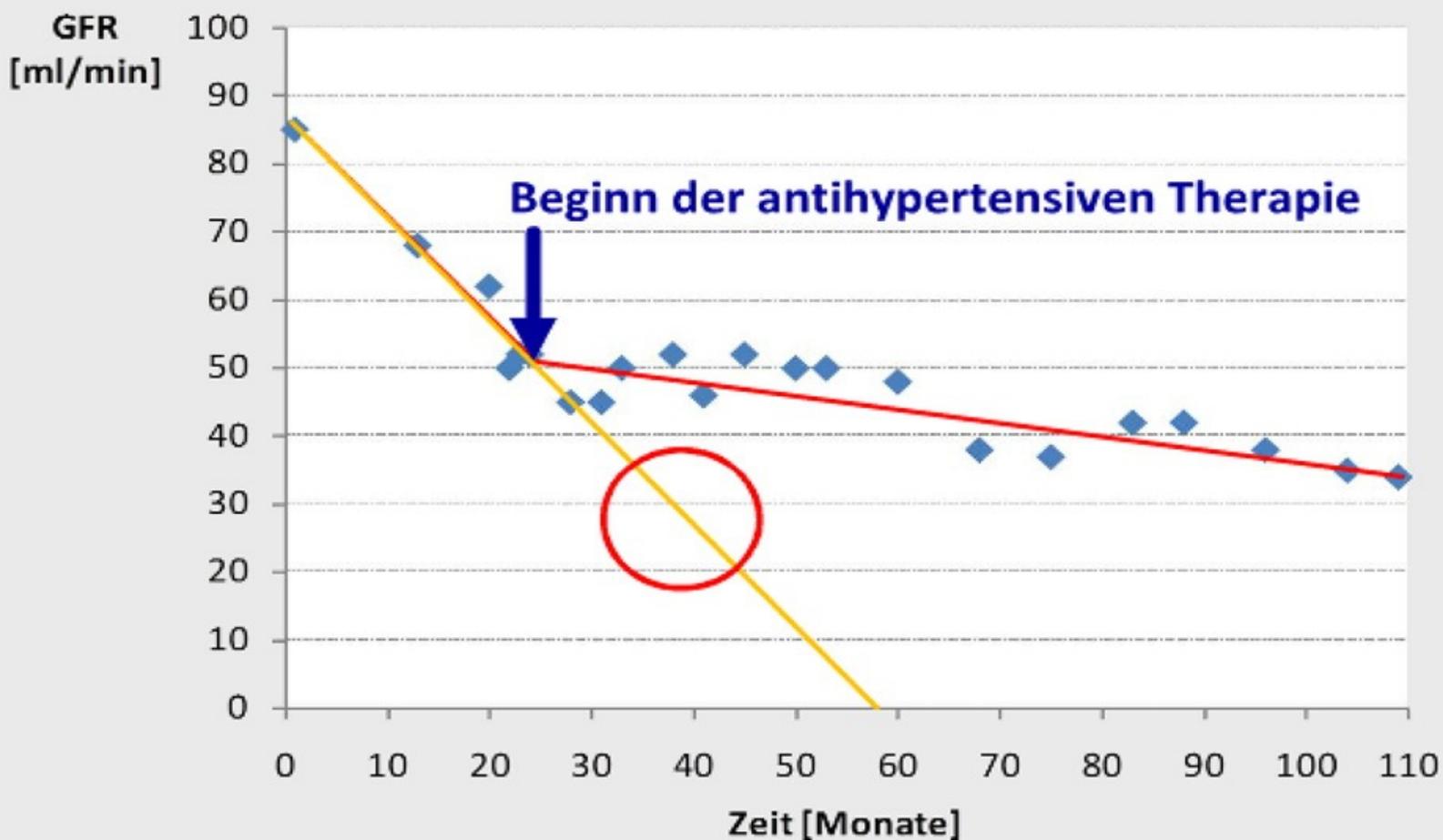


Abb. 4: Frühe interdisziplinäre Zusammenarbeit von Nephrologen und Kardiologen zum Schutz der Nieren (Gansevoort RT & Jong PE, *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:465-468; modifiziert nach Prof. Dr. Kreuz)

Wann wird der Diabetiker mit CKD zum ersten Mal an den Nephrologen überwiesen?

Schramm W et al., Diabetic Medicine 20: 689-690, 2003



Take-Home-Message

1. Erkennung

2. Prioritäten setzen (Therapie „mit Augenmaß“):

1. Wohlbefinden!

2. Blutdruck, Proteinurie, BZ „im Rahmen halten“

3. „multifaktoriell“ behandeln („Pareto-Prinzip“)



Danke für Ihre Aufmerksamkeit!



Hypoglykämie - Behandlungsziele



Streng

Weniger streng

Patientenhaltung
Behandlungsanstrengungen

Hoch motiviert,
adhärent

Wenig motiviert, wenig
Kapazitäten

Hypoglykämierisiken

Niedrig

Hoch

Diabetesdauer

Kurz

Lang

Lebenserwartung

Lang

Kurz

Komorbiditäten

Keine

Schwer

Andere vaskuläre Erkrankungen

Keine

Schwer

Ressourcen

Vorhanden

limitiert