

**Dr. Pratley:**

Wir haben in den letzten Jahren enorme Fortschritte bei der besseren Versorgung von Patienten mit Typ-1-Diabetes gemacht, was die Blutzuckerkontrolle anbelangt. Es besteht aber nach wie vor ein hoher ungedeckter Bedarf bei der Verhinderung der Progression zu chronischer Nierenerkrankung und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Neuere klinische Studien haben uns Hoffnung gegeben, diesen ungedeckten Bedarf bei Typ-1-Diabetes zu decken, und wir hoffen auf weitere Fortschritte, damit sich Patienten mit dieser Krankheit in Zukunft nicht mehr vergessen fühlen.

Dies ist CE auf ReachMD, und ich bin Dr. Richard Pratley.

**Dr. Cherney:**

Hallo, ich bin David Cherney. Ich bin Nephrologe an der Universität Toronto.

**Dr. Heerspink:**

Hallo zusammen. Mein Name ist Hiddo Heerspink, ich bin klinischer Prüfer an der Universität Groningen in den Niederlanden.

**Dr. Pratley:**

Beginnen wir mit der ersten Frage: Welche Bedeutung hat eine frühe, proaktive Untersuchung auf CKD bei Typ-1-Diabetes? Warum ist sie notwendig? Wann sollte sie erfolgen? Und wie?

David, beginnen Sie doch damit, wie wir die Patienten in unserer Klinik richtig untersuchen.

**Dr. Cherney:**

Dazu gibt es mehrere wichtige Aspekte, und natürlich klinische Maßnahmen, die wir in der Praxis durchführen, wie die Beachtung aller anderen Risikofaktoren für fortschreitende CKD, z. B. Blutdruckkontrolle, Optimierung des Lebensstils und

Kontrolle des Blutzuckerspiegels. Aber für die Nieren ist es besonders wichtig, eGFR und UACR zu messen. Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes beginnt man damit in der Regel fünf Jahre nach der Diagnose. Das ist auch sinnvoll, weil es ungewöhnlich ist, dass vorher eine signifikante Nierenerkrankung auftritt.

Das ist ein Unterschied zu Typ-2-Diabetes, wo Patienten gleich bei der Diagnose untersucht werden. Das liegt daran, dass sie oft eine lange, klinisch stumme Phase vor einer Nierenerkrankung haben. Daher ist es wichtig, Patienten sofort nach der Diagnose von Typ-2-Diabetes zu untersuchen.

Typ-1-Patienten jedoch werden erst nach 5 Jahren Diabetes untersucht. Denken Sie immer an ACR und eGFR, denn es kann auch nur einer der beiden Werte auffällig sein. Sind beide auffällig, bedeutet das ein noch größeres Risiko im Hinblick auf eine fortschreitende Nierenerkrankung und auf eine Herz-Kreislauf-Erkrankung.

**Dr. Heerspink:**

Ja, dieser letzte Aspekt ist sehr wichtig David, Sie haben es sehr gut ausgedrückt. Albuminurie und eGFR – wenn beide erhöht sind, eGFR wie Albuminurie, steigt nicht nur das Risiko einer fortschreitenden Nierenerkrankung, sondern auch das kardiovaskuläre Risiko. Wir untersuchen also auf chronische Nierenerkrankung, erfassen dabei aber direkt auch das kardiovaskuläre Risiko.

**Dr. Pratley:**

Die Tests sind einfach: Ein eGFR-Test, der zum Blutbild gehört, und ein Urintest zur Bestimmung des Albumin-Kreatinin-Quotienten. Es gibt aber noch Lücken.

In meine Praxis kommen viele Patienten, die noch keine Urinuntersuchung hatten. David, wie kommt das, und wie können wir das verbessern?

**Dr. Cherney:**

Dafür gibt es viele Gründe, es ist ein komplexes Thema. Wir wissen seit Jahrzehnten, dass GFR und Albuminurie wichtig für eine gute Diabetesversorgung sind, sie werden jedoch in vielen klinischen Einrichtungen noch zu wenig untersucht. Es gibt sicher Gründe dafür, dass Ärzte diese Untersuchungen nicht anordnen und nicht daran glauben, dass man etwas gegen Albuminurie tun kann. Vielleicht haben manche Patienten Probleme mit Blutuntersuchungen, vielleicht werden sie auch vergessen, oder man macht den Urintest bei der Blutentnahme nicht gleich, vertagt ihn dann und es wird auch später kein Urintest durchgeführt. Zudem gibt es systemische Probleme. An manchen Orten kann es schwieriger sein, einen Urin-ACR-Test zu erhalten. Vielleicht wurde er auf dem Formular nicht angekreuzt, obwohl er vorgesehen war. Systemische Probleme können also auch eine Rolle spielen, nicht nur im Ländervergleich, sondern auch in anderen Ländern, in denen dies nicht Teil der Leistungen der öffentlichen Gesundheitssysteme ist.

Es sind also mehrere komplizierte Probleme damit verbunden. Aber wir müssen diese Hindernisse überwinden, einfach weil die Untersuchungen so wichtig sind.

**Dr. Heerspink:**

Wir machen das in den Niederlanden seit vielen Jahren. Wir untersuchen alle Einwohner unserer Stadt – schon seit 1996. Ich bin immer wieder überrascht, weil es so einfach ist. Man braucht nur etwas Urin. Es ist viel einfacher als Blut abzunehmen. Einer der Gründe ist meiner Meinung nach, dass wir unterschiedliche Arten haben, Urinproben zu nehmen. Es gibt verschiedene Möglichkeiten zur Messung des Albumins oder des Gesamtproteins. Und ich denke, dass wir es auch selbst etwas ...

**Dr. Cherney:**

Ja, da haben Sie völlig recht.

**Dr. Heerspink:**

Halten wir es möglichst einfach und versuchen, die verschiedenen Methoden zu vereinheitlichen – aber machen wir es einfach.

**Dr. Pratley:**

Wir müssen proaktiv handeln. Die Untersuchung ist einfach: Sie umfasst einen Bluttest und einen Urintest. Man muss nicht nüchtern sein. Und die Tests sind kostengünstig. Es gibt also wirklich keinen Grund, darauf zu verzichten.

Das Wichtige daran ist natürlich, dass wir nicht nur einen Risikofaktor für Nierenerkrankungen untersuchen, sondern auch einen starken Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Wir gehen davon aus, dass aufgrund des gesamten kardiometabolischen Kontinuums bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ein erhöhtes Risiko für Nierenerkrankungen besteht, insbesondere aber auch für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Das müssen wir wissen, und so können wir es feststellen.

Sehen wir uns nun einige besondere Aspekte und ungedeckte Bedürfnisse von CKD bei Typ-1-Diabetes an. Hiddo, ich weiß, dass Sie sich schon länger damit beschäftigen und sich seit Jahren dafür einsetzen, das zu verbessern. Wie sehen Sie das?

**Dr. Heerspink:**

Wenn man die Entwicklung neuer Therapien für Diabetespatienten verfolgt, sieht man in den letzten 10 Jahren viele klinische Studien für Patienten mit Typ-2-Diabetes, und es gibt neue Therapien: SGLT2-Hemmer, GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten. Dagegen gab es für Typ-1-Diabetes und chronische Nierenerkrankung nur zwei klinische Studien in den letzten 35 Jahren. Das ist wirklich bedauernd, und ich bin der Überzeugung, dass wir dagegen etwas tun müssen.

**Dr. Pratley:**

Absolut. Da bin ich völlig Ihrer Meinung. David, möchten Sie noch etwas hinzufügen?

**Dr. Cherney**

Ja, mehrere Aspekte. Patienten mit Typ-1-Diabetes sind also vereinfacht gesagt von diesen Studien ausgeschlossen, aus den genannten Gründen, unter anderem, weil die Erkrankung viel seltener und schwieriger zu untersuchen ist. Es muss jedoch betont werden, dass viele der Mechanismen, die mit fortschreitender CKD verknüpft sind, bei Typ-1-Diabetes und bei Typ-2-Diabetes ähnlich sind.

Einige Beispiele aus dem Bereich der verwendeten Medikamentenklassen: ACE-Hemmer und ARBs haben bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes ähnliche Vorteile. Und die Aktivierung der Hormone, die zunächst aktiviert und dann durch RAS-Blocker blockiert werden, also die Blockade und die Schutzwirkung, sind bei Typ 1 und Typ 2 sehr ähnlich.

Für weitere Medikamente wie SGLT2-Hemmer, die die zweite Klasse zugelassener Medikamente bei Typ-2-Diabetes darstellen, gelten viele Wirkmechanismen, die sich bei Typ 2 als vorteilhaft erwiesen haben, auch bei Patienten mit Typ 1. Wirkungen wie ein GFR-Abfall, also eine Verringerung des glomerulären Drucks, die nachgewiesene Verringerung der Albuminurie, die Auswirkungen auf das Volumen, die wahrscheinlich sehr wichtig sind, eine Senkung des Herzinsuffizienzrisikos, die blutdrucksenkende Wirkung, eine Senkung des Harnsäurespiegels. All diese Zusammenhänge, die das Risiko bei Typ-2-Patienten reduzieren, wurden auch bei Typ-1-Patienten unter SGLT2-Hemmern beobachtet.

Und bei nichtsteroidalen MRAs wird die Aktivierung des Mineralokortikoidrezeptors bei mehreren Erkrankungen ebenfalls häufig beobachtet, wie etwa Hyperglykämie, die bei Typ 2 und Typ 1 auftritt, und natürlich bei CKD und Herzinsuffizienz sowie Atherosklerose und Hypertonie. Alles Faktoren, die Typ-1- und Typ-2-Diabetes verbinden. Aufgrund der vielen ähnlichen Pathophysiologien ist es sinnvoll, davon auszugehen, dass auch viele positive Wirkungen ähnlich sind.

Hiddo, was meinen Sie dazu?

**Dr. Heerspink:**

Ja, das glaube ich auch. Wir neigen zur Kategorisierung: Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes nicht-diabetische CKD – wir denken oft in Schubladen. IgA-Nephropathie-Studie, FSGS-Studie. Aber David hat recht: Warum sollten wir Typ-1-Studien und Typ-2-Studien trennen, wenn das Medikament ähnliche Wirkmechanismen hat und die Pathophysiologie der CKD identisch ist?

Das können wir ändern. Wir sollten Untersuchungen durchführen, wenn wir ein Medikament bei Typ 1 und bei Typ 2 für sicher halten.

**Dr. Cherney:**

Ähnlich sollte man vielleicht über CKD allgemein nachdenken anstatt in diesen Schubladen. Das wäre sehr wichtig.

**Dr. Pratley:**

Paradox ist, dass unsere erste Studie zur Prävention von Nierenerkrankungen Captopril bei Typ-1-Diabetes untersuchte. Das war vor fast 30 Jahren. Seitdem ist kaum etwas passiert. Ich kann verstehen, dass manche Typ-1-Patienten sich vergessen fühlen, wenn sie all die tollen neuen Daten zu Typ-2-Diabetes sehen, mit Medikamenten, die die Progression von Nierenerkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen verlangsamen. „Was ist mit uns?“, fragen sie.

Das müssen wir auf jeden Fall ändern. David, Sie erklärten, warum wir breiter denken und unsere Typ-1-Patienten einbeziehen müssen, damit sie sich nicht vergessen fühlen und wir ihre enormen ungedeckten Bedürfnisse erfüllen können.

**Dr. Heerspink:**

Dabei denke ich an einen Patienten namens Uros, der mir gegenüber erwähnte, dass er sich als Patient mit Typ-1-Diabetes von der Medizin vergessen fühlte. Hören wir ihm zu.

**Uros:**

Vielen Dank. Patienten mit Typ-1-Diabetes haben also ähnliche Komplikationen wie

Patienten mit Typ-2-Diabetes. Auch wenn die Inzidenzraten natürlich nicht die gleichen sind, fühlen wir uns in einigen Bereichen vergessen, wenn neue Behandlungsmethoden hauptsächlich für Typ-2-Patienten entwickelt und angewendet werden. Aber leider erhalten wir trotz hoher Inzidenzraten nicht die gleiche Behandlung. Meiner Ansicht nach muss sich das wirklich ändern.

Wir kennen die Komplikationen. Wir kennen sie und werden vom medizinischen Fachpersonal ständig daran erinnert, dass wir beim Blutzuckermanagement unser Bestes tun müssen, um diese Komplikationen zu vermeiden. Aber wenn die Komplikationen auftreten, sind wir in einer schwierigen Situation, da wir keinen Zugang zu den besten verfügbaren Therapien haben.

**Dr. Heerspink:**

Und ich habe gute Neuigkeiten für ihn. Wir haben hier auf der ASN Kidney Week in Houston die Ergebnisse der klinischen Studie FINE-ONE vorgestellt, der ersten klinischen Studie, die eine Indikation für den Nierenschutz bei Typ-1-Diabetes untersucht hat. In der Studie waren 242 Teilnehmer mit Typ-1-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung eingeschlossen. 120 erhielten den nichtsteroidalen Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten Finerenon, die anderen 122 ein Placebo. Sie wurden 6 Monate lang beobachtet, und wir haben die Wirkung auf die Albuminurie untersucht.

Warum haben wir die Wirkung auf die Albuminurie bewertet? Warum nicht den GFR-Rückgang oder die Nierenergebnisse? Weil, wie David bereits sagte, klinische Studien bei Typ-1-Diabetes sehr schwer durchzuführen sind, wenn man eine Studie mit 5000 oder 6000 Patienten benötigt. Deshalb haben wir die Albuminurie als Surrogatendpunkt verwendet, um den Nachweis für Nierenschutz durch Finerenon, der für Typ-2-Diabetes bereits erbracht ist, auf Typ-1-Diabetes zu übertragen.

Wir haben also die Albuminurie als Surrogatendpunkt für den Nierenschutz verwendet.

**Dr. Pratley:**

Hiddo, die Verwendung eines Surrogats ist hier eine relativ neue Idee. Worauf basiert diese Möglichkeit, so ein Surrogat für eine kürzere Studie zu nutzen, die die harten Ergebnisse nicht berücksichtigt und dennoch Informationen liefert, die Praxisfortschritte ermöglichen?

**Dr. Heerspink:**

Das ist nur unter bestimmten Voraussetzungen möglich. Zunächst ist eine relativ kleine Population nötig: Das ist bei Typ-1-Diabetes und CKD der Fall. Zweitens nötig: hoher ungedeckter Bedarf. Das ist bei Typ-1-Diabetes und CKD der Fall. Am wichtigsten ist jedoch vielleicht, dass das untersuchte Medikament die Nierenfunktion ebenso verbessern muss wie bei einer anderen Population. Die Wirkung des Medikaments sollte dabei durch das Surrogat erklärt werden.

Wir haben diese Berechnungen für Finerenon durchgeführt und es stellte sich heraus, dass sich der Nutzen von Finerenon auf die Nierenfunktion bei Typ-2-Diabetes zu 87 % durch die Albuminurie-Reduktion erklären ließ. Wir sind also zuversichtlich, dass, wenn die Albuminurie durch Finerenon reduziert werden kann, auch das Risiko für spätere Nierenprobleme gesenkt werden kann.

**Dr. Pratley:**

Aber wird das auch für die FDA ausreichen?

**Dr. Heerspink:**

Ja. Das Design und die Idee stammen ursprünglich von der FDA und von den Regulierungsbehörden. Sie schlugen vor, die Albuminurie zu verwenden.

**Dr. Pratley:**

Das ist ein hervorragendes Konzept, das es uns ermöglicht, die Fülle an Daten zu Typ-2-Diabetes zu nutzen, um eine Studie durchzuführen, die auch Patienten mit Typ-1-Diabetes helfen wird. Vielleicht fühlen sich Patienten mit Typ-1-Diabetes dann nicht mehr vergessen.



**Dr. Heerspink:**

Sehen wir uns die Daten an und werfen wir einen Blick auf die Ergebnisse der Studie. Denn FINE-ONE, die klinische Studie mit Finerenon bei Typ-1-Diabetes, ergab eine 25%ige Reduktion der Albuminurie im Vergleich zum Placebo. Und wir wissen aus diesen großen Studien, dass bei 25 % Albuminurie-Reduktion mit über 98 % Zuverlässigkeit auch das klinische Ergebnis verbessert wird.

Bei der Diskussion über die Wirksamkeit ist es jedoch entscheidend, Ergebnisse und Sicherheit abzugleichen. Finerenon war in dieser Population äußerst sicher, ohne Unterschiede bei Nebenwirkungen oder schwerwiegende Nebenwirkungen.

Es gab einen Anstieg der Hyperkaliämie unter Finerenon, was zu erwarten war, da man auf das Renin-Angiotensin-System abzielt. Die klinischen Auswirkungen dieser Nebenwirkungen sind jedoch gering, da die meisten Patienten ihre Medikamente weiter nahmen. Es gab kaum hyperkaliämiebedingte schwerwiegende Nebenwirkungen. Und natürlich führte keines dieser Hyperkaliämieereignisse zum Tod.

**Dr. Pratley:**

Das ist ein wichtiger Punkt, und das ist ein Unterschied bei unserer T1D-Population. Wie David sagte: Die Wirkmechanismen der anderen Medikamente wie SGLT2-Hemmer sollten auch für Typ-1-Diabetes gelten. Allerdings nicht unbedingt mit dem gleichen Risiko-Nutzen-Verhältnis, da bei Patienten mit T1D ein höheres Risiko für eine DKA unter SGLT2-Hemmern festgestellt wurde. Das ist ein Unterschied. Wir haben gesehen, dass das Sicherheitsprofil von Finerenon ganz ähnlich ist wie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Das ist auch ermutigend.

Und es ermöglicht uns vielleicht mehr Vertrauen in die Zukunft, während andere Medikamente wie die SGLT2-Hemmer möglicherweise sogar GLP-1-Rezeptor-Agonisten sind. Ich denke, dass wir mehr tun müssen, um das Risiko wirklich zu senken.

**Dr. Cherney:**

Wenn es um Off-Label-Use von Medikamenten geht und die Überlegung, sie bei anderen Populationen einzusetzen, die nicht an den großen Ergebnisstudien beteiligt waren, muss nach dem „Warum“ gefragt werden. Und zu SGLT2-Hemmern gab es bislang keine Ergebnisstudien. Es gibt eine laufende Studie namens SUGAR-N-SALT, aber bislang keine Ergebnisstudien – eben wegen diesem Problem des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, denn SGLT2-Hemmer senken zwar die Hyperglykämie, erhöhen jedoch auch das DKA-Risiko. Der eigentliche, dringende Grund für eine Studie zur Behandlung von Typ-1-Patienten mit Nierenerkrankung mit einem SGLT2-Hemmer besteht also im möglichen großen Nutzen, nämlich der signifikanten Reduzierung des kardioresenalen Risikos. Wir hoffen, dass das DKA-Risiko identisch oder niedriger ist, aber die Studie muss in dieser Population durchgeführt werden, um das gute Risiko-Nutzen-Profil nachzuweisen.

Wie Sie sagten, bestehen bei den Ergebnissen von FINE-ONE nicht dieselben Bedenken über ein unterschiedliches Risiko. Das Risiko entspricht genau dem erwarteten Risiko eines Medikaments, das ich als Nephrologe täglich in der Praxis verwende. Wir verwenden Finerenon regelmäßig bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Patienten mit Albuminurie. Kennen also Hyperkaliämie sehr gut, wissen, wie man damit umgeht, wie man sie vermeidet und wie man Medikamente kombiniert, um den Kaliumspiegel zu senken und steigende Kaliumspiegel zu vermeiden. Wir verfolgen den gleichen Ansatz bei Patienten mit Typ-1-Diabetes, basierend auf den Erfahrungen bei Typ-2-Diabetes, und mit dem Wissen, dass die Auswirkungen auf all diese Parameter, die wir jetzt als Wirksamkeitsnachweis verwenden, insbesondere die Albuminurie, dass die Vorteile also im Wesentlichen identisch sind:

Gleiche Vorteile, gleiches kleines Risiko. In der Praxis ist das ein sehr einfacher Entscheidungsprozess.

**Dr. Pratley:**

Das gibt mir viel Hoffnung, dass wir das in die Praxis umsetzen können und

Patienten mit T1D und CKD viel schneller helfen können. Kein Warten auf die nächste Studie und dennoch eine Minderung des Risikos, zum Beispiel für DKA.

**Dr. Cherney:**

Das ist einer der großen Vorteile von Off-Label-Studien: Das Medikament ist bereits verfügbar. Wir müssen nur noch herausfinden, wie wir es in der Praxis einführen, die Akzeptanz bei Diabetes-Typ-1-Patienten verbessern und die logistischen Aspekte wie Bezahlung und Zulassung lösen. Sowie all die anderen Aspekte, die natürlich auch wichtig sind.

**Dr. Heerspink:**

Deshalb freue ich mich sehr für Uros, dass wir jetzt etwas haben. Und wie Sie sagten, David, ich denke das ist ein Anreiz für weitere klinische Studien nach dem Vorbild von FINE-ONE.

**Dr. Pratley:**

Ich sehe das wirklich als einen Wendepunkt für die Behandlung von Patienten mit T1D und kardiorenalem Syndrom. Es gibt uns neue Hoffnung für die Zukunft: Nicht nur, weil wir jetzt Finerenon haben, sondern auch, weil hoffentlich andere Unternehmen den potenziellen Nutzen dieses Ansatzes erkennen und sehen, dass das möglich ist.

**Dr. Cherney:**

Und Studien durchzuführen, die innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums machbar sind, und mit einer Stichprobengröße, die wir tatsächlich für Typ-1-Diabetes erreichen können, eine wie Dr. Heerspink bereits erwähnt hat relativ seltene Krankheit – und CKD bei Typ 1 ist eine seltene Variante der seltenen Krankheit. Wir müssen also Studien so gestalten, dass sie diese Fragen beantworten.

**Dr. Pratley:**

Ich hoffe, dass Patienten ermutigt werden, an Studien teilzunehmen, denn als Studienleiter benötigen wir Patienten, die von der Krankheit betroffen sind, mit uns

zusammenarbeiten, an Studien teilnehmen und unsere Partner sind – bei der Suche nach neuen Therapien.

**Dr. Cherney:**

Ja, das sind sehr wichtige Aspekte.

**Dr. Pratley:**

Hiddo, noch etwas zu FINE-ONE?

**Dr. Heerspink:**

Nein, aber es ist eine tolle Studie und in den nächsten Monaten werden Sie mehr davon hören. Wir analysieren noch die Daten. Die Studie wurde gerade veröffentlicht, bzw. erst vor zwei Wochen abgeschlossen. Wir stehen also am Beginn einer neuen Ära für Typ-1-Diabetes und CKD.

**Uros:**

Mein Name ist Uros und ich lebe seit 16 Jahren mit Typ-1-Diabetes. Ich bin optimistisch, Daten zu sehen, die zeigen, dass sich eine neue Behandlungsoption abzeichnet für Patienten mit Typ-1-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung, eine Patientengruppe, die lange vernachlässigt wurde.

Nun muss daran gearbeitet werden, diese Behandlungsoption verfügbar und zugänglich zu machen: für die Millionen von Menschen mit Typ-1-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung.

**Dr. Pratley:**

Wir vergessen dabei auch nicht die Patienten, die eine CKD allein haben. Sehen wir uns ein Video eines Patienten mit CKD an, der sich vergessen fühlt.

**John:**

Hallo! Ich bin John, und ich leide an CKD, chronischer Nierenerkrankung. CKD ist eine Krankheit von der andere Menschen nicht unbedingt wissen, dass man sie hat, aber sie ist

trotzdem wichtig. Ich mache mir Sorgen über meinen Zustand, über meine Testergebnisse und über meine langfristige Prognose. Um ehrlich zu sein, wenn ich von all den Fortschritten in der Behandlung von Diabetespatienten höre, bin ich ein bisschen eifersüchtig und fühle mich etwas vernachlässigt.

**Dr. Heerspink:**

Ja, ich denke, wir sollten auch die Zukunft im Blick behalten. Es ging heute um Typ-2-Diabetes, um Typ-1-Diabetes und Schubladendenken, und über mögliche Medikamente für viele Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, und zwar nicht nur im Zusammenhang mit Diabetes. Aus dieser Perspektive ist die klinische Studie FINE-CDK auch sehr interessant, da es sich um eine klinische Studie zu Finerenon für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung handelt, aber diesmal ohne Diabetes. Wir gehen also einen Schritt weiter, hin zu Patienten ohne Diabetes.

**Dr. Pratley:**

David sagte bereits, dass bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes die pathophysiologischen Mechanismen weitgehend übereinstimmen. Wir wissen aber, dass es bei Patienten ohne Diabetes auch viele Ähnlichkeiten gibt. Ein Beispiel dafür waren unsere Studien zu SGLT2-Hemmern, in denen wir herausfanden, dass ein großer Nutzen bei Diabetes-Typ-2-Patienten vorlag. Ein Ergebnis war aber, dass dieser Nutzen unabhängig vom Blutzuckerspiegel war. Bei der Durchführung der Studien sahen wir, dass dieser Nutzen ebenso deutlich bei Patienten ohne Diabetes vorlag. Wir sprechen also von einem ganz anderen Mechanismus: es geht nicht um Blutzuckersenkung. Und ich denke, das lässt sich auf Finerenon übertragen. Es geht nicht um einen Diabetes-spezifischen Mechanismus.

Was meinen Sie?

**Dr. Heerspink:**

Das stimmt. FINE-CKD ist eine klinische Studie mit über 1500 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, in der die Hypothese überprüft wird, dass Finerenon die Progression chronischer Nierenerkrankungen auch bei Patienten ohne Diabetes verlangsamt. Endpunkt der Studie ist also nicht die Albuminurie, sondern die GFR-

Änderung im Zeitverlauf, was im Grunde genommen ein Zwischenendpunkt ist, da sie immer direkt mit Nierenversagen verbunden ist. Wenn man die Progression hin zu Nierenversagen und Dialyse bremsen kann, verlangsamt man den GFR-Abfall, es besteht also ein direkter Zusammenhang. Und deshalb wurde sie als Endpunkt in dieser Studie gewählt.

Die Studie ist größer als die FINE-ONE-Studie, um die es vorhin ging, mit viel längerem Follow-up. Die Patienten werden mindestens 32 Monate lang beobachtet. Der erste Teilnehmer ist nun seit über vier Jahren dabei. Wir haben eine große Sicherheitsdatenbank und eine sehr große Wirksamkeitsdatenbank und hoffen, dass die Ergebnisse Anfang nächsten Jahres vorliegen.

Wir sind sehr gespannt darauf, denn diese klinische Studie, schließt nicht nur Patienten mit einer bestimmten Nierenerkrankung ein, sondern auch Patienten mit IgA-Nephropathie, FSGS und hypertensiver Nephropathie. Es wurden also verschiedene Typen, klinische Phänotypen, in die Population aufgenommen, um hoffentlich die Indikation von Finerenon auf Patienten ohne Diabetes auszuweiten.

**Dr. Cherney:**

Und wie die anderen Wirkmechanismen, die Sie in Bezug auf die ähnliche Wirkung von SGLT2-Hemmern erwähnten, die unabhängig vom Blutzucker sind, sind die Wirkungen von Finerenon natürlich unabhängig vom Blutzucker, haben aber auch eine breite universelle Wirkung auf viele der Mechanismen, die mit fortschreitender CKD verbunden sind. Es besteht wahrscheinlich eine leichte hämodynamische Wirkung, sodass der glomeruläre Druck mit Finerenon gesenkt wird. Wir sehen einen leichten GFR-Abfall nach Behandlungsbeginn mit Finerenon und nach dem Absetzen mit Ausschleichen neigt die GFR dazu, wieder anzusteigen, was auf eine intrarenale hämodynamische Wirkung hindeutet.

Darüber hinaus gibt es auch Studien, die darauf hindeuten, dass es eine abschwächende Wirkung auf entzündliche und fibrotische Mechanismen gibt. Das ist sehr wichtig, da proinflammatorische und profibrotische Signalwege ebenfalls

universell auftreten bei Typ-1-, Typ-2- und nicht-diabetischer CKD – bei all diesen Ätiologien, bei denen der Mineralokortikoidrezeptor überaktiviert ist und zu Entzündungen und Fibrose führt, wenn er blockiert wird. Das hat wahrscheinlich Vorteile für die verschiedenen Ursachen chronischer Nierenerkrankungen. Die Mechanismen verbinden also alles. Und deshalb erwarten wir Vorteile, nicht nur bei FIGARO und FIDELIO, sondern auch die Vorteile von FINE-ONE und hoffentlich auch die Vorteile, die wir bei FINE-CKD sehen werden.

**Dr. Pratley:**

Absolut. Hiddo, Sie haben vorhin gesagt, dass wir die Zukunft im Auge behalten müssen, also bitte ich Sie jetzt alle, Ihre Kristallkugeln hervorzuholen. David, Sie erwähnten Entzündungen und Fibrose. Es geht ja nicht nur um die Nieren, sondern auch um das Herz. Und bei Typ-2-Diabetes und FIGARO, FIDELIO und der FIDELIO-Analyse ging es nicht nur um CKD-Prävention, sondern um Herzinsuffizienz, um Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Glauben wir, dass sich das auch auf T1D und Patienten ohne Diabetes ausweiten lässt?

**Dr. Cherney:**

Nicht nur die Studien FIGARO und FIDELIO ergaben Vorteile, sondern auch die FINE-ARTS-Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion, Insbesondere Vorteile wie ein geringeres Risiko von Klinikaufenthalten wegen Herzinsuffizienz vielleicht durch hämodynamische Vorteile. vielleicht durch einige der entzündungshemmenden und gegen Remodeling wirkenden Vorteile, die MRAs haben können. Und ähnlich wie für Mechanismen unterschiedlicher Ätiologien besprochen, halte ich die Hypothese für sinnvoll, dass diese Mechanismen nicht nur für die Nieren gelten, sondern auch für das Herz und auch bei Typ-1-Patienten kardiovaskuläre Vorteile haben könnten.

Das Problem ist, dass die FINE-ONE-Studie einfach nicht dafür ausgelegt ist. Es ist keine Herzinsuffizienz-Kohorte. Es ist sehr schwierig, die Ergebnisse für Herzinsuffizienz in einer solchen Kohorte zu untersuchen, weil das Risiko so gering ist. So lässt sich, diese Frage also nicht beantworten, aber vielleicht durch

besondere Studien, vielleicht durch praxisnahe Studien in der Zukunft. Es mag unterschiedliche Sichtweisen geben, aber ich finde Ihren Punkt sehr wichtig, und die Vorteile könnten in der Tat von der Niere bis zum Herzen reichen.

**Dr. Pratley:**

Hiddo, was sagt Ihre Kristallkugel?

**Dr. Heerspink:**

Das Gleiche. Ich bin absolut gleicher Ansicht. Ich denke, dass Finerenon durch die Senkung der Albuminurie und die verlangsamte Progression der GFR auch das Herz-Kreislauf-System schützen wird. Aber das ist schwer nachzuweisen in einer Studie mit 240 Patienten mit ungelösten Problemen.

**Dr. Pratley:**

Ja, natürlich.

Es ist jedenfalls eine aufregende Zeit – nicht nur für Typ-1-Patienten, sondern auch für Patienten mit CKD ganz allgemein. Auf der ASN Kidney Week in Houston haben wir einige inspirierende Vorträge zur Eröffnung des Kongresses gehört: darüber, wo die Behandlung von Nierenerkrankungen heute steht. Wir sind davon abgekommen, nur Patienten zu versorgen, die terminale CKD und Dialyse haben. Heute versuchen wir eher, die Entwicklung von CKD zu verhindern. Das ist alles sehr vielversprechend, und wir erwarten große Auswirkungen auf die Gesundheit.

David, möchten Sie noch etwas hinzufügen? Eine Schlussbotschaft zum Mitnehmen?

**Dr. Cherney:**

Die abschließende Botschaft lautet: Umsetzung. Die Frage ist nun: Wie geht es weiter? Und werden wir unseren Patienten diese Medikamente verschreiben können? Als Nephrologe, der sich ausschließlich um Patienten mit Diabetes Typ 1 und Typ 2 kümmert, mache ich in meiner klinischen Praxis als ambulante Versorgung nichts anderes. Es ist sehr belastend, Patienten nichts Neues anbieten



zu können. Ich habe einige Patienten ein Jahrzehnt lang behandelt und konnte ihnen in dieser Zeit nichts anbieten. Diese Ergebnisse sind also ermutigend, weil sie uns hoffentlich in der Behandlung von Typ-1-Diabetes näher an das heranbringen, was derzeit bei Typ-2-Diabetes möglich ist. Die Behandlung von Typ-2-Diabetes ist klinisch lohnend und den Patienten geht es sehr, sehr gut. Und ich denke, es ist unsere Aufgabe, so weit wie möglich die verfügbaren Therapien zu übertragen, die sicher sind und deren Wirksamkeit wir nachweisen können, auch für Patienten mit Typ-1-Diabetes, so dass wir versuchen können, ihnen ebenso gut zu helfen wie Diabetes-2-Patienten.

Das ist die Botschaft zum Mitnehmen. Die Umsetzung wird eine Herausforderung, aber sie ist jetzt in Reichweite.

**Dr. Pratley:**

Ich möchte dem Gesagten noch eines hinzufügen: Es ist nicht Aufgabe der David Cherneys dieser Welt, Finerenon zu verschreiben.

**Dr. Cherney:**

Ja.

**Dr. Pratley:**

Endokrinologen und Hausärzte, die die ersten Ansprechpartner für Typ-1- und Typ-2-Patienten sind, sollten diese Aufgabe übernehmen.

**Dr. Cherney:**

Sie werden es sogar tun müssen, denn es gibt nicht genügend Nephrologen.

**Dr. Heerspink:**

Es liegt in ihrer Verantwortung, und ich glaube, dass die FINE-ONE-Studie neue Hoffnung für Patienten mit Typ-1-Diabetes und CKD bietet. Ich bin mit den Ergebnissen zufrieden.

Machen wir so weiter. Nutzen wir diese Dynamik für andere Patienten, als Beispiel dafür, dass wir wirklich keine Patienten vergessen. Und suchen wir auch in Zukunft nach Patienten mit CKD.

**Dr. Pratley:**

Ganz genau. Das war sehr interessant. Unsere Zeit ist jetzt leider um. Ich bedanke mich bei unseren Zuhörern fürs Einschalten und danke auch Ihnen, David Cherney und Dr. Hiddo Heerspink, für dieses fantastische Gespräch. Es war mir wirklich eine Freude.

**Dr. Heerspink:**

Vielen Dank, Rich. Das Gespräch war sehr interessant.

**Dr. Cherney:**

Ja, es war gut, hier zu sein. Herzlichen Dank.