



niere.schützen

Integrierte nephrologische Versorgung Steiermark

Skriptum zum E-Learning

**„Wie kann ich meine
niere.schützen 2.0?“**

Version: Stand: 10/2023

Erstellt im Juli 2017 von:

Univ.-Ass. Dr. Stephanie Poggenburg, Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung, Medizinische Universität Graz

Univ.-Prof. Dr. med. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch, Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung, Medizinische Universität Graz

Aktualisiert im Oktober 2023 von:

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Alexander Rosenkranz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Graz

Dr. Astrid Mauric, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Graz

Scientific Board der Aktualisierung im Oktober 2023:

Univ. FA Dr.med. Andras Tamas Deak PhD, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Graz

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med. Alexander Kirsch PhD, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Graz

Hinweis: Dieses Skriptum ist entstanden im Rahmen des Programms niere.schützen 2.0 zur integrierten nephrologischen Versorgung in der Steiermark im Auftrag des Gesundheitsfonds Steiermark und der Österreichischen Gesundheitskasse - Steiermark.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
2	Diagnostische Laborparameter	9
2.1	Kreatinin und eGFR	9
2.2	Albuminurie	10
2.3	Stadien der chronischen Nierenerkrankung/chronic kidney disease (CKD).....	11
3	Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung	11
3.1	Chronische Nierenerkrankung bei Hypertonie.....	11
3.2	Chronische Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus	13
3.3	Chronische Nierenerkrankung bei Adipositas	14
3.4	Chronische Nierenerkrankung (CKD) und Herzinsuffizienz.....	15
3.5	Chronische Nierenerkrankung (CKD) und kardiovaskuläres Risiko	15
4	Therapieziele bei Patient*innen mit chronischer Nierenerkrankung/chronic kidney disease (CKD).....	17
4.1	Therapeutische Maßnahmen zur Modifikation kardiovaskulärer Risikofaktoren	18
4.1.1	Arterielle Hypertonie und chronische Nierenerkrankung.....	18
4.1.2	Diabetes mellitus und chronische Nierenerkrankung.....	19
4.1.3	Hypercholesterinämie und chronische Nierenerkrankung.....	20
4.1.4	Nikotinabusus und chronische Nierenerkrankung	21
4.1.5	Lifestyle und chronische Nierenerkrankung	22
4.2	Spezifische Maßnahmen bei chronischer Nierenerkrankung	22
4.2.1	Therapie von Komplikationen einer chronischen Nierenerkrankung.....	22
4.2.1.1	<i>Anämie bei chronischer Nierenerkrankung</i>	<i>22</i>
4.2.1.2	<i>Störungen des Knochen- und Mineralhaushaltes bei chronischer Nierenerkrankung</i>	<i>23</i>
4.2.1.3	<i>Vitamin D- Mangel bei chronischer Nierenerkrankung.....</i>	<i>24</i>
4.2.1.4	<i>Azidose bei chronischer Nierenerkrankung.....</i>	<i>24</i>

4.2.1.5	<i>Atherosklerose/KHK/pAVK bei chronischer Nierenerkrankung</i>	25
4.2.2	Medikationsmanagement – generelle Empfehlungen bei chronischer Nierenerkrankung	26
4.2.3	Impfungen bei Patient*innen mit chronischer Nierenerkrankung	31
4.2.4	Ernährungsempfehlungen bei chronischer Nierenerkrankung^(16,83)	32
4.2.4.1	<i>Ziele der Ernährungstherapie</i>	32
4.2.4.2	<i>„Keep it simple“ → 6-er Regel⁽⁸⁴⁾</i>	33
4.2.5	Bildgebende Verfahren mit Kontrastmittel	35
4.3	Betreuung im Prädialysestadium⁽¹⁾	36
5	Literaturverzeichnis	37

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kontrollschema niere.schützen (Steiermark)	8
Abbildung 2: Chronische Nierenerkrankung in Beziehung zu Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen.....	16

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überweisungsindikationen zum/zur Nephrolog*in.....	9
Tabelle 2 Stadien der Albuminurie entsprechend dem Albumin/Kreatinin-Quotienten	10
Tabelle 3: Einteilung der Stadien der chronischen Nierenerkrankung anhand von eGFR.....	11
Tabelle 4: Einteilung der Stadien der Albuminurie bei chronischer Nierenerkrankung	11
Tabelle 5: Übersicht Therapieziele bei chronischer Nierenerkrankung.....	17
Tabelle 6: Höchstdosierungen von Statinen bei Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion	21
Tabelle 7: Anwendungshinweise spezieller Medikamente bei chronischer Nierenerkrankung.....	27
Tabelle 8: Stadien-adaptierte Dosisempfehlungen antidiabetischer Medikation bei Diabetespatient*innen mit chronischer Nierenerkrankung.....	31

Abkürzungen

ABI	Ankle-Brachial-Index; Knöchel-Arm-Index
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACR	Albumin-Kreatinin-Ratio
AKI	Acute Kidney Injury - Akutes Nierenversagen
ASN	American Society of Nephrology
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
CKD	Chronic Kidney Disease – chronische Nierenerkrankung
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
D.m.	Diabetes mellitus
DMP	Disease Management Program
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate basierend auf CKD-EPI-Formel)
ERBP	European Renal Best Practice
ESA	Erythropoiesis-Stimulating Agents
ESRD	End Stage Renal Disease; chronische Nierenerkrankung G5
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykohämoglobin
IAMEV	Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Kontraindikation
LDL	Low Density Lipoprotein
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NW	Nebenwirkungen
ODM	Osteodensitometrie
OTC	Over The Counter
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Pro BNP	Pro Brain Natriuretic Peptide
RAAS	Renin Angiotensin Aldosteron System
RF	Risikofaktor
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
USPSTF	US Preventive Service Taskforce
VE	Vorerkrankung

Vorbemerkung

*Die dargestellten Inhalte beruhen auf einer fokussierten Literaturrecherche mit dem inhaltlichen Schwerpunkt einer Leitlinienrecherche zum Thema **chronische Niereninsuffizienz bzw. chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease bzw. CKD)**. Die sich in den unterschiedlichen Leitlinien z.T. divergierenden Empfehlungen werden nur beschreibend festgehalten. Darüber hinaus muss angemerkt werden, dass ggf. im Zuge weiterer Forschungsergebnisse in der Zukunft inhaltliche Aspekte dieses Skriptums angepasst werden müssen.*

1 Einleitung

Ziel des im Jänner 2016 in der Steiermark etablierten Awarenessprogramms „**niere.schützen**“ ist es, Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion frühzeitig zu detektieren und adäquate Therapiemaßnahmen und evtl. auch weitergehende Diagnostikschritte einzuleiten. Mit Jänner 2021 startet nun das Projekt mit „niere.schützen 2.0“ neu durch. In diesem Sinne wurde das Überweisungsschema adaptiert und zur „Nierenampel“ sowie die Progressionsambulanz Nephrologie etabliert (siehe Abbildung 1, Seite 8). Das Skriptum und die Fragen zum E-Learning wurden aktualisiert. **Da das Programm in der Steiermark entwickelt wurde, kann es ggf. nicht in gleicher Weise auf alle anderen österreichischen Bundesländer übertragen werden.**

Es ist davon auszugehen, dass 5-10% aller Österreicher unter einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden⁽¹⁾, von denen die meisten allerdings asymptomatisch bleiben. Hauptursachen für die Entwicklung einer eingeschränkten Nierenfunktion sind eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen aber auch eine Adipositas, seltener primäre Nierenerkrankungen⁽²⁾.

Nicht die Nierenerkrankung an sich, sondern vor allem die mit ihr vergesellschafteten Komorbiditäten, die im Wesentlichen kardiovaskulärer Natur sind, führen zu einer erheblich gesteigerten Morbidität und Mortalität von Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion⁽³⁾. Daher zielt der therapeutische Ansatz gerade hier auf die zugrundeliegenden Erkrankungen der Niereninsuffizienz und ihre adäquate Versorgung ab.

Mögliche Therapieregime umfassen Lifestyle-Interventionen, Ernährungsempfehlungen aber auch medikamentöse Maßnahmen und fachärztliche Interventionen⁽¹⁾.

Um die Diagnostik solcher Nierenfunktionseinschränkungen zu erleichtern, sollen mit dem Programm **niere.schützen** gerade Hausärztinnen und Hausärzte unterstützt werden, die für die Diagnostik wesentlichen Laborparameter wie das *Serumkreatinin* (und die aus dem Kreatinin geschätzte glomeruläre Filtrationsrate *eGFR*) und den *Albumin/Kreatininquotienten (ACR) im Spontanharn* bestimmen zu können und bei Bedarf weitere Schritte diagnostischer oder therapeutischer Natur einzuleiten.

Die grundlegenden Therapieziele bei der Versorgung chronisch nierenkranker Patient*innen stellen dabei dar⁽¹⁾:

- Regulierung des Blutdruckes
- Einstellung des Blutzuckers
- Medikamentenmanagement
- Nikotinkarenz
- Körperliche Aktivität
- Ernährungsumstellung

- Gewichtskontrolle
- Adäquate Trinkmenge

Abbildung 1: Kontrollschema niere.schützen (Steiermark)

PRÄVENTIONSPROGRAMM

niere.schützen - Zielpopulation 40 bis 65 Jahre



1) RISIKOFAKTOREN

Anamnese

- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Adipositas (BMI > 30)
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Terminale Niereninsuffizienz in der Familie

Liegt mindestens einer der Risikofaktoren vor? **JA**
 ↓
RISIKOPATIENT/IN
 ↓

2) LABORCHECK

- A) **Kreatinin aus dem Blut** (automatische eGFR-Berechnung in ml/min/1,73 m²)
und
- B) **quantitative Albuminurie aus dem Spontanharn** (Albumin-Kreatinin-Quotient in mg/g)
 - **CAVE:** Kein Albuminurie-Screening bei Infekt!
 - **Erstmalige Albuminurie > 30mg/g innerhalb von 3 Monaten kontrollieren und bestätigen!**

↓ KONTROLLSCHEMA

Albuminurie mg/g eGFR ml/min/1,73 m ²	A1 < 30	A2 30 – 300	A3 > 300
≥ 60	1x jährlich Laborcheck (s.o.) durch AllgemeinmedizinerIn Risikofaktoro- ptimierung	eGFR stabil: 1x jährliche Kontrolle im niedergelassen- nen Bereich inkl. Risiko- faktoroptimierung eGFR-Verlust ≥ 10 pro Jahr: Check durch Progressions- ambulanz/NephrologIn	Check durch Progressions- ambulanz/NephrologIn
30 – 59	eGFR stabil: 1x jährliche Kontrolle im niedergelassen- nen Bereich inkl. Risiko- faktoroptimierung eGFR-Verlust ≥ 10 pro Jahr: Check durch Progressions- ambulanz/NephrologIn	eGFR stabil: 2x jährliche Kontrolle im niedergelassen- nen Bereich inkl. Risiko- faktoroptimierung GFR-Verlust ≥ 10 pro Jahr: Check durch Progressions- ambulanz/NephrologIn	Check durch Progressions- ambulanz/NephrologIn
20 – 29	Check durch Progressions- ambulanz/NephrologIn	Check durch Progressions- ambulanz/NephrologIn	Check durch Progressions- ambulanz/NephrologIn
< 20	Ad Referenzzentrum: gemeinsame Betreuung	Ad Referenzzentrum: gemeinsame Betreuung	Ad Referenzzentrum: gemeinsame Betreuung

Version 3.0 11/2020

Überweisung zum/zur Nephrolog*in

Bei einer deutlichen Verschlechterung der Nierenfunktion d.h. z.B. eine eGFR unter 30 ml/min/1,73 m² oder einem raschen Abfall der eGFR um mehr als 10 mL innerhalb eines Jahres, wenn ein Anstieg in der Albuminuriekategorie stattfindet oder eine Blutdruckeinstellung trotz adäquater Therapie insuffizient ist oder es zu Komplikationen durch die progrediente CKD wie z.B. einer ESA-pflichtigen Anämie, einem sekundären Hyperparathyreoidismus bzw. Hyperkaliämie kommt, sollte eine Überweisung zur nephrologischen Weiterbetreuung erfolgen, um spezifische Therapiemaßnahmen einleiten zu können (siehe Tabelle 1).

Ansonsten findet die Therapie chronisch nierenkranker Patient*innen überwiegend im niedergelassenen Rahmen statt, in dem auch ein wesentlicher Teil der progressionsverzögernden Maßnahmen durchgeführt werden kann.

Tabelle 1: Überweisungsindikationen zum/zur Nephrolog*in

eGFR Verlust ≥ 10 ml/min/1,73 m² pro Jahr
eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² /1,73m ²
Anstieg der Albuminuriekategorie (A1 → A2, A2 → A3)
Persistierende Hyperkaliämie
Unklare Ätiologie der CKD
Therapieresistente Hypertonie
Anämie, welche ESA-Therapie benötigt
Erhöhte Phosphat- und Parathormonwerte

2 Diagnostische Laborparameter

2.1 Kreatinin und eGFR

Die Einschätzung der Nierenfunktion erfolgt anhand der Bestimmung, der aus dem Serumkreatinin errechneten, glomerulären Filtrationsrate (eGFR). Die heute gebräuchlichen Formeln zur Abschätzung der eGFR sind die MDRD⁽⁴⁾ (Modification of Diet in Renal Disease)-Formel und die CKD-EPI⁽⁵⁾ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)-Formel. Die eGFR nach der CKD-EPI-Formel ergibt bei einer eGFR über 60 ml/min/1,73 m² genauere Ergebnisse, da diese Formel im normalen Kreatinin-Bereich noch besser differenziert. Die eGFR nach MDRD ist genauer bei einer im Bereich um 20 ml/min/1,73 m² gelegenen eGFR. Eine Messung der Kreatinin-Clearance aus einem 24-h-Harn wird wegen der Fehleranfälligkeit beim Sammeln des Urins heute nicht mehr generell empfohlen.

2.2 Albuminurie

Die Albuminurie ist ein von Alter, Geschlecht, Nierenfunktion, Diabetes, Hypertonie und Plasmalipiden unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und sollte im Rahmen der initialen Diagnostik an zwei aufeinanderfolgenden Terminen im Zeitraum von 3 Monaten mitbestimmt werden^(6,7).

Die Bestimmung der Albuminurie erfolgt wegen der Fehleranfälligkeit und der Praktikabilität nicht mehr aus dem 24-h-Harn⁽⁸⁾ sondern als Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) aus dem Spontanharn⁽⁹⁾ und wird auf die Kreatininausscheidung im Urin bezogen.

Falsch positive Befunde können bei Vorliegen eines Harnwegsinfektes, Fieber oder nach körperlicher Anstrengung auftreten. In diesem Fall sollten unbedingt im krankheitsfreien Intervall Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.

Tabelle 2 Stadien der Albuminurie entsprechend dem Albumin/Kreatinin-Quotienten

Stadien der Albuminurie		
Albuminurie	Stadium	mg Albumin / g Kreatinin
Normal	A1	< 30
Mäßig erhöht	A2	30-300
Stark erhöht	A3	>300

Die strukturellen und funktionellen Umbauvorgänge, die sich bei einer Albuminurie in den Glomerula nachweisen lassen und zu einer Permeabilitätssteigerung führen, lassen sich auch im gesamten Gefäßsystem beobachten, was erklärt, warum die Albuminurie als Prädiktor für CKD *und* kardiovaskuläre Erkrankungen dient⁽¹⁰⁾.

Erst unlängst konnte durch eine Metaanalyse an mehr als 600.000 Patient*innen gezeigt werden, dass die Albuminurie eine Bedeutung insbesondere als Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz bei Patient*innen hatte, bei denen zu Beginn der Untersuchung keine kardiovaskulären Erkrankungen vorgelegen hatten⁽¹¹⁾.

Dies ist insofern interessant, als dass sich die meisten Fachgesellschaften in den bislang etablierten Screeningprogrammen zur chronischen Nierenerkrankung, wie dem in Großbritannien seit 2014 etablierten Programm des National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁽¹²⁾ sowie dem in der Steiermark etablierten Programm **niere.schützen**, für die Untersuchung von Patient*innen mit definierten Risikokonstellationen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Adipositas, kardiovaskulären Erkrankungen und familiärer Nierenerkrankung etc. aussprechen.

2.3 Stadien der chronischen Nierenerkrankung/chronic kidney disease (CKD)

Die Einteilung erfolgt anhand der eGFR- und Albuminurie-Stadien.

Tabelle 3: Einteilung der Stadien der chronischen Nierenerkrankung anhand von eGFR

eGFR-Stadium	eGFR ml/min/1,73 m ²	Bewertung
G1	≥ 90	normale eGFR oder erhöht
G2	60 – 89	leicht verminderte eGFR
G3a	45 – 59	mäßig bis mittelgradig vermindert
G3b	30 – 44	mittel- bis hochgradig vermindert
G4	15 – 29	hochgradig vermindert
G5	< 15	terminales Nierenversagen

Tabelle 4: Einteilung der Stadien der Albuminurie bei chronischer Nierenerkrankung

Stadien der Albuminurie bei chronischer Nierenerkrankung		
ACR-Stadium	mg Albumin / g Kreatinin	Bewertung
A1	< 30	normal
A2	30-300	mäßig erhöht
A3	>300	stark erhöht

3 Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung

3.1 Chronische Nierenerkrankung bei Hypertonie

Zwischen dem Ausmaß der Hypertonie und dem Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen besteht ein direkter Zusammenhang, wie zahlreiche Studien belegen^(13,14). Schon eine Blutdrucksteigerung um 10 mm Hg systolisch bzw. 5 mm Hg diastolisch bewirkt eine Risikoerhöhung für das Auftreten einer ischämischen Herzerkrankung um mehr als 20% und das Auftreten eines Apoplexes um mehr als 35%⁽¹⁵⁾.

Bei geringer Einschränkung der Nierenfunktion liegt häufig schon eine Hypertonie vor, in späteren Stadien bis zum Stadium der terminalen Nierenerkrankung (CKD G5) beträgt die Prävalenz der Hypertonie 80-90%⁽¹⁶⁾.

Daher stellt die frühzeitige und suffiziente Therapie der arteriellen Hypertonie einen wesentlichen Baustein im Therapieregime der chronischen Nierenerkrankung dar, um einerseits die Progression der Nierenerkrankung zu verlangsamen und andererseits das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse zu reduzieren^(1,3,12,16-20).

Die Senkung des systolischen Blutdrucks bei Diabetikern um 10 mm Hg führt zu einer um 13% geringeren Gesamtsterblichkeit, einer um 12% geringeren KHK-Eventrate und zu 27% weniger Apoplexen, unabhängig davon, mit welchem Medikament oder mit welcher Methode sie erreicht wurde⁽²¹⁾. Rezente Daten einer Studie der Arbeitsgruppe um Emdin, die Daten von über 100.000 hypertonen Patient*innen mit Diabetes mellitus II ausgewertet haben⁽²²⁾ legen den Schluss nahe, dass ein Blutdruckziel von unter 130/90 mm Hg aufgrund der signifikant reduzierten Mortalität und Morbidität im Hinblick auf kardiovaskuläre Komplikationen und die Albuminurie angestrebt werden sollte.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen der INVEST-SubStudie⁽²³⁾, der ONTARGET⁽²⁴⁾ und der ACCORD⁽²⁵⁾-Studie, die keinen Profit einer Blutdrucksenkung von unter 130 mm Hg bei Diabetikern im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität zeigen konnten.

Allerdings legen auch die neuesten Ergebnisse der SPRINT-Studie⁽²⁶⁾ den Schluss nahe, den Blutdruck von Patient*innen über 50 Jahre mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko und/oder einer chronischen Nierenerkrankung unter 130 mm Hg zu senken; in der zitierten Studie wurden aber Patient*innen mit Diabetes mellitus ausgeschlossen.

Sowohl in der amerikanischen KDIGO-Leitlinie für CKD-Patient*innen wie in der europäischen ERBP-Leitlinie^(16,27,28) wird ein Zielblutdruck von nierenerkrankten Patient*innen von $\leq 140/90$ mm Hg, bei gleichzeitig bestehender Albuminurie ein Blutdruck von $\leq 130/80$ mm Hg empfohlen. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass bei Patient*innen mit KHK ein Blutdruck unter 120/70 mm Hg vermieden werden sollte^(12,16).

Medikamentös werden in erster Linie RAAS-Blocker (ACE-Hemmer und AT-1-Antagonisten) empfohlen, die jedoch aufgrund des Nebenwirkungsprofils in Form von Hyperkaliämie, akutem Nierenversagen etc. **nicht** miteinander **kombiniert** werden sollten^(20,24,25,29,30). Es gibt Hinweise darauf, dass Calciumantagonisten bei Patient*innen mit Adipositas und Diabetes einen gewissen Vorteil in der Kombinationstherapie mit RAAS-Blockern bieten^(21,31,32); bei gleichzeitigem Vorliegen einer Herzinsuffizienz oder KHK können auch Beta-Blocker und Diuretika eingesetzt werden.

3.2 Chronische Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus

Aufgrund der hohen Zahl der betroffenen Patient*innen, die immerhin ca. 400.000-600.000 Personen in Österreich umfassen, der in den nächsten 10 Jahren erwarteten Steigerungsraten und der mit der Krankheit assoziierten kardiovaskulären Komorbiditäten, stellt die Therapie des Diabetes mellitus einen wesentlichen Ansatz dar, um Morbidität und Mortalität zu senken^(1,20). Diabetiker haben ein 3 bis 6-fach erhöhtes Risiko kardiovaskuläre Komplikationen zu erleiden, im Status der diabetischen Nierenerkrankung steigt dieses sogar auf das 15-20-fache an⁽³³⁾.

Vom pathogenetischen Konzept des phasenhaften Verlaufs einer diabetischen Nephropathie, die durch glomeruläre Hyperfiltration, Mikroalbuminurie, später Makroalbuminurie und erst darauffolgende Nierenfunktionsabnahme gekennzeichnet ist, hat man sich in letzter Zeit zunehmend gelöst, seit immer mehr Studien zeigen konnten, dass v.a. beim Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) ein frühzeitiger eGFR-Verlust noch vor dem Auftreten einer Albuminurie auftrat. So geht man auch durch die Erkenntnis rezenter Studien inzwischen davon aus, dass die Prävalenz normalalbuminurischer Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion bei 50-70% liegt^(12,34-36).

Gerade daher ist es umso wichtiger zur Detektion solcher Patient*innen die Bestimmung beider Laborparameter eGFR und Albumin (ACR) im Spontanharn, wie im **niere.schützen** Programm empfohlen, heranzuziehen, um alle potentiellen Patient*innen zu erfassen.

Durch strukturierte Therapiemaßnahmen, wie auch im kürzlich erst positiv auf die Effektivität evaluierten Disease Management Programm (DMP) *Therapie Aktiv*⁽³⁷⁾, kann das Fortschreiten der Erkrankung verzögert werden und im Hinblick auf die kardiovaskulären Komplikationen, die oft noch vor Erreichen des End Stage Renal Disease (ESRD bzw. terminales Nierenversagen) letale Konsequenzen haben, positiv Einfluss genommen werden.

Der zu erreichende Ziel-HbA_{1c} muss nach Aufklärung der Patient*innen individuell mit diesem unter Berücksichtigung von Patient*innenpräferenzen, Alter und Komorbidität, des Abwägens des Nutzen-Schadens-Verhältnisses in Bezug auf Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme und der Art der einzusetzenden Therapie erfolgen. Dabei sollte bei Patient*innen mit Typ II-Diabetes zur Prävention der Folgekomplikationen ein HbA_{1c}-Korridor von 6,5-7,5% (48 – 58 mmol/mol) unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele angestrebt werden^(38,39).

Mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung scheint die strikte glykämische Kontrolle weniger Einfluss auf die Nephroprotektion zu haben; daher sollte insbesondere in fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz aufgrund des fehlenden kardiovaskulären Benefits einer strengen Blutzuckerkontrolle und wegen

des zunehmenden Hypoglykämierisikos eine Lockerung der HbA_{1c}-Zielwerte im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und die HbA_{1c}-Ziel-Werte höher angesetzt werden^{(20),(29,33,40)}.

HbA_{1c}-Zielwerte:

Zielgruppe	HbA _{1c} -Zielwerte
Junge, neu manifestierte Diabetiker mit sehr kurzer Diabetesdauer ohne kardiovaskuläre Erkrankungen	< 48 mmol/mol < 6,5%
Patient*innen mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen	< 58 mmol/mol < 7,5%
Mehrere schwere Hypoglykämien und/oder eingeschränkte Lebenserwartung, multiple Spätkomplikationen	64 mmol/mol 8,0%
Weniger intensive Therapie bei Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung und hohem Hypoglykämierisiko	

Die HbA_{1c}-Zielwerte orientieren sich an den Empfehlungen aus den Guidelines der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) Stand 2023

Bezüglich des medikamentösen Managements hat auch in der publizierten KDIGO Guideline zum Management von CKD-Patient*innen mit Diabetes mellitus (KDIGO 2020 clinical practice guidelines, Kidney Int Suppl 2020) die Flut an positiven Daten für neue antihyperglykämische Wirkstoffe wie GLP-1R Agonisten und insbesondere SGLT2-Inhibitoren Niederschlag gefunden. Diese Guidelines empfehlen die SGLT2-Inhibitoren bis zu einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m² als Bestandteil der Basistherapie. Laut KDIGO 2022 wird die Einleitung von SGLT2 Inhibitoren bereits bis zu einer eGFR von 20ml/min empfohlen. Außerdem ist mit dem nicht steroidalen Mineralokortikoid Rezeptor Blocker Finerenon, eine weitere Substanz mit nachgewiesenem Benefit in Form einer Risikoreduktion für renale und kardiovaskuläre Endpoints dazugekommen. Zu beachten ist jedoch, dass die Gabe von SGLT2-Inhibitoren bei Diabetes Mellitus Typ I kontraindiziert ist.

3.3 Chronische Nierenerkrankung bei Adipositas

Die Adipositas stellt einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung dar und ist nicht nur im Rahmen der Entwicklung eines metabolischen Syndroms zu werten. Adipöse weisen abhängig vom Grad ihrer Adipositas ein um bis zu 7-fach erhöhtes Risiko auf, eine CKD Grad G5 zu entwickeln⁽⁴¹⁾. Gerade bei morbidem Adipositas ist der unabhängige Beitrag der morbidem Adipositas zur CKD Entstehung aufgrund von gleichzeitig bestehendem arteriellen Hypertonus, Diabetes mellitus Typ 2 und oft auch schon prävalenter Atherosklerose nicht sofort ersichtlich. Natürlich trägt morbide Adipositas vor allem

über die allgemeinen negativen Konsequenzen einer krankhaft erhöhten Fettmasse zur Entstehung einer CKD bei: Übermäßig viszerales Fett führt zu einem entzündlichen Milieu, indem es eine Reihe proinflammatorischer Substanzen sezerniert. Diese subklinische Entzündung führt über verschiedene Mechanismen zur Entwicklung von Insulinresistenz und Hypertonie.

Neben diesen indirekten Noxen für die Nieren, führt jedoch auch bei normotensiven, insulin-sensitiven Personen krankhafte Fettleibigkeit zu spezifischen Veränderungen an den Nieren. Hier ist wichtig, im Hinterkopf zu behalten, dass die häufig verwendete geschätzte (estimated) eGFR auf die theoretische Körperoberfläche von $1,73\text{m}^2$ normiert ist. Auch wenn es hier in Wirklichkeit keinen linearen Zusammenhang gibt, leuchtet es doch ein, dass bei deutlich über diesem Wert liegenden Individuen also die Nieren eine ungleich höhere Filtrationsleistung erbringen müssen. Diese glomeruläre Hyperfiltration wird durch spezifische Veränderungen in der Mikrozirkulation der Niere erreicht, die zu einer Erhöhung des Filtrationsdrucks in den Glomerula führen. Dieser physiologische Kompensationsmechanismus führt jedoch bei einer chronischen Aktivierung zu maladaptiven Prozessen in der Niere. Durch die chronische Weitstellung des Vas afferens wird der Niere die so wichtige Autoregulation genommen, die es physiologischerweise verhindert, dass die nur schlecht mit hohen Drücken zurechtkommenden Podozyten des Glomerulums erhöhten systemischen Blutdruckwerten ausgesetzt werden. Es kommt zu einer deutlichen Ausweitung und Vergrößerung der Glomerula bei einem gleichzeitigen Verlust der Podozyten. Geht ein Glomerulum zu Grunde, müssen die verbleibenden Glomerula ihre Filtrationsleistung zur Kompensation noch weiter steigern, was zu guter Letzt in einem sich beschleunigenden Verlust funktioneller Nephrone gipfelt.

3.4 Chronische Nierenerkrankung (CKD) und Herzinsuffizienz

Die Prävalenz der Niereninsuffizienz bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz beträgt 40 – 60 %, davon weisen 15 % ein Stadium G4 oder G5 der chronischen Niereninsuffizienz auf. Mit Abnahme der LVEF kommt es zu einem Risikoanstieg hinsichtlich der Mortalität um 20 – 30 %, durch eine Abnahme der eGFR von $> 75\text{ ml/min/1,73 m}^2$ auf $< 45\text{ ml/min/1,73 m}^2$ kommt es hinsichtlich der Mortalität zu einem Risikoanstieg von 300 %. Das Risiko verdreifacht sich, egal ob die LVEF unter 21 % oder zwischen 30 und 40 % gelegen ist. Die Nierenfunktion ist damit einer der bedeutendsten prognostischen Faktoren für die Herzinsuffizienz, stärker als die LVEF. Als vielversprechende therapeutische Option stehen SGLT2-Inhibitoren zur Verfügung, die durch die FDA auch bei Nicht-Diabetikern zugelassen wurden.

3.5 Chronische Nierenerkrankung (CKD) und kardiovaskuläres Risiko

Mortalität und Morbidität aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen steigen bereits bei einer Nierenfunktionseinschränkung ab einer eGFR $< 60\text{ ml/min/1,73 m}^2$ mit oder ohne begleitender Albuminurie an⁽⁴⁶⁾. Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion erleiden eher ein kardiovaskuläres Ereignis, als dialysepflichtig zu werden⁽¹⁵⁾; sie

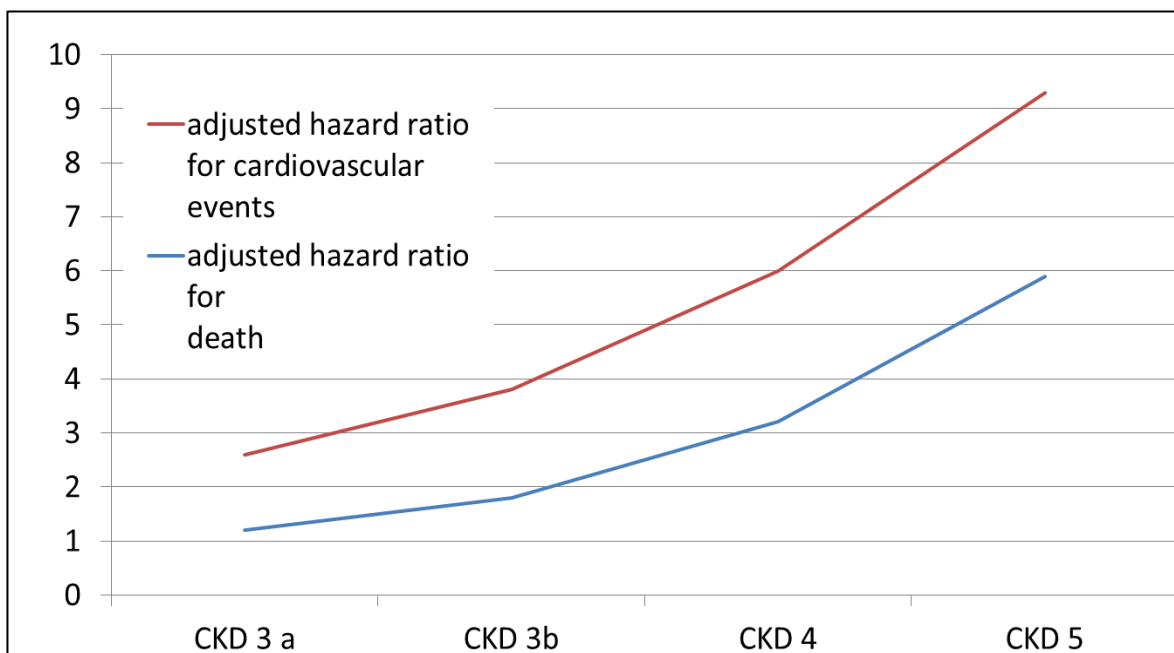
haben eine höhere Mortalität nach einem Myokardinfarkt und eine schlechtere Prognose, sowie eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit und ein höheres Risiko für Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod⁽⁴⁷⁾. Die kardiovaskuläre Mortalität nach Nierentransplantation ist zwar geringer als bei Dialysepatient*innen, aber das Risiko ist immer noch erhöht und häufiger als der Tod im Rahmen des Transplantatversagens⁽¹⁵⁾.

Das Management der beeinflussbaren Risikofaktoren wie Hypertonie, Adipositas und Blutzucker verzögert auch die Progression der CKD^(16,17,20,27,33,40,47-50).

All diese Faktoren betonen die Wichtigkeit modifizierbarer Faktoren in der Therapie von Patient*innen mit CKD und Komorbiditäten.

Chronic Kidney Disease and the Risks of Death and Cardiovascular Events

Abbildung 2: Chronische Nierenerkrankung in Beziehung zu Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen



Quelle: Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351:1296-305.

4 Therapieziele bei Patient*innen mit chronischer Nierenerkrankung/chronic kidney disease (CKD)

Patient*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren und einer chronischen Nierenerkrankung sollten zuallererst **nach üblichen Empfehlungen** behandelt werden. Es wird eben gerade **nicht** dazu geraten, aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion auf Medikamente zu verzichten, deren Effizienz gerade bei CKD-Progressionsverzögerung gezeigt wurde⁽⁴⁶⁾.

Tabelle 5: Übersicht Therapieziele bei chronischer Nierenerkrankung

Gemeinsame Entscheidung Arzt/Patient über:	
Therapeutische Maßnahmen zur Modifikation kardiovaskulärer Risikofaktoren	Spezifische Maßnahmen bei chronischer Nierenerkrankung
Blutdruck-senkung bei RR > 140/90 mmHg Optimaler Zielwert Abhängig von Komorbidität und Alter; ACR \geq 30 mg/g, Zielblutdruck < 130/80 mm Hg	Therapie von Komplikationen einer chronischen Nierenerkrankung <ul style="list-style-type: none"> • Anämie • Sekundärer Hyperparathyreoidismus • Osteodystrophie • Azidose • Atherosklerose
Blutzucker-senkung HbA1c-Zielwerte: \leq 48 mmol/mol: junge Patienten mit neu manifestiertem D.m. ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen $<$ 58 mmol/mol: Pat. mit manifesten kardiovask. Vorerkrankungen 64-75 mmol/mol: ältere Pat. mit längerer Krankheitsdauer, bekannten kardiovask. Vorerkrankungen und Risiko für Hypoglykämien	Bei interkurrenten Erkrankungen Pause von: <ul style="list-style-type: none"> • RAAS-Blockern • Diuretika • Metformin • SGLT-2-Hemmern • NSAR's • Digoxin • Lithium
Lipidsenkung Therapie mit Statin oder Statin/Ezetimib- Kombination (s.u.)	Meiden von Medikamenten bei Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Pneumokokken • Influenza • Hepatitis B • SARS-COV2
Nikotinkarenz	Impfungen
Lifestyle-interventionen <ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsoptimierung • Ernährung • Bewegung 	Ernährungs-therapie <p>„Keep it simple“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht nachsalzen • Kein Salz zum Kochen verwenden • Schinken/Wurst, Käse und Fertigprodukte vermeiden • Nur 1 x /Tag Fleisch, Fisch oder Eier • 4-5 Portionen kaliumarmes Gemüse oder Obst /Tag • Getreideprodukte oder Reis zu jeder Hauptmahlzeit
	Bildgebende Therapie mit Kontrastmittel Besondere Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden

4.1 Therapeutische Maßnahmen zur Modifikation kardiovaskulärer Risikofaktoren

4.1.1 Arterielle Hypertonie und chronische Nierenerkrankung

**Blutdrucksenkung:
Ziel < 140/90 mm Hg**

Optimaler Zielwert abhängig von Komorbidität und Alter

Spezielle Blutdruckziele^(16,17,27,49) :

	Albuminurie < 30 mg/g Kreatinin	Albuminurie ≥ 30 mg/g Kreatinin
	≤140/90 mm Hg	≤ 130/80 mm Hg ACE-Hemmer oder Sartan
Patient*innen mit KHK	nicht unter 120/ 70 mm Hg senken	

Mögliche Antihypertensiva^(16,17,21,24,27,30,32,49,51):

- RAAS-Blocker bei D.m. und Albuminurie erste Wahl
- Calciumantagonisten ggf. als Kombinationspartner bevorzugen (cave Herzinsuffizienz)
- Lipophile Betablocker (Metoprolol, Bisoprolol) bei begleitender Herzerkrankung bzw. KHK zur Prävention koronarer Komplikationen einsetzen
- Beachte: Thiazide sind ab eGFR < 30 ml/min/1,73 m² nicht mehr wirksam, dann Schleifendiuretika einsetzen

Anmerkungen^(16,17,27):

- Individuelle Therapieziele sollten beachtet werden
- Cave: posturaler Schwindel unter antihypertensiver Medikation
- Cave: ältere Patient*innen mit Multimorbidität und antihypertensiver Medikation bzgl. UAW (Elektrolytstörungen, ANV, orthostatische Hypotonie)

4.1.2 Diabetes mellitus und chronische Nierenerkrankung

Blutzuckersenkung:	<p>HbA1c-Zielwerte^{(17,32,39,52):}</p> <p><48 mmol/mol (< 6,5%): junge Patienten mit neumanifestiertem D.m. ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen</p> <p><58 mmol/mol (< 7,5%): Patienten mit manifestem kardiovaskulären Vorerkrankungen</p> <p>64 mmol/mol (8,0%): ältere Patienten mit längerer Krankheitsdauer, bekannten kardiovaskulären Vorerkrankungen und Risiko für Hypoglykämien</p>
---------------------------	---

Die HbA1c-Zielwerte orientieren sich an den Empfehlungen aus den Guidelines der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) Stand 2023.

Es sollten **immer individuelle** Therapieziele definiert werden.^(16,27,33,37-40)

Insulin

Auch s.c. appliziertes Insulin wird renal eliminiert, weswegen bei fortschreitender Nierenerkrankung eine Dosisanpassung notwendig werden kann^(53,54).

Ab wann und in welchem Ausmaß eine Reduzierung der Insulindosierung notwendig wird, wird diskutiert, man kann davon ausgehen, dass **bei einer eGFR von 10 ml/min/1,73 m² die Dosis ca. halbiert** werden muss; bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion muss eine individuelle Dosisanpassung gerade im Hinblick auf die erhöhte Hypoglykämiegefahr solcher Patient*innen erfolgen^(53,54).

SGLT2-Inhibitoren

Die Zulassung der SGLT2-Inhibitoren aufgrund ihrer antihyperglykämischen Wirksamkeit war erst der Beginn einer Erfolgsgeschichte: EMPA-REG OUTCOME, die kardiovaskuläre Outcomestudie zum SGLT2-Inhibitor Empagliflozin, demonstrierte kardiovaskuläre Vorteile sowie die Reduktion des Mortalitätsrisikos bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes und manifester atherosklerotischer Erkrankung und war damit ein praxisverändernder Meilenstein für die Etablierung der Substanzklasse im Therapiealgorithmus des Typ-2-Diabetes⁽⁹²⁾.

Der positive Einfluss der SGLT2-Inhibitoren auf das Risiko für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (F) scheint den Daten zufolge besonders ausgeprägt zu sein und wurde neben EMPA- REG OUTCOME® (HR: 0,65; p = 0,0002) auch im CANVAS-Studienprogramm für Canagliflozin⁽⁹³⁾ und DECLARE-TIMI für Dapagliflozin⁽⁹⁴⁾ beobachtet. Diese Wirkung konnte sowohl bei Patient*innen mit und

ohne ASCVD als auch bei Patient*innen mit HF_rEF und unabhängig vom Diabetes-Status nachgewiesen werden ⁽⁹⁵⁾.

Neben kardiovaskulären Effekten wurde in Endpunktstudien auch die Wirksamkeit von SGLT2-Inhibitoren auf renale Outcomes gezeigt. Mit der Studie CREDENCE wurde dieser Effekt erstmals als primärer Endpunkt in einer Patient*innenkohorte mit Typ-2-Diabetes und bestehender diabetischer Nierenerkrankung untersucht; die Studie wurde aufgrund der positiven Ergebnisse (renale kombinierte Endpunkte: HR 0,70; p = 0,00001) vorzeitig beendet ⁽⁹⁷⁾ Die DAPA-CKD-Studie konnte diese Ergebnisse für einen weiteren Vertreter der Substanzklasse bestätigen, wobei in dieser Studie bei Patient*innen mit einer mittleren eGFR von 41 ml/min/1,73m² und einer medianen Albuminurie von ca. 1g/g nicht nur die renalen Endpunkte sondern sogar das Gesamtüberleben signifikant verbessert werden konnte⁽⁹⁶⁾. Mittlerweile scheint überzeugend belegt, dass es sich zumindest bei dem renalen Effekt um einen Klasseneffekt handelt, da auch mit Empagliflozin in der EMPA-Kidney Studie, und hier auch bei Pat. mit geringerer Albuminurie gezeigt werden konnte, dass sich relevante Endpunkte signifikant verbesserten ⁽⁹⁸⁾.

Finerenon

Der nicht-steroidale Mineralokortikoidrezeptor Antagonist Finerenon ist für die Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 3 und 4 und Albuminurie zugelassen und wird in den KDIGO Guidelines zur Progressionsverzögerung und Verbesserung des kardialen Outcomes empfohlen. Diese Empfehlung beruht auf den Daten aus der Fidelio und Figaro Studie, welche zeigen konnten, dass es hier zu einer signifikanten Verbesserung kam ^(99, 100, 101).

4.1.3 Hypercholesterinämie und chronische Nierenerkrankung

Lipidsenkung

Lipidsenkende Therapie

Bei Patient*innen \geq 50 Jahre mit eGFR < 60 ml/min/1,73 m² *ohne Dialysebehandlung*

- (G1-G2) Therapie und Dosierung wie bei Nierengesunden
- (G3a-G5) mit Statin +/- Ezetimib^(16,27,33,47-49,55) Höchstdosierungen beachten (s. Tabelle 4)

Bei Patient*innen von 18-49 Jahren mit CKD *ohne Dialysepflichtigkeit* wird eine Statintherapie bei folgenden Risikofaktoren empfohlen:

- Diabetes mellitus
- Kardiovaskuläre Erkrankung
- 10-Jahresrisiko für kardiovaskuläres Ereignis >10%

Kein Neubeginn von Statinen unter Dialysetherapie, eine bereits vor der Dialyse etablierte Statintherapie sollte aber fortgeführt werden.

Anmerkung:

Das Ausmaß der Risikoreduktion durch LDL-Senkung nimmt mit zunehmender Niereninsuffizienz ab. Im Stadium G5 ist durch eine neu eingeleitete Statintherapie keine Senkung der kardiovaskulären Mortalität mehr zu erreichen.

Bei höhergradiger CKD sollten Statine nicht mit Fibraten wegen der Gefahr der Rhabdomyolyse kombiniert werden. Retardierte Fibrate bei eGFR < 60ml/min/1,73 m² kontraindiziert. Standard-Fibrat Dosierung max 100 mg bei eGFR 30-59 ml/min/1,73 m², muss bei eGFR < 30 ml/min/1,73 m² abgesetzt werden.

Nierentransplantierte sollten mit Statinen behandelt werden^(16,21,32,47,48,55).

Höchstdosierungen sollten beachtet werden⁽⁴⁷⁾:

Tabelle 6: Höchstdosierungen von Statinen bei Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Statin	Maximale Dosis
Atorvastatin	20mg
Pravastatin	40 mg
Rosuvastatin	10 mg
Simvastatin	40 mg
Simvastatin/Ezetimib	20/10 mg

4.1.4 Nikotinabusus und chronische Nierenerkrankung

Nikotinkarenz

Eine Nikotinkarenz sollte angestrebt werden⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Da gezeigt werden konnte, dass es bei Raucher*innen mit Komorbiditäten wie Hypertonie oder Diabetes mellitus sowohl im Hinblick auf einen eGFR-Verlust wie auch eine Albuminurie im Vergleich zu nichtrauchenden Patient*innen mit gleichen

Komorbiditäten zu einer Verschlechterung der eGFR bzw. der Albuminurie im Ausmaß des Faktors 3-4 kam, ist eine Nikotinkarenz zur Progressionsverzögerung der chronischen Nierenerkrankung bei diesen Patient*innen unabdingbar⁽³²⁾.

4.1.5 Lifestyle und chronische Nierenerkrankung

Lifestyle-Interventionen

- Gewichtsoptimierung
- Ernährung
- Bewegung

Bewegung: 30 Minuten 5 Mal/Woche bei fehlenden Kontraindikationen^(16,17,27) .
Ziel-BMI: ≥ 20 und ≤ 29 kg/m².

Kontraindikationen sollten ausgeschlossen sein und eine sportmedizinische/internistische Begleitung stattfinden, ebenso sollte vor Intervention eine kardiovaskuläre Evaluierung durchgeführt werden.

4.2 Spezifische Maßnahmen bei chronischer Nierenerkrankung

4.2.1 Therapie von Komplikationen einer chronischen Nierenerkrankung

Therapie der Folgen einer chronischen Nierenerkrankung

- Anämie
- Sekundärer Hyperparathyreoidismus
- Osteodystrophie
- Azidose
- Atherosklerose

4.2.1.1 Anämie bei chronischer Nierenerkrankung

Ziel Hb: 10-11,5 g/dl^(16,18,50,59)

Diagnosekriterien:

- Hb ≤ 12 g/dl bei Frauen / Hb ≤ 13 g/dl bei Männern
- Hb ≤ 11 g/dl bei Kleinkindern

Kontrolle der Anämie:

CKD 1-2	CKD 3a-3b	CKD 4-5
Nach klinischer Indikation	1/Jahr	2/Jahr

Anmerkungen:^(16,49,50,59)

- Bei CKD zunächst Eisensubstitution, falls notwendig (oral oder parenteral)
- Alle differentialdiagnostischen Gründe für Anämie vor ESA/EPO (Erythropoiesis-Stimulating Agents/ Erythropoetin) -Therapie bedenken
- ESA sollte bei allen Patient*innen sorgfältig abgewogen werden (Nutzen/Risiko), wird bei Malignomen nicht empfohlen wegen dadurch erhöhter Mortalität
- Eine ESA-Therapie sollte erst bei einem Hb ≤ 10 g/dl begonnen werden
- der Hb-Wert sollte mit ESA nicht über 11,5 g/dl gehoben werden, bei Werten ≥ 13 g/dl ESA-Therapie absetzen, Beginn mit 25-50% Dosisreduktion bei Erreichen des Zielwertes
- es gibt Hinweise auf erhöhtes Schlaganfallrisiko und Risiko für Thrombembolien unter ESA

4.2.1.2 Störungen des Knochen- und Mineralhaushaltes bei chronischer Nierenerkrankung

Ziel: Bei eGFR < 45 ml/min/1,73m² Serumphosphatwerte auf normalem Level halten^(16,18,27,60).

(bis CKD 4: diätetische Maßnahmen, ab CKD 5 Phosphatbinder)

Bei eGFR < 45 ml/min/1,73 m² Messung von:

Ca²⁺, Phosphat, PTH, alkalischer Phosphatase.

Eine ODM bei einer eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² ist unsicher im Hinblick auf die Vorhersage des Frakturrisikos und eignet sich nicht zur Diagnostik einer renalen Osteodystrophie⁽⁶¹⁾.

Mittels einer Knochenbiopsie kann zwischen einer „High Turnover“-Osteodystrophie und „Low Turnover“-Osteodystrophie unterschieden werden, was für die Wahl der adäquaten Therapie der renalen Osteodystrophie notwendig ist. Keiner der zurzeit verfügbaren biochemischen Marker liefert allein oder in Kombination vergleichbar sichere Ergebnisse.

Die Parathormonkonzentration ermöglicht aber zusammen mit der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase am ehesten eine Differenzierung zwischen gesteigertem und vermindertem Knochenumbau. Diese Kombination bietet sich nach etablierter Diagnosestellung auch zum Monitoring des Therapieerfolgs an.

Die Morbidität und Mortalität nach einer hüftgelenksnahen Fraktur ist bei Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion deutlich höher als bei nierengesunden Osteoporosepatient*innen^(62,63).

Bei eGFR < 30 ml/min/1,73 m² sind Bisphosphonate kontraindiziert und es sollte eine Rücksprache mit dem/der Nephrolog*in gehalten werden^(16,60). Die leitlinienkonforme Zuweisung zum/zur Nephrolog*in sollte bei einer eGFR <30ml/min/1,73 m² erfolgen, ab einer eGFR von 20 ml/min/1,73 m² erfolgt der Übergang in die regelmäßige nephrologische Betreuung.

4.2.1.3 Vitamin D- Mangel bei chronischer Nierenerkrankung

Routine- Verschreibung von Vit. D bei nicht diagnostiziertem Mangel sollte unterbleiben^(16,18).

Bei Vitamin D-Mangel (Vitamin D < 20 ng/ml)⁽⁶⁴⁾ sollte Vitamin D gemäß den Empfehlungen für die Normalbevölkerung korrigiert werden (möglichst über 30 ng/ml); mit aktivem Vit. D –Analoga (Calcitriol) nur bei nachgewiesenem sekundärem Hyperparathyreoidismus (unter Beachtung von Calcium- und Phosphatwerten)^(60,65,66).

Dabei sollte eine Bestimmung von 25-OH-Vitamin-D3 i.S. erfolgen, das 95% des OH-Vitamin D im Serum ausmacht und in etwa tausendfach höherer Konzentration im Blut vorliegt als 1,25-(OH)₂-Vitamin D⁽⁶⁶⁾.

4.2.1.4 Azidose bei chronischer Nierenerkrankung

Bei Serumbicarbonat-Konzentration < 22 mmol soll bei fehlender KI eine orale Alkalisierung erwogen werden^(16,67).

Zu Beginn 1-2 g Natriumbicarbonat/Tag, im Bedarfsfall auf 3(-4) g/Tag steigern. Alternativ: Natriumzitat 0,5-1 mmol/kg KG ⁽⁶⁷⁾.

Anmerkung:

Die metabolische Azidose bei der chronischen Nierenerkrankung kann sich sowohl in Störungen des Protein-, Muskel- und Knochenstoffwechsels manifestieren als auch zu Beeinträchtigungen der kardialen Funktion und respiratorischen Belastbarkeit führen⁽⁶⁸⁾. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Azidose mit einer

erhöhten Mortalität⁽⁶⁹⁾ vergesellschaftet ist und zu einer beschleunigten Progression der chronischen Nierenerkrankung führt⁽⁷⁰⁾. Korrekturen der Azidose mittels Bicarbonattherapie scheinen einen progressionshemmenden Effekt zu haben^(71,72).

4.2.1.5 Atherosklerose/KHK/pAVK bei chronischer Nierenerkrankung

Gabe von Plättchenaggregationshemmern, insbesondere ASS empfohlen (es existieren keine Daten für die Gabe von Clopidogrel bei CKD und pAVK) in der Primär- und Sekundärprävention^(16,27,73).

ASS ⁽⁷³⁻⁷⁵⁾	Clopidogrel
Indiziert in der Primär- und Sekundärprävention	Kann bei CKD eingeschränkt wirken
Indiziert bei Kardiovaskulären RF und CKD	Bei klinischem Therapieversagen ggf. Thrombozytenfunktionstest durchführen; ggf. durch Prasugrel ersetzen
Mortalitäts- und morbiditätssenkend ⁽⁷³⁾	Ggf. Wirkung von Clopidogrel bei CKD und Diabetes/KHK abgeschwächt („High post-treatment platelet reactivity“)
Blutungsgefahr erhöht, aber Nutzen > Risiko	Blutungsgefahr dtl. erhöht; Nutzen-Risiko-Bewertung unklar, insbesondere bei höhergradiger CKD

Anmerkungen:

Da eine pAVK bei chronisch nierenkranken Patient*innen auch asymptomatisch vorliegen kann, sollte eine regelmäßige Evaluation (ABI, Duplexsono, etc.) und bei bekannter Erkrankung auch regelmäßige Kontrollen erfolgen⁽⁷⁶⁾. Bei pAVK und Diabetes mellitus sollte ein regelmäßiges podologisches Assessment durchgeführt werden.

Cave: bei eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ist eine Interpretation der Werte pro BNP, Troponin nur mehr eingeschränkt zuverlässig ⁽¹⁶⁾.

4.2.2 Medikationsmanagement – generelle Empfehlungen bei chronischer Nierenerkrankung

Die eGFR sollte bei Medikationsdosierungen immer berücksichtigt werden^(16,18,27,49)

Meiden von Medikamenten bei interkurrenten Erkrankungen

Bei interkurrenten Erkrankungen, die das Risiko eines akuten Nierenversagens (ANV) erhöhen, sollten folgende Medikamente pausiert werden^(16,27):

- RAAS-Blocker, d.h. ACE-Hemmer, AT-1-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, Aldosteronantagonisten (Spironolacton, Eplerenon und Finerenon)
- Diuretika
- Metformin
- SGLT2-Hemmer
- NSARs
- Digoxin
- Lithium

Vor Einnahme von **OTC-Präparaten** oder (proteinhaltigen) Nahrungsergänzungsmitteln sollten Patient*innen Ärzt*in oder Apotheker*in befragen.

Von **pflanzlichen Präparaten** bei Patient*innen mit chronischer Nierenerkrankung wird abgeraten⁽¹⁶⁾.

Mögliche Probleme bei der Medikation von Patient*innen mit chronischer Nierenerkrankung

- Verminderte Ausscheidungsfähigkeit
- Erhöhte Empfindlichkeit gegenüber den Medikamenten (z.B. bei solchen, die an Albumin gebunden sind)
- Verminderte Toleranz von NW
- Verlust der Effektivität

Generell gilt:

Patient*innen mit chronischer Nierenerkrankung sollten möglichst die gleiche Medikation erhalten wie solche ohne chronische Nierenerkrankung, aber es müssen ggf. Dosisanpassungen erfolgen⁽⁷⁷⁾.

Cave! Sowohl bei KHK wie auch bei Herzinsuffizienzpatient*innen gibt es Evidenzen dafür, dass Patient*innen mit begleitender chronischer Nierenerkrankung medikamentös unterversorgt werden⁽⁵³⁾.

Medikationsmanagement bei chronischer Nierenerkrankung⁽¹⁶⁾

Tabelle 7: Anwendungshinweise spezieller Medikamente bei chronischer Nierenerkrankung

Präparat	Warnhinweise
Aldosteron-antagonisten/kardiale Medikation <ul style="list-style-type: none"> - RAAS-Blocker (ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten,) 	<ul style="list-style-type: none"> - Mit niedriger Dosierung beginnen bei eGFR < 45 ml/min/1,73 m² - Eine Woche nach Therapiestart eGFR und K⁺ messen (ab eGFR <60 ml/min/1,73 m²) - Therapieunterbrechung bei interkurrenter Erkrankung, einer KM-Untersuchung, Darmreinigung vor Koloskopie oder größerer OP (s.u.) - Nicht routinemäßig bei Patient*innen mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m² beginnen - Dosisreduzierung um 50% bei Patient*innen mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m²
<ul style="list-style-type: none"> - Beta-Blocker 	<ul style="list-style-type: none"> - Ggf. Dosisreduzierung nach Plasmakonzentration (z.B. Bisoprolol, siehe „dosing.de“) - Metoprolol: keine Dosisanpassung erforderlich
<ul style="list-style-type: none"> - Digoxin 	<ul style="list-style-type: none"> - Wechsel auf Digitoxin wird empfohlen
Analgetika^(78,79) <ul style="list-style-type: none"> - NSARs 	<ul style="list-style-type: none"> - Möglichst vermeiden bei Patient*innen mit eGFR < 60 ml/min/1,73 m² - Keine längere Therapie bei Patient*innen mit eGFR < 60 ml/min/1,73 m² - Sollten nicht in Kombination mit Lithium oder RAAS-Blockern (s.o.) eingenommen werden

Präparat	Warnhinweise
- Opioide	<ul style="list-style-type: none"> - Dosisreduktion bei eGFR < 60 ml/min/1,73 m² - Besondere Vorsicht bei eGFR < 15 ml/min/1,73 m²
Antimikrobielle Substanzen^(80,81) <ul style="list-style-type: none"> - Penicillin 	<ul style="list-style-type: none"> - Risiko der Kristallurie bei eGFR < 15 ml/min/1,73 m² und hohen Dosen - Risiko der Neurotoxizität bei Benzylpenicillin und eGFR < 15 ml/min/1,73 m² und hohen Dosen (> 6g/Tag)
- Aminoglykoside	<ul style="list-style-type: none"> - Dosisreduktion oder Verlängerung Dosisintervall bei eGFR < 60 ml/min/1,73 m² - Monitoring der Serumlevel - Vermeiden ototoxischer Kombinationen (Furosemid) - Möglichst wegen Nephrotoxizität bei CKD vermeiden
- Makrolide	<ul style="list-style-type: none"> - Dosisreduktion bei eGFR < 30 ml/min/1,73 m²
- Fluorchinolone	<ul style="list-style-type: none"> - Dosisreduktion, wenn eGFR < 30 ml/min/1,73 m² Ciprofloxacin < 30 (2xd 250mg) Levofloxacin < 60 (2x 125mg, <30 1x 125mg, initial 500mg) - Keine Dosisreduktion bei Moxifloxacin
- Tetracycline	<ul style="list-style-type: none"> - Dosisreduktion, wenn eGFR < 45 ml/min/1,73 m² - Keine DR bei Doxycyclin
- Antimykotika	<ul style="list-style-type: none"> - Amphotericin nicht bei eGFR < 30 ml/min/1,73 m² - Dosisreduktion von Fluconazol um 50% bei eGFR < 45 ml/min/1,73 m² - Dosisreduktion von Flucytosin bei eGFR < 45 ml/min/1,73 m²

Präparat	Warnhinweise
- Cephalosporine (insbesondere Cefepim)	- Akkumulation und Gefahr der Neurotoxizität bei reduzierter eGFR
Chemotherapeutika - Methotrexat	- KI b. eGFR < 20 ml/min/1,73 m ² -
Antikoagulanzen - NMH/Enoxaparin	- Dosishalbung bei eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² - Ggf. Wechsel auf konventionelles Heparin erwägen bei Risiko für Blutungen
- Phenprocoumon	- unter strenger Indikationsstellung in Rücksprache mit Nephrolog*in oder Gerinnungsexpert*innen bei fehlenden Alternativen (insbes. bei Patient*innen mit mechanischem Klappenersatz oder Anti-Phospholipid Antikörper Syndrom)
- Dabigatran	- Bei eGFR < 50ml/min/1,73 m ² Dosisreduktion, < 30 ml/min/1,73 m ² absetzen
- Apixaban	- Ab eGFR <30ml/min/1,73 m ² Dosisreduktion, ab eGFR <15 ml/min/1,73 m ² nur nach strenger Risiko-Nutzen-Abwägung (off-label)
- Rivaroxaban	- eGFR <30 ml/min/1,73 m ² Dosisreduktion, ab eGFR <15 ml/min/1,73 m ² nur nach strenger Risiko Nutzen Abwägung (off-label)
- Edoxaban	- Ab eGFR <50ml/min/1,73 m ² Dosisreduktion, ab eGFR <15 ml/min/1,73 m ² nur nach strenger Risiko Nutzen Abwägung (off-label)
Sonstiges	

Tabelle 8: Stadien-adaptierte Dosisempfehlungen antidiabetischer Medikation bei Diabetespatient*innen mit chronischer Nierenerkrankung

Medikament	eGFR > 90 ml/min/1,73 m ²	eGFR 89-60 ml/min/1,73 m ²	eGFR 59-30 ml/min/1,73 m ²	eGFR 29-15 ml/min/1,73 m ²	eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²
Metformin	1000 mg 2/Tag		1,5g-850 mg/d Dosis- anpassung unbedingt erforderlich	Studienlage noch unklar	weitere Studien abwarten
Liraglutid	0,6 mg 1 /Tag MTD 1,8 mg				keine Erfahrung
Semaglutid	0,25 mg 1 /Woche MD 2 mg 1 /Woche				keine Erfahrung
Linagliptin	5 mg 1 /Tag				
Sitagliptin	100 mg 1 /Tag	50 mg 1 /Tag		25 mg 1 /Tag	
Vildagliptin	50 mg 2 /Tag	50 mg 1 /Tag			
Saxagliptin	5 mg 1 /Tag	2,5 mg 1 /Tag			
Pioglitazon	Max. 45 mg 1 /Tag				absetzen bei Dialyse
Dapagliflozin	Max 10 mg / Tag				absetzen
Canagliflozin	Max 100–300 mg 1 / Tag				absetzen
Empagliflozin	10 mg 1 / Tag				absetzen

Unter SGLT2-Inhibitoren kann bei einer eGFR < 45ml/min/1,73m² keine nennenswerte Senkung des HbA1c-Wertes erzielt werden.

4.2.3 Impfungen bei Patient*innen mit chronischer Nierenerkrankung

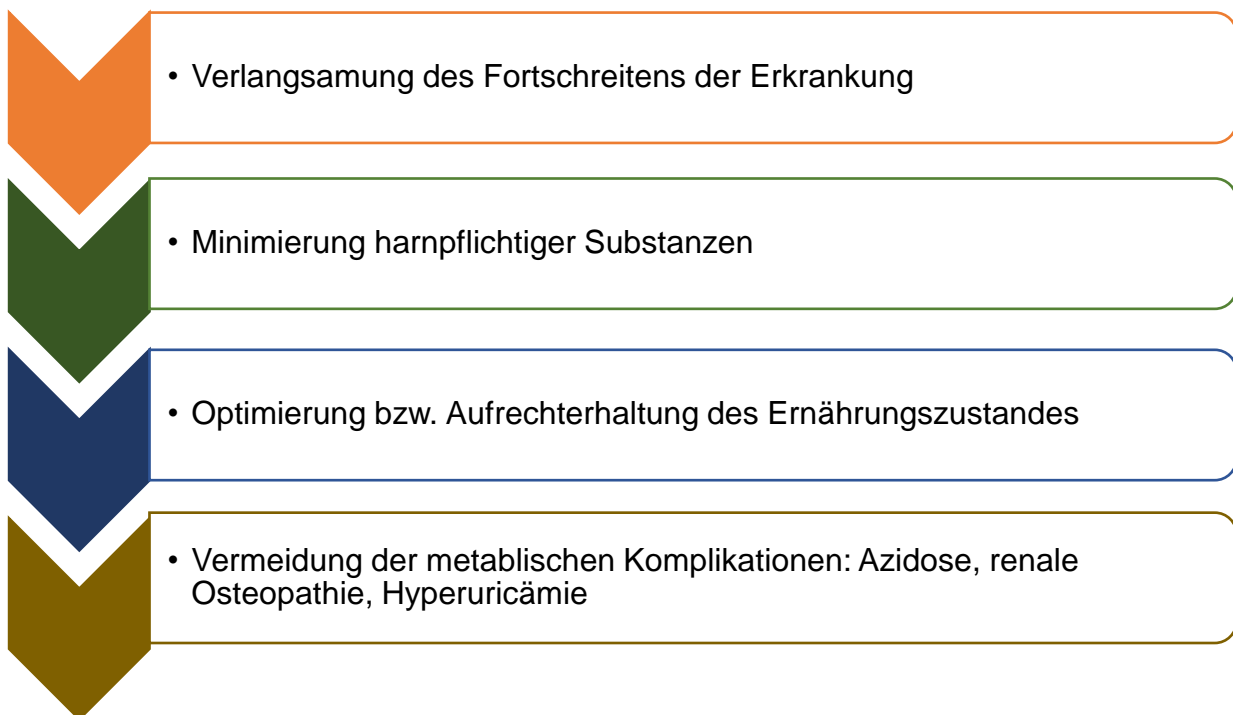
Impfungen	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumokokken • Influenza • Hepatitis B • SARS-COV2
------------------	---

Die chronische Nierenerkrankung führt zu einer Abwehrschwäche, die das Auftreten bakterieller Infekte wie z.B. Pneumonien, Harnwegsinfektionen, septischen Erkrankungen begünstigt. Es gibt gute Evidenzen dazu, dass präventive Maßnahmen i.S. von Immunisierungen wirksam sind ^(16,82).

Influenza	Pneumokokken	Hepatitis B
Alle Erwachsenen ohne KI 1/Jahr	Alle Erwachsenen ohne KI mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² oder hohem Risiko (Nephrotisches Syndrom, Diabetes mellitus, Immunsuppression) sollten Pneumokokken (polyvalenter Impfstoff) geimpft werden / Auffrischung alle 5 Jahre	Alle Erwachsenen ohne KI mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² oder hohem Risiko einer Verschlechterung einer CKD; eine Titerkontrolle ist anzuraten

4.2.4 Ernährungsempfehlungen bei chronischer Nierenerkrankung^(16,83)

4.2.4.1 Ziele der Ernährungstherapie



4.2.4.2 „Keep it simple“ → 6-er Regel⁽⁸⁴⁾

Ernährungstherapie	<p>„Keep it simple“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht nachsalzen • Kein Salz zum Kochen verwenden • Schinken/Wurst, Käse und Fertigprodukte vermeiden • Nur 1 x /Tag Fleisch, Fisch oder Eier • 4-5 Portionen kaliumarmes Gemüse oder Obst /Tag • Getreideprodukte oder Reis zu jeder Hauptmahlzeit
---------------------------	---

Flüssigkeitszufuhr (1,16,27,49,83)

Ausreichende Trinkmenge unter Berücksichtigung evtl. Vorerkrankungen (z.B. Ausscheidung + 500 ml/Tag).

Getränke: Gehalt an Phosphat, Natrium, Kalium, Kalorien entscheidend

Alkoholische Getränke nur in kleinen Mengen

Geeignete Getränke	Ungeeignete Getränke
Wasser, natriumarmes Mineralwasser	Natriumreiches Mineralwasser, Molkegetränke, Cola
Früchte-, Kräuter-, schwarzer Tee	Instantgetränke (Nescafe, Cappuccino)
Kaffee (bis 3 Tassen /Tag)	Milch
	Obst- und Gemüsesäfte

Kochsalzbeschränkung (bis zu 6 g NaCl/Tag)^(1,16,27,49,83)

Natriumarme Lebensmittel:

- Getreide, Reis, Nudeln, Kartoffeln
- Obst, Gemüse, Salat, Nüsse,
- Milch, Joghurt, Topfen, Butter, Margarine, Öle,
- Zucker, Süßigkeiten, Marmelade, Honig,
- Getränke: Mineralwasser unter 20 mg Na/l,
- Alle Küchenkräuter, alle Gewürze, salzlose nationale und internationale Gewürz- und Gewürzblütenmischungen

Natriumreiche Lebensmittel; sollten selten und nur in geringen Mengen verzehrt werden:

- Kochsalz, Brühwürfel, salzhaltige Gewürzmischungen, Sojasoße
- Fertigsuppen, Fertiggerichte
- Gepökelte und geräucherte Fleisch- und Fischprodukte
- Wurst/Schinken, Käse
- Sauerkraut, getrocknete Tomaten
- Gesalzene Snacks (Knabbergebäck Erdnüsse, Chips, Flips, etc.)

Beschränkung von kaliumreichen Lebensmitteln^(1,16,27,49,83)

- Kaliumhaltiges Salz
- Obst-und Gemüsesäfte; Milch, Molke- und Kokosgetränke, Kakao, Wein
- Banane, Kirschen, Kiwi, Marillen, Honig- und Zuckermelone, Avocado
- Spinat, Grünkohl, Kohlrabi, Fenchel, Rettich, Vogerlsalat
- Pilze (Ausnahme: Champignons/Eierschwammerln aus der Dose, abgeschwemmt)
- Kartoffeln, Vollkornbrot, Vollkornprodukte, Soja-, Hanfmehl
- Nüsse, Samen, Schokolade, Trockenobst (Datteln, Feigen, Rosinen)

Phosphatarme Ernährung ^(1,16,27,49,83)

Phosphat ist v.a. in eiweißreichen Lebensmitteln wie Ei, Fisch, Fleisch, Wurst und Milchprodukten enthalten.

Phosphatreiche Lebensmittel, die gemieden werden sollten:

- Schmelzkäse (Streichkäse und Scheibletten), Hartkäse
- Milchpulver (cave: Automatenkaffee), Kondensmilch
- Eidotter, Innereien, getrocknete Pilze, Wurst mit Phosphatzusatz
- Nüsse, Kakao/ Schokolade, Backpulver, Kleie, Hefe
- E-Nummern: E 322, E 338- 341, E 343, E450- 452, E 1410, E 1412 -1414, E 1442

Lebensmittel und Getränke mit Phosphatzusätzen:

- Colagetränke, Instant-Getränke
- Fertigprodukte (Instanterzeugnisse, Püree-und Knödelpulver, Soßenpulver etc.)
- Backmischungen

Phosphatarme Alternativen

- Topfen, Frischkäse, Mozzarella, Camembert, Brie

- Kalter Braten, Rindfleischsalat (Selbstzubereitung)
- Statt Milch: Sahne mit Wasser verdünnen (1/3 Sahne mit 2/3 Wasser)
- Weinsteinbackpulver

Proteinreduzierte Ernährung^(1,16,27,49,83)

Tierisches Eiweiß	Pflanzliches Eiweiß
Milch und Milchprodukte	Brot, Getreide, Getreideprodukte
Fleisch, Geflügel	Kartoffeln
Fisch	Gemüse, Obst
Eier	Nüsse, Hülsenfrüchte

Bei rein vegetarischer Ernährung werden ca. 40 g Eiweiß/Tag zugeführt. Bis zu 60 g Eiweiß /Tag sind (je nach Körpergewicht) tolerabel.

Praktische Tipps zum Sparen von tierischem Eiweiß

- Vegetarisches Essen mit geringem Ei, Milch-und Käseanteil
- 2x / Woche 1 Portion Fleisch bzw. Fisch à 150g
- Max. 2 Eier pro Woche
- Wurst und Käse auf 30 g/Tag beschränken
- 1 Glas Milch oder 1 Becher Joghurt am Tag
- Vegetarische Alternativen als Brotbelag wählen

ABER:

Weniger als 0,8 g Proteine /Tag /kg KG hat keinen klinischen Vorteil für die Patient*innen^(1,19,21).

- Unter einer proteinarmen Diät muss sorgfältig auf Zeichen von Ernährungsdefiziten geachtet werden:
- Hypalbuminämie
- unerwünschte Gewichtsabnahme
- Sarkopenie, Frailty

4.2.5 Bildgebende Verfahren mit Kontrastmittel

Prinzipiell ist bei klinisch stabilen Patient*innen mit CKD bei einer elektiven Kontrastmittel-Untersuchung das Risiko für eine Nierenfunktionsverschlechterung nur als moderat einzustufen.

Als Risiken für das Auftreten eines akuten Nierenversagens bei der Durchführung von Röntgenkontrastmitteluntersuchungen^(16,85-87) gelten:

- eGFR < 30 ml/min/1,73 m² bei intravenöser, eGFR < 45 ml/min/1,73 m² bei intraarterieller KM-Gabe
- Akute Erkrankungen wie schwere Allgemeininfektionen, ACS
- Exsikkose
- Begleitende Gabe von nephrotoxischen Substanzen (NSARs)

Bei Patient*innen mit einer CKD sollten bei der Durchführung von bildgebenden Verfahren mit Kontrastmitteln folgende Grundsätze berücksichtigt werden⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾:

- Hydratation vor und nach der Kontrastmittel-Gabe
- möglichst nichtionische, isoosmolare KM in niedrigen Volumina verwenden
- Andere nephrotoxische Medikamente sollten pausiert werden

Nichtsdestotrotz bleibt festzuhalten, dass eine indizierte und nicht mit einer alternativen Methode ohne Kontrastmittel zu ersetzende Bildgebung nach Aufklärung der Patient*innen und Risiko-Nutzen Abwägung auch bei eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt werden sollte. Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten indizierte Untersuchungen von therapeutischer Konsequenz nicht vorenthalten werden.

4.3 Betreuung im Prädialysestadium⁽¹⁾

Die Betreuung bei Patient*innen mit einer eGFR < 20 ml/min/1,73 m² sollte in einem Referenzzentrum erfolgen und in einem Team, welches sich multiprofessionell zusammensetzt aus:

- Nephrolog*in
- Dialysepflege
- Diätolog*in
- Sozialarbeiter*in

Es erfolgt zusammen mit den Patient*innen eine Aufklärung über mögliche Nierenersatzverfahren und eine informierte Entscheidung darüber, ob und welches Nierenersatzverfahren ggf. angewendet werden soll.

5 Literaturverzeichnis

1. Rosenkranz A. Chronische Niereninsuffizienz. ÖÄZ 2015; 21: 22-30.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(13): 1296-1305.
3. Weir MR. Recognizing the link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Am J Manag Care* 2011; 17(Suppl 1): S396-402.
4. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 461-470.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604-612.
6. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108(17): 2154-2169.
7. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *Jama* 2010; 303(5): 423-429.
8. Merker L. Diabetische Nephropathie Frühe interdisziplinäre Behandlung ist notwendig. *Diabetologie* 2012; Vol.6(3): 27-30.
9. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45(2): 198-202.
10. Schmieder R, Schrader J, Zidek W, Tebbe U, Bramlage P, Paar W et al. Subclinical albuminuria, microalbuminuria and proteinuria--accepted cardiovascular risk markers? *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2006; 131(47): 2665.
11. Ortiz A, Fernandez-Fernandez B. Humble kidneys predict mighty heart troubles. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015; 3(7): 489-491.

12. Crowe E, Halpin D, Stevens P. Guidelines: early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ: British Medical Journal* 2008; 337(7673): 812-815.
13. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009; 18(6): 308-347.
14. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349): 1903-1913.
15. Marenzi G, Cosentino N, Guastoni C. How to balance risks and benefits in the management of CKD patients with coronary artery disease. *Journal of nephrology* 2015; 28(4): 403-413.
16. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1-136.
17. Improving, Global, Outcomes, (KDIGO), Blood, Pressure et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter.* 2012; 2((5)): 363-369.
18. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine* 2003; 139(2): 137-147.
19. Berns JS. Routine Screening for CKD Should Be Done in Asymptomatic Adults... Selectively. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2014; 9(11): 1988-1992.
20. Zoccali C, Abramowicz D, Cannata-Andia JB, Cochat P, Covic A, Eckardt K-U et al. European best practice quo vadis? From European best practice guidelines (EBPG) to European renal best practice (ERBP). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008; 23(7): 2162-2166.
21. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet* 2010; 375(9721): 1173-1181.
22. Emdin C, Rahimi K, Neal B. BP lowering in type 2 diabetes beyond guideline recommendations possibly beneficial. *Blood Pressure* 2015; 11: 2-2015.

23. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *Jama* 2010; 304(1): 61-68.
24. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet* 2008; 372(9638): 547-553.
25. Group AS. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2010; 362(17): 1575.
26. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2103-2116.
27. Bilo H, Coentrão L, Couchoud C, Covic A, De Sutter J, Drechsler C et al. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015; 30(suppl 2): ii1-ii142.
28. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 Suppl 2: ii1-142.
29. KDIGO C. Management of progression and complication of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013 2013; 3((1)): 73-90.
30. Chertow GM, Beddhu S, Lewis JB, Toto RD, Cheung AK. Managing Hypertension in Patients with CKD: A Marathon, Not a SPRINT. *Journal of the American Society of Nephrology* 2016; 27(1): 40-43.
31. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, Weir MR, Zappe D, Zhang Y et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *The Lancet* 2013; 381(9866): 537-545.
32. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(23): 2417-2428.
33. VersorgungsLeitlinie N. Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Version 2010; 1: 2010.

34. Thomas MC, Maclsaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care* 2009; 32(8): 1497-1502.
35. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *Journal of hypertension* 2011; 29(9): 1802-1809.
36. Rodriguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Diez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC nephrology* 2013; 14(1): 1.
37. Berghold A, Riedl R. Disease Management Programm "Therapie Aktiv-Diabetes im Griff"- Abschlussbericht zur Evaluierung [online] [letzter Zugriff 24.11.2015] [online]. URL: <http://diabetes.therapie-aktiv.at/portal27/portal/diabetesportal/content/contentWindow?contentid=10008.617678&action=b&cacheability=PAGE&version=1427975661>.
38. BÄK K. AWMF (2013) Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes: Therapie. 2013.
39. Österreichische Diabetes Gesellschaft. Diabetes mellitus-Anleitungen für die Praxis (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2012). *Wien Klin Wochenschr* 2012 124(Suppl 2:): 1-128.
40. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2015 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes* 2015; 33(2): 97-111.
41. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144(1): 21-28.
42. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, Usui HK, Zhu Y, Dunn SR et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest* 2008; 118(5): 1645-1656.
43. Alix PM, Guebre-Egziabher F, Soulage CO. Leptin as an uremic toxin: Deleterious role of leptin in chronic kidney disease. *Biochimie* 2014; 105: 12-21.
44. Takemura Y, Walsh K, Ouchi N. Adiponectin and cardiovascular inflammatory responses. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9(3): 238-243.

45. Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(3): 406-412.
46. Breithardt G, Reinecke H, Brandenburg V, Dominiak P, Flöge J, Galle J et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Niereninsuffizienz. *Clinical research in cardiology supplements* 2006; 1(1): 8-30.
47. Tonelli M, Wanner C. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2013 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine* 2014; 160(3): 182-189.
48. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2011; 377(9784): 2181-2192.
49. Excellence NfHaC. Chronic kidney disease in adults: assessment and management [online]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>.
50. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 2014; 63(5): 713-735.
51. Auinger M, Edlinger R, Prischl F, Kautzky-Willer A, Prager R, Rosenkranz AR et al. Diabetische Nephropathie—Update 2012. *Wiener klinische Wochenschrift* 2012; 124(2): 42-49.
52. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. 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). *Diabetes care* 2012; 35(6): 1364-1379.
53. Aronoff GR. Dose adjustment in renal impairment: response from drug prescribing in renal failure. *BMJ: British Medical Journal* 2005; 331(7511): 293.
54. Iglesias P, Diez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(10): 811-823.
55. Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal* 2013: eht065.

56. Sah OSP, Qing YX. Associations Between Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease: A Review. *Nephro-urology monthly* 2015; 7(3).
57. Smolen LJ, Gahn JC, Mitri G, Shiozawa A. Febuxostat in the management of gout: a cost-effectiveness analysis. *Journal of medical economics* 2015: 1-12.
58. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology* 2015; 16(1): 1.
59. Group KAW. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. . *Kidney inter.* 2012; Suppl.: 1-64.
60. Group KCMW. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney International* 2009; 76 (Suppl 113): 1-130.
61. Jamal SA, Chase C, Goh YI, Richardson R, Hawker GA. Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis-dependent renal failure who have had fractures. *American journal of kidney diseases* 2002; 39(4): 843-849.
62. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney international* 2000; 58(1): 396-399.
63. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *American Journal of Kidney Diseases* 2000; 36(6): 1115-1121.
64. Chonchol M, Kendrick J, Targher G. Extra-skeletal effects of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Annals of medicine* 2011; 43(4): 273-282.
65. Brown AJ. Therapeutic uses of vitamin D analogues. *American journal of kidney diseases* 2001; 38(5): S3-S19.
66. Holick MF. VITAMIN D IN HEALTH AND DISEASE: Vitamin D for Health and in Chronic Kidney Disease [online]. *Seminars in dialysis*. 2005. S. 266-275.
67. Hoyer J. Chronische metabolische Azidose bei Niereninsuffizienz. *Der Nephrologe* 2012; 7(6): 472-480.

68. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *American journal of kidney diseases* 2005; 45(6): 978-993.
69. Abramowitz MK, Hostetter TH, Melamed ML. The serum anion gap is altered in early kidney disease and associates with mortality. *Kidney international* 2012; 82(6): 701-709.
70. Wesson DE, Simoni J, Broglio K, Sheather S. Acid retention accompanies reduced GFR in humans and increases plasma levels of endothelin and aldosterone. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2011; 300(4): F830-F837.
71. de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009; 20(9): 2075-2084.
72. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab M, Wesson DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney international* 2010; 78(3): 303-309.
73. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56(12): 956-965.
74. Angiolillo DJ, Bernardo E, Capodanno D, Vivas D, Sabaté M, Ferreiro JL et al. Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(11): 1139-1146.
75. Best PJ, Steinhubl SR, Berger PB, Dasgupta A, Brennan DM, Szczech LA et al. The efficacy and safety of short-and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *American heart journal* 2008; 155(4): 687-693.
76. de Vinuesa SG, Ortega M, Martinez P, Goicoechea M, Campdera FG, Luño J. Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease: prevalence and related risk factors. *Kidney International* 2005; 67: S44-S47.
77. Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, Burdick E, Horsky J, Seger DL et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *Jama* 2001; 286(22): 2839-2844.

78. Sperschneider H. Schmerztherapie bei Nierenerkrankungen und chronischer Niereninsuffizienz. Sonderdruck. Spektrum der Nephrologie 2007; 5: 1-12.
79. C G. Auf den Patienten zugeschnitten Schmerztherapie bei Nierenerkrankten. URO-NEWS 2014; 18((11)): 36-40.
80. Heidland A, Wetzels E. Pharmakotherapie bei Niereninsuffizienz. Springer-Verlag; 2013.
81. F T. Thalhammer F. Antibiotika&Antiinfektiva-die Antibiotika App für Ihr iPhone [online]. URL: <http://www.antibiotika-app.eu/>.
82. Gilbertson DT, Guo H, Arneson TJ, Collins AJ. The association of pneumococcal vaccination with hospitalization and mortality in hemodialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation 2011: gfq853.
83. Druml W, Contzen B, Joannidis M, Kierdorf H, Kuhlmann M. Enterale und parenterale Ernährung von Patienten mit Niereninsuffizienz. Aktuel Ernährungsmed 2015; 40: 21-37.
84. Pisani A, Riccio E, Bellizzi V, Caputo DL, Mozzillo G, Amato M et al. 6-tips diet: a simplified dietary approach in patients with chronic renal disease. A clinical randomized trial. Clinical and experimental nephrology 2015: 1-10.
85. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Am J Kidney Dis 2013; 61(5): 649-672.
86. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. Journal of the American College of Cardiology 2004; 44(7): 1393-1399.
87. Nicola R, Shaqdan KW, Aran K, Mansouri M, Singh A, Abujudeh HH. Contrast-Induced Nephropathy: Identifying the Risks, Choosing the Right Agent, and Reviewing Effective Prevention and Management Methods. Curr Probl Diagn Radiol 2015; 44(6): 501-504.
88. Aurelio A, Durante A. Contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary interventions: pathogenesis, risk factors, outcome, prevention and treatment. Cardiology 2014; 128(1): 62-72.
89. Hörl WH. Kontrastmittel-induzierte Nephropathie. Wiener klinische Wochenschrift 2009; 121(1-2): 15-32.

90. Adolph E, Chatterjee T, Ince H, Eckard H, Rehders T, Kische S et al. Kontrastmittelinduzierte Nephropathie: Klinik und Prävention. Deutsche medizinische Wochenschrift 2005; 130(42): 2391-2396.
91. Manker W. Kontrastmittelinduzierte Nephropathie-Genese und optimierte Prophylaxe. Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology 2006; 13(11): 344-350.
92. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
93. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644-657.
94. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357.
95. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
96. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
97. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.

98. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117-127.

99. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2219-2229.

100. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Ruilope LM; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24):2252-2263.

101. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Gebel M, Ruilope LM, Bakris GL; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022 Feb 10;43(6):474-484.