

Aktuelle Studien 2023/2024

10.3.2023

Jan Galle, Lüdenscheid



Zertifizierte

Deutsche Gesellschaft
für Nephrologie



Nephrologische Schwerpunktambulanz

Inhalte

- KDIGO Leitlinie 2024;
Definition CKD; neue Formeln (KFRE)
- DEGAM Leitlinie 2024;
Diagnostik Albuminurie
- ERA Juni 2023
- ASN November 2023
- Eisen i.v. und heart failure
- HIF Stabilisatoren und Stand der Zulassung



KDIGO 2023 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

CKD is classified based on:

- Cause (C)
- GFR (G)
- Albuminuria (A)

				Albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–299 mg/g 3–29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥ 90	Screen 1	Treat 1	Treat 3
	G2	Mildly decreased	60–89	Screen 1	Treat 1	Treat 3
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Treat 1	Treat 2	Treat 3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	Treat 2	Treat 3	Treat 3
	G4	Severely decreased	15–29	Treat* 3	Treat* 3	Treat 4+
	G5	Kidney failure	< 15	Treat 4+	Treat 4+	Treat 4+

■ Low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD)
 ■ High risk
 ■ Moderately increased risk
 ■ Very high risk

Überarbeitung aktuell von nationaler und internationaler LL Risiko Vorhersage



KDIGO 2023 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR
THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF
CHRONIC KIDNEY DISEASE

2.2. Risk prediction in people with CKD

The CKD staging heatmaps reflect relative risks for each CKD category compared with persons who do not have CKD at a population level; however, a person's absolute risk for each outcome requires the use of risk prediction equations for the specific adverse event.

2.2.1: In people with CKD G3–G5, we recommend using an externally validated risk equation to estimate the absolute risk of kidney failure (1A)

Inhalte

- KDIGO Leitlinie 2024;
Definition CKD; neue Formeln (KFRE)
- **DEGAM Leitlinie 2024;**
Diagnostik Albuminurie
- ERA Juni 2023
- ASN November 2023
- Eisen i.v. und heart failure
- HIF Stabilisatoren und Stand der Zulassung

Empfehlungen zur Messung von Albuminurie

Recommendations for the prevention and management of chronic kidney disease in patients with diabetes

Recommendations

Class^a

Level^b

It is recommended that patients with DM are screened annually for kidney disease by assessment of eGFR and urinary albumin:creatinine ratio.⁵⁴³

I

A



Erkennung eines Nierenschadens bei T2D

Das Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis in Deutschland

Nierenerkrankungen bei Diabetes mellitus Typ 2

Überblick und Implementierung der Leitlinien, Positionspapiere und Praxisempfehlungen zur Diagnostik und Überwachung

Monika Kellerer¹ · Christoph Wanner² · Published online: 13 November 2023

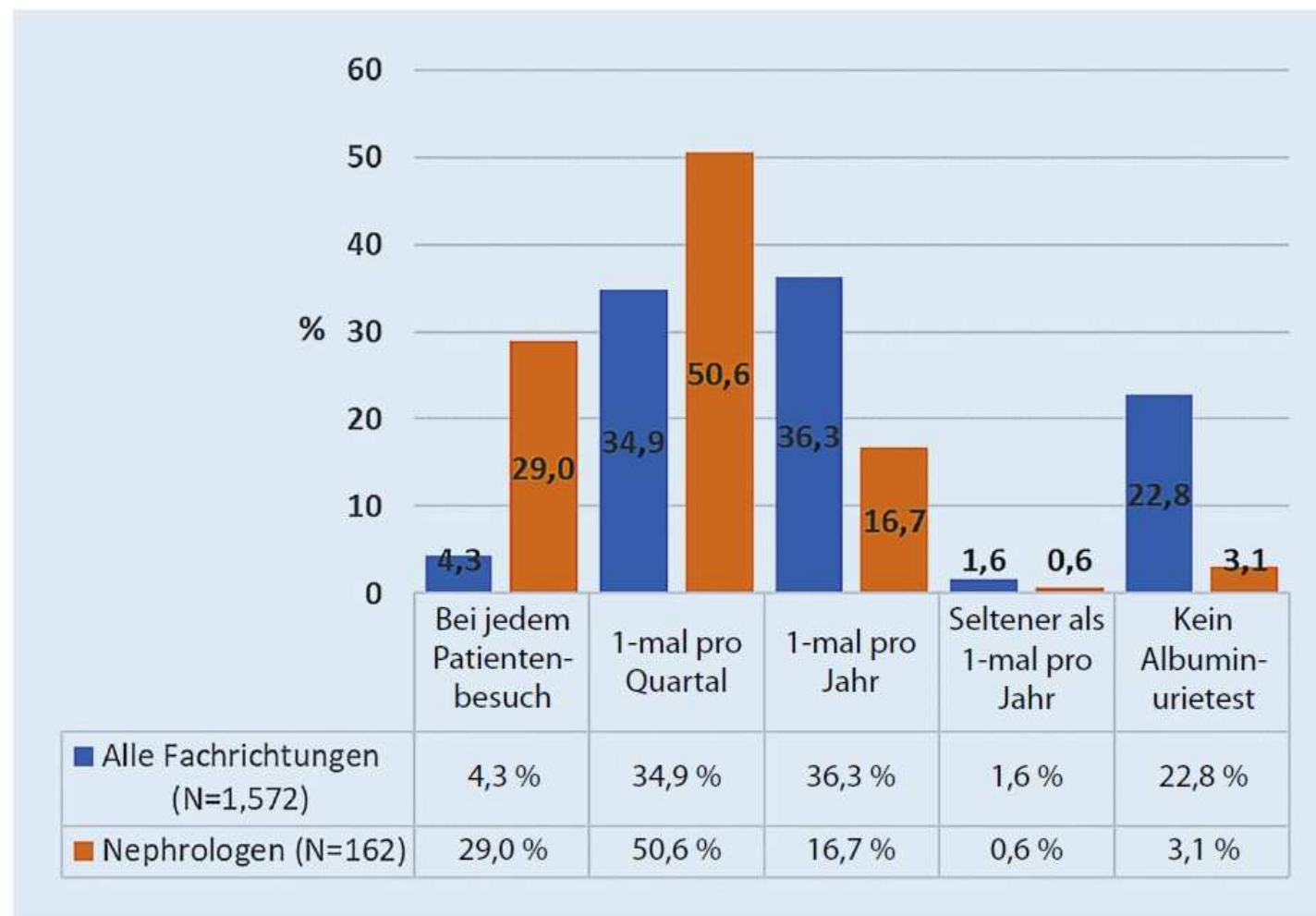


Abb. 3 ▲ Häufigkeit der Albuminurietestung

Zusammenfassung

- Die *Definition* von CKD in Kombination mit der Albuminurie ist seit 2012 weitgehend unverändert.
- Zur Beurteilung der renalen wie der kardiovaskulären Prognose sollte gemäß der KDIGO Leitlinie die Kombination der Parameter „eGFR“ und „Albuminurie“ genutzt werden.
- Empfohlen wird die Messung als UACR, wiewohl
- Die UACR noch „Anlaufprobleme“ bietet.
- Diskutiert wird die Einführung einer „kidney failure risk equation“ sowohl in der Neufassung der KDIGO LL als auch in der Überarbeitung der DEGAM LL 2024.

Inhalt

Neues von ERA 2023:

- NeflgArd Studie: Nefecon bei IgA GN: s. Prof. Flöge
- CONVINCe Studie: HDF vs. Standard HD: s. Prof. Reichel
- DiaTT Studie: Sport bzw. Bewegung an Dialyse
- CONCORD Studie: sGC Aktivator Runcaciguat bei CKD

Research question



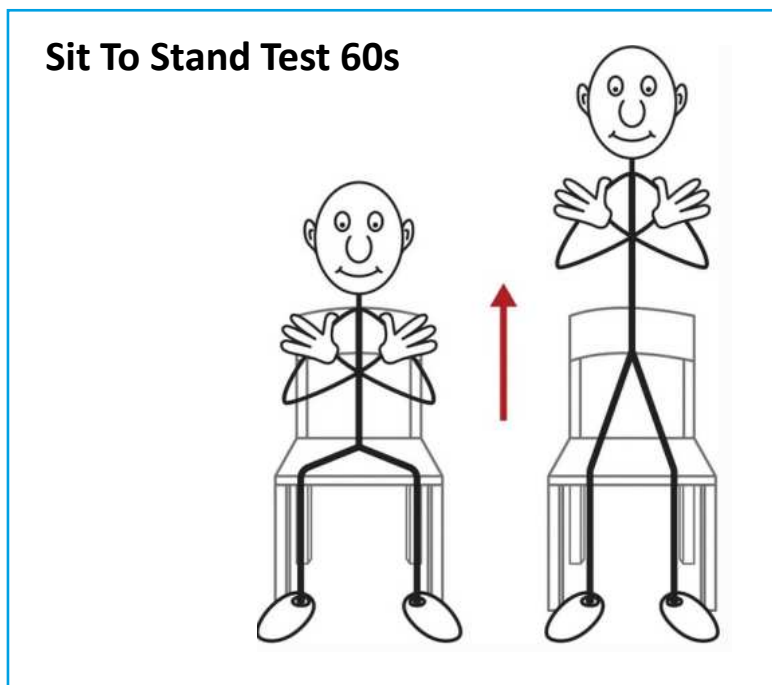
Some forms of exercise have been shown to help



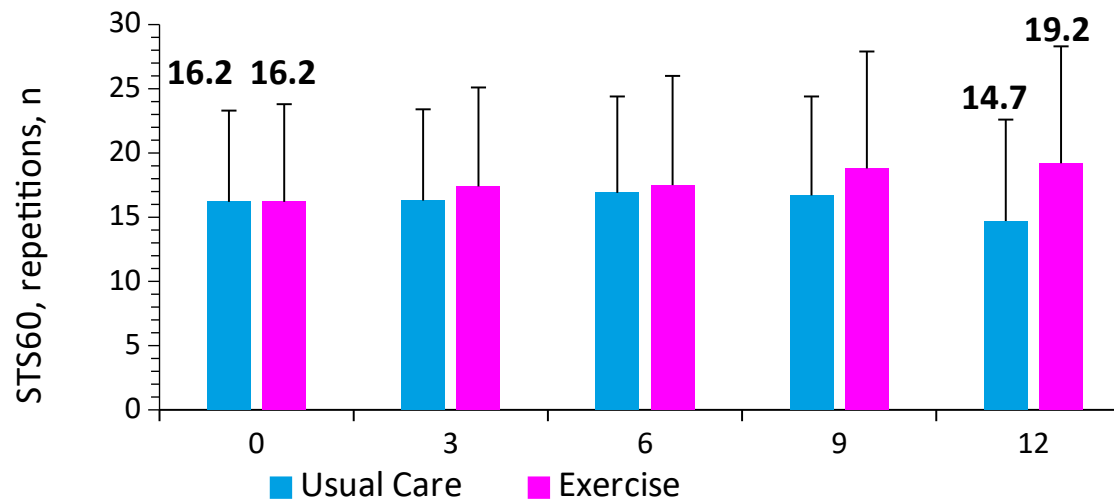
The role of an
intradialytic training program
that is
established for the entire dialysis unit
is not clear



Primary Endpoint – STS60

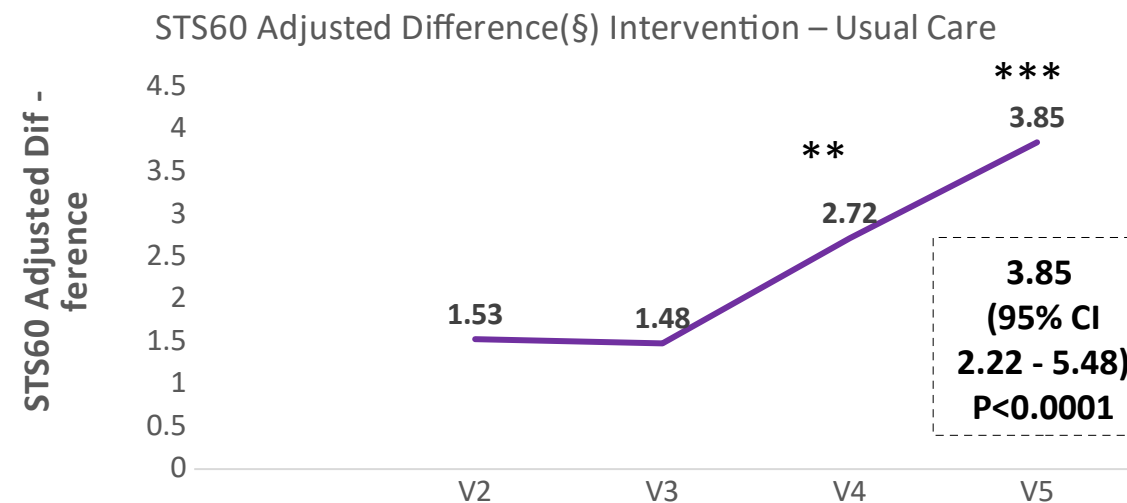


6MWT and TUG improved as well



** P<0.001

*** P<0.0001



3.85
(95% CI
2.22 - 5.48)
P<0.0001

§ Determined in a mixed linear regression model including baseline physical function test, region, group and time*group interaction

Conclusion

- Twelve months of intradialytic exercise in patients with kidney failure significantly improves 60 second sit-to stand test compared to usual care, reduces hospital days and is safe
- Establishing the DiaTT training program
 - ✓ received high interest and high adherence by patients
 - ✓ was feasible, scalable to many dialysis units, and did not interfere with routine dialysis

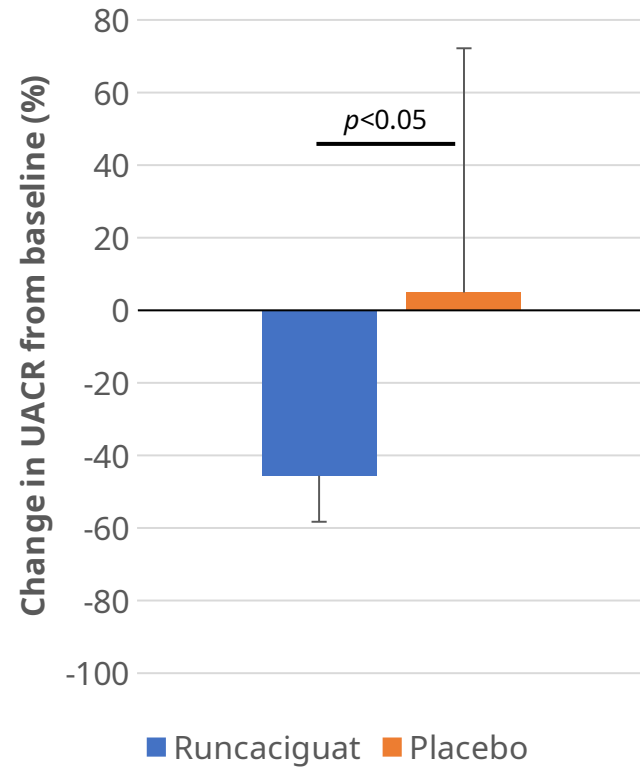
The sGC activator runcaciguat is associated with a strong reduction in albuminuria and good tolerability in CKD patients with or without an SGLT2 inhibitor

Results of the CONCORD study

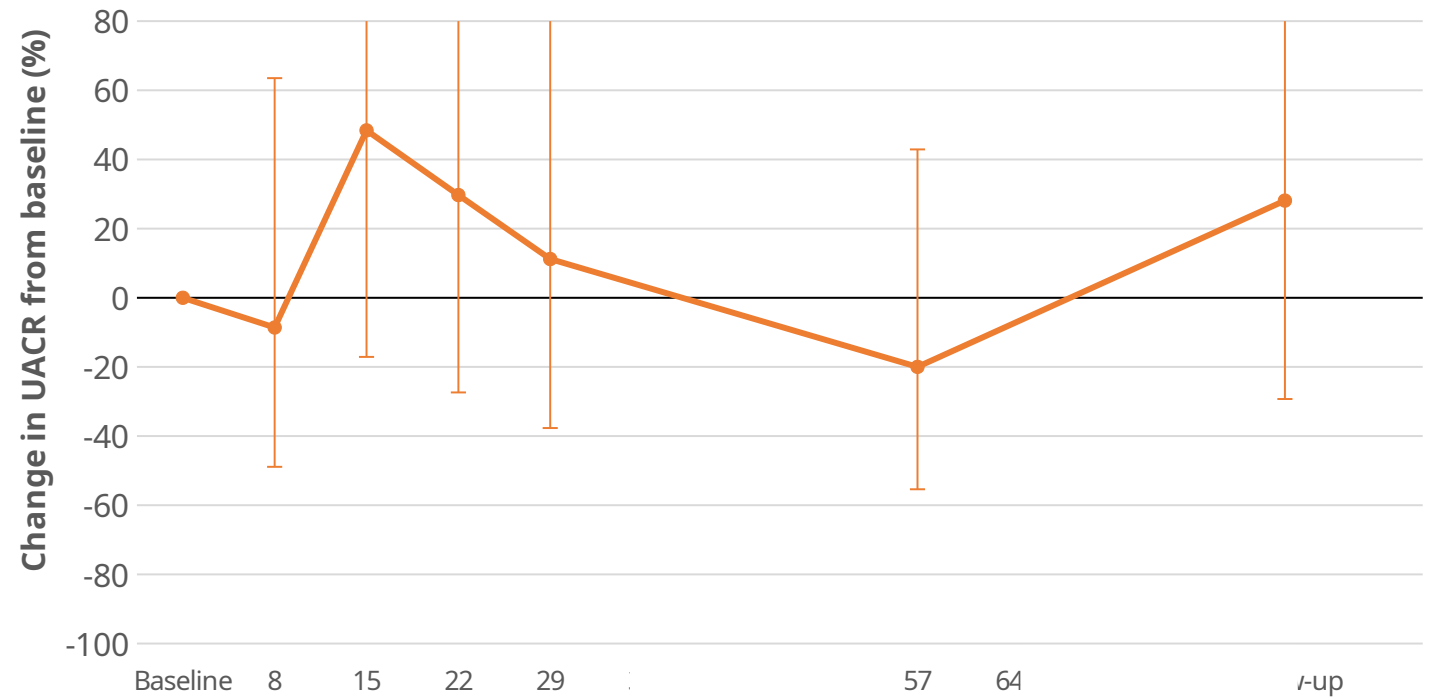
Ron T. Gansevoort, David C. Wheeler, Francisco Martínez Debén, Marijn Speeckaert, Dirk Thomas, Stefan Klein, Frauke Friedrichs, Karen Paraschin, Roland E. Schmieder

Change in albuminuria, patients with DKD using SGLT2i

**Primary endpoint
(average of visits 4, 5 and 7)**



Time course



Time (days)

Runcaciguat (n)

Placebo (n)

45

45

45

44

44

45

45

13

13

13

13

13

13

12

Conclusions

Runcaciguat demonstrated beneficial effects in patients with CKD and advanced CVD

- A reduction in UACR was observed in all strata
- Runcaciguat achieved significant UACR reductions in patients with diabetes on top of RAASi and on top of SGLT2 inhibitors
- The small reduction in SBP with runcaciguat suggests that improvement in UACR is not driven by changes in BP
- A small reduction in eGFR was observed with runcaciguat

Runcaciguat was well tolerated

- ~80% of participants reached the maximum runcaciguat 120 mg dose at the end of the treatment phase (similar as with placebo)
- Most TEAEs were mild or moderate, revealing no overall safety concerns

Inhalte

- KDIGO Leitlinie 2024;
Definition CKD; neue Formeln (KFRE)
- DEGAM Leitlinie 2024;
Diagnostik Albuminurie
- ERA Juni 2023
- **ASN November 2023**
- Eisen i.v. und heart failure
- HIF Stabilisatoren und Stand der Zulassung

AYAME study: Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of bardoxolone methyl in DKD patients

Tadao Akizawa¹, Kengo Yamawaki², Tomohiro Ichikawa²,
Kazuya Mukai², Masaomi Nangaku³

¹ Showa University School of Medicine

² Kyowa Kirin Co., Ltd.

³ The University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

Funding: Kyowa Kirin Co., Ltd.

FR OR 110: AYAME Studie: Phase 3 RCT aus Japan mit Bardoxolon bei diabet. CKD

Bardoxolon: nuclear 1 factor (erythroid-derived 2)-related factor 2 (Nrf2) Aktivator; erhöht die GFR; vor 10 Jahren

BEACON Studie, die negativ ausfiel bez. Niere und mehr SAE Herzinsuffizienz bot

Jetzt: neue Studie mit Design welches Herzinsuffizienz ausschloss

1020 Pat mit diab CKD baseline eGFR 38 ml/min, 3 Jahre Behandlung mit Bard vs. Plazebo on top SOC inkl RAS-I

pEP: Zeit bis eGFR > 30 % Abnahme eGFR oder NET

sEP: Zeit bis eGFR > 40 % Abnahme eGFR

sEP: Zeit bis eGFR > 53 % Abnahme eGFR

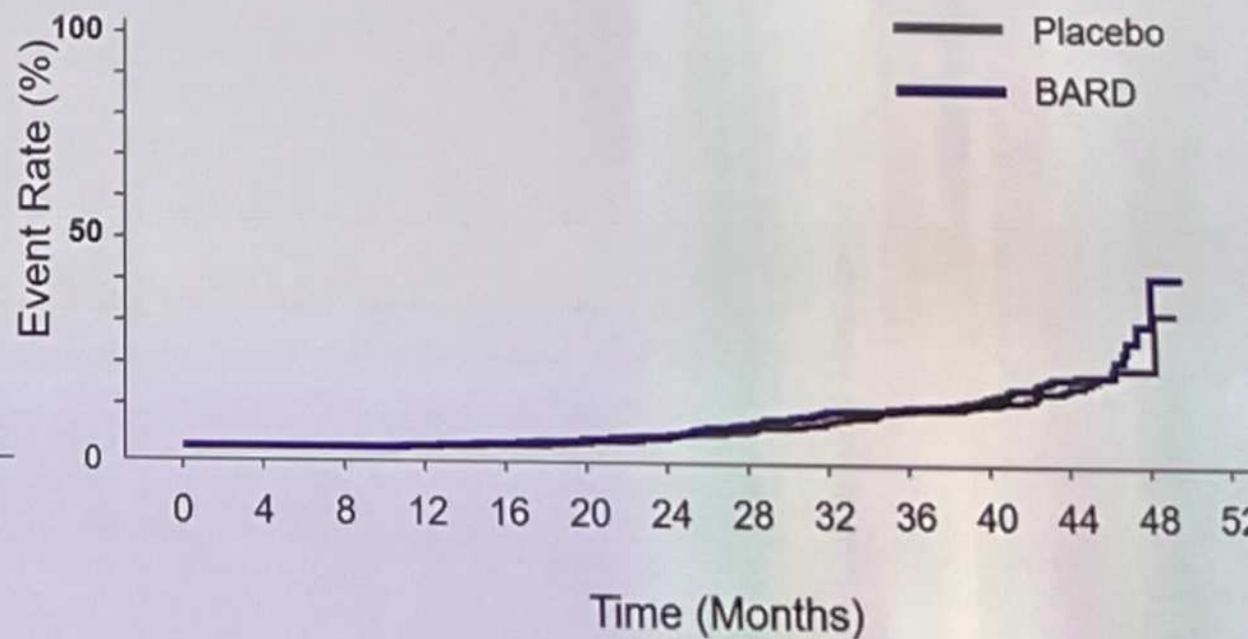
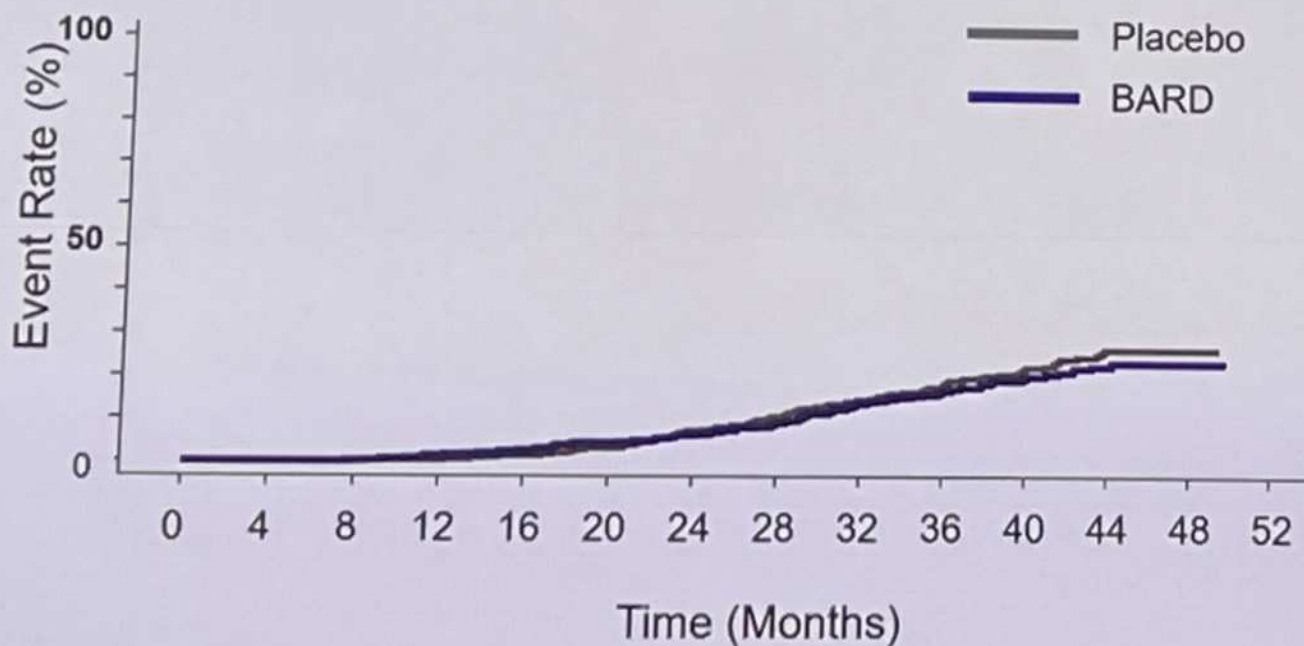
Ergebnis: eGFR (pEP > 30 % Abnahme) wurde verbessert, aber das hatte keinerlei Effekt auf die Zeit bis zur Notwendigkeit NET; nach Absetzen von Bard sank die eGFR auch wieder auf Plazebo-Niveau, also keine „echte“ Verbesserung

Secondary endpoint



Secondary endpoint:
 $\geq 53\%$ decrease in eGFR or ESKD

Secondary endpoint:
 ESKD



No. at Risk

Placebo	506	499	491	485	468	444	416	389	367	341	232	113	9	0
BARD	507	489	480	460	443	420	400	376	347	327	223	107	10	0

No. at Risk

Placebo	506	499	492	486	472	452	436	415	398	373	266	132	11	0
BARD	507	489	481	465	451	431	414	390	366	354	247	121	12	0

- BARD increased eGFR, consistent with previous studies, and AYAME achieved its primary and key secondary endpoint.
- Among pre-selected patients who are at low risk of heart failure, there were no difference of cardiac events between BARD and placebo, and no new safety risks were identified for BARD.
- BARD improved eGFR dependent composite endpoints, however, BARD did not decrease the events of ESKD compared with placebo. Further research is required to understand this inconsistency.

Aldosterone synthase inhibition with or without background sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in CKD: a Phase II clinical trial

Katherine R Tuttle, Sibylle J Hauske, Maria Eugenia Canziani, Maria Luiza Caramori, David Cherney, Lisa Cronin, Hiddo JL Heerspink, Christian Hugo, Masaomi Nangaku, Ricardo Correa Rotter, Arnold Silva, Shimoli V Shah, Zhichao Sun, Dorothea Urbach, Dick de Zeeuw, and Peter Rossing

for the ASi in CKD Study Group

KIDNEY
WEEK 20
23

FR OR 111: ASi in CKD Studie: „Aldosterone synthase inhibition with or without background sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in CKD“ Phase 2

BI690517 +/- Empagliflozin

714 Pat +/- DiabMell on top RAS-I; 3 Dosierungen BI690517 (3, 10, 20 mg) für 14 Wochen

pEP Delta UACR; sEP Delta eGFR

baseline UACR 400 bis 500 mg/g; baseline eGFR ca 50 ml/min/1,73

Ergebnis Empa+ : dosisabhängige Abnahme UACR bis 46%; eGFR Abnahme 4 ml

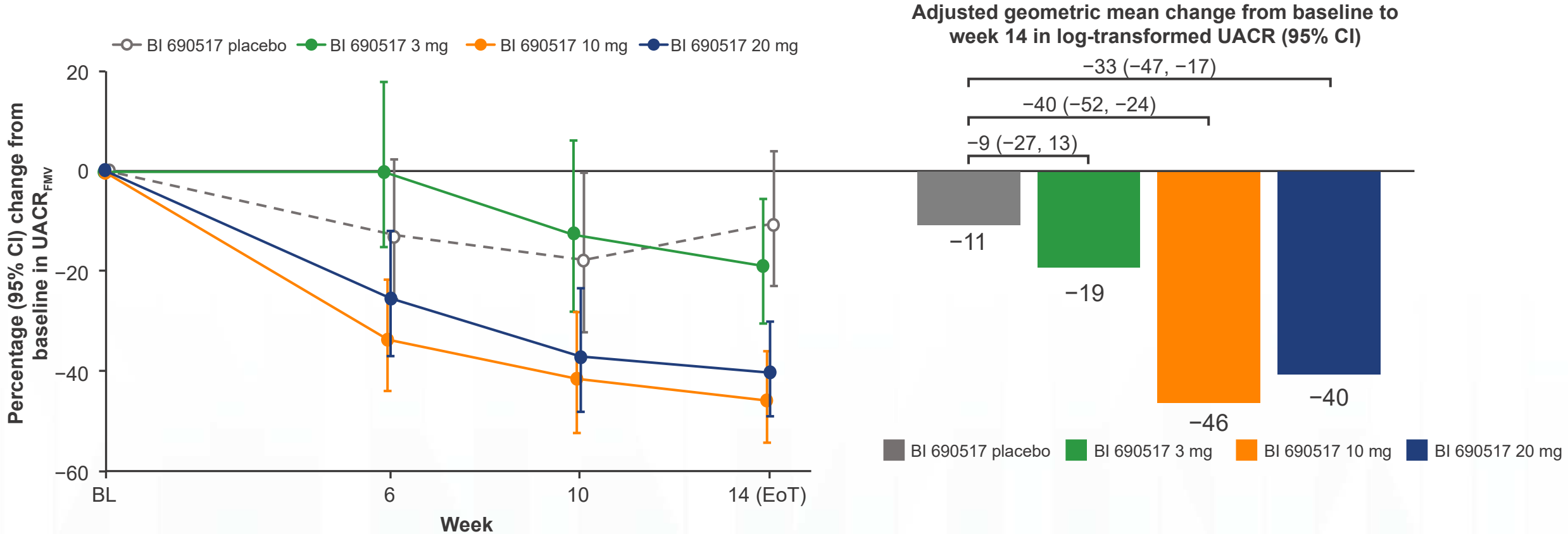
Ergebnis Empa- : dosisabhängige Abnahme UACR bis 39%; eGFR Abnahme 4 ml

auch RR Senkung und leichter Anstieg im Kalium

Phase III ab 2024: EASi-KIDNEY™ will recruit and follow about 11,000 participants with chronic kidney disease

Primary endpoint: UACR_{FMV} percentage change from baseline to week 14

Patients with empagliflozin in the background



FMV, first morning void

Adjusted effect of log-transformed UACR from baseline to week 14 was estimated using a mixed model for repeated measures (MMRM). The MMRM included the fixed effects of treatment at each visit, baseline (continuous) at each visit, and baseline, visit, treatment, and randomization stratum as main effects, as well as random effects of patient

Inhalt

Neues von ASN 2023:

- AYAME Studie: Ende von Bardoxolon (ohne Anfang)
- ASi Kidney: Aldosteron Synthase Hemmung plus/minus SGLT2-I
- **ZENITH: Endothelin Rezeptor Antagonist bei CKD**
- ALCHEMIST: Spironolacton bei Hämodialyse

FR OR 112: ZENITH CKD Studie: "A Phase 2b study of Zibotentan in combination with dapagliflozin and dapagliflozin alone in patients with CKD"

18 Länder 5 Kontinente; Zibotentan ist ein selektiver ET Rez.-Antag.;

525 Pat CKD +/- DiabMell; 63 LJ, 58% DM, UACR ca 600 mg/gr; eGFR ca. 47 ml/min; Zibotentan on top soc inkl RAS-I;

pEP UACR nach 12 Wochen, sEP RR und eGFR

zunächst Dosisfindung für Zib, da 5 mg Flüssigkeitsretention auslösten, im fin. Design Einsatz von 0,25 und 1,5 mg Zib

Ergebnis: UACR Abnahme 28% mit Dapagliflozin alleine, und 48% unter Dapa + 0,25 Zibotentan, und 52% unter Dapa + 1,5 Zibotentan

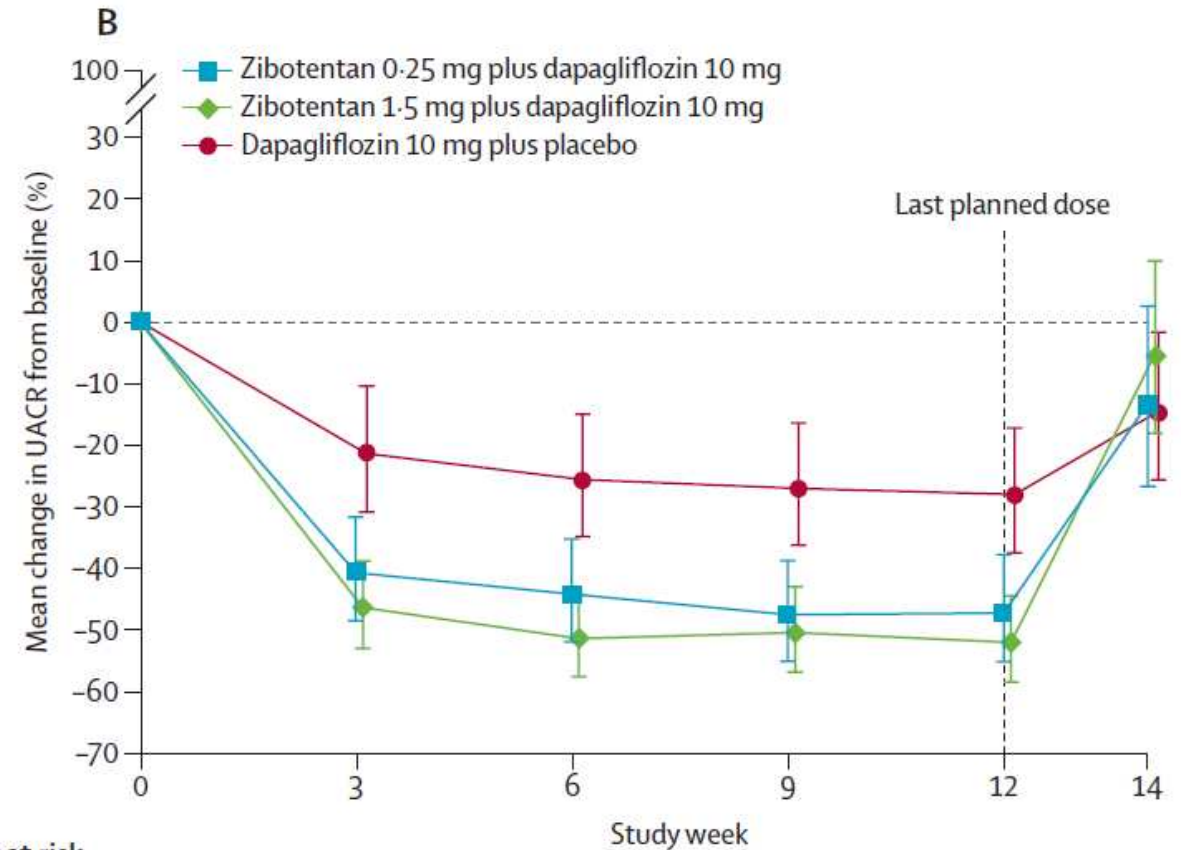
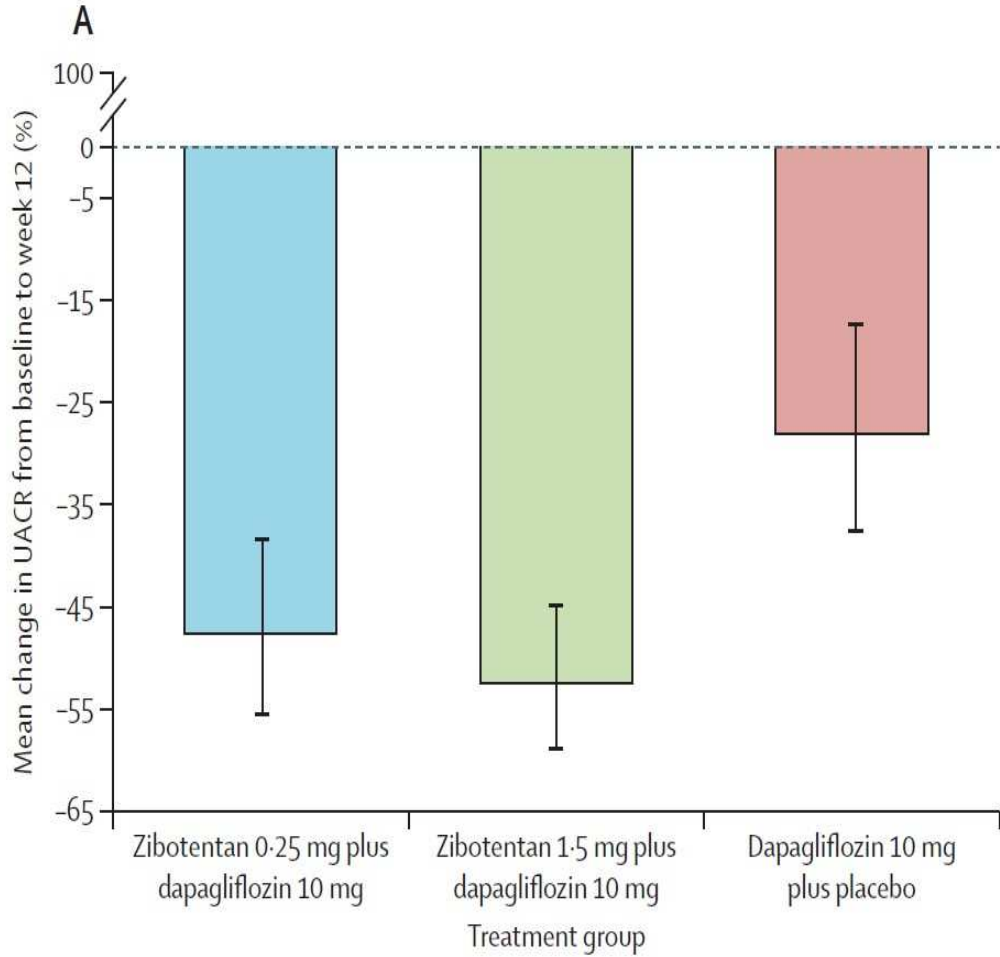
eGFR Abnahme 2 ml/min Dapa und 3 bis 4 ml/min wenn Zib dabei

RR Abnahme syst bis 10 mmHg

Cave Flüssigkeitsretention

Phase III ZENITH mit 1500 Pat in Arbeit

Änderungen in der UACR



	0	3	6	9	12	14
Number at risk						
Zibotentan 0.25 mg plus dapagliflozin 10 mg (n=91)	91	80	71	65	62	62
Zibotentan 1.5 mg plus dapagliflozin 10 mg (n=179)	178	135	126	119	105	103
Dapagliflozin 10 mg plus placebo (n=177)	177	136	139	138	132	126

Inhalt

Neues von ASN 2023:

- AYAME Studie: Ende von Bardoxolon (ohne Anfang)
- ASi Kidney: Aldosteron Synthase Hemmung plus/minus SGLT2-I
- ZENITH: Endothelin Rezeptor Antagonist bei CKD
- **ALCHEMIST: Spironolacton bei Hämodialyse**

FR OR 113 ALCHEMIST RCT randomized controlled trial mit Spironolactone vs. Plazebo bei CKD5D; Studie aus Frankreich, Belgien & Monaco

750 Pat. 2013 bis 2023, Spiro 25/d für mind. 2 Jahre bis max 4 Jahre

pEP: Zeit bis MACE; einzelne Unterpunkte wie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

sEP: all cause Mortality,

Ergebnis: kein Unterschied bei pEP Zeit bis MACE, nur Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz besser

MIRENDA aus Würzburg KidInt 2019: “..effect of spironolactone on left ventricular mass”: treatment with 50 mg spironolactone did not change left ventricular mass index, cardiac function, or blood pressure in hemodialysis patients

“Take Home” Botschaften

- **Leitlinien:** KDIGO CKD 2024 neu, DEGAM Schnittstelle Hausarzt 2024 neu; evtl. Einführung KFRE; Betonung Albuminuriemessung
- **ERA 2023, ASN 2023:**
viele neue Studien, auch zu insbesondere IgA GN, neue Substanzen (u.a. sGC Stimulatoren, ETA Rez.-Antagonisten, Aldosteronsynthesehemmer)
- **Eisen i.v.:** bei Herzinsuffizienz kein Mortalitätsvorteil
- **HIF-Stabilisatoren:** **Roxadustat** zugelassen mit Einschränkungen, **Daprodustat** zurückgezogen, **Vadadustat** nur für HD zugelassen

Aufforderung

- **Studienteilnahme an wichtiger Deutscher Studie erwünscht:**



DOUBLE PRO-TECT Alport

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05944016

Erster RCT mit SGLT2-Inhibitor für Kinder und junge Erwachsene



DOUBLE PRO-TECT Alport Studienzentren



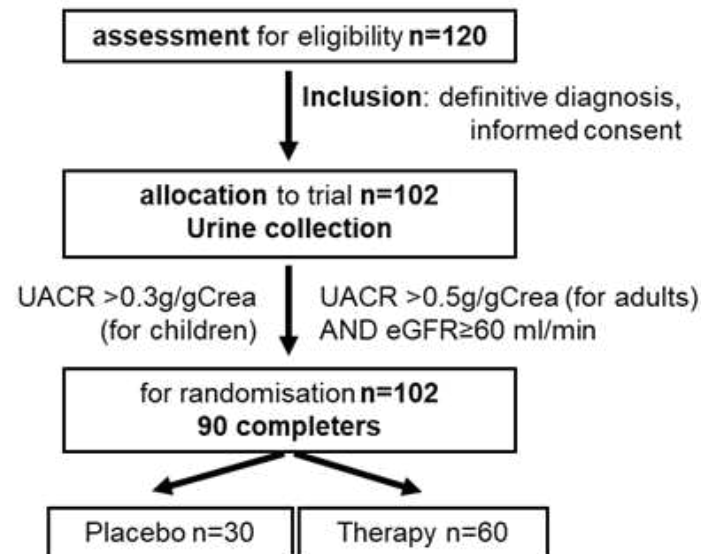
Erwachsene 18 bis 39 Jahre



Kinder 10 bis 17 Jahre

Recruitment Phase
(18 months)

Trial Phase
(12 months)



Funded by

DFG Deutsche
Forschungsgemeinschaft
German Research Foundation

CTIS-Entscheidung 1/2024
First patient in: 2/2024

Kontakt: studie@alport.de
gross.oliver@med.uni-goettingen.de

Bitte schicken Sie Ihre Patienten in die Studienzentren
- Erwachsene unter 40 Jahre mit UACR > 500 mg/gCrea,
- Kinder ab 10 Jahre UACR > 300 mg/gCrea