

Global Trials Focus

June - July 2024

The ISN-ACT (Advancing Clinical Trials) team presents the May-June 2024 round up of randomized trials in nephrology. Trials are selected not just for impact, but also to showcase the diversity of research produced by the global nephrology community. Each trial is reviewed in context and has a risk of bias assessment. We hope to drive improvement in trial quality and promote greater engagement in trial activity.

Key to risk of bias assessment

-  Random sequence generation
-  Allocation concealment
-  Blinding of participants/personnel
-  Blinding of outcome assessment
-  Complete outcome data
-  Complete outcome reporting
-  No other sources of bias

High risk 
Uncertain risk / not stated 
Low risk 

Do you agree with our trial of the month? Tell us what you think!

@ISNeducation 

Want to run your own trial?
ISN-ACT Clinical Trials Toolkit
www.theisn.org/isn-act-toolkit

Would you like to write your own reviews?
Join the GTF team.
Contact us at research@theisn.org

ISN Academy: [Chronische Nierenerkrankungen](#)

FLIESSende Vorteile von Semaglutid für Personen mit Typ 2 Diabetes und chronischer Nierenerkrankung

Der Effekt von Semaglutid auf die chronische Nierenerkrankung in Patienten mit Typ 2 Diabetes

[Perkovic et al, NEJM, 2024, July 11;391\(2\):109-121.](#)



Rezensioniert von Michele Provenzano



Zusammenfassung: Die FLOW-Studie bewertete die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Semaglutid, einem „Glucagon-Like Peptid-1 Rezeptor-Agonisten“ (GLP-1 RA), zur Prävention von Nierenversagen, Funktionsverlust der Nieren und Tod durch nierenbedingte oder kardiovaskuläre (CV) Ursachen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (CKD). Insgesamt nahmen 3533 Teilnehmer/innen (Durchschnittsalter 66,6 Jahre, 30 % weiblich, mittlere eGFR 47 ml/min/1,73 m², medianer Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin [uACR] 567,6 mg/g), die sich unter stabiler maximaler Therapie mit Renin-Angiotensin-System-Inhibitoren (RASi) befanden, an der Studie teil. Sie wurden (1:1) randomisiert und somit entweder der wöchentlich mit subkutanem Semaglutid (n=1767; beginnend mit 0,25 mg wöchentlich, wobei alle 4 Wochen gesteigert wurde, bis die maximale Dosis von 1 mg wöchentlich erreicht wurde) oder der mit Placebo (n=1766) behandelten Gruppe zugeordnet und über eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 3,4 Jahren behandelt. Natrium-Glukose-Co-Transporter-2-Inhibitoren (SGLT2i) und Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten (MRAs) waren erlaubt, und die Randomisierung basierte auf der Anwendung von SGLT2i zu Beginn der Studie. Der primäre Endpunkt umfasst eine Kombination aus schwerwiegende Nierenereignisse, einschließlich des Auftretens von Nierenversagen (anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² oder Beginn der Dialyse oder Nierentransplantation), einer anhaltenden ≥50%igen Reduktion der eGFR oder Tod durch nierenbedingte oder kardiovaskuläre (CV) Ursachen. Sekundäre Endpunkte umfassten die jährliche Veränderungsrate der eGFR (gesamte eGFR-Kurve), schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und Tod durch jedwede Ursache. Das Risiko für primäre Ereignisse war in der Semaglutid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe um 24 % niedriger (331 vs. 410 Ereignisse; Hazard Ratio [HR], 0,76; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,66-0,88; P=0,0003). Die Ergebnisse für alle sekundären Endpunkte favorisierten die Semaglutid-Gruppe im Vergleich zu Placebo, was eine langsamere mittlere jährliche Abnahme der eGFR (um 1,16 ml/min/1,73 m²; P <0,001), ein um 18 % geringeres Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (HR, 0,82; 95 % CI, 0,68-0,98; P=0,029) und ein um 20 % geringeres Risiko für Tod durch jedwede Ursache (HR, 0,80; 95 % CI, 0,67-0,95, P=0,01) zeigte. Weitere Ergebnisse im Bezug auf die Wirksamkeit sind eine Reduktion des uACR um 38 % nach 104 Wochen, einen geringeren Verlust der Nierenfunktion basierend auf der Cystatin C-eGFR (3,39

ml/min/1,73 m²) und einen größeren durchschnittlichen Gewichtsverlust (4,1 kg) in der Semaglutid-Gruppe. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der Semaglutid-Gruppe seltener auf als in der Placebo-Gruppe (49,6 % vs. 53,8 %), obwohl Therapieabbrüche häufiger waren (13,2 % vs. 11,9 %), hauptsächlich verursacht durch gastrointestinale Nebenwirkungen (4,5 % vs. 1,1 %).

Kommentar: Patienten mit Typ-2-Diabetes und CKD haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und zu sterben. Die FLOW-Studie, durchgeführt an einer großen, vielfältigen Population mit CKD zeigt, dass die Verabreichung von 1,0 mg Semaglutid wöchentlich sowohl das Risiko für schwerwiegende Nierenereignisse um 24 % als auch kardiovaskuläre Ereignisse und die Sterberate reduziert, während der Rückgang der eGFR verlangsamt wird. Aktuelle Richtlinien empfehlen RASi, SGLT2i und MRAs zum Schutz der Nieren; Semaglutid könnte eine zusätzliche Option sein. Angesichts des Zeitpunkts der Studie war FLOW nicht darauf ausgelegt, Semaglutid mit anderen neuen Wirkstoffen, einschließlich SGLT2i und nicht-steroidalen MRAs, zu evaluieren. Trotz der großen Stichprobengröße gab es relativ wenige Patienten, um eine aussagekräftige Bewertung von Semaglutid im Kontext von SGLT2i zu ermöglichen. Es wurden jedoch keine Unterschiede zwischen Patienten, die SGLT2i einnahmen, und denen, die dies nicht taten, festgestellt. Zukünftige Studien sollten das Timing und die Kombinationstherapien sowie die weiteren Nebenwirkungen von Semaglutid, wie gastrointestinale Symptome und erhöhtes Hypoglykämie-Risiko in Kombination mit SGLT2i, weiter untersuchen. Die Mechanismen, durch die Semaglutid nephroprotektiv wirkt, werden untersucht und gelten als multifaktoriell (direkte Wirkungen auf die Niere zusätzlich zu indirekten Wirkungen, die konventionelle Risikofaktoren für diabetische Nierenerkrankungen verbessern).

Herausgegeben von Neeru Agarwal, Megan Borkum, Mohamed Elrgal, Michele Provenzano, und Anastasiia Zykova