











Global Trials Focus

Februar - März 2024

Das ISN-ACT (Advanced Clinical Trial) Team präsentiert Ihnen eine Zusammenfassung der randomisierten nephrologischen Studien von Februar – März 2024. Die Arbeiten werden nicht nur nach ihrem Impact ausgewählt, sondern auch insofern, um eine Diversität an Studien aus der weltweiten nephrologischen Community demonstrieren zu können. Jede Studie wird in diesem Zusammenhang kritisch überprüft und nach ihrem Risiko eines Bias beurteilt. Wir hoffen, damit eine Verbesserung in der Studienqualität anzutreiben und größeres Engagement zur Mitarbeit an Studien zu fördern.

Schlüssel zur Bewertung des Biasrisikos

-  Zufällige Zuteilung in Gruppen
-  Geheimhaltung der Gruppenaufteilung
-  Verblindung von Teilnehmern/Personal
-  Verblindung der Ergebnisbeurteilung
-  Vollständige Ergebnisdaten
-  Vollständiger Ergebnisbericht
-  Keine weiteren Bias vorhanden

- Hohes Risiko 
- Unklar/nicht erwähnt 
- Geringes Risiko 

Stimmst du mit unserer Studie des Monats überein? Sag uns was du denkst!

@ISNeducation 

Du willst deine eigene Studie gestalten?

ISN-ACT Clinical Trials Toolkit

www.theisn.org/isn-act-toolkit

Du möchtest deine eigenen Reviews schreiben?

Werde Teil des GTF Teams.

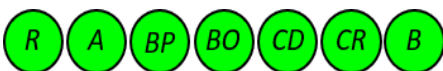
Kontaktiere uns unter research@theisn.org

ISN Academy: [Chronic Kidney Disease](#)

Part of the CKD tool kit? Novel aldosterone synthase inhibitor, BI 690517, reduced albuminuria alone and with empagliflozin, alongside RAS inhibition

Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial

[Tuttle, K.R et al., Lancet \(2024\).; 403:379-390.](#)



Review von Neeru Agarwal

Übersetzung durch Sara Helena Ksiazek



Zusammenfassung: BI 690517 ist ein potenter und hochselektiver Aldosteronsynthase-Inhibitor, welcher direkt die Aldosteronproduktion senken und damit den Progress einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) durch die Reduktion von Inflammation und Fibrose verlangsamen kann. In dieser placebokontrollierten, doppelblinden Phase 2 Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Dosierungen von BI 690517, alleine oder in Kombination mit dem Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor (SGLT-2i) Empagliflozin untersucht. Dies erfolgte in Teilnehmern mit CKD (eGFR 30-90ml/min/1,73m²) unabhängig vom Diabetes-Status aber mit einer Harn-Albumin-Kreatinin-Ratio (uACR) zwischen 200-500mg/g sowie einem Serum-Kalium ≤4,8mmol/L welche unter stabiler Renin-Angiotensin System Inhibitor (RAASi) Therapie standen. Die Teilnehmer wurden initial randomisiert (n = 714, 1:1) zu 8 Wochen 10mg Empagliflozin oder Placebo, gefolgt von einer zweiten Randomisierung (n = 586, 1:1:1:1) über 14 Wochen mit BI 690517-Therapie in den Dosierungen 3mg, 10mg oder 20mg täglich beziehungsweise Placebo. Die prozentuelle Veränderung der uACR im Morgenurin, von der Baseline (zweite Randomisierung) bis zum Behandlungsende nach 14 Wochen, lag bei -3% (95% CI -19 bis 17) unter Placebo, -22% (-36 bis -7) unter BI 690517 3 mg, -39% (-50 bis -26) mit BI 690517 10 mg, und -37% (-49 bis -22) unter BI 690517 20 mg Monotherapie. Ähnliche uACR Reduktionen wurden ebenfalls durch die Zugabe von Empagliflozin beobachtet (-11%, -19%, -46% und -40% für Placebo, 3mg, 10mg sowie 20mg BI 690517 Dosierungen, in dieser Reihenfolge). Erwähnenswert ist, dass unter den Teilnehmern mit der Dosierung BI 690517 10mg, diejenigen mit Monotherapie zu 51% eine uACR-Reduktion ≥30% (OR vs. Placebo 6.09; 95% CI 2.64–14.08) erzielen konnten und durch die Zugabe von Empagliflozin zu BI 690517 bei 70% dieser Effekt nachweisbar gewesen ist (OR vs. Placebo 8.42; 3.73–19.02). Hinsichtlich

Sicherheit konnte BI 690517 ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweisen. Obwohl ein dosis-abhängiger Anstieg der Hyperkaliämie im Vergleich zu Placebo gesehen worden ist, konnten die meisten Fälle ohne medizinische Intervention oder Medikamentenabsetzung bewältigt werden. Dieser Anstieg wurde potenziell durch das Beisein von Empagliflozin reduziert.

Kommentar: Die aktuellen therapeutischen Maßnahmen, um den Progress von CKD zu verlangsamen, umfassen die Verwendung von RAASi und SGLT-2i. Außerdem haben neue nicht-steroidale Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten (nsMRAs) gezeigt, einen zusätzlichen kardio- und nephroprotektiven Effekt in Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung zu haben. BI 690517 hat einen anderen Wirkungsmechanismus als RAASi oder nsMRA, indem es direkt die Aldosteronproduktion senkt. In diesem Zusammenhang zeigt diese Studie den Benefit einer additiven Therapie bei CKD auf eine einzigartige Weise durch das Vorhandensein einer Run-in-Periode sowie der Randomisierung der Teilnehmer zu zusätzlichem SGLT-2i. Anschließend werden die klinisch bedeutsamen placebokorrigierten Reduktionen der Mikroalbuminurie präsentiert, um bis zu 37-40% unter BI 690517 Therapie, mit einem Plateau der Dosis-Wirkungskurve bei 10mg, unabhängig von SGLT-2i Zugabe. Diese Arbeit ist dennoch durch das kurze Follow-Up von 14 Wochen limitiert, was die Erkenntnis über die Sicherheit dieser Medikation einschränken könnte. Auch die Generalisierbarkeit nimmt dadurch ab, dass die Studienpopulation vorwiegend aus weißen männlichen Patienten bestand und all jene, die für MRAs geeignet waren, ausgeschlossen worden sind. Nichtsdestotrotz rechtfertigt dieses Medikament die Durchführung einer großen Phase 3 Studie, um renale und kardiale Langzeit-Benefits beurteilen zu können, sowie von vergleichenden Effektivitätsstudien zwischen MRAs und Aldosteronsynthese-Inhibitoren, um bessere Handlungsempfehlungen vorgeben zu können, wann solche Therapien eingeleitet werden sollten.

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