

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

SCHAEFERS RF, NÜRNBERGER J
Nephroprotektive Effekte von Antihypertensiva

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2007;
11 (1), 12-19*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Nephroprotektive Effekte von Antihypertensiva

R. F. Schäfers, J. Nürnberger

Ein erhöhter Blutdruck ist ein wichtiger prognostischer Faktor für das Auftreten einer Niereninsuffizienz und der wichtigste Faktor für die Progression einer vorbestehenden Nierenfunktionseinschränkung. Die konsequente Therapie einer Hypertonie vermindert das Risiko der Entwicklung eines renalen Endorganschadens. Beim bereits niereninsuffizienten Patienten verlangsamt eine konsequente Blutdruckeinstellung das Fortschreiten der Niereninsuffizienz (und vermag sie in Einzelfällen sogar aufzuhalten). Dies gilt sowohl für Patienten mit als auch ohne Diabetes mellitus. Eine optimale Blutdrucksenkung ist damit ein vorrangiges Ziel in der Betreuung des niereninsuffizienten Patienten. Dabei sollten Zielblutdruckwerte von $< 130/80$ mmHg bei einer Proteinurie von < 1 g/Tag und von $< 125/75$ mmHg bei einer Proteinurie > 1 g/Tag angestrebt werden. Insofern ist jede effektive Blutdrucksenkung „nephroprotektiv“ unabhängig von dem zum Einsatz kommenden Antihypertensivum. Um die genannten Zielwerte zu erreichen, ist nahezu regelhaft eine Kombinationstherapie erforderlich. Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systemes (ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten) besitzen über ihren blutdrucksenkenden Effekt hinaus noch eine spezifische „nephroprotektive“ Wirkung; d. h. im Vergleich zu alternativen Antihypertensiva führt ihr Einsatz zu einer noch ausgeprägteren Reduktion der Proteinurie und zu einer noch wirksameren Progressionshemmung und somit letztlich zu einer Verlängerung des dialysefreien Intervalls. Dies gilt wiederum gleichermaßen beim diabetischen wie beim nicht-diabetischen Patienten. Daher sollten sie beim niereninsuffizienten Patienten bevorzugt zum Einsatz kommen (sog. „Compelling Indication“). Dabei profitieren insbesondere Patienten mit ausgeprägter Proteinurie (d. h. die Patienten mit bereits fortgeschrittener renaler Schädigung) von einer besonders intensiven Blutdrucksenkung unter Einsatz eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-Rezeptor-Blockers. Die „duale Blockade“ des Renin-Angiotensin-Systemes und der Einsatz von Aldosteron-Antagonisten sind vielversprechende neuere Therapieansätze zur weiteren Optimierung des „nephroprotektiven Potentials“ von Antihypertensiva. Beide Therapieregime erfordern eine initial engmaschige Kontrolle des Serum-Kaliums als auch der Nierenfunktion.

A raised blood pressure is an important prognostic factor for the development of endstage renal disease and determines the rate of progression of renal functional impairment in patients with pre-existing chronic kidney disease. Optimal therapy of (essential) hypertension reduces the risk of hypertensive renal target organ damage and slows the progression of renal insufficiency in patients with chronic kidney disease. This is true for both diabetic and non-diabetic patients. Therefore optimal reduction of elevated blood pressure is a primary goal in the care of patients with chronic kidney disease. Blood pressure should be reduced to values below $130/80$ mmHg if proteinuria is below 1 g/day and to values below $125/75$ mmHg if proteinuria exceeds 1 g/day. In order to realise these target blood pressures most patients will require combination therapy with several antihypertensive drugs. Therefore, any effective reduction of blood pressure is 'nephroprotective' independent of the class of blood pressure lowering drug used. However, inhibitors of the renin-angiotensin system (ACE-inhibitors and angiotensin-receptor antagonists) own nephroprotective properties beyond those associated with their blood pressure lowering effects; i. e. their antiproteinuric effects are more pronounced relative to other antihypertensive drug classes leading to an even more effective retardation of progression of chronic renal failure. Thus they ultimately retard the necessity of renal replacement therapy. Again, this holds true for both diabetic and non-diabetic patients and especially for those patients with marked proteinuria (> 1 g/day). Therefore, treatment of high blood pressure in (proteinuric) patients with renal insufficiency is a 'compelling indication' for the use of ACE-inhibitors or angiotensin receptor blockers. 'Dual blockade' of the renin-angiotensin-system by combinations of both ACE-inhibitors and angiotensin receptor antagonists and the use of aldosterone blockers (spironolactone or eplerenone) constitute newer promising therapeutic approaches to further enhance the 'nephroprotective potential' of antihypertensive drugs. Both these regimens necessitate a close monitoring of serum potassium and renal function especially after initiation of therapy. *J Hyperton* 2007; 11 (1): 12–19.

Der folgende Beitrag gibt eine Übersicht zur Bedeutung der arteriellen Hypertonie für die Entstehung renaler Endorganschäden und zur Bedeutung der antihypertensiven Therapie in der Vermeidung dieser Schäden.

Niere und Hypertonie: Geschichtlicher Abriss

Medizingeschichtlich ist die Entwicklung des Krankheitsbegriffes der „Arteriellen Hypertonie“ untrennbar mit der Charakterisierung und Erforschung von Nierenkrankheiten und damit der Entstehung der „Nephrologie“ als eigenständiger Subdisziplin der Inneren Medizin verknüpft (vgl. Übersicht bei [1]). Richard Bright beschrieb bereits 1836 die hohe zerebro- und kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit Nierenerkrankungen und Albuminurie [2, 3]. Seine britischen Kollegen Johnson und Sanderson gehörten zu den ersten, die nicht nur die hohe Prävalenz einer arteriellen Hypertonie bei Patienten mit „Brightscher Nierenkrankheit“, sondern auch ihre mögliche Bedeutung sowohl für die linksventrikuläre Hypertrophie als auch für die typischen Gefäßveränderungen dieser Patienten erkannten [4, 5]. Franz Volhard und Theodor Fahr schließlich unterteilten in ihrem Lehrbuch [6] die „Brightsche Nierenkrankheit“ in drei Hauptgruppen (Nephrose, Nephritis, Sklerose) und schrieben: „Als Sklerose haben wir die dritte Hauptgruppe der Nierenerkrankungen bezeichnet, die sich klinisch durch Hypertonie und Herzhypertrophie, anatomisch durch eine primäre Sklerose der Nierengefäße auszeichnet.“

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. Rafael F. Schäfers, Evgl. und Johanniter Klinikum Niederrhein gGmbH, Medizinische Klinik IV, Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Steinbrinkstr. 96a, D-46145 Oberhausen, E-Mail: rafael.schaefers@ejk.de

Prognostische Bedeutung der arteriellen Hypertonie für die Niere

Franz Volhard wies hierbei auch als einer der ersten auf die prognostisch ungünstige Bedeutung der arteriellen Hypertonie für die Progression der Nierenerkrankungen hin: „Ich bezweifle, daß die Hypertonie irgendeinen nützlichen Zweck erfüllt. Hier liegt ein Circulus vitiosus vor, der für das Fortschreiten von Nierenerkrankungen mit Hochdruck verantwortlich ist, ebenso wie für den Übergang in das Endstadium des Nierenversagens“ [7]. Diese Ansicht blieb jedoch nicht unwidersprochen, und lange Zeit galt die Hypertonie als ein wichtiger Kompensationsmechanismus, den man therapeutisch am besten nicht beeinflusst.

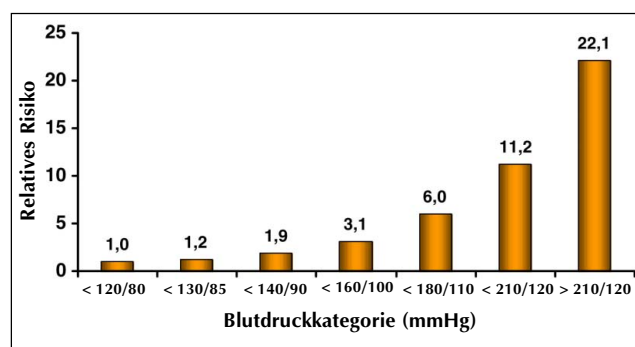


Abbildung 1: Relatives Risiko für die Entwicklung eines terminalen Nierenversagens in Abhängigkeit vom Blutdruck bei 332544 Männern der MRFIT-Studie (mod. nach [10]). Das relative Risiko wurde jeweils berechnet im Vergleich zu den Männern in der Kategorie mit einem „optimalen“ Blutdruck von $< 120/80$ mmHg. Selbst innerhalb des „normalen“ Blutdruckbereiches verdoppelt sich das Risiko eines terminalen Nierenversagens.

sen solle [8, 9]. Diesen Standpunkt vertrat Hay sehr pointiert [9], wenn er schreibt: *„The greatest danger to a man with a high blood pressure lies in its discovery, because then some fool is certain to try to reduce it“* („Die größte Gefahr für einen Menschen mit hohem Blutdruck liegt in seiner Entdeckung, denn dann wird sicher ein Narr versuchen, ihn zu senken“).

Volhards Auffassung wird durch neuere Studien umfassend bestätigt: Die Analyse der Daten der MRFIT-Studie an mehr als 330.000 Männern belegt eindrücklich den Zusammenhang zwischen erhöhten Blutdruckwerten und dem Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz (Abb. 1). Hierbei bedeutet sogar eine Erhöhung des Blutdrucks innerhalb des Normalbereiches von „optimalen“ Werten < 120/80 mmHg auf „hochnormale“ Werte bis 139/89 mmHg eine Verdopplung des Risikos für das Auftreten einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz [10]. Erwartungsgemäß sind damit erhöhte Blutdruckwerte nicht nur bestimmend für die Inzidenz eines terminalen Nierenversagens, sondern determinieren auch die Progressionsgeschwindigkeit einer Niereninsuffizienz hin zum Terminalstadium [11–13] (Abb. 2). Dabei kommt dem systolischen Blutdruck ein höherer Stellenwert als Risikoprädiktor für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz [10] bzw. für die Progression der Niereninsuffizienz [11–13] zu als dem diastolischen Blutdruck.

In Deutschland war im Jahre 2003 die „vaskuläre Nephropathie“ (d.h. hypertensive Nephropathie und Nierenarterienstenosen) mit 20 % hinter der diabetischen Nephropathie die zweithäufigste, zur Dialyse führende, renale Grundkrankung; dabei weist die vaskuläre Nephropathie seit

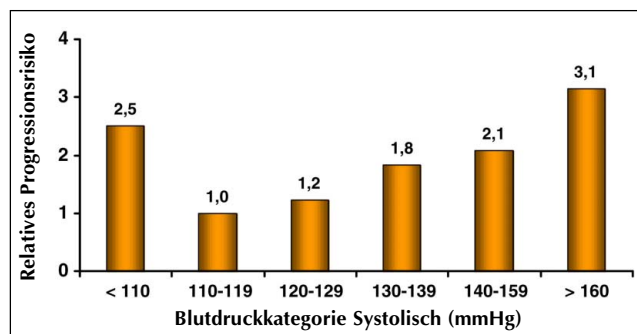


Abbildung 2: Relatives Risiko für die Progression einer Niereninsuffizienz bei 1860 Patienten mit nicht-diabetischen Nierenerkrankungen in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck unter einer antihypertensiven Therapie (mod. nach [11]). Das relative Risiko wurde jeweils berechnet im Vergleich zu den Patienten in der Kategorie mit einem systolischen Blutdruck von 110–119 mmHg. Mit zunehmendem systolischem Blutdruck steigt das Progressionsrisiko. Auch ein Blutdruck < 110 mmHg ist mit einem deutlich erhöhten Progressionsrisiko behaftet. Progression der Nierenerkrankung wurde definiert als Verdopplung des Serum-Kreatinins oder Auftreten eines terminalen Nierenversagens.

1999 die höchsten jährlichen Zuwachsraten auf, noch vor der diabetischen Nephropathie [14].

Prognostische Bedeutung der Proteinurie

Eine ähnlich zentrale Rolle wie ein erhöhter Blutdruck für die Progression einer Niereninsuffizienz spielt auch das Ausmaß der Proteinurie. Je höher die Proteinurie, umso rascher der Verfall der Nierenfunktion [11, 12, 15–17]. Umgekehrt eignet sich die Proteinurie auch als ein Surrogat-Parameter, an dem sich der Erfolg einer therapeuti-

schen Intervention ablesen läßt. Je ausgeprägter der Rückgang der Proteinurie unter der Therapie, um so langsamer ist das weitere Fortschreiten der Niereninsuffizienz. Dieses Phänomen wurde für verschiedenste therapeutische Interventionen zur Verlangsamung der Progressionsgeschwindigkeit einer Niereninsuffizienz nachgewiesen: sowohl unter antihypertensiver Therapie [15–18] in Studien zum Effekt einer Proteinrestriktion [12] als auch in Studien zur immunsuppressiven Therapie von primär glomerulären Nierenerkrankungen [19] zeigte sich dieser Effekt (vgl. auch [20] zur Übersicht).

Bedeutung der antihypertensiven Therapie

Die positive „nephroprotektive Wirkung“ einer effektiven medikamentösen Blutdrucksenkung für die Verlangsamung der Progression der Niereninsuffizienz wurde zunächst durch dänische Nephrologen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie beschrieben [21–24]. Dabei wurde in diesen frühen Studien bei Patienten mit manifester diabetischer Nephropathie die Progressionsgeschwindigkeit der Niereninsuffizienz in etwa halbiert von einem jährlichen Verlust der glomerulären Filtrationsrate (GFR) von ca. 10 ml/min pro Jahr auf 5 ml/min pro Jahr (Abb. 3) [24]. Auch wenn eine terminale Niereninsuffizienz durch eine antihypertensive Therapie damit nicht verhindert werden kann, so kann doch der Eintritt der Dialysepflichtigkeit um mehrere Jahre hinausgeschoben werden; den betroffenen Patienten werden somit mehrere dialysefreie Jahre geschenkt – ein unschätzbare Gewinn an Lebensqualität.

Über die Progressionsverlangsamung der Niereninsuffizienz hinaus wurde in diesen frühen Untersuchungen zur Bedeutung einer medikamentösen Blutdrucksenkung bei Patienten mit manifester diabetischer Nephropathie auch eine eindruckliche Reduktion der Letalität dokumentiert: eine langfristige, effektive Blutdruckreduktion resultierte in einer 10-Jahres-Letalität von 18 %, verglichen mit Letalitätsraten von 50 bis 70 % in historischen Kontrollkollektiven, die keine antihypertensive Medikation erhalten hatten [25]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Untersuchern berichtet [26, 27] (Abb. 4).

Bei diesen ersten klinischen Studien handelte es sich überwiegend um nicht-kontrollierte Untersuchungen, die das Fortschreiten der Niereninsuffizienz vor Einleitung einer antihypertensiven Therapie mit der Progressionsgeschwindigkeit unter Therapie verglichen, bzw. die Letalität von antihypertensiv behandelten Patienten mit derjenigen von „historischen“ Kontrollgruppen, die keine oder eine weniger intensive blutdrucksenkende Behandlung erfahren hatten.

Die Ergebnisse dieser ersten nicht-kontrollierten klinischen Verlaufsbeschreibungen wurden durch nachfolgende kontrollierte, prospektive Studien nachhaltig bestätigt, in denen die Auswirkungen einer unterschiedlichen Intensität einer blutdrucksenkenden Therapie auf die Progression einer Niereninsuffizienz untersucht wurden.

Dabei besteht eine wichtige und klinisch äußerst relevante Interaktion zwischen der Intensität einer antihypertensiven Therapie und dem Ausmaß der Proteinurie. D.h. von einer besonders intensiven Blutdrucksenkung profitieren ganz vorrangig die Patienten, die eine ausgeprägte Proteinurie (als Zeichen eines bereits fortgeschrittenen Nierenschadens) aufweisen. Diese Beobachtung wurde zuerst in der sog. MDRD-Studie („Modification of Diet in Renal Disease“) gemacht [16, 17]. Hier wirkte sich die intensivierte Blut-

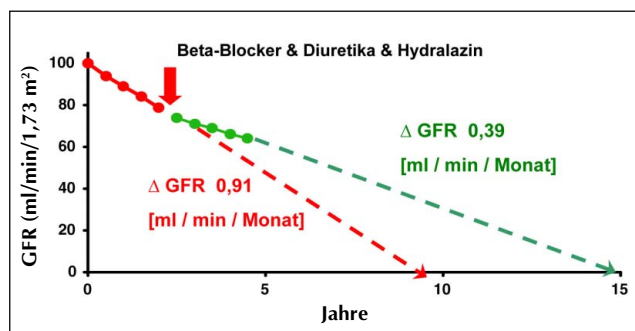


Abbildung 3: Verlangsamung der Progression der Niereninsuffizienz durch eine antihypertensive Therapie. Die Daten markieren den Verlauf der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei 10 Patienten mit manifester diabetischer Nephropathie (mod. nach [24]). Die Extrapolation der beiden Datensätze vor und nach Beginn der blutdrucksenkenden Therapie zeigt exemplarisch, daß ein terminales Nierenversagen ohne blutdrucksenkende Behandlung nach etwa 9 und mit antihypertensiver Therapie nach ca. 15 Jahren eintritt – damit werden den Patienten 5 bis 6 dialysefreie Jahre geschenkt! Die Therapie basierte auf Kombinationen aus Beta-Blockern und Diuretika plus Hydralazin, falls erforderlich.

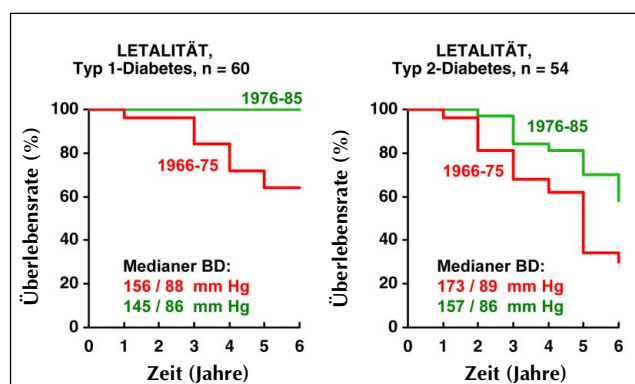


Abbildung 4: Verbesserung der Prognose durch eine antihypertensive Therapie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie. Retrospektive Analyse. Der hauptsächliche Unterschied zwischen den von 1966 bis 1975 und den zwischen 1976 und 1985 betreuten Patienten lag in der Güte der Blutdruckkontrolle. Die antihypertensive Therapie basierte auf Beta-Blockern und Diuretika (mod. nach [26]).

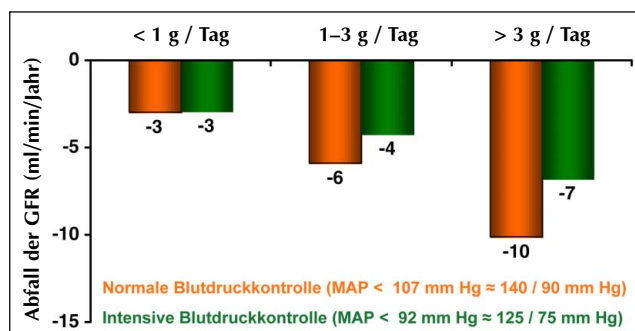


Abbildung 5: Progression der Niereninsuffizienz, dargestellt als Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) pro Jahr in Abhängigkeit von der Güte der Blutdruckkontrolle und dem Ausmaß der Proteinurie zu Studienbeginn (< 1, 1–3 und > 3 g/Tag). Daten der sog. MDRD-Studie („Modification of Diet in Renal Disease“) (mod. nach [16, 17]). Die Patienten mit der ausgeprägtesten Proteinurie profitieren am deutlichsten von der intensivierten Blutdruckkontrolle. Gezeigt werden die Daten von 585 Patienten, deren GFR zu Beginn der Studie im Bereich von 25 bis 55 ml/min/1,73 m² lag. MAP = „Mean arterial pressure“ = arterieller Mitteldruck.

drucksenkung auf einen mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) von mindestens 92 mmHg (entsprechend einem Blutdruck < 125/75 mmHg) besonders günstig bei den Patienten mit einer Proteinurie von > 3 g/Tag aus: Der Abfall der glomerulären Filtrationsrate wurde in dieser Gruppe

durch die „aggressive“ Blutdrucksenkung am ausgeprägtesten abgeschwächt (Abb. 5).

Diese Ergebnisse der MDRD-Studie werden weiter unterstützt durch die aktuelle Meta-Analyse von Jafar [11], die 1068 Patienten (aus insgesamt 11 Studien) mit nicht-diabetischer Nephropathie einschloß. Von einer „aggressiven“ Absenkung des (systolischen) Druckes profitieren vorrangig jene Patienten mit einer Proteinurie über 1 g/24 h, während für Patienten, deren Proteinurie sich während der Therapie unter 1 g/24 h befindet, das Ausmaß der Blutdrucksenkung eine weniger wichtige Rolle spielt [11].

Die Daten der UKPD-Studie („United Kingdom Prospective Diabetes Studie“) belegen darüber hinaus, daß eine „aggressive“ Blutdrucksenkung auch die Entstehung einer Nephropathie zu verhindern vermag: So wurde das Risiko für das Auftreten mikrovaskulärer Komplikationen (einschließlich des Auftretens einer Niereninsuffizienz) durch eine intensivere Reduktion des Blutdruckes auf einen (Mittel-) Wert von 144/82 mmHg im Vergleich zur weniger intensiv behandelten Patientengruppe mit Blutdruckwerten, die im Mittel auf 154/87 mmHg gesenkt wurden, um 37 % reduziert [28].

Bedeutung des „Zielblutdruckes“: Wie weit sollte der Blutdruck gesenkt werden?

In der o.g. Meta-Analyse von Jafar et al. war das Risiko für eine Progression der Niereninsuffizienz unter einer antihypertensiven Therapie am geringsten im Bereich eines systolischen Blutdruckes zwischen 110 und 129 mmHg; systolische Blutdruckwerte > 130 mmHg waren mit einem

Tabelle 1: Zielblutdruckwerte bei verschiedenen Patientengruppen

Generell	< 140 / 90 mmHg
Diabetiker	< 130 / 80 mmHg
Chron. Nierenkrankheit	< 130 / 80 mmHg
Bei Proteinurie (> 1 g / Tag)	< 125 / 75 mmHg

steilen Anstieg des Progressionsrisikos verbunden; ebenso führte jedoch auch eine Absenkung unterhalb 110 mmHg wieder zu einer Zunahme des Progressionsrisikos [11] (Abb. 2).

Es besteht daher heute allgemeiner Konsens, bei Patienten mit Niereninsuffizienz einen Zielblutdruck unter 130/80 mmHg zu erreichen; wenn eine Proteinurie > 1 g/Tag besteht, sollte eine noch weitergehende Senkung auf Werte unter 125/75 mmHg angestrebt werden [29–32] (Tab. 1). Auf der Grundlage der o.g. Meta-Analyse [11] erscheint es andererseits empfehlenswert, eine Absenkung auf Werte < 110 mmHg systolisch zu vermeiden. Um die genannten Zielwerte zu erreichen, ist nahezu regelhaft eine Kombinationstherapie erforderlich.

Es sei hier noch einmal daran erinnert, daß von einer intensiven Blutdrucksenkung insbesondere Patienten mit einer bereits ausgeprägten Proteinurie > 1 g/Tag als Zeichen eines bereits fortgeschrittenen Nierenschadens profitieren. Der Befund einer großen Proteinurie sollte daher nicht zu therapeutischem Nihilismus führen, gemäß dem Motto „Da ist ohnehin nichts mehr zu retten“; er stellt vielmehr eine Aufforderung und absolute Indikation zu einer besonders intensiven blutdrucksenkenden Therapie dar.

Tabelle 2: Nephroprotektive Effekte von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorantagonisten.

Patienten in der Kontrollgruppe wurden mit Antihypertensiva außer ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten behandelt (bei einer kleinen Anzahl der in die Meta-Analyse von Strippoli eingeschlossenen Studien erhielten Patienten in der Kontrollgruppe keine blutdrucksenkende Therapie). Die Spalten zwei und drei der Tabelle geben jeweils den prozentualen Anteil aller in die Meta-Analyse eingeschlossenen Patienten an, die den entsprechenden renalen Endpunkt erreichten. In der vierten Spalte ist der Effekt einer Therapie mit ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten im Vergleich zur Kontrollgruppe quantifiziert als prozentuale relative Reduktion des Risikos für das Eintreten des entsprechenden renalen Endpunktes.

Tabelle 2a: „Nephroprotektiver“ Effekt von ACE-Hemmern bei nicht-diabetischer Nephropathie (nach [11]). Es wurden 11 Studien mit insgesamt 1860 Patienten eingeschlossen, in denen ACE-Hemmer mit alternativen Therapien (Kontrolle) verglichen wurden.

Endpunkt	ACE-Hemmer	Kontrolle	Relative Risikoreduktion	P-Wert
Verdoppelung Serum-Kreatinin	9,5 %	14,7 %		0,001
Terminale Niereninsuffizienz	7,4 %	11,6 %	37 %	0,002

Die mittlere Beobachtungszeit aller in diese Meta-Analyse eingeschlossenen Studien betrug 2,2 Jahre.

Tabelle 2b: „Nephroprotektiver“ Effekt von ACE-Hemmern bei diabetischer Nephropathie (nach [40]). Es wurden 36 Studien mit insgesamt 4008 Patienten eingeschlossen, in denen ACE-Hemmer mit alternativen Therapien (Kontrolle) verglichen wurden.

Endpunkt	ACE-Hemmer	Kontrolle	Relative Risikoreduktion	P-Wert
Progression				
Mikro- → Makroalbuminurie	13,4 %	22,0 %	55 %	0,0007
Verdoppelung Serum-Kreatinin	5,8 %	9,3 %	40 %	0,08
Terminale Niereninsuffizienz	2,6 %	4,3 %	36 %	0,07
Letalität	8,5 %	12,2 %	21 %	0,04

Regression

Mikro- → Normoalbuminurie 20,3 % 10,1 % # < 0,0001

Die Wahrscheinlichkeit einer Regression von der Mikro- zur Normoalbuminurie war unter ACE-Hemmertherapie 3,4mal so hoch wie in der Kontrollgruppe.

Die Anzahl der eingeschlossenen Studien und Patienten variiert je nach Endpunkt. Die mittlere Beobachtungszeit aller 36 in diese Meta-Analyse eingeschlossenen Studien mit ACE-Hemmern betrug 2,6 Jahre.

Tabelle 2c: „Nephroprotektiver“ Effekt von Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten bei diabetischer Nephropathie (nach [40]). Es wurden 4 Studien mit insgesamt 3331 Patienten eingeschlossen, in denen Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit alternativen Therapien (Kontrolle) verglichen wurden.

Endpunkt	AR-Antagonist	Kontrolle	Relative Risikoreduktion	P-Wert
Progression				
Mikro- → Makroalbuminurie	6,9 %	14,8 %	51 %	0,001
Verdoppelung Serum-Kreatinin	15,1 %	21,5 %	21 %	0,004
Terminale Niereninsuffizienz	13,3 %	19,3 %	22 %	0,001
Letalität	13,7 %	15,6 %	1 %	0,95

Regression

Mikro- → Normoalbuminurie 27,5 % 18,3 % # 0,02

Die Wahrscheinlichkeit einer Regression von der Mikro- zur Normoalbuminurie war unter einer Therapie mit einem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten 1,4mal so hoch wie in der Kontrollgruppe.

Die Anzahl der eingeschlossenen Studien und Patienten variiert je nach Endpunkt. Die mittlere Beobachtungszeit aller 4 in diese Meta-Analyse eingeschlossenen Studien mit Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten betrug 2,1 Jahre.

Wahl des Antihypertensivums: Bedeutung der Blockade des Renin-Angiotensin-Systems

Die vorgenannten frühen klinischen Studien zur Rolle einer medikamentösen blutdrucksenkenden Therapie für den Erhalt der Nierenfunktion und die Verbesserung der Prognose von Patienten mit diabetischer Nephropathie [21–27] beruhten sämtlich auf Therapieregimen unter Einsatz von „konventionellen“ Antihypertensiva mit Diuretika, Beta-Blockern und direkten Vasodilatoren wie Hydralazin und belegen damit eindrücklich den positiven Stellenwert dieser Medikamente auch und gerade für den Patienten mit Diabetes mellitus; die vielfach geschürte Angst vor dem Einsatz von Beta-Blockern und Diuretika beim Patienten mit Diabetes mellitus aufgrund ihrer potentiell negativen Auswirkungen auf den Blutzucker- und Lipidstoffwechsel ist vor diesem Hintergrund nicht gerechtfertigt [33].

Unbeschadet dieser erwiesenen günstigen Wirkung „konventioneller“ Antihypertensiva für den Erhalt der Nierenfunktion besitzen die Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-

Systems – die ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten – einen spezifischen „nephroprotektiven Effekt“, der über den durch ihre blutdrucksenkende Wirkung vermittelten Nierenschutz hinausgeht. Erste Hinweise auf eine spezifische nephroprotektive Wirkung der ACE-Hemmer erbrachten Studien, die den Einfluß verschiedener Antihypertensiva auf die Reduktion der Proteinurie analysierten (zunächst wiederum vorrangig bei Hypertonikern mit Diabetes mellitus). Drei Meta-Analysen zu diesem Thema kamen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, daß bei vergleichbarer Blutdrucksenkung ACE-Inhibitoren die Proteinurie/Albuminurie wirksamer verminderten als Beta-Blocker, Diuretika und Kalzium-Antagonisten [34–36].

Nachfolgende Studien belegten eindrücklich, daß Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker) nicht nur zu einer effektiveren Reduktion der Proteinurie/Albuminurie führen, sondern darüber hinaus im Vergleich zu „konventionellen“ Antihypertensiva auch zu einer noch effektiveren Progressionshemmung der Niereninsuffizienz und somit letztlich

zu einer geringeren Inzidenz einer terminalen, dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Dieser Nachweis wurde in zahlreichen klinischen Untersuchungen erbracht – sowohl bei Patienten in allen Stadien der diabetischen Nephropathie des Typ-1- und Typ-2-Diabetikers (vgl. [37, 38] zur Übersicht) als auch bei Patienten mit nicht-diabetischen Nephropathien [11, 39]. Die Ergebnisse dieser umfangreichen klinischen Datenbasis wurden in Meta-Analysen sowohl für die diabetische [40] als auch die nicht-diabetische Nephropathie [11, 39] zusammengefaßt und sind in Tabelle 2 übersichtlich dargestellt.

Werden ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker bei der diabetischen Nephropathie bereits im Stadium der Mikroalbuminurie eingesetzt („beginnende diabetische Nephropathie“, Albuminurie 30–299 mg/24 Std.), können sie nicht nur die weitere Progression, d.h. den Übergang zur Makroalbuminurie (Albuminurie > 300 mg/24 Std.) verhindern, sondern sogar bei einem Teil der Patienten die Albuminausscheidung wieder normalisieren, d.h. eine Regression der Nephropathie bewirken [40]. Darüber hinaus mehrten sich die Hinweise, daß durch eine pharmakologische Blockade des Renin-Angiotensin-Systems auch eine effektive Primärprävention der diabetischen Nephropathie betrieben wird, d.h. die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie (definiert als Erstauftreten einer Mikroalbuminurie) sogar – zumindest bei einem Teil der Patienten – verhindert werden kann [41, 42].

Auf Basis dieser Daten empfehlen alle großen nationalen und internationalen Fachgesellschaften den primären Einsatz von ACE-Hemmern und/oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern zur Therapie der arteriellen Hypertonie sowohl bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie als auch bei proteinurischen nicht-diabetischen Nephropathien [29–31, 43, 44] (zur Übersicht vgl. auch [42]).

In bemerkenswerter Abweichung von der oben skizzierten Datenlage zieht eine weitere aktuelle Meta-Analyse [45] den spezifischen nephroprotektiven Effekt von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Blockern im Vergleich zu anderen Antihypertensiva in Zweifel und führt ihn auf einen ausgeprägteren blutdrucksenkenden Effekt zurück.

In der Tat deckt damit diese Analyse einen Schwachpunkt mancher Studien auf, die ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit alternativen blutdrucksenkenden Therapien verglichen haben: Nicht immer war in beiden Therapiearmen eine vergleichbare Blutdrucksenkung erreicht worden, wobei auffällt, daß in diesen Fällen die bessere Blutdrucksenkung zumeist durch ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Blocker erzielt wurde (was *per se* ja auch als ein Argument für und nicht gegen den bevorzugten Einsatz dieser Substanzen bei chronisch Nierenkranken gelten kann). Dieses wird in den entsprechenden früheren Meta-Analysen auch keineswegs verschwiegen [11, 39, 40], ändert aber andererseits nichts an der grundsätzlichen Aussage dieser Meta-Analysen, daß Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems im Vergleich zu anderen blutdrucksenkenden Pharmaka einen überlegenen „Nierenschutz“ gewähren. Der positive Effekt der Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems bleibt darüber hinaus auch bestehen, wenn in der statistischen Analyse Blutdruckunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen berücksichtigt werden [11, 39].

Die Ergebnisse der Meta-Analyse von Casas et al. [45] werden hingegen unter verschiedenen Gesichtspunkten hinterfragt. Kritisch zu bewerten sind vor allem:

- a) die Art der statistischen Behandlung der Daten unter Verwendung der in den einzelnen Studien mitgeteilten Mittelwerte des Behandlungseffektes statt der individuellen Patientendaten aus allen Studien,
- b) die zu geringe Beachtung der überragenden Bedeutung des Ausmaßes einer Proteinurie für den Effekt einer blutdrucksenkenden Therapie (vgl. Ausführungen im vorhergehenden Kapitel),
- c) die ausgesprochene Abhängigkeit der Gesamtaussage dieser Meta-Analyse von den Daten einer einzigen Studie, der sog. ALLHAT-Studie, bei der es sich primär um eine Studie handelte, die den Effekt verschiedener Antihypertensiva bei Hypertonikern ohne Niereninsuffizienz und ohne Proteinurie/Albuminurie untersuchte [46] (zur detaillierteren Diskussion der Ergebnisse der Analyse von Casas [45] wird auch auf Mann [47] verwiesen).

Neuere therapeutische Ansätze

Vielversprechende neuere therapeutische Überlegungen zur weiteren Optimierung der Nephroprotektion durch blutdrucksenkende Medikamente sind die „komplette“ Blockade des Renin-Angiotensin-Systems durch eine Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker, die Verwendung „ultrahoher“ Dosen von Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten und der Einsatz von Aldosteron-Antagonisten.

In der „Cooperate-Studie“, einer prospektiven, randomisierten klinischen Untersuchung bei insgesamt 336 Patienten mit nicht-diabetischer Nephropathie, führte die Kombination aus Trandolapril und Losartan nicht nur zu einer deutlich ausgeprägteren Absenkung der Proteinurie im Vergleich zur Monotherapie mit dem ACE-Hemmer Trandolapril bzw. dem Angiotensin-Rezeptor-Blocker Losartan. Bei Patienten, die mit der Kombination behandelt wurden, wurde auch die Progression der Niereninsuffizienz deutlich verlangsamt. In dieser Gruppe trat innerhalb eines medianen Beobachtungszeitraumes von 2,9 Jahren eine Verdoppelung des Serum-Kreatinins oder eine terminale Niereninsuffizienz nur bei 12 % der Patienten ein, im Vergleich zu einer Inzidenz von jeweils 23 % bei den mit den jeweiligen Monotherapien behandelten Patienten entsprechend einer relativen Risikoreduktion von ca. 60 % [18]; d.h. das (relative) Risiko der Progression der Niereninsuffizienz wurde durch eine „duale Blockade“ des Renin-Angiotensin-Systems um 60 % reduziert!

Ebenso wurde bei Patienten mit diabetischer Nephropathie in kleineren Studienkollektiven bereits nachgewiesen, daß eine „duale Blockade“ eine ausgeprägtere Verminderung der Proteinurie/Albuminurie bewirkt als der isolierte Einsatz eines ACE-Hemmers bzw. Angiotensin-Rezeptor-Blockers [48–53]. Es ist auch hier zu erwarten, daß sich diese deutlichere Reduktion der Proteinurie/Albuminurie in einer verbesserten Progressionshemmung der Niereninsuffizienz niederschlägt.

Der Einsatz „ultrahoher“ Dosen von Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten führt in Kurzzeitstudien bei Patienten mit diabetischer Nephropathie zu einer (geringen) weiteren Reduktion der Albuminurie (59 % Reduktion der Albuminurie mit Irbesartan 900 mg vs. 52 % Reduktion für eine „Standarddosis“ Irbesartan 300 mg) und einer geringen (statistisch nicht signifikanten) zusätzlichen Blutdrucksenkung [54]. Inwieweit dieses Konzept tatsächlich langfristig zu einer verbesserten „Nephroprotektion“ führt, bleibt abzuwarten.

Auch die bisherigen Ergebnisse zum Einsatz von Aldosteron-Antagonisten zur Reduktion der Proteinurie/Albuminurie sind ermutigend: Bei Typ-2-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie erwies sich Spironolaktone als ebenso wirksam in der Verminderung der Albuminurie wie der ACE-Hemmer Cilazapril; die Kombination aus Cilazapril und Spironolaktone bewirkte eine weitere geringgradige Abnahme der Albuminausscheidung [55].

Die Gabe von Spironolaktone 25 mg zusätzlich zu einer vorbestehenden blutdrucksenkenden Therapie unter Ein-schluss eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-Rezeptor-Blockers führte sowohl bei Typ-1- [56] als auch Typ-2-Diabetikern [57] mit Nephropathie zu einer deutlichen weiteren Verminderung der Albuminurie von ca. 30 % ohne eine signifikante Änderung der glomerulären Filtrations-rate. In beiden Studien, die 20 bzw. 21 Patienten ein-schlossen, mußte bei jeweils einem Patient wegen einer Hyperkaliämie die Spironolaktongabe beendet werden.

Ähnliche Ergebnisse wurden von Typ-2-Diabetikern mit beginnender Nephropathie berichtet, die unter ACE-Hemmer-Behandlung einen Anstieg des Plasma-Aldosterons aufwiesen (Phänomen des „Aldosteron-Escapes“). Hinzufügung von Spironolaktone zusätzlich zu der beste-henden ACE-Hemmer-Therapie reduzierte die Albumin-urie signifikant [58]. In einer weiteren Untersuchung an hypertensiven Typ-2-Diabetikern mit beginnender Nephro-pathie senkte der neue Aldosteron-Antagonist Eplerenon die Albuminurie ebenso stark ab wie der ACE-Hemmer Enalapril [59].

Der Einsatz von Aldosteron-Antagonisten erfordert unbed-ingt – insbesondere beim niereninsuffizienten Patienten und insbesondere in Kombination mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten – eine regelmäßige Überwachung des Serum-Kalium-Spiegels, um eine – po-tentiell lebensbedrohliche – Hyperkaliämie nicht zu über-sehen [60]. In der Therapie der Herzinsuffizienz führte der vermehrte Einsatz von Spironolaktone in Kombination mit einem ACE-Hemmer in den USA und Kanada zu einer deut-lichen Zunahme von Hospitalisationen wegen Hyper-kaliämien als auch zu einer Zunahme der Hyperkaliämie-assoziierten Letalität [61]. Das gleiche gilt für die Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer und einem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten. Die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) sollte gleichfalls mit überprüft werden.

Auch bei der erstmaligen Verschreibung eines ACE-Hemmers und eines Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten an einen niereninsuffizienten Patienten empfiehlt sich eine initiale Kontrolle von Serum-Kreatinin und -Kalium innerhalb der ersten 5 bis 10 Tage, um eine akute Nieren-funktionsverschlechterung und/oder Hyperkaliämie nicht zu übersehen, insbesondere bei Patienten mit (bisher uner-kannter) Nierenarterienstenose. Die Inzidenz von Nieren-arterienstenosen wird unterschätzt (4,3 % in einer großen Autopsiestudie) und ist bei Diabetikern 3,5mal so häufig wie bei Nicht-Diabetikern [62]. Auch eine Komedikation mit nicht-steroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika er-höhrt sowohl das Risiko für ein akutes Nierenversagen als auch das Hyperkaliämie-Risiko [63, 64].

Zusammenfassung

Das bessere Verständnis der überragenden prognostischen Bedeutung der arteriellen Hypertonie für Entstehung und Fortschreiten einer Niereninsuffizienz und die heutigen

Möglichkeiten einer effektiven antihypertensiven Pharmako-therapie haben entscheidend zur Verbesserung der Pro-gnose chronisch Nierenkranker beigetragen.

Literatur:

1. Kern M. Entstehung und Entwicklung des Krankheitsbegriffes der arte-riellen Hypertonie mit einer kurzen Darstellung der Entwicklung von Blutdruckmeßapparaten und Blutdruckmessung. Inaugural-Dissertati-on zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an den Medizini-schen Fachbereichen der Freien Universität Berlin, 1991; 1–237.
2. Bright R. Tabular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine with observations by Dr. Bright. Guy's Hospital Reports 1836; 380–400.
3. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with secretion of albuminous urine. Guy's Hospital Reports 1836; 339–79.
4. Johnson G. On certain points of the anatomy and pathology of Bright's disease of the kidney. Medico-Chirurgical Transactions 1868; 51: 57–78.
5. Johnson G. Clinical lecture on granular degeneration of the kidney with special reference to the theory of "arterio-capillary fibrosis". Br Med J 1875; 741–3.
6. Volhard F, Fahr T. Die Brightsche Nierenkrankheit – Klinik, Patholo-gie und Atlas. Springer, Berlin, 1914.
7. Volhard F. Der arterielle Blutdruck. Verh Dtsch Ges Inn Med 1923; 35: 134–84.
8. White PD. The Heart. First Edition, 1931.
9. Hay J. The significance of a raised blood pressure. Br Med J 1931; 2: 43.
10. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996; 334: 13–8.
11. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. Ann Intern Med 2003; 139: 244–52.
12. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, et al. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. Northern Italian Cooperative Study Group. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 461–7.
13. Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2776–82.
14. Frei U, Schober-Halstenberg H-J. Nierenersatztherapie in Deutsch-land – Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland. QUASI Niere 2004; 1–62.
15. Atkins RC, Brigganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. Am J Kidney Dis 2005; 45: 281–7.
16. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. N Engl J Med 1994; 330: 877–84.
17. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. Ann Intern Med 1995; 123: 754–62.
18. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 117–24.
19. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Catran DC. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1061–8.
20. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. J Clin Invest 2006; 116: 288–96.
21. Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. Scand J Clin Lab Invest 1976; 36: 383–8.
22. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. BMJ 1982; 285: 685–8.
23. Parving H-H, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. BMJ 1987; 294: 1443–7.
24. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. Lancet 1983; 1: 1175–9.
25. Parving H-H, Hommel E. Prognosis in diabetic nephropathy. BMJ 1989; 299: 230–3.
26. Hasslacher C, Borgholte G, Panradl U, Wahl P. Verbesserte Prognose von Typ-I- und Typ-II-Diabetikern mit Nephropathie. Med Klin 1990; 85: 643–6.

27. Mathiesen ER, Borch-Johnsen K, Jensen DV, Deckert T. Improved survival in patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1989; 32: 884–6.
28. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
29. American Diabetes Association. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl 1): S1–147.
30. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–71.
31. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
32. World Health Organization & International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983–92.
33. Schäfers RF, Lütke P, Philipp T. Diuretikatherapie beim Hypertoniker mit Typ-II-Diabetes – rationale Therapie oder Kunstfehler? *Ther Umsch* 2000; 57: 368–73.
34. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963–74.
35. Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Int Med* 1993; 1993: 129–38.
36. Weidmann P, Boehlen LM, de Courten M, Ferrari P. Antihypertensive therapy in diabetic patients. *J Human Hypertens* 1992; 6 (Suppl 2): S23–S36.
37. Schäfers RF, Lütke P, Philipp T. Blood pressure control in hypertensive diabetic patients with proteinuria. In: Hasslacher C (ed). *Diabetic Nephropathy*. John Wiley & Sons, Chichester, 2001: 237–55.
38. Schäfers RF, Lütke P, Ritz E, Philipp T. Leitlinie zur Behandlung der arteriellen Hypertonie bei Diabetes mellitus. Konsensus-Empfehlungen der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V., der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Gesellschaft für Nephrologie. *DMW* 1999; 124: 1356–72.
39. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73–87.
40. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828.
41. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941–51.
42. Strippoli GF, Craig M, Schena FP, Craig JC. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3081–91.
43. Zidek W, Dusing R, Haller H, et al. New recommendations of the German Hypertension League for the drug treatment of hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2468–9.
44. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004; 328: 634–40.
45. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026–33.
46. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 936–46.
47. Mann JF, McClellan WM, Kunz R, Ritz E. Progression of renal disease – can we forget about inhibition of the renin-angiotensin system? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2348–51.
48. Igarashi M, Hirata A, Kadamoto Y, Tominaga M. Dual Blockade of Angiotensin II with Enalapril and Losartan Reduces Proteinuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes. *Endocr J* 2006; 53: 493–501.
49. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Hansen BV, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1019–24.
50. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 1874–80.
51. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–4.
52. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002; 25: 95–100.
53. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 2268–74.
54. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68: 1190–8.
55. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, et al. The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled study. *Diabet Med* 2004; 21: 471–5.
56. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 2829–36.
57. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2106–12.
58. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41: 64–8.
59. Epstein M, Buckalew V, Martinez F, et al. Antiproteinuric efficacy of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril combination therapy in diabetic hypertensives with microalbuminuria. *AJH* 2002; 15: 24A.
60. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003; 289: 1652–8.
61. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543–51.
62. Sawicki PT, Kaiser S, Heinemann L, Frenzel H, Berger M. Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus: An autopsy study. *J Intern Med* 1991; 229: 489–92.
63. Sturrock NDC, Struthers AD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and angiotensin converting enzyme inhibitors: a commonly prescribed combination with variable effects on renal function. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 343–8.
64. Hay E, Derazon H, Bukish N, Katz L, Kruglyakov I, Armoni M. Fatal hyperkalemia related to combined therapy with a COX-2 inhibitor, ACE inhibitor and potassium rich diet. *J Emerg Med* 2002; 22: 349–52.

Priv.-Doz. Dr. med. Rafael F. Schäfers

Arzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Nephrologie. Arzt für Klinische Pharmakologie. Dr. Schäfers ist European Hypertension Specialist der European Society of Hypertension und trägt die Bezeichnung Hypertensiologe der Deutschen Hochdruckliga, für die er seit vielen Jahren aktiv ist, z. B. als Sprecher der Regionalbeauftragten. Dr. Schäfers leitet die Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten am Evgl. und Johanniter-Klinikum Niederrhein in Oberhausen.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung