

# Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**European Society of Hypertension  
Scientific Newsletter: Update on  
Hypertension Management 2013; 14:  
Nr. 56.**

**Renin-Angiotensin-Aldosterone  
System Blockade in Hypertensive  
Patients with Chronic Kidney  
Disease**

Sarafidis PA, Ruilope LM

*Journal für Hypertonie - Austrian*

*Journal of Hypertension 2015; 19*

*(1), 16-20*

Homepage:

**[www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für  
Hypertensiologie  
[www.hochdruckliga.at](http://www.hochdruckliga.at)

Indexed in EMBASE/Scopus

# 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](#)



# European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2013; 14: Nr. 56\*

## Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Hypertensive Patients with Chronic Kidney Disease Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei hypertensiven Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

P. A. Sarafidis<sup>1</sup>, L. M. Ruilope<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Section of Nephrology and Hypertension, 1<sup>st</sup> Department of Medicine, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece;

<sup>2</sup>Hypertension Unit, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

### ■ Einleitung

ACE-Hemmer (ACEI) und Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) werden als First-line-Therapie bei hypertensiven Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) empfohlen. Die relevante Evidenz erstreckt sich von Hintergrundstudien, die zeigten, dass die Blutdrucksenkung mit Medikamenten, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) blockieren, eine bessere funktionelle und strukturelle Erhaltung der Niere ergab, bis zu großen Outcome-Trials, die zeigen konnten, dass diese Medikamente die Progression der CKD effektiver als andere Antihypertensiva verlangsamen [1]. Jedoch zeigten Studien in Populationen mit weniger fortgeschrittener Nephropathie [2, 3], dass kein zusätzlicher Nutzen für RAAS-Blocker im Vergleich zu anderen Medikationen besteht und eine kombinierte RAAS-Blockade das Risiko für akutes Nierenversagen zu erhöhen scheint [4]. In diesem Bericht diskutieren wir Ergebnisse aus Studien mit harten renalen Endpunkten, um eine Klärung der Wertigkeit der RAAS-Blockade bei unterschiedlichen hypertensiven Patienten mit CKD zu versuchen.

### ■ RAAS-Blockade bei proteinurischer Nierenerkrankung

Die erste große Studie zu renoprotektiven Effekten der RAAS-Blockade der Collaborative Study Group umfasste 409 Patienten mit Typ-1-Diabetes und eindeutiger Nephropathie (Proteinexkretion > 0,5 g/Tag, Serumkreatinin [SCr] ≤ 2,5 mg/dl), die randomisiert Captopril oder Placebo erhielten [5]. Captopril zeigte eine 43%ige Risikoreduktion der Verdoppelung von SCr, eine 50%ige Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Tod und Dialyse- oder Transplantationspflichtigkeit sowie eine 30%ige Reduktion der Albuminurie. Die RENAAL-Studie zeigte bei 1513 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Hypertonie und Makroalbuminurie (durchschnittliches SCr 1,9 mg/dl, mittlere Albumin/Kreatinin-Ratio [ACR] 1,2 g/g), dass Losartan den primären Endpunkt aus SCr-Verdoppelung, ESRD („end-sta-

ge renal disease“) und Tod um 16 % sowie die Albuminurie um 35 % im Vergleich zu Placebo reduzierte [6], wobei beide Gruppen ähnliche Blutdrucksenkungen erreichten. Ähnliche Ergebnisse erzielte die IDNT-Studie, in der 1715 Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hypertonie (durchschnittliches SCr 1,7 mg/dl, Proteinurie 2,9 g/Tag) untersucht wurden. Die Behandlung mit Irbesartan ergab eine Reduktion des Endpunktes aus SCr-Verdoppelung, ESRD und Tod um 20 % im Vergleich zu Placebo und um 23 % im Vergleich zu Amlodipin. Die Proteinurie sank in der Irbesartan-Gruppe um 33 %, in der Amlodipin-Gruppe um 6 % und unter Placebo um 10 % [7].

Studien an Patienten mit nichtdiabetischer proteinurischer Nierenerkrankung untermauern die Anwendung der RAAS-Blockade zum Erhalt der Nierenfunktion. In der REIN-Studie wurden Patienten mit mittlerem SCr von 2,4 mg/dl und Proteinurie > 3 g/d untersucht. Die Gabe von Ramipril war mit einer signifikanten Reduktion der Proteinurie, der Abnahme der GFR und dem Risiko einer Verdoppelung von SCr sowie einer Entwicklung von ESRD im Vergleich zu Placebo assoziiert, auch nach Berücksichtigung der Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdruckes [8]. In der AASK-Studie wurden 1094 Afroamerikaner mit hypertensiver Nierenerkrankung, mittlerem SCr von 2,2 mg/dl und Proteinurie von 0,6 g/d in eine Ramipril-, Amlodipin- oder Metoprolol-Gruppe randomisiert. Die Patienten der Ramipril-Gruppe wiesen eine Reduktion von 36 % des zusammengesetzten Endpunktes (50 % Abnahme der GFR, ESRD oder Tod) im Vergleich zu Amlodipin und von 22 % im Vergleich zu Metoprolol auf [9]. In einer weiteren Studie an 224 Patienten mit weiter fortgeschrittener Nierenerkrankung (SCr 3,1–5,0 mg/dl, Proteinurie 1,6 g/d) [10] war die Gabe von Benazepril assoziiert mit einer 43%igen Reduktion der Verdoppelung von SCr, ESRD und Tod, einer 23%igen Verringerung des Rückganges der Nierenfunktion und einem 2,5-fachen Rückgang der Proteinurie verglichen mit Placebo. Diese Benefits schienen von einer besseren Blutdruckkontrolle unabhängig zu sein.

\*Übersetzter Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der European Society of Hypertension, redigiert von J. Slany

Sekundäranalysen der obigen Studien veranschaulichten den Stellenwert der Proteinurie für die CKD-Progression, ebenso

die Wertigkeit der RAAS-Blockade bei proteinurischen Nierenerkrankungen. Einerseits konnten sie einen direkten Zusammenhang zwischen der Ausgangs-Proteinurie und dem Risiko des Erreichens des primären Endpunktes zeigen. Andererseits entsprach der renoprotektive Effekt der RAAS-Blocker dem Grad der Proteinurie-Reduktion in den ersten Follow-up-Monaten [11, 12]. Ebenso schien das Stadium der Nierenerkrankung für den Nutzen der RAAS-Blockade ausschlaggebend zu sein. In der Collaborative Study Group erzielten die Patienten mit einem Ausgangs-SCr > 2,0 mg/dl die größten Benefits einer Captopril-Gabe, d. h. eine 74%ige Reduktion des Verdoppelungsrisikos von SCr verglichen mit Placebo, wohingegen bei Patienten mit SCr < 1,0 mg/dl nur eine 4%ige Reduktion dieses Endpunktes unter Captopril erreicht wurde [5]. Daten aus einer Metaanalyse mit nichtdiabetischen Patienten belegen die bessere Renoprotektion durch RAAS-Blockade bei jenen Patienten, die eine ausgeprägtere Proteinurie aufwiesen, als bei jenen mit einer Proteinexkretion < 0,5 g/d verglichen mit anderen Antihypertensiva [13]. Es gibt keine Daten, um einen möglichen Unterschied in der Renoprotektion zwischen ACEIs und ARBs zu zeigen. Die DETAIL-Studie, die Enalapril und Telmisartan an 250 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Hypertonie und Albuminurie von 11–999 µg/min untersuchte, ergab ähnliche Effekte beider Medikationen auf GFR, Serumkreatininspiegel, Albuminurie sowie ESRD und Mortalität [14].

### ■ RAAS-Blockade bei früher oder nicht-proteinurischer Nierenerkrankung

Obwohl die Vorteile von RAAS-Blockern bei Patienten mit Proteinurie oder Nierenerkrankung mit progredientem Verlauf (z. B. diabetische Nephropathie) auf solidem Hintergrund und klinischer Evidenz basieren, wurden die Effekte dieser Medikationen auf hypertensive Patienten mit CKD oder reduzierter Nierenfunktion ohne Proteinurie nicht im Speziellen untersucht. Diese Causa ist jedoch von großer Bedeutung, da – bei gängiger CKD-Definition – 40 % der erwachsenen Population > 70 Jahre eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen, jedoch nur 5 % eine Makroalbuminurie. Unter hypertensiven Patienten hatten 15 % eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (bis zu 30 % bei den > 65-Jährigen), jedoch wiederum nur 5 % eine Makroalbuminurie [15, 16].

Das erste Mal infrage gestellt wurde die renoprotektive Wirkung von ACEIs und ARBs durch eine Metaanalyse [17], der zufolge jegliche Evidenz hinsichtlich der Renoprotektion dieser Substanzen aus placebokontrollierten Studien stammt, in denen erhebliche Blutdruckdifferenzen zugunsten der aktiven Behandlung beobachtet wurden; hingegen in Studien, die aktive Behandlungen verglichen, zeigten sich keine Unterschiede bei Patienten mit diabetischer Nephropathie und nur geringe blutdruckunabhängige Benefits bei Patienten mit nicht-diabetischer Nephropathie. Diese Metaanalyse wurde jedoch aufgrund verschiedener methodologischer Gründe sehr kritisiert, insbesondere hinsichtlich der offensichtlichen Vermischung der Populationen mit unterschiedlichen Stadien des CKD-Spektrums [1, 18]. Gewiss waren die Schlüsse dieser Analyse zu schwach, um die klaren Ergebnisse von Outcome-Studien hinsichtlich der RAAS-Blockade bei proteinurischer Nierenerkrankung zu widerlegen, jedoch lenkten sie die Auf-

merksamkeit auf die Renoprotektion in Frühstadien der CKD. Ein darauffolgendes systematisches Review stellte die Relevanz von Guidelines zur Anwendung von ACEIs und ARBs zur Renoprotektion bei älteren Patienten mit reduzierter eGFR infrage, da drei Viertel der Studien, auf denen diese Guidelines basierten, keine Patienten > 70 Jahre inkludierten und nur eine Studie (ALLHAT) einen nennenswerten Anteil an älteren Patienten aufwies [16].

Die ABCD-Studie [2] umfasste eine Population mit früher CKD, d. h. 470 hypertensive Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer Ausgangs-Kreatinin-Clearance um 85 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; nur 18 % hatten eine Mikroalbuminurie. Die Teilnehmer wurden randomisiert zu Nisoldipin oder Enalapril sowie zu einer intensiven oder moderaten Blutdruckeinstellung im 2x2-Schema zugeteilt. Über einen Follow-up-Zeitraum von 5,3 Jahren zeigte sich kein Unterschied in der Kreatinin-Clearance zwischen den beiden Behandlungsgruppen, wiewohl Enalapril unerwünschte Ereignisse signifikant reduzierte. Jedoch wurde der entscheidende Endpunkt, die ESRD-Inzidenz, nicht registriert und es ist nicht bekannt, ob eine längere Nachbeobachtung andere Ergebnisse gebracht hätte.

In den letzten Jahren wurden Daten zur Renoprotektion in Populationen mit geringem Progressionsrisiko der Nierenerkrankung aus Sekundäranalysen kardiovaskulärer Studien zugänglich gemacht. Die ALLHAT-Studie randomisierte > 33.000 Patienten mit Hypertonie und zumindest einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor zur Behandlung mit Chlorthalidon, Amlodipin oder Lisinopril mit einem primären kardiovaskulären Outcome. In Anlehnung an die Ausschlusskriterien eines SCr > 2,0 mg/dl und die Behandlung mit einem ACE-Hemmer wegen zugrunde liegender Nierenerkrankung betrug die durchschnittliche eGFR 78 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, das mittlere Alter lag bei 67 Jahren. Die Hamproteinexkretion wurde nicht untersucht, aber Patienten mit Proteinurie wären wohl in der Minderzahl gewesen. Am Studienende war die eGFR in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher als in der Chlorthalidon- bzw. Lisinopril-Gruppe (75 vs. 70 bzw. 71 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Zusätzlich ergaben *Post-hoc*-Analysen keine Differenz in der Inzidenz von ESRD oder einer mindestens 50%igen Abnahme der GFR zwischen den 3 Gruppen in der Gesamtkohorte sowie bei den Patienten mit geringerer (60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder moderat-schwerer (< 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Reduktion der Ausgangs-GFR [3]. Die Autoren der ALLHAT-Studie kommentierten die Ergebnisse, dass die Teilnehmer mit verringerter renaler Funktion wohl als Patienten mit ischämischer Nierenerkrankung anzusehen sind, für die ein überwältigender renoprotektiver Effekt mit ACE-Hemmern ohnehin nicht zu erwarten sei.

Die Ergebnisse des ACCOMPLISH-Trials hinsichtlich Niere unterstreichen das bisher Gesagte [19]. In dieser Studie wurden 11.506 Patienten mit Hypertonie und hohem kardiovaskulärem Risiko randomisiert in eine Gruppe mit Benazepril plus Amlodipin und eine Gruppe mit Benazepril plus Hydrochlorothiazid aufgeteilt. Die Studie wurde frühzeitig aufgrund des Vorteils in der 1. Gruppe hinsichtlich des primären kardiovaskulären Outcomes beendet. 65 % der Teilnehmer waren > 65 Jahre alt, 60 % davon Diabetiker, die mittlere eGFR lag bei 79 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und 19 % bzw. 5 % der Grundgesamtheit wie-

sen eine Ausgangs-Mikro- bzw. -Makroalbuminurie auf. Die Benazepril-Amlodipin-Gruppe wies eine langsamere Abnahme der eGFR ( $-0,88$  vs.  $-4,22$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pro Jahr) auf sowie eine 48%ige Reduktion der Inzidenz der SCr-Verdoppelung, des Absinkens der eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sowie der Dialyse verglichen mit der Benazepril-Hydrochlorothiazid-Gruppe, obwohl diese die ACR weniger effektiv verringerte [19]. Die Ergebnisse von ALLHAT und ACCOMPLISH stehen im Gegensatz zur IDNT-Studie, in der Amlodipin die Abnahme der Nierenfunktion zu beschleunigen schien [7], möglicherweise aufgrund der Unterschiede der Studienpopulationen. In Studienpopulationen mit einem Alter  $> 65$  Jahre, einer mittleren eGFR  $> 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sowie einer niedrigen Prävalenz von Mikroalbuminurie scheint ein besserer Erhalt der Nierenfunktion durch die Gabe von Dihydropyridin-Kalziumantagonisten als durch RAAS-Blocker oder ein Thiazid einsehbar.

### ■ Kombinierte RAAS-Blockade

Aufgrund des Fehlens einer spezifischen Therapie bei fortgeschrittener Nephropathie wurde eine aggressive RAAS-Blockade als günstig hinsichtlich der Nierenprotektion angesehen [1]. In kurzen und kontrollierten Studien an Patienten mit proteinurischer Nephropathie konnte gezeigt werden, dass ein einzelner RAAS-Blocker in ultrahoher Dosis (das 2–3-Fache der Maximaldosis für Hypertonie) oder eine Kombination zweier Medikamente die Proteinurie mehr reduzierte als eine maximale Einfachblockade [20, 21].

Auf dieser Basis erschienen die Ergebnisse der COOPERATE-Studie von 2003, die große Vorteile einer Kombination aus ACEIs und ARBs auf harte renale Endpunkte bei nichtdiabetischer CKD zeigen konnte, wie erwartet. Sie sorgten allerdings für Verwirrung in der nephrologischen Community, als sich die ganze Untersuchung als Fälschung erwies. Andere Studien zeigten eine signifikante Reduktion der Proteinurie durch die zusätzliche Gabe eines Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten zur Grundmedikation von ACEIs oder ARBs. Die Begründung für diese Kombination ist der Umstand, dass bei Patienten mit CKD der Plasma-Aldosteronwert hoch ist und zu einer Niereninsuffizienz beitragen kann, wohingegen die Anwendung von ACEIs oder ARBs nicht automatisch in einer Verminderung der Aldosteronwerte resultiert [1]. Nutzen und Risiken (z. B. Hyperkaliämie) dieses Vorgehens bei CKD-Patienten sind jedoch durch kontrollierte Studien mit harten renal Endpunkten zu überprüfen, bevor eine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Es wurde erwartet, dass die ONTARGET-Studie mit 23.400 Patienten mit vorangegangenen kardiovaskulärem Ereignis, die randomisiert in Gruppen mit Maximaldosis von Ramipril, Telmisartan sowie deren Kombination eingeteilt wurden, eine definitive Antwort hinsichtlich der Wertigkeit einer doppelten RAAS-Blockade geben würde. In Bezug auf die Renoprotektion ergab diese Studie wertvolle Ergebnisse, die aber aufgrund der Populationseigenschaften nicht relevant hinsichtlich proteinurischer Erkrankungen waren. Das mittlere Alter lag bei 66,5 Jahren und 68 % der Teilnehmer hatten eine Hypertonie, 37 % Diabetes, 23 % eine eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, jedoch nur 13 % eine Mikroalbuminurie und 3 % eine offenkundige

diabetische Nephropathie. Nebst einer höheren Inzidenz für Hypotonie und Hyperkaliämie war in der Kombinationstherapiegruppe der renale Outcome Dialyse sowie SCr-Verdoppelung um 24 % höher als mit Ramipril – dies aufgrund einer signifikanten Differenz in der Dialyse wegen akuten Nierenversagens, die in den Endpunkt inkludiert wurde, wohingegen das Risiko einer SCr-Verdoppelung und chronischen Dialyse keine Unterschiede zeigte [4]. Zusätzlich stieg die Albuminexkretion im Harn in allen 3 Gruppen im Laufe des Follow-ups an, mit dem geringsten Wert in der Kombinationstherapiegruppe, was von manchen als Argument gegen die Verwendung der Proteinurie als renaler Zwischen-Outcome eingebracht wurde. Indessen können solche Schlüsse nicht aus einer Kohorte mit überwiegender Normoalbuminurie gezogen werden. Diese Ergebnisse zeigen jedoch die Risiken einer aggressiven RAAS-Blockade bei empfindlichen Patienten auf (in diesem Fall ältere Individuen mit reduzierter eGFR und normalem bis gut kontrolliertem Blutdruck) [22, 23].

Die Einführung des direkten Renin-Inhibitors Aliskiren in die klinische Praxis ermöglichte eine weitere Option der RAAS-Blockade bei Nephropathie mit dem theoretischen Vorteil der Prävention des Anstiegs der Reninaktivität, was eine „komplettere“ RAAS-Blockade erwarten ließ. Die zusätzliche Gabe von Aliskiren zur Grundtherapie mit Losartan reduzierte im AVOID-Trial signifikant die Proteinurie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, Hypertonie und Makroalbuminurie verglichen mit Placebo [21]. Darauf aufbauend wurde die doppelblinde, placebokontrollierte ALTITUDE-Studie gestartet, um die Effekte von Aliskiren als Zusatzmedikation zu ACEIs oder ARBs vs. ACEIs oder ARBs alleine auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte bei 8561 Typ-2-Diabetespatienten zu untersuchen. Der vorzeitige Studienabbruch aufgrund von 69 % Ereignissen wie renale Komplikationen, Hyperkaliämie und Hypotonie in der Aliskiren-Gruppe [*Anmerkung des Redakteurs: Das ist eine missverständliche Aussage in der Originalfassung des ESH-Newsletters, die suggeriert, es hätte 69 % Komplikationen gegeben. Korrekt müsste es heißen, dass die Studie zum Zeitpunkt, als 69 % der im gesamten Follow-up zu erwartenden Ereignisse aufgetreten waren, abgebrochen wurde, weil bei Fortsetzung kein positives Ereignis erhofft werden konnte.*] wurde viel beachtet und als das Ende der Ära der doppelten RAAS-Blockade angesehen. Ein kürzlich publizierter Bericht hat verschiedene Fragen geklärt [24], unter anderem, dass bei keinem der Komponenten des primären Endpunktes ein Gruppenunterschied bestand (ausgenommen überlebter Herzstillstand). Die SCr-Verdoppelung war praktisch gleich und der Endpunkt aus ESRD, Dialyse und Tod aufgrund von Nierenversagen wies ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Gruppen auf. Der Blutdruck war in der Aliskiren-Gruppe um 1,3/0,6 mmHg niedriger und der ACR-Abfall um 14 % niedriger als in der Kontrollgruppe. Die wichtigste signifikante Differenz zwischen den Gruppen betraf den höheren Anteil an Patienten mit Hyperkaliämie (11,2 % vs. 7,2 %) sowie mit berichteter Hypotonie (12,1 % vs. 8,3 %) in der Aliskiren-Gruppe [24]. Es wird darauf hingewiesen, dass bedingt durch die Einschlusskriterien (Makroalbuminurie oder eGFR 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mit Mikroalbuminurie oder eGFR 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> plus kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese) das mittlere Alter der Teilnehmer 65 Jahre betrug, 42 % eine kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen, 67 % eine eGFR

< 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und nur 58 % der Teilnehmer eine Makroalbuminurie hatten. Die inkludierten Teilnehmer hatten einen Ausgangsblutdruck von < 135/85 mmHg oder einen Blutdruck zwischen 135/85 und 170/110 mmHg und erhielten mindestens 3 Antihypertensiva. Daher lag der mittlere Ausgangsblutdruck bei 137/74 mmHg. 69 % der Teilnehmer erhielten zu einem ACE-Hemmer oder einem ARB zusätzlich ein Diuretikum.

Demzufolge schien ein großer Teil der ALTITUDE-Teilnehmer prädisponiert für Komplikationen durch die Blutdrucksenkung (tatsächlich war die Hypotonie bei Älteren und jenen mit Schleifendiuretika häufiger) und noch mehr durch die RAAS-Blockade. Die Hauptnebenwirkungen, die zum Studienabbruch führten, können direkt der „potenten“ RAAS-Blockade bei disponierten Individuen zugeschrieben werden [25]. Darüber hinaus war in Subgruppenanalysen von ALTITUDE das Risiko des primären Endpunktes bei Patienten mit Ausgangs-Kaliumwerten von  $\geq 6$  mmol/l signifikant höher – ein Ergebnis, das sich direkt auf den Endpunkt auswirkt. Letztlich ähnelte die Population von ALTITUDE eher der für eine kardiovaskuläre als für eine renale Endpunktstudie und zeigte einen großen Unterschied zu jener von AVOID. In diesem Sinne ist nach wie vor unbekannt, ob die duale RAAS-Blockade Vorteile hinsichtlich der Nierenprotektion in selektierten Patientengruppen erbringt (z. B. junge Patienten mit Proteinurie, erhaltener eGFR, ohne Gefäßerkrankungen und unter strikter Befolgung einer kaliumarmen Diät). Von der laufen-

den VA-NEPHRON-Studie wird die Antwort auf diese Frage erwartet. Hierzu wurden 1850 Patienten mit Diabetes und gesicherter Proteinurie randomisiert in eine Kombinationsgruppe von Losartan und Lisinopril sowie eine Gruppe mit Einnahme von Losartan alleine aufgeteilt.

## ■ Schlussfolgerungen

Die Anwendung der RAAS-Blockade zur Renoprotektion bei hypertensiven Patienten sollte vom Typ und Schweregrad der zugrunde liegenden Nephropathie abhängig gemacht werden. Einerseits haben große renale Endpunktstudien gezeigt, dass ACEIs und ARBs zweifellos ein Fortschreiten der CKD in eine ESRD bei Patienten mit diabetischer und nichtdiabetischer proteinurischer Nierenerkrankung verlangsamen, ebenso eine Progression von Mikro- zu Makroalbuminurie bei Nierenerkrankungen mit vorhersagbarem Verlauf (d. h. diabetische Nephropathie; Tab. 1) [1]. Derzeit gibt es keine harten Daten, die eine kombinierte RAAS-Blockade bei allen Nierenerkrankungen favorisieren. Der Stellenwert dieses Ansatzes bei proteinurischer Nephropathie ist noch in Erforschung. Auf der anderen Seite offenbaren Subanalysen großer kardiovaskulärer Studien keine besonderen Vorteile der RAAS-Blockade bei Patienten mit Hypertonie, Normoalbuminurie und erhaltener eGFR, jedoch mögliche Probleme (insbesondere unter Kombinationstherapie) bei empfindlichen Individuen (d. h. Ältere mit CVD in der Anamnese und ischämischer Nierenschädigung) [23, 25]. Daher ist eine Anwendung der RAAS-

**Tabelle 1:** Bevorzugte First-line-Medikamente für Patienten mit Hypertonie und CKD, basierend auf Evidenz aus renalen und kardiovaskulären Studien.

Art der Nierenerkrankung	Normalalbuminurie ( $< 30$ mg/d oder ACR $< 30$ mg/g)	Mikroalbuminurie ( $30$ – $300$ mg/d oder ACR $30$ – $300$ mg/g)	Makroalbuminurie ( $> 300$ mg/d oder ACR $> 300$ mg/g) oder klin. Proteinurie ( $> 0,5$ g/d)
Nichtdiabetische Nierenerkrankung	Keines bevorzugt	Keines bevorzugt	ACEIs oder ARBs*
Diabetische Nierenerkrankung	ACEIs oder ARBs**	ACEs oder ARBs**	ACEIs oder ARBs*

\*Basierend auf kurzzeitigen, kontrollierten Studien mit Proteinurie als Outcome. Ultrahochdosen von ACEIs oder ARBs oder duale Therapie mit konventionellen Dosen von ACEIs, ARBs, Aliskiren oder Spironolaktone können mit Vorsicht von erfahrenen Ärzten bei selektierten Patienten mit hohen Proteinuriewerten und niedrigem Komplikationsrisiko bei aggressiver RAAS-Blockade versucht werden (siehe Text); \*\*RAAS-Blocker können die Progression bei typischer diabetischer Nephropathie von Normo- zu Mikroalbuminurie und von Mikro- zu Makroalbuminurie reduzieren. Keine spezifischen Medikamente sind indiziert bei Patienten mit Diabetes, Normoalbuminurie und anderen Ursachen einer reduzierten eGFR (insbesondere bei älteren Patienten).

Blockade bei diesen Patienten immer gegen das mögliche Risiko abzuwägen. Bei jedem Patienten sollte die Verschreibung dieser Medikamente unter engmaschiger Kontrolle der Nierenfunktion in Anlehnung an die Ausgangs-eGFR erfolgen, um eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion sowie relevante Komplikationen bei Patienten mit undiagnostizierter ischämischer Nierenschädigung zu vermeiden.

**Literatur:**

- Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 12–26.
- Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 2): B54–B64.
- 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.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, 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. *Lancet* 2008; 372: 547–53.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.

- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
- Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857–63.
- Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–31.

- Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131–40.
- de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309–20.
- Lea J, Greene T, Hebert L, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005; 165: 947–53.
- 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.
- Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952–61.
- Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180–8.
- O'Hare AM, Kaufman JS, Covinsky KE, et al. Current guidelines for using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II-receptor antagonists in chronic kidney disease: is the evidence base relevant to older adults? *Ann Intern Med* 2009; 150: 717–24.
- 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.

- Mann JF, McClellan WM, et al. Progression of renal disease – can we forget about inhibition of the renin-angiotensin system? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2348–51.
- Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, 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. *Lancet* 2010; 375: 1173–81.
- Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, et al. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3038–45.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–46.
- Sarafidis PA, Bakris GL. Renin-angiotensin blockade and kidney disease. *Lancet* 2008; 372: 511–2.
- Ruilope LM, Segura J, Zamorano JL. New clinical concepts after the ONTARGET trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9: 685–9.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204–13.
- Sarafidis PA, Bakris GL. Does evidence support renin-angiotensin system blockade for slowing nephropathy progression in elderly persons? *Ann Intern Med* 2009; 150: 731–3.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Die meistgelesenen Artikel



## Journal für Kardiologie

## Zeitschrift für Gefäßmedizin



## Journal für Hypertonie