

Strategien zur Renoprotektion

NEPHROLOGY ROUNDS

Ein Eckpfeiler der Renoprotektion ist die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems mittels ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern. Daneben müssen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung aber auch die weiteren pathophysiologisch wichtigen renalen und kardiovaskulären Risikofaktoren konsequent behandelt werden.

Ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) einmal unter die Hälfte des Normwerts abgesunken, kommt es zu einem progressiven Nierenfunktionsverlust, selbst wenn die ursprüngliche Krankheitsaktivität nicht mehr vorhanden ist. Diese Verschlechterung ist charakterisiert durch Proteinurie, systemische Hypertonie und fortgesetzte weitere GFR-Abnahme. Aggravierend für den Verlust der Anzahl von Nephronen sind tiefes Geburtsgewicht sowie progressive glomeruläre Läsionen im Erwachsenenalter. Als Antwort auf die abnehmende Nierenfunktion erfahren die verbliebenen Nephrone strukturelle und funktionelle Veränderungen im Sinne einer Zunahme der GFR des einzelnen Nephrons. Diese Adaptationsmechanismen ihrerseits be-

wirken jedoch einen glomerulären Blutdruckanstieg, der eine Glomerulosklerose und damit auch den weiteren Untergang von Nephronen zur Folge hat.

Die gefährliche kapilläre glomeruläre Hypertonie wird unterhalten durch eine angiotensinabhängige systemische Blutdruckerhöhung sowie eine Vasokonstriktion der efferenten Arteriolen. Neben der zentralen Rolle bei den Veränderungen der glomerulären Hämodynamik hat Angiotensin II mit der Stimulation von transformierendem Wachstumsfaktor beta (TGF-beta), mesangialer Zellproliferation, Plasmiongen-Aktivator-Inhibitor-1 sowie mit der Makrophagenaktivierung weitere für die Progression einer chronischen Nierenerkrankung wichtige Eigenschaften. Deshalb steht die Antagonisierung von Angiotensin II neben allfälligen gegen die ursprüngliche Nierenpathologie wirksamen spezifischen Behandlungsansätzen im Zentrum der pharmakotherapeutischen Bemühungen, wie die Autoren dieses Fortbildungsbeitrags aus der Nierenabteilung des Brigham and Women's Hospital in Boston hervorheben.

Renoprotektion mit ACE-Hemmern

Diabetische Nephropathie

Dass ACE-Hemmer eine nierenschützende Wirkung entfalten können, war zuerst in Tierversuchen gezeigt worden. Später kamen Studien mit verschiedenen Vertretern dieser Wirkstoffklasse beim Menschen hinzu, und eine Metaanalyse der Rohdaten von zwölf Studien bei Diabetes Typ 1 mit Mikroalbuminurie ergab eine signifikante Reduktion des Risikos der Progression zur ausgeprägten Proteinurie (Odds Ratio [OR] 0,38) sowie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Regression zur Normoalbuminurie (OR 3,07).

Merkmale

- Die Antagonisierung von Angiotensin II steht neben allfälligen gegen die ursprüngliche Nierenpathologie wirksamen spezifischen Behandlungsansätzen im Zentrum der pharmakotherapeutischen Bemühungen.
- Die Verabreichung eines ACE-Hemmers bei Typ-1-Diabetikern mit Mikro- oder Makroalbuminurie oder bei Typ-2-Diabetes mit Mikroalbuminurie ist sinnvoll.
- Zwei grosse, prospektive Studien mit A-II-Antagonisten bei Typ-2-Diabetes belegten eine günstige Wirkung auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung.
- Zwar fehlen noch grosse klinische Studien bei Typ-1-Diabetes und bei Nichtdiabetikern, die vorläufigen Daten lassen aber annehmen, dass A-II-Antagonisten auch in diesen Situationen wahrscheinlich so effektiv sind wie ACE-Hemmer.
- Die Kombinationsbehandlung mit ACE-Hemmer und A-II-Antagonist wird nur für Patienten empfohlen, die die Behandlungsziele unter maximal dosierter Monotherapie nicht erreichen.
- Ein optimales renoprotektives Management ist nur bei Einleitung der richtigen Therapien und bei deren engmaschiger Überwachung möglich.

Im Vergleich zu anderen Antihypertensiva-klassen liess sich für ACE-Hemmer beim Typ-2-Diabetes hingegen kein konsistenter renoprotektiver Effekt der ACE-Hemmer nachweisen. Zwar ergaben drei Studien eine Reduktion der Proteinurie und Stabilisierung der Nierenfunktion, andere – darunter die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) und die «Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD)»-Studie – konnten dies jedoch nicht belegen. Zwei Studien untersuchten die Progression zum terminalen Nierenversagen und konnten für ACE-Hemmer keine Schutzwirkung belegen. Mehrere Studien zeigten aber Behandlungsnutzen bei der Reduktion der Mikroalbuminurie und bei der Reduktion des Risikos der Progression zur Makroalbuminurie. Auf Basis sämtlicher Studienresultate erscheint heute die Verabreichung eines ACE-Hemmers bei Typ-1-Diabetikern mit Mikro- oder Makroalbuminurie sinnvoll, bei Normoalbuminurie ist die Datenlage nicht schlüssig. Bei Typ-2-Diabetes mit Mikroalbuminurie ist die Verschreibung eines ACE-Hemmers ebenfalls vernünftig, bei etablierter Nephropathie ist der Nutzen nicht schlüssig belegt, angesichts des begleitenden stark erhöhten kardiovaskulären Risikos aber ohnehin anzunehmen.

Nichtdiabetische Nephropathie

Mit ACE-Hemmern sind auch einige Studien bei Patienten mit nichtdiabetischen chronischen Nierenerkrankungen durchgeführt worden. Eine Metaanalyse von elf derartigen Studien fand eine Verringerung des Risikos der Progression zum Nierenversagen (relatives Risiko 0,69 bzw. 0,70 für die kombinierten Endpunkte Verdoppelung des Serumkreatinins und Nierenversagen).

Renoprotektion mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern

Angiotensin-II-Rezeptorblocker (A-II-Antagonisten) haben im Allgemeinen ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als die ACE-Hemmer. Zwei grosse, prospektive Studien mit A-II-Antagonisten bei Typ-2-Diabetes belegten eine günstige Wirkung auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung. «Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial» (IDNT) verglich Irbesartan (Aprovel®) mit konventioneller Therapie (Plazebo) oder Amlodipin (Norvasc® u. Generika) anhand des primären kombinierten Endpunkts Zeit bis zur Verdoppelung des Serumkreatinins, bis zum Nierenversagen oder bis zum Tod. Für den A-II-Antagonisten ergaben sich nach einem medianen Follow-

up von 2,6 Jahren signifikant tiefere relative Risiken von 20 Prozent im Vergleich zu Plazebo und von 23 Prozent im Vergleich zu Amlodipin. Das relative Risiko der Verdoppelung des Serumkreatinins war unter Irbesartan 29 Prozent (Plazebo) respektive 39 Prozent (Amlodipin) tiefer, dasjenige für das Eintreten eines Nierenversagens war ebenfalls tiefer (statistisch nicht signifikant).

«Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan» (RENAAL) verglich bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern Losartan (Cosaar®) mit Plazebo während einer Beobachtungszeit von 3,4 Jahren. Losartan reduzierte das relative Risiko für den kombinierten Endpunkt um 16 Prozent, jenes für die Verdoppelung des Serumkreatinins – ebenfalls statistisch signifikant – um 25 Prozent, für das Eintreten eines Nierenversagens um 28 Prozent und für Tod um 20 Prozent.

Mit Irbesartan in IRMA2 und mit Valsartan (Diovan®, Provas®) in MARVAL wurde auch der Einfluss von A-II-Antagonisten auf die Progression der Proteinurie bei Typ-2-Diabetikern mit Mikroalbuminurie untersucht. Beide Studien sahen Behandlungsvorteile hinsichtlich der Anzahl derjenigen Patienten, die wieder eine Normoalbuminurie erreichten.

Zwar fehlen noch grosse klinische Studien bei Typ-1-Diabetes und bei Nichtdiabetikern, die vorläufigen Daten lassen aber annehmen, dass A-II-Antagonisten auch in diesen Situationen so effektiv sind wie ACE-Hemmer.

Kombination von ACE-Hemmer und A-II-Antagonist

Verschiedene Studien haben für die Kombination von ACE-Hemmung und A-II-Rezeptorantagonisierung zusätzliche Reduktionen bei den Surrogatmarkern für eine Progression der chronischen Nierenerkrankung (Blutdruck, Mikroalbuminurie, Proteinurie) gezeigt. In COOPERATE war die Kombination des ACE-Hemmers Trandolapril (Gopten®) mit dem A-II-Antagonisten Losartan hinsichtlich des renoprotektiven Effekts besser als die jeweilige Monotherapie. Somit besteht Anlass zur vorläufigen Vermutung, dass sich das Progressionsrisiko bei chronischer Nierenerkrankung durch eine Kombinationsbehandlung mit doppeltem Angriffs-

Tabelle: **Eine umfassende Strategie zur maximalen Renoprotektion bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung**

Intervention	Ziel
<i>spezifisch renoprotektiv</i> ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorhemmer (evtl. Kombination, wenn Ziele mit volldosierter Monotherapie nicht erreicht werden)	Proteinurie < 0,5 g/Tag GFR-Abnahme < 2 ml/min pro Jahr
<i>ergänzend kardiorenal protektiv</i> zusätzliche antihypertensive Therapie (nach Bedarf) Eiweisseinschränkung enge glykämische Kontrolle cholesterinsenkende Therapie Erythropoetin-Therapie Kochsalzeinschränkung Rauchverzicht Gewichtskontrolle Plättchenhemmer-Therapie erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt reduzieren nephrotoxische Medikamente vermeiden (inkl. gewisse pflanzliche Heilmittel und Ernährungssupplemente)	BD < 130/80 mmHg b. Proteinurie < 1 g/Tag BD < 125/75 mmHg b. Proteinurie > 1 g/Tag 0,6–0,8 g/kg/Tag HbA _{1c} < 6,5% LDL < 100 mg/dl Hb ≥ 12 g/dl 3–5 g/Tag Abstinenz ideales Körpergewicht
GFR: glomeruläre Filtrationsrate	

punkt weiter reduzieren lässt. Zusätzliche Studiendaten sind jedoch vonnöten, weshalb die Kombinationsbehandlung nur für Patienten empfohlen wird, die die Behandlungsziele unter maximal dosierter Monotherapie nicht erreichen (*Tabelle*). Bei Einsatz einer Kombinationstherapie sind Hinweise auf potenzielle Nebenwirkungen wie Hyperkaliämie und kontinuierlicher Anstieg des Serumkreatinins engmaschig zu überprüfen.

Umfassende renoprotektive Strategie

Der Einsatz von ACE-Hemmern und A-II-Antagonisten zur Verlangsamung des Fortschreitens bei chronischer Nierenerkrankung hat das Management dieser Patientinnen und Patienten revolutioniert. Obwohl die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems eine Verlangsamung der Progression erreichen kann, ist sie zur Verhütung dieser unheilvollen Entwicklung oft allein nicht ausreichend.

Eine umfassendere Strategie zur maximalen Renoprotektion muss daher auf weitere pathophysiologisch wichtige Faktoren abzielen: Blutdruck, Eiweiss- und Kochsalzzufuhr, Blutzucker, Lipide, Anämie und so weiter. Die *Tabelle* führt diese Parameter mit den heute geforderten Zielwerten an. Ein optimales Management ist nur bei Einleitung der richtigen Therapien und bei deren engmaschiger Überwachung möglich. Die Nephrologen erinnern in diesem Zusammenhang an die Vorgehensweise in der modernen Chemotherapie von Malignomen, bei der multiple Substanzen und Angriffspunkte gewählt werden, bis ein Patient in «Remission» ist. ●

Kambiz Zandi-Nejad, Barry M. Brenner (Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Boston/USA): Renoprotection 2005. Nephrology Rounds Vol 3, No. 2. Das Fortbildungsmodul ist im englischen Original einsehbar unter: nephrologyrounds.org (Zugriff am 12.11.05).

Halid Bas

Interessenlage: Die Autoren deklarieren keine finanziellen Konflikte. Die Website wird unterstützt durch einen «educational grant» der Firma Amgen Inc.