

Nephrologe 2022 · 17:26–33
<https://doi.org/10.1007/s11560-021-00525-y>
Angenommen: 16. Juli 2021
Online publiziert: 23. August 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion
Danilo Fliser, Homburg/Saar
Thorsten Feldkamp, Hann. Münden



Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Einfluss auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung

Roland Schmitt

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Zusammenfassung

Chronische Nierenerkrankungen gehen in der Regel mit einem relativ langsamen Nierenfunktionsverlust einher. Dadurch bietet sich prinzipiell die Möglichkeit, mit einer effizienten medikamentösen Therapie einzugreifen. Die Voraussetzung ist, dass sich klare therapeutische Angriffspunkte identifizieren lassen. Einer der wichtigsten Angriffspunkte ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), dessen Aktivierung zur Progression und Nierenfunktionsverschlechterung entscheidend beiträgt. Dieser Artikel gibt eine Übersicht über die pathomechanistischen Grundlagen des RAAS-vermittelten Nierenschadens und die medikamentösen Möglichkeiten zur RAAS-Hemmung. Die Evidenz aus klinischen Studien zur Nephroprotektion wird zusammengefasst, und die internationalen Leitlinienempfehlungen werden besprochen. Als Ausblick wird die neue Möglichkeit einer kombinierten Add-on-Therapie mit nichtsteroidalen Mineralokortikoidrezeptorantagonisten anhand der FIDELIO-DKD-Studie diskutiert.

Schlüsselwörter

ACE-Hemmer · Angiotensinrezeptorblocker · Nephroprotektion · Chronische Niereninsuffizienz · Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

In diesem Beitrag

- Einführung
- Physiologie und Pathophysiologie des RAAS
- Hemmung des RAAS durch ACE-Hemmer (Suffix „-pril“) und ARB (Suffix „-sartan“)
- Direkte Renininhibition (Aliskiren)
- ACE-I und ARB bei fortgeschrittener CKD – ansetzen, beibehalten, absetzen?
- Bringt zusätzliche Nephilysinhemmung einen Vorteil?
- Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

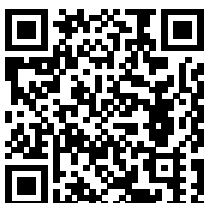
Einführung

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist ein wichtiges Multikomponentensystem zur Steuerung von Blutdruck und Volumenhaushalt. Eine Überaktivierung des RAAS, wie sie bei chronischer Nierenerkrankung („chronic kidney disease“, CKD) oder Herzinsuffizienz auftritt, setzt schädliche zelluläre und molekulare Signalwege in Gang. Dadurch werden Proteinurie, Fibrose und Inflammation angetrieben, und es kommt zum pathologischen Gefäß- und Organ-Remodelling.

Physiologie und Pathophysiologie des RAAS

Renin bildet im RAAS den Startpunkt einer Kaskade unterschiedlich regulierter, sich gegenseitig aktivierender Faktoren. Renin ist ein Enzym, das im Bereich des juxta-

glomerulären Apparats in intrazellulären Vesikeln gespeichert wird und als Reaktion auf eine Abnahme des Blutdrucks, eine Abnahme der Natriumkonzentration oder eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems (β 1-adrenerge Rezeptoren) freigesetzt wird. Renin selbst hat keine direkte hämodynamische Wirkung, sondern spaltet zirkulierendes Angiotensinogen, welches hauptsächlich von der Leber produziert wird, in Angiotensin I (■ **Abb. 1**). Nach Spaltung durch Renin wird Angiotensin I durch ACE („angiotensin-converting enzyme“) in physiologisch aktives Angiotensin II umgewandelt. Hierbei spielt v. a. endothelgebundenes ACE in der Lunge, aber auch im Plasma und in den Gefäßen von Niere, Herz und Gehirn eine Rolle. Angiotensin II ist der Hauptakteur des RAAS und bewirkt als sehr potenter Vasokonstriktor eine effiziente Blutdruckerhöhung. Durch eine besonders ausgeprägte Vasokonstri-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

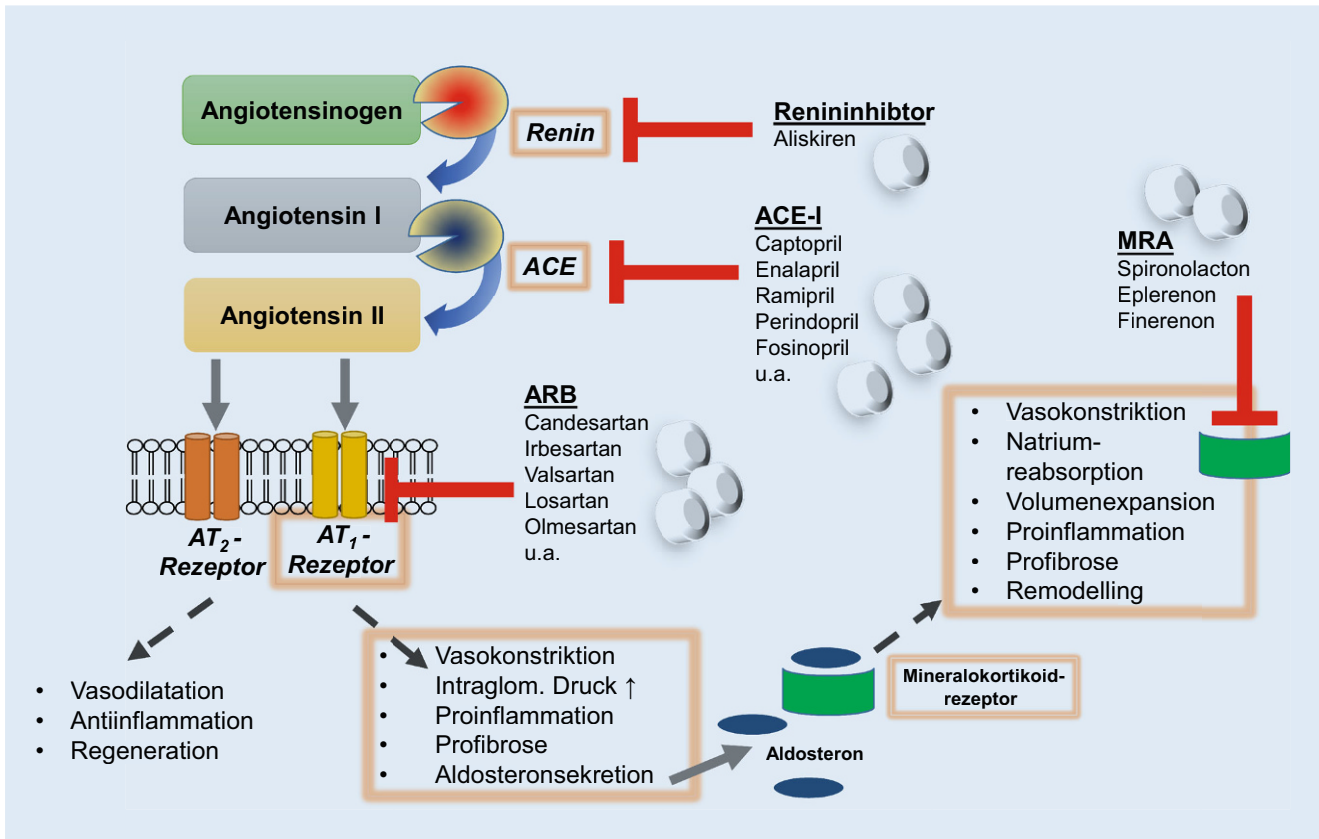


Abb. 1 ▲ Renin-Angiotensin-Aldosteron-System mit Effektoren und therapeutisch einsetzbaren Inhibitoren in der Übersicht (ACE „angiotensin-converting enzyme“, ACE-I „ACE inhibitor“, MRA Mineralokortikoidrezeptor, AT₁ Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1, AT₂ Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 2, ARB Angiotensinrezeptorblocker)

tion am Vas efferens des Glomerulums steigert Angiotensin II den intraglomerulären Druck, was als maßgeblicher Treiber für Proteinurie und Progression der CKD gilt. Außerdem führt es an der Nebenniere zur Freisetzung von Aldosteron, welches die tubuläre Natrium- und Wasserresorption stimuliert und dadurch Blutvolumen und Blutdruck erhöht. Pathophysiologisch wichtig ist außerdem, dass Angiotensin II direkte proinflammatorische, proliferative und profibrotische Eigenschaften hat, die Glomerulosklerose, interstitielle Fibrose, peritubulären Kapillarverlust und tubuläre Atrophie antreiben [12, 33].

» Es besteht großes Interesse an einer pharmakologischen Ausnutzung des ACE2-Prinzips

Neben dem „klassischen“ RAAS, das Blutdruck, Volumen- und Elektrolythomöostase reguliert, enthalten die meisten Organe ein Gewebe-RAAS welches lokale Regulationsprozesse beeinflusst [12]. In Zeiten

von COVID-19 („coronavirus disease 2019“) wurde viel über das Enzym ACE2 diskutiert, ein Transmembranprotein mit Homologie zu ACE, welches als Rezeptor für verschiedene Coronaviren fungiert. Physiologischerweise antagonisiert ACE2 RAAS-Effekte, indem es eine Aminosäure am Carboxylende von Angiotensin I und Angiotensin II absplattet, sodass Moleküle mit vasodilatatorischer und gewebeprotectiver Wirkung entstehen [33]. Daher spielt die Aktivität von ACE2 eine wichtige ausgleichende Rolle, und es gibt großes Interesse an einer pharmakologischen Ausnutzung des ACE2-Prinzips.

Angiotensin II entfaltet seine Wirkung durch Bindung an spezifische Rezeptoren, wobei v. a. der AT₁- (Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1) und der AT₂-Rezeptor (Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 2) entscheidend sind. Beim Menschen werden die oben beschriebenen Effekte von Angiotensin II v. a. durch AT₁-Rezeptoren vermittelt, die sich unter anderem in der glatten Gefäßmuskulatur, in den Nieren, in der Lunge, im

Herzen, im Gehirn und in der Nebenniere befinden. Obwohl der AT₂-Rezeptor beim gesunden Erwachsenen viel niedriger exprimiert wird als der AT₁-Rezeptor, spielt er eine wichtige Rolle bei Verletzungs- und Reparaturmechanismen und bietet z. B. bei Ischämie Schutz vor entzündlichen, oxidativen, profibrotischen und apoptotischen Prozessen [18]. Wichtig ist für uns, dass die klinisch gebräuchlichen Angiotensinrezeptorblocker (ARB) spezifisch den AT₁-Rezeptor blockieren und die positiven Effekte einer AT₂-Rezeptor-Stimulation nicht stören.

Hemmung des RAAS durch ACE-Hemmer (Suffix „-pril“) und ARB (Suffix „-sartan“)

Die RAAS-Hemmung durch ACE-Hemmer (ACE-I) und ARB ist eine der wichtigsten Säulen zur Reduktion von Proteinurie und CKD-Progression. Prinzipiell scheinen die beiden Substanzklassen vergleichbar gut zu wirken und haben ein ähnliches Neben-

Tab. 1 Empfehlungen zu ACE („angiotensin-converting enzyme“)-Hemmern (ACE-I) und Angiotensinrezeptorblockern (ARB) gemäß KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)-Guidelines		
KDIGO-Guidelines	Empfehlung	Empfehlungs-/Evidenzgrad
CKD Evaluation and Management (2012) [3]	ARB oder ACE-I bei CKD mit DM und Albuminurie 30–299 mg/Tag	2 D
	ARB oder ACE-I bei CKD und Albuminurie ≥ 300 mg/Tag	1 B
	ARB oder ACE-I bei Kindern mit CKD, wenn eine antihypertensive Therapie notwendig ist	2 D
	ARB und ACE-I nicht kombinieren	–
Acute Kidney Injury (2012) [19]	Randomisierte Studien sollten explorieren, ob ARB und ACE-I bei Patienten mit erhöhtem AKI-Risiko abgesetzt werden sollen	–
Blood Pressure in CKD (2021) [7]	ARB oder ACE-I bei Hypertonus mit CKD und Albuminurie ≥ 300 mg/Tag	1 B
	ARB oder ACE-I bei Hypertonus mit CKD und Albuminurie 30–299 mg/Tag	2 C
	ARB oder ACE-I bei Hypertonus mit CKD und DM und Albuminurie ≥ 30 mg/Tag	1 B
	In keiner Kombination sind ARB, ACE-I und direkte Reninhibitoren empfohlen	1 B
Die KDIGO-Empfehlungen werden mit Buchstaben und Ziffern bewertet, wobei die Stärke der Empfehlung als 1 = stark und 2 = schwach und die Stärke der Evidenz als A = stark, B = mittel, C = gering, D = sehr gering graduert ist CKD „chronic kidney disease“, DM Diabetes mellitus, AKI „acute kidney injury“		

wirkungsprofil. Eine wichtige Ausnahme ist der ACE-I-abhängige Reizhusten.

Die Erfolgsgeschichte der RAAS-Hemmung begann für die Nephrologie 1985 mit der Publikation einer aus heutiger Sicht winzigen Kurzzeitstudie, die dennoch als Meilenstein gewertet werden kann [34]. Japanische Nephrologen behandelten in dieser Arbeit gerade einmal 10 Patienten mit weit fortgeschrittener diabetischer Nephropathie und schwerer Proteinurie für 2 Wochen mit Captopril. Die Behandlung war ein großer Erfolg, denn sie führte zu einer Halbierung der Proteinurie, ohne dass es zu einem relevanten Blutdruckabfall kam und ohne Verschlechterung des Serumkreatinins [34]. Als mechanistische Begründung schlussfolgerten die Autoren, dass eine Abnahme der intrarenalen Hypertonie zur Verringerung der Proteinausscheidung beigetragen haben müsste. Gleichzeitig merkten sie vorsichtig an, dass der therapeutische Wert dieser Intervention noch ermittelt werden muss [34]. Dies ist in den Folgejahren gelungen, sodass es heute auf Basis großer, randomisierter, placebokontrollierter Studien eine hohe Evidenz dafür gibt, dass ACE-I und ARB eine Proteinurie effizient redu-

zieren und die CKD-Progression unabhängig vom Blutdruck verlangsamen können [6, 20, 21, 28, 31, 36]. Der protektive Effekt wurde sowohl für Diabetespatienten mit Mikroalbuminurie und fortgeschrittener Nephropathie als auch für Patienten mit nichtdiabetischer CKD gezeigt. Dass eine RAAS-Hemmung auch in sehr frühen CKD-Stadien greift, hat u. a. die ROADMAP-Studie gezeigt, in der Olmesartan die Entwicklung einer Mikroalbuminurie verzögern oder verhindern konnte [13].

Obwohl heutzutage ACE-I oder ARB von den meisten Kollegen als Standard für das gesamte Spektrum der CKD eingesetzt werden, besteht eine offizielle Zulassung im Bereich der CKD-Indikationen nur für die diabetische Nephropathie mit mindestens Mikroalbuminurie und für die nichtdiabetische Nephropathie mit ausgeprägter Proteinurie (≥ 3 g/Tag). Je nach Substanz ist die Indikation teilweise noch enger. Auch die Leitliniensituation ist in Anbetracht der liberalen klinischen Verordnung noch relativ zurückhaltend, bzw. die Indikationsempfehlungen werden nur langsam erweitert. Die KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)-Leitlinien für Evaluation und Manage-

ment der CKD von 2012 empfehlen, dass ACE-I oder ARB für Patienten mit einer Albuminurie von 300 mg/Tag oder mehr eingesetzt werden sollen (Empfehlungs-/Evidenzgrad 1B); liegt die Albuminurie jedoch im Bereich von 30–299 mg/Tag, gilt die Empfehlung nur noch für Diabetespatienten (Empfehlungs-/Evidenzgrad 2D; [3]; **Tab. 1**). Die aktuellen 2021er KDIGO-Blutdruckleitlinien für Patienten mit CKD empfehlen, ACE-I oder ARB für hypertensive CKD-Patienten mit Albuminurie von 300 mg/Tag oder mehr und bei Albuminurie zwischen 30 und 299 mg/Tag dann einzusetzen, wenn gleichzeitig ein Diabetes mellitus vorliegt (jeweils Empfehlungs-/Evidenzgrad 1B; [7]). Für Patienten ohne Diabetes mit moderater Albuminurie (30–299 mg/Tag) wird hier ebenfalls eine Anwendung vorgeschlagen (Empfehlungs-/Evidenzgrad 2C; **Tab. 1**).

Eine klare Empfehlung gibt es in den Leitlinien gegen die Kombination von ACE-I und ARB, welche die Wirksamkeit der einzelnen Präparate nicht erhöht, aber mehr Nebenwirkungen verursacht. Diese Erkenntnis beruht v. a. auf der ONTARGET-Studie, in der der primäre Endpunkt zwischen Kombinations- und Monotherapie nicht unterschiedlich war, jedoch unter einer dualen Therapie mehr Hyperkaliämien, akutes Nierenversagen und Hypotension auftraten [17]. Mit HALT-PKD und LIRICO haben weitere große Studien keinen direkten Nutzen, allerdings auch kein erhöhtes Risiko einer Kombinationstherapie für die Progressionshemmung gezeigt [32, 35]. Dennoch wird ein möglicher Vorteil weiterhin diskutiert und mag bei bestimmten Subgruppen von Patienten auch relevant sein. In der VA-NEPHRON-D-Studie reduzierte die Kombinationstherapie aus Losartan und Lisinopril das Risiko für GFR (glomeruläre Filtrationsrate)-Abfall, CKD im Endstadium oder Tod im Vergleich zur Losartanmonotherapie um 34 %, wobei die nominale Signifikanz knapp verfehlt wurde ($p = 0,07$; [10]). Auch eine Metaanalyse ergab ein signifikant reduziertes Risiko für das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz und einen deutlichen Vorteil bezüglich Albuminurie für die duale Behandlung im Vergleich zur Monotherapie [26]. Ob es auf dieser Grundlage in Zukunft weitere Kombinati-

Hier steht eine Anzeige.



onsstudien mit neuen Substanzen geben wird, bleibt abzuwarten [24].

Direkte Renininhibtion (Aliskiren)

Aliskiren war der erste oral bioverfügbare direkte Renininhibitor, der 2007 für die Behandlung von Bluthochdruck zugelassen wurde. Durch die Hemmung von Renin blockiert Aliskiren die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I (■ Abb. 1). Im Gegensatz zu ACE-I und ARB, die reaktiv einen Anstieg der Plasminogenaktivität bewirken, unterdrückt Aliskiren die Wirkung von Renin, und es wurde spekuliert, dass hierdurch ein zusätzlicher oder additiver Vorteil zur CKD-Progressions-Hemmung erreicht werden könnte.

» Aliskiren war der erste direkte Renininhibitor, der 2007 für die Behandlung von Bluthochdruck zugelassen wurde

Obwohl erste Studien diese Hoffnung zu bestätigen schienen [22, 29], haben die Ergebnisse der 2012 publizierte ALTITUDE-Studie den Einsatz von Aliskiren bei Patienten mit CKD weitgehend beendet. Die Studie, die vorzeitig abgebrochen werden musste, hatte gezeigt, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes, die zur Therapie mit ACE-I oder ARB zusätzlich Aliskiren erhielten, keinen Vorteil für kardiovaskuläre oder renale Endpunkte erreichten. Stattdessen kam es aber zu einer erhöhten Anzahl von unerwünschten Ereignissen (nichttödliche Schlaganfälle, renale Komplikationen, Hyperkaliämie und Hypotonie; [27]). Die European Medicines Agency (EMA) reagierte mit einer Empfehlung, dass ACE-I und ARB nicht mit Renininhibitoren kombiniert werden sollten bzw. sprach eine Kontraindikation für eine Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer GFR von weniger als 60 ml/min aus. Auch die 2021er KDIGO-Blutdruckleitlinien für Patienten mit CKD raten von direkten Renininhibitoren in Kombinationstherapie mit ACE-I oder ARB ausdrücklich ab [7]. Trotz theoretischer Überlegungen zu einem möglichen Nutzen der Substanzklasse scheint es vor diesem Hintergrund momentan unwahrscheinlich, dass es nochmals weitere große Studien zur Progressionshemmung bei CKD geben wird. In

selteneren Fällen, in denen Patienten weder ACE-I noch ARB vertragen, kann Aliskiren als Monotherapie diskutiert werden, eine offizielle Zulassung besteht aber ausschließlich für essenziellen Hypertonus.

ACE-I und ARB bei fortgeschrittener CKD – ansetzen, beibehalten, absetzen?

Häufig werden ACE-I und ARB abgesetzt, wenn die Nierenfunktion schlecht wird. Mit sinkender GFR steigt unter RAAS-Blockade das Risiko einer Hyperkaliämie. Dazu kommt, dass der Beginn oder die Dosissteigerung einer ACE-I- oder ARB-Therapie zu einem akuten funktionellen Abfall der GFR führen kann. Der GFR-Abfall entspricht hämodynamisch dem eigentlich gewünschten Effekt (Vasodilatation des Vas efferens und damit glomeruläre Druckentlastung). Dieser Effekt ist für die Progressionshemmung proteinurischer Nierenerkrankungen entscheidend. In einer Post-hoc-Analyse der RENAAL-Studie wurde ermittelt, dass, je stärker der initiale GFR-Abfall unter Losartan ausfiel, der anschließende Funktionsabfall desto langsamer war [15].

» Könnte eine RAAS-Hemmung bei fortgeschrittener CKD zum schnelleren Funktionsabfall führen?

Andererseits gibt es die Beobachtung, dass eine RAAS-Hemmung bei fortgeschrittener CKD zum schnelleren Funktionsabfall führen könnte. In einer kleineren Studie wurden Patienten mit einer GFR von weniger als 30 ml/min länger von der Dialyse ferngehalten, wenn ACE-I oder ARB abgesetzt wurden. Das Absetzen führte dabei nicht zu einem Anstieg der Proteinurie [1]. In einer Umfrage der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) wurden Ärzte gefragt, wie sie reagieren, wenn die geschätzte GFR (eGFR) ihrer Patienten unter 20 ml/min/1,73 m² fällt. Fast die Hälfte (46,2%) der Befragten antwortete, dass sie ACE-I oder ARB absetzen würden [37]. Zur evidenzbasierten Beurteilung, ob diese Strategie sinnvoll ist, gibt es nur wenig Daten aus randomisierten Studien, da in den meisten Studien eine eGFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m² ein Ausschlusskriterium darstellte. Eine Ausnahme bildet eine Studie aus 2006, in der jeweils knapp über

100 Patienten mit einer mittleren eGFR um 26 ml/min/1,73 m² über 3 Jahre mit Benazepril oder Placebo behandelt wurden [16]. Die mit Benazepril behandelten Patienten hatten einen signifikant besseren Verlauf mit Reduktion der Proteinurie um 52% und Reduktion des renalen Funktionsabfalls um 23%. Die Gesamthäufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war bei den mit Benazepril und den mit Placebo behandelten Patienten ähnlich [16]. Indirekte Daten kommen auch aus der REIN-Studie, die bereits 1997 zeigen konnte, dass auch Patienten mit fortgeschrittener CKD von einer fortgesetzten RAAS-Blockade mit ACE-I profitieren [2]. In die Studie wurden Patienten mit einer mittleren GFR um 40 ml/min und einer mittleren Proteinurie um 5 g/Tag eingeschlossen. Gerade bei den Patienten mit besonders schlechter Nierenfunktion war die Gabe von Ramipril effizient mit Hinblick auf die Senkung der Proteinurie, den Nierenfunktionserhalt und die Vermeidung einer terminalen Niereninsuffizienz [2]. In einer rezenten Registerarbeit aus Schweden wurden fast 5000 Patienten mit einer eGFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m², die entweder ACE-I, ARB oder Kalziumkanalblocker verordnet bekommen hatten, vergleichend beobachtet [11]. Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren war die Wahrscheinlichkeit, dass eine Dialyse oder eine Transplantation erforderlich wurde, in der RAAS-Hemmer-Gruppe (35%) geringer als in der Kalziumkanalblockergruppe (39%). In der multivariablen Analyse war das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz statistisch signifikant geringer (Hazard Ratio: 0,79). Das Risiko für Tod, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und Krankenhausaufenthalte wegen Hyperkaliämie war in beiden Gruppen ähnlich [11]. Eine andere retrospektive Fall-Kontroll-Studie untersuchte, wie das Absetzen von ACE-I oder ARB bei Patienten mit eGFR unter 30 ml/min/1,73 m² das Risiko für terminale Niereninsuffizienz beeinflusst [30]. In einer Untersuchungszeit von knapp 3 Jahren war das Absetzen mit einer fast 40%igen Risikoerhöhung für Tod und kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Bezüglich des Eintritts einer terminalen Niereninsuffizienz gab es zwar keinen signifikanten Unterschied für die Gesamtgruppen, jedoch zeigte die Untergruppe

der Patienten mit Diabetes mellitus eine signifikante Risikoerhöhung nach Absetzen der RAAS-Inhibition [30]. Hier sei angemerkt, dass es in retrospektiven Studien selbst bei sehr guter Kontrollgruppenanpassung schwierig ist, eine Verzerrung auszuschließen, da ACE-I und ARB eher abgesetzt werden, wenn die Patienten kränker und fragiler sind.

Die KDIGO-Leitlinien für Evaluation und Management der CKD von 2012 empfehlen, dass RAAS-Blocker pausiert werden sollen, wenn Patienten mit einer eGFR von weniger als 60 ml/min/1,73 m² eine schwere Erkrankung haben, welche das Risiko für ein akutes Nierenversagen steigert [3]. Interessanterweise halten sich die KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen (ebenfalls von 2012) diesbezüglich zurück und empfehlen lediglich die Durchführung weiterer Studien zu dem Thema [19]. Die Ergebnisse der laufenden STOP-ACEi-Studie, einer randomisierten, kontrollierten Studie könnten diesbezügliche Fragen beantworten. Solange aber Daten aus randomisierten, prospektiven Studien fehlen, sollte ein Verzicht auf ACE-I und ARB nur in folgenden Situationen und bei konkreter Gefährdung erfolgen:

- Bei unerwartet starkem Abfall der GFR unter ACE-I oder ARB sollte eine signifikante Nierenarterienstenose ausgeschlossen werden.
- Bei Patienten mit deutlichem GFR-Abfall, die keine Besserung der Proteinurie zeigen, sollte die Therapie überdacht werden.
- Vorsicht sollte geboten sein bei fortgeschrittener CKD und hohem biologischen Lebensalter sowie positiver Anamnese für Episoden akuten Nierenversagens.
- Selbstverständlich ist auch die Hyperkaliämie ein wichtiges Thema, jedoch bieten sich durch neue Kaliumbinder (Patiomer und Zirkoniumcyclosilikat) gute Möglichkeiten der Kaliumkontrolle.
- Eine regelmäßige Laborkontrolle (Retentionenwerte und Kalium) sollte unter ACE-I- oder ARB-Neueinstellung bei fortgeschrittener CKD selbstverständlich sein.

Bringt zusätzliche Neprilysin-Hemmung einen Vorteil?

Mit Sacubitril/Valsartan steht für die Herzinsuffizienz ein inzwischen gut etabliertes Therapieprinzip zur Verfügung. Könnte es hier auch einen Zusatznutzen für die Progressionsverlangsamung der CKD geben? Sacubitril hemmt Neprilysin, welches natriuretisches Peptid und verschiedene andere vasoaktive Peptide enzymatisch spaltet. Durch die längere Halbwertszeit dieser Signalmoleküle resultieren verschiedene lokale und systemische Effekte, die unter anderem das RAAS aktivieren (durch Erhöhung der Angiotensin-II-Konzentration). Sacubitril wird deshalb nur in Kombination mit einem ARB eingesetzt. In der großen PARADIGM-HF-Zulassungsstudie für den Einsatz von Sacubitril/Valsartan bei Herzinsuffizienz waren Patienten mit einer eGFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m² ausgeschlossen [23]. Es hatten aber 35% der Patienten eine eGFR zwischen 30 und 60 ml/min/1,73 m². Bei diesen Patienten kam es zu einer signifikanten Reduktion des jährlichen GFR-Verlustes (Besserung um 0,5 ml/min/Jahr im Vergleich zur Enalapril-Kontrollgruppe). Auf dieser Grundlage wurde die UK-HARP-III-Studie durchgeführt, eine randomisierte, doppelblinde Studie, in die Patienten mit einer eGFR zwischen 20 und 60 ml/min/1,73 m² eingeschlossen wurden [14]. Die Patienten erhielten Sacubitril/Valsartan oder Irbesartan. Nach einer Studiendauer von 12 Monaten waren die Ergebnisse aus nephrologischer Sicht allerdings enttäuschend, denn es gab keinen Unterschied bezüglich eGFR oder Albuminurie, während die Konzentrationen von N-terminalem natriuretischen Peptid und Troponin I unter der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan niedriger waren [14]. Ob diese Studie bereits das letzte Wort zum möglichen Einsatz der Neprilysin-Hemmung für die CKD-Behandlung ist, bleibt abzuwarten. Es wurde zu Recht angemerkt, dass eigentlich eine längere Nachbeobachtung und möglicherweise auch eine andere Auswahl der Patienten erforderlich gewesen wären, da die CKD-Ätiologie entscheidend sein könnte.

Mineralokortikoidrezeptor-antagonisten

Der Mineralokortikoidrezeptorantagonist (MRA) Spironolacton und das etwas selektivere Eplerenon sind wichtige Reserveantihypertensiva und bilden eine starke, leitlinienverankerte Komponente der Herzinsuffizienztherapie. Auch aus nephroprotektiver Sicht haben MRA viele attraktive Aspekte. Aldosteron wird bei vielen Nierenerkrankungen in erhöhtem Maße sezerniert. Die dadurch bedingte Überstimulation des Mineralokortikoidrezeptors führt neben den klassischen Aldosteronwirkungen (tubuläre Natriumreabsorption und vermehrte Kaliumausscheidung) auch zur Stimulation proinflammatorischer und profibrotischer Prozesse [5]. Über blutdruckunabhängige Mechanismen, u. a. eine NF-κB („nuclear factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells“)-Stimulation, führt Aldosteron zur Proliferation von Fibroblasten und induziert profibrotische Zytokine und Matrixproteine. Höhere Aldosteronspiegel korrelieren mit dem Grad der Proteinurie, und mehrere kleinere Studien deuten darauf hin, dass die Gabe von MRA bei Patienten mit CKD zu einer Abnahme der Proteinurie und möglicherweise zu einer Reduktion des GFR-Abfalls führt, selbst wenn vorher schon eine ausdosierte Hemmung durch ACE-I oder ARB erfolgt ist [5, 25]. In einer Metaanalyse aus 2016 wurde berechnet, dass durch MRA-Therapie eine Proteinuriederuktion um fast 40% erreicht werden kann, bei allerdings 3-fach erhöhtem Risiko für Hyperkaliämie [9]. Wie dünn die Datenlage belastbarer Studien zu diesem Thema allerdings ist, belegt eine rezente Cochrane-Analyse, in der die Autoren feststellten, dass für die meisten relevanten Schlussfolgerungen einfach nicht genug Daten zur Verfügung standen [8].

» Durch MRA-Therapie kann eine Proteinuriederuktion um fast 40% erreicht werden

Mit umso mehr Enthusiasmus wurden die Ergebnisse der FIDELIO-DKD-Studie aufgenommen, in der über 5700 Patienten mit Typ-2-Diabetes, CKD (mittlere eGFR: 44 ml/min/1,73 m²) und Albumin-

urie (~ 850 mg/g Kreatinin) zusätzlich zu ausdosierter ACE-I- oder ARB-Therapie zu Finerenon oder Placebo randomisiert wurden [4]. Finerenon ist ein nichtsteroidaler MRA (Drittgenerations-MRA), der mit anderer chemischer Struktur als Spironolacton oder Eplerenon höher selektiv wirkt, eine andere Gewebeverteilung hat und in geringerer Dosis aktiv ist. Dadurch, dass Finerenon zudem die Affinität des Mineralokortikoidrezeptors zu diversen Kofaktoren modifiziert, hat es einen anderen Einfluss auf spezifische Signalwege und Transkriptionsprozesse. Finerenon hatte in kleineren Vorstudien bereits gezeigt, dass es weniger Hyperkaliämie verursacht als die konventionellen MRA und dass es potent antialbuminurisch wirkt. In der FIDELIO-DKD-Studie trat nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2,6 Jahren der kombinierte primäre Endpunkt (terminales Nierenversagen, eGFR-Abfall $\geq 40\%$, Tod renaler Ursache) signifikant seltener in der Finerenongruppe auf als bei den mit Placebo behandelten Patienten (Risikoreduktion: 18%). Zusätzlich zum primären Endpunkt war in der Finerenongruppe auch das Risiko für Ereignisse des sekundären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) signifikant reduziert [4]. Eine Hyperkaliämie trat in der Finerenongruppe zwar häufiger (2,3% vs. 0,9%), insgesamt aber selten auf [4]. Die FIDELIO-DKD-Ergebnisse zeigen, dass mit Finerenon als Add-on zu bestehender ACE-I- oder ARB-Therapie bei CKD-Patienten mit Diabetes mellitus eine effiziente Progressionsverlangsamung erzielt werden kann. Dabei ist es wichtig, dass die Patienten bereits eine State-of-the-Art-Dosierung mit ACE-I oder ARB erhalten hatten, was in früheren Studien oft nicht der Fall war. Mit einer Zulassung von Finerenon zur Behandlung von CKD-Patienten mit Diabetes mellitus ist noch 2021 in Deutschland zu rechnen. Weitere nichtsteroidale MRA werden folgen wie z.B. Apararenone oder Esaxerenon, welches in Japan bereits für arteriellen Hypertonus zugelassen ist und aktuell für die Indikation der diabetischen Nephropathie in einer Phase-III-Studie getestet wird.

Basierend auf den erfolgreichen Ergebnissen von FIDELIO-DKD, wird es wichtig sein zu prüfen, ob die positiven Effekte der MRA-Blockade auch für Patienten mit nichtdiabetischer CKD zutreffen. Die kombinierte Nephroprotektion durch erstens ACE-I oder ARB, zusammen mit zweitens MRA und drittens SGLT2 („sodium-glucose linked transporter 2“)-Inhibitor könnte dann zur neuen Triple-Standardtherapie bei CKD werden.

Fazit für die Praxis

- Eine effiziente RAAS(Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)-Hemmung kann die Progression der chronischen Nierenerkrankung (CKD) verzögern und sollte regelhaft eingesetzt werden.
- Die Progressionshemmung durch RAAS-Hemmung ist v. a. bei bestehender Proteinurie effizient.
- ACE („angiotensin-converting enzyme“)-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker (ARB) sind für die Progressionshemmung gleichwertig, die Kombination beider Substanzen wird nicht empfohlen.
- Wir brauchen mehr Daten aus prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien, die die Risiken und Nutzen eines Absetzens der RAAS-Blocker bei fortgeschrittener CKD bewerten.
- Bis wir mehr Daten haben, sollte ein Absetzen der RAAS-Hemmung nur dann, wenn schwerwiegende klinische Probleme wie z.B. ein erheblicher GFR (glomeruläre Filtrationsrate)-Abfall, schwere Hyperkaliämie und symptomatische Hypotonie auftreten, sowie möglicherweise bei sehr alten Menschen erwogen werden.
- Neue nichtsteroidale Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) haben einen in der FIDELIO-DKD-Studie bewiesenen Zusatznutzen zur Progressionsverzögerung bei diabetischer Nephropathie als Add-on-Medikation zu ACE-Hemmern oder ARB.
- Das Risiko der Hyperkaliämie muss beachtet werden, kann aber mit den neueren oral wirksamen Kaliumbindern effektiv kontrolliert werden, wodurch möglicherweise eine stringenter RAAS-Hemmung möglich wird.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Roland Schmitt

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen,
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover,
Deutschland
schmitt.roland@mh-hannover.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Schmitt gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M et al (2010) The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 25:3977–3982
2. Anonymous (1997) 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* 349:1857–1863
3. Anonymous (2013) Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* (2011) 3:5–14
4. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al (2020) Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 383:2219–2229
5. Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F (2019) Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int* 96:302–319
6. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D et al (2001) Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861–869
7. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC et al (2021) Executive summary of the KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 99:559–569
8. Chung EY, Ruospo M, Natale P et al (2020) Aldosterone antagonists in addition to renin-angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane*

Database Syst Rev. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007004.pub4>

9. Currie G, Taylor AH, Fujita T et al (2016) Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 17:127
10. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH et al (2013) Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 369:1892–1903
11. Fu EL, Clase CM, Evans M et al (2021) Comparative effectiveness of Renin-Angiotensin system inhibitors and calcium channel blockers in individuals with advanced CKD: a nationwide observational cohort study. *Am J Kidney Dis* 77:719–729e1
12. Fyhrquist F, Saijonmaa O (2008) Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 264:224–236
13. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr. et al (2011) Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 364:907–917
14. Haynes R, Judge PK, Staplin N et al (2018) Effects of Sacubitril/Valsartan versus Irbesartan in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 138:1505–1514
15. Holtkamp FA, De Zeeuw D, Thomas MC et al (2011) An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 80:282–287
16. Hou FF, Zhang X, Zhang GH et al (2006) Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 354:131–140
17. Investigators O, Yusuf S, Teo KK et al (2008) Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358:1547–1559
18. Kaschina E, Namsolleck P, Unger T (2017) AT2 receptors in cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Res* 125:39–47
19. Kellum JA, Lameire N, Group KaGW (2013) Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 17:204
20. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al (1993) The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329:1456–1462
21. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al (2001) Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851–860
22. Lizakowski S, Tylicki L, Renke M et al (2012) Effect of aliskiren on proteinuria in non-diabetic chronic kidney disease: a double-blind, crossover, randomised, controlled trial. *Int Urol Nephrol* 44:1763–1770
23. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371:993–1004
24. Mei M, Zhou Z, Zhang Q et al (2021) Dual blockade of the renin-angiotensin system: a strategy that should be reconsidered in cardiorenal diseases? *Nephron* 145:99–106
25. Minakuchi H, Wakino S, Urai H et al (2020) The effect of aldosterone and aldosterone blockade on the progression of chronic kidney disease: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sci Rep* 10:16626
26. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E et al (2015) Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and

Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system. Impact on the progression of chronic kidney disease

Chronic kidney diseases (CKD) are often progressive and usually associated with a relatively slow loss of function. This principally offers the opportunity for drug interventions over a prolonged period. The prerequisite is that clear therapeutic targets can be identified. One of the most important targets is the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), the activation of which is a key contributor to the progression and deterioration of renal function. This article reviews the pathomechanistic principles of RAAS-mediated renal damage and the pharmaceutical possibilities for inhibition of the RAAS. The evidence from clinical studies on nephroprotection is summarized and the international guideline recommendations are discussed. As a future perspective, the novel possibility of a combined add-on treatment with nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists is discussed based on the FIDELIO-DKD study.

Keywords

Angiotensin-converting enzyme inhibitors · Angiotensin receptor antagonists · Nephroprotection · Chronic renal insufficiency · Mineralocorticoid receptor antagonists

- kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 385:2047–2056
27. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al (2012) Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 367:2204–2213
28. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al (2001) The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870–878
29. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ et al (2011) Aliskiren in combination with losartan reduces albuminuria independent of baseline blood pressure in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:1025–1031
30. Qiao Y, Shin JI, Chen TK et al (2020) Association between Renin-Angiotensin system blockade discontinuation and all-cause mortality among persons with low estimated glomerular filtration rate. *JAMA Intern Med* 180:718–726
31. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G et al (1999) Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 354:359–364
32. Saglimbene V, Palmer SC, Ruospo M et al (2018) The long-term impact of Renin-Angiotensin system (RAS) inhibition on cardiorenal outcomes (LIRICO): a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 29:2890–2899
33. Santos RS, Oudit GY, Verano-Braga T et al (2019) The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 316:H958–H970
34. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G et al (1985) Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med* 313:1617–1620
35. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB et al (2014) Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 371:2267–2276
36. Viberti G, Wheeldon NM, Microalbuminuria Reduction With VSI (2002) Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 106:672–678
37. Weir MR, Lakkis JJ, Jaar B et al (2018) Use of Renin-Angiotensin system blockade in advanced CKD: an NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis* 72:873–884