

Medikamentöse Therapie bei

Niereninsuffizienz

- hopes and hypes -

→ *Antihypertensiva*

Johannes Mann

München

Medikamentöse Therapie bei Niereninsuffizienz

- hopes and **hypes** -

→ *Antihypertensiva*

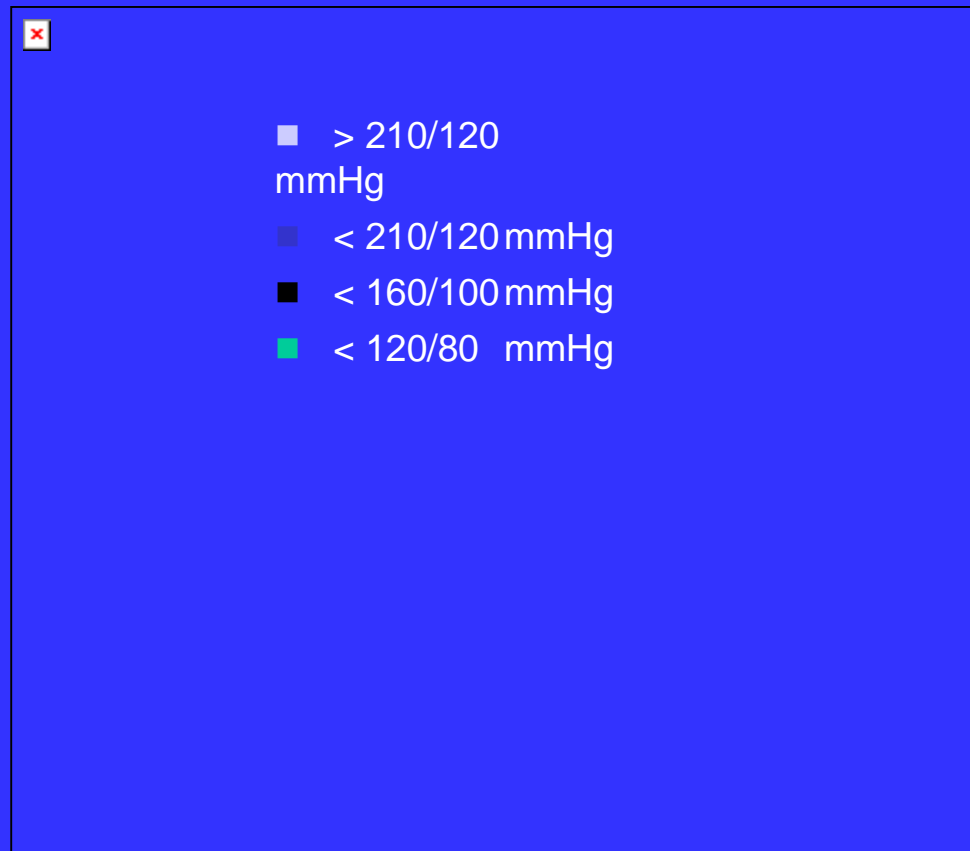
Hypes first !

Frage: Welches ist IHR Ziel-BD bei Personen mit Nierenkrankheiten ?

1. Unter 130/80 mmHg
2. Unter 140/90
3. Bei Diabetes unter 130/80, alle anderen <140/90
4. Bei Proteinurie unter 130/80, alle anderen <140/90

Blutdruck und terminale Niereninsuffizienz bei 332.544 Männern

terminale Niereninsuffizienz (%)



Jahre seit Screening-Beginn

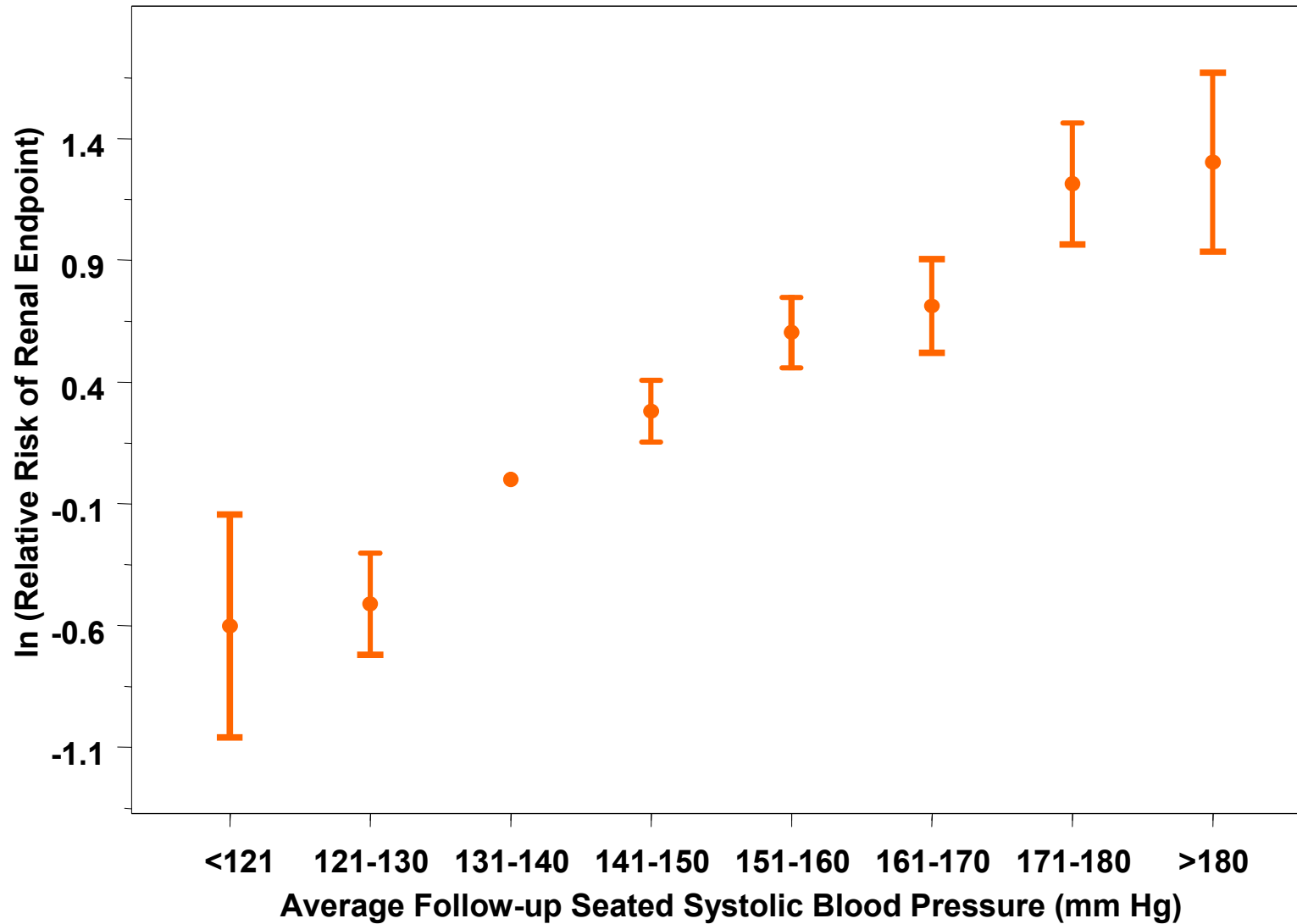
Beobachtungszeitraum 1973 – 1975

innerhalb von 16 Jahren terminale Niereninsuffizienz bei

814 Patienten

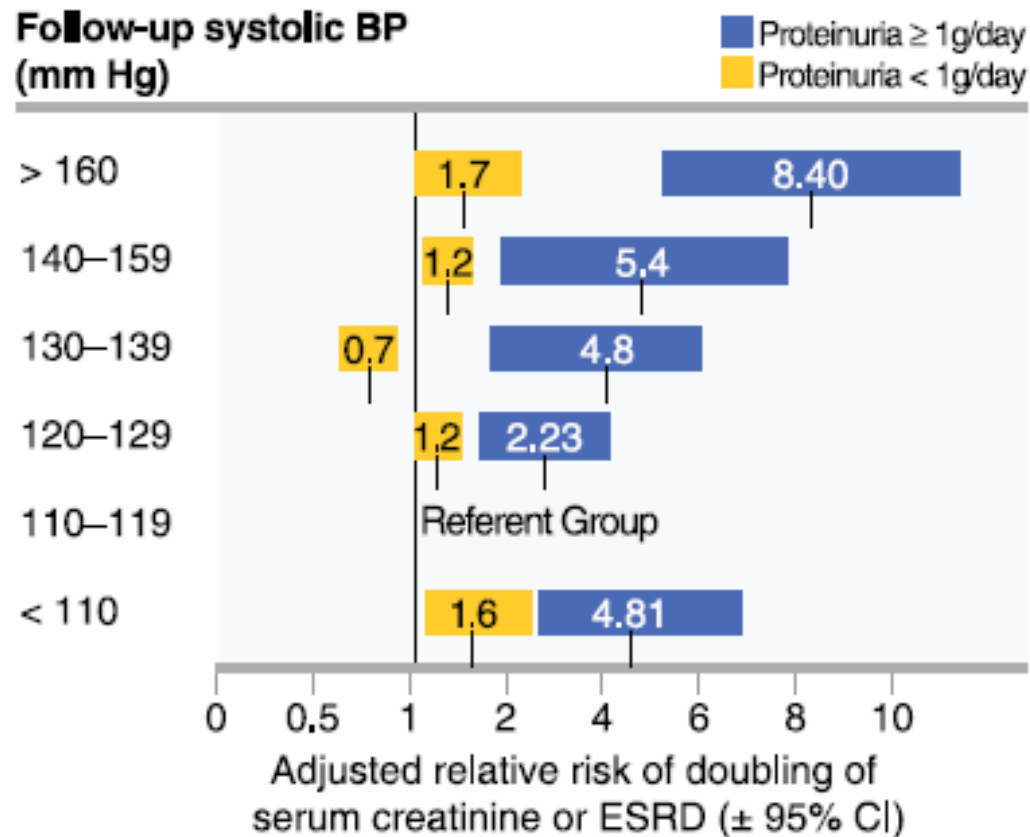
(0,15 pro 1.000 pro Jahr)

Impact of Mean Follow-up SBP on Risk of Renal Endpoint in Diabetic Nephropathy



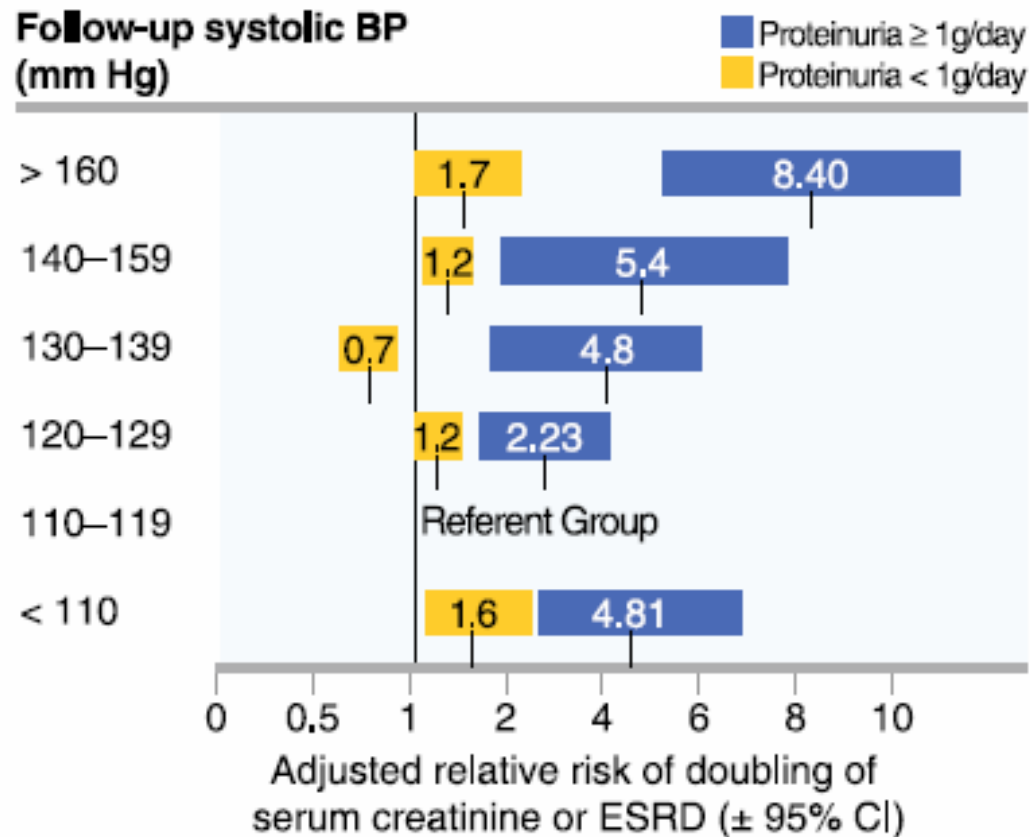
Ruilope et al, IDNT Study Group

Relatives Risiko für Progression einer CKD in randomisierten Studien: Einfluß von *erreichtem* Blutdruck und Proteinurie



- Studien
- ABCD
 - AASK
 - RENAAL
 - IRMA
 - Hou et (NEJM)
 - REIN
 - REIN-2
 - ACCOMPLISH
 - MDRD

Relatives Risiko für Progression einer CKD in randomisierten Studien: Einfluß von *erreichtem* Blutdruck und Proteinurie



Studien mit BD Senkung als Intervention

ABCD
AASK
 RENAAL
 IRMA
 Hou et (NEJM)
 REIN
REIN-2
 ACCOMPLISH
MDRD

Medikamentöse Therapie bei Niereninsuffizienz

- hopes and **hypes** -

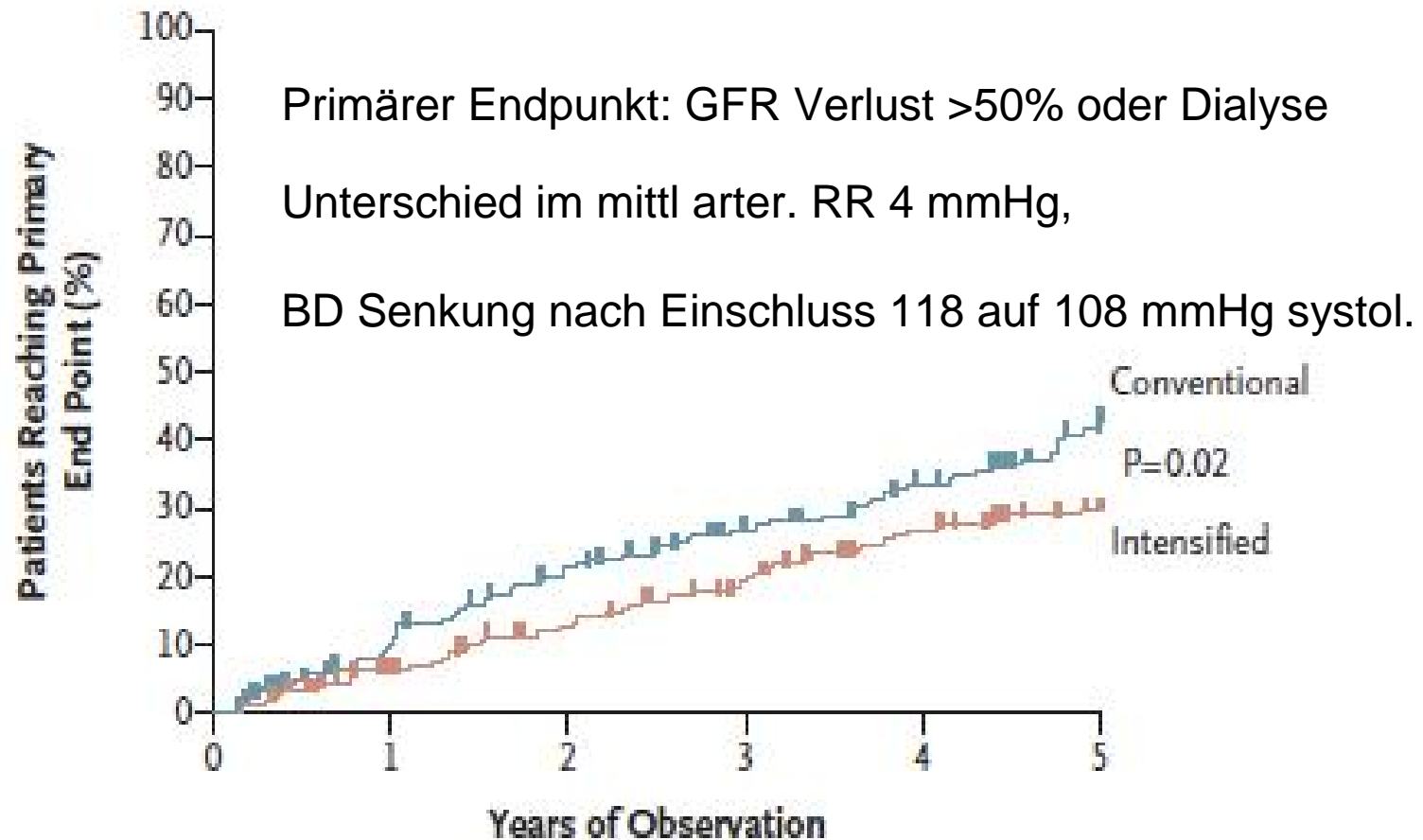
→ *Antihypertensiva*

Hopes next !

Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children

The ESCAPE Trial Group NEJM

2009;361:1639-50.

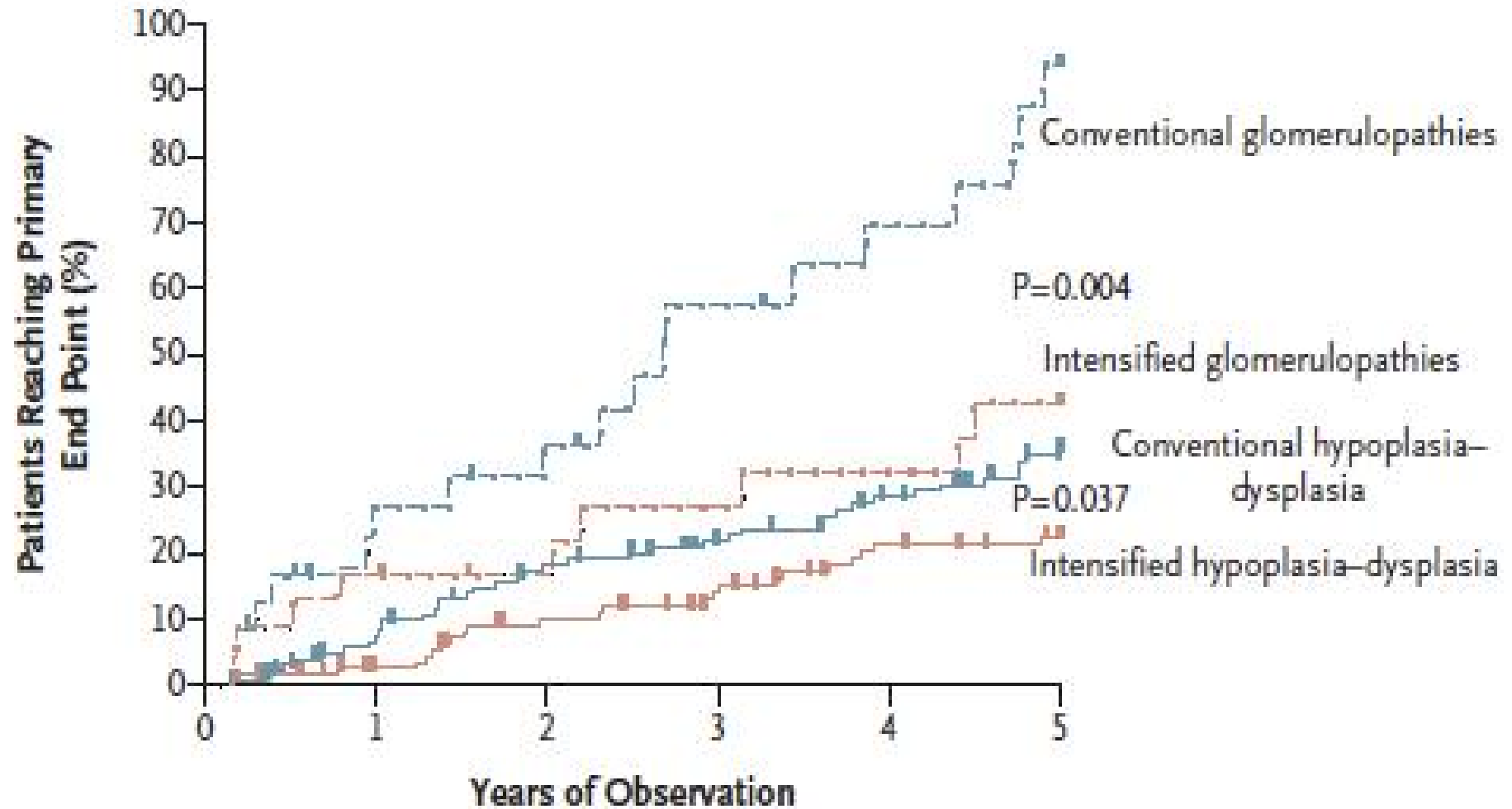


182	167	152	142	135	126	119	110	102	97	90
190	168	154	142	131	122	112	107	97	86	75

Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children

The ESCAPE Trial Group NEJM

2009;361:1639-50.



NEJM 2010; 363: 918-29

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N Engl J Med 2010;363:918-29.

Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society.

ORIGINAL ARTICLE

Intensive Blood-Pressure Control in
Hypertensive Chronic Kidney Disease

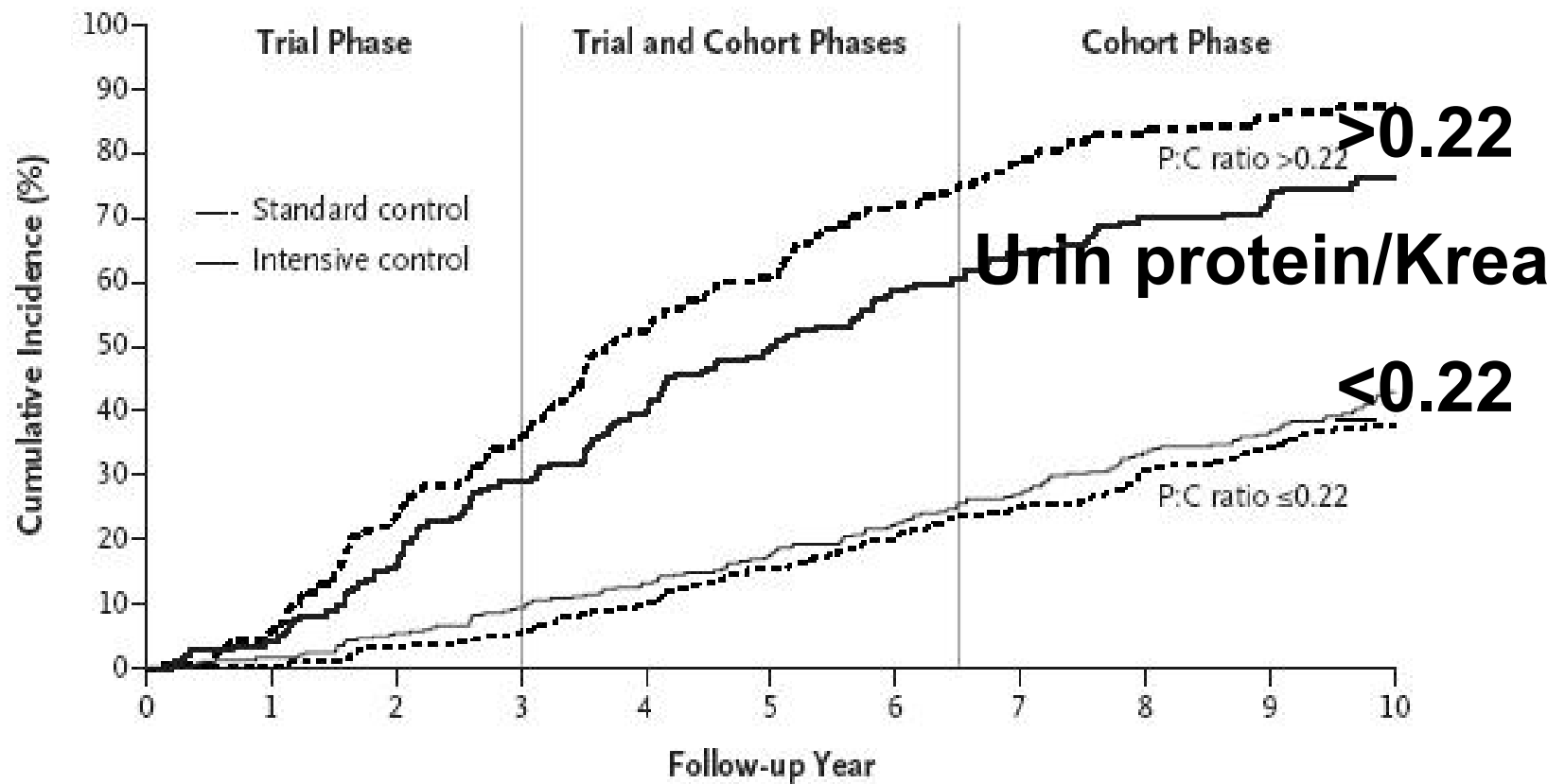
AASK Studie:

Ziel BD während der randomisierten Phase:

MAP 102 – 107 vs <92 mmHg

Erreichter BD: 141/85 vs 128/78 mm Hg

AASK: Inzidenz des primären Endpunktes (Dialyse, Kreatinin x2 oder Tod)



P:C Ratio >0.22

Standard control	176	165	134	113	81	66	45	32	26	22	13
Intensive control	181	172	151	128	109	87	67	56	47	40	25

P:C Ratio ≤0.22

Standard control	376	373	362	353	332	302	267	234	214	196	128
Intensive control	357	350	335	321	306	282	254	228	206	189	128

Medikamentöse Therapie bei Niereninsuffizienz

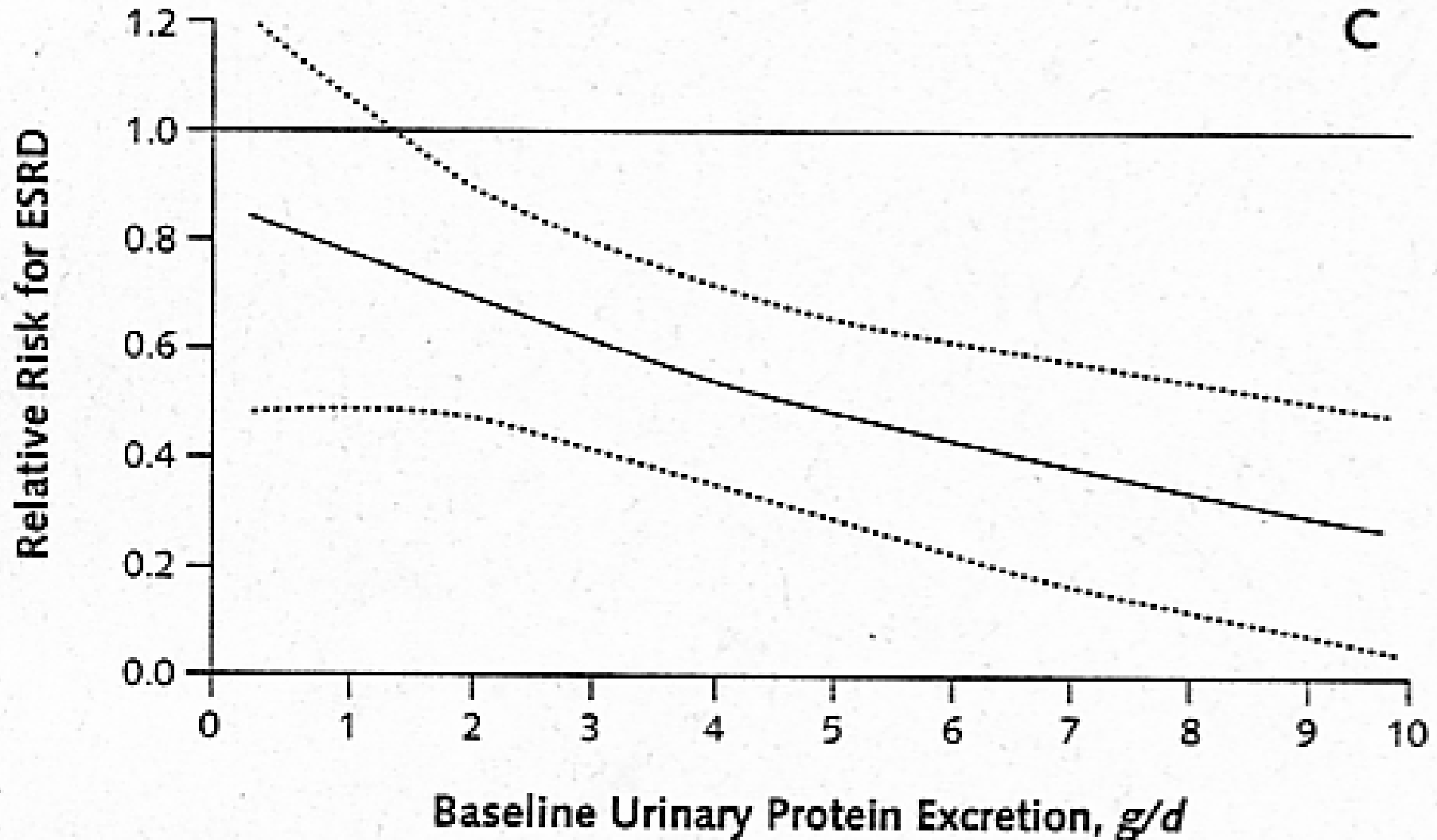
- hopes and hypes -

→ *Antihypertensiva*

**Hopes and drug
addicts**

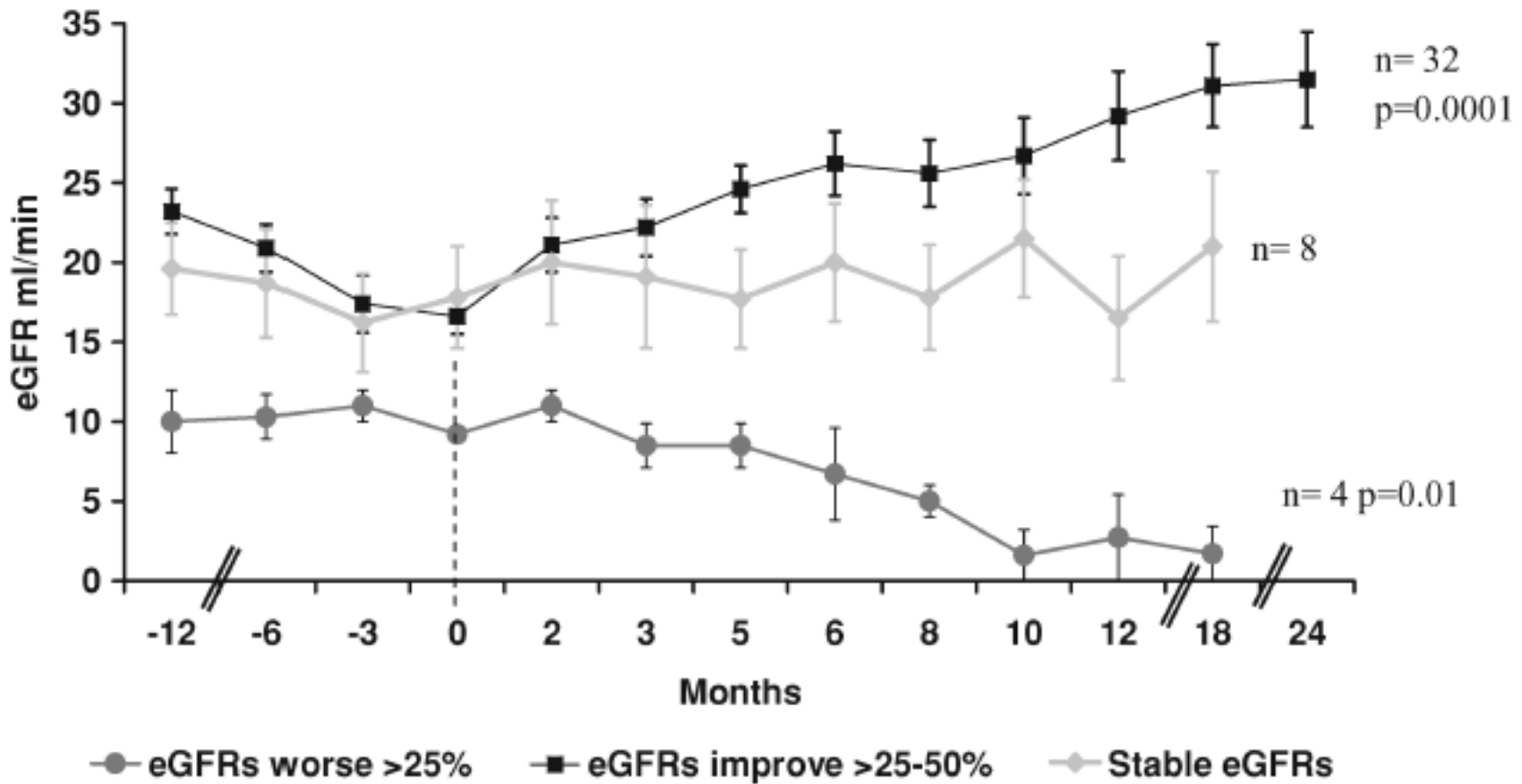
RR for ESRD: ACEI vs conventional drugs

(meta-analysis of 1,860 patients of 11 trials)



(Jafar et al Ann Int Med 2001;135:73-87)

Stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced CKD



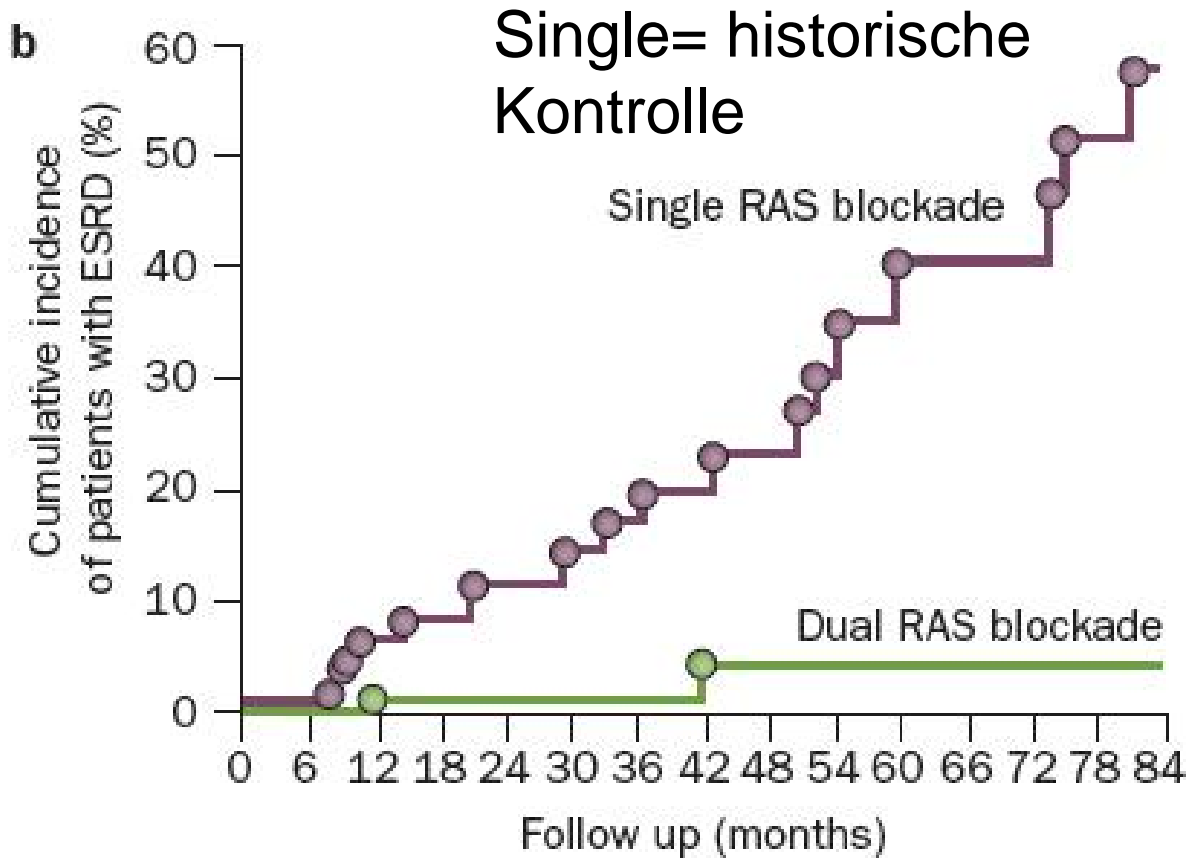
Frage: Wie hemmen SLE das Renin System bei Nierenkranken ?

1. ACEh oder ARB oder DRI
2. Doppelblockade (2 der o.a. in Kombi) bei allen
3. Doppelblockade (2 der o.a. in Kombi) bei allen mit Proteinurie
4. Doppelblockade (2 der o.a. in Kombi) bei allen mit Proteinurie aber ohne Diabetes

Lehren aus ALTITUDE, ONTARGET, NEPHRON D, ORIENT

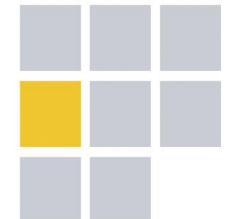
- **Keine kombinierte Hemmung des RAAS**
 - um den BD zu senken
 - um CV oder diabetische Nierenkrankheiten zu behandeln
- **Harte Endpunkte nicht reduziert**
- **Mehr Nebenwirkungen**
 - Akutes Nierenversagen
 - Hyperkaliämie
 - Symptomat. Hypotension

Das kleine gallische Dorf: Verteidiger der dualen Renin Blockade



N= 56 pro Gruppe

**Offen,
unkontrolliert**

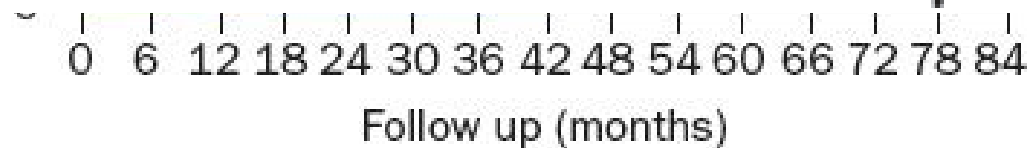


Das kleine gallische Dorf: Verteidiger

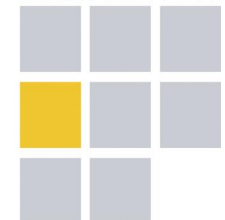
well tolerated. Thus, in patients with non-diabetic proteinuric nephropathies, evidence that the beneficial effects of dual RAS blockade on hard renal outcomes outstrip the well documented risk of adverse events is already available. Randomized controlled trials are, therefore, not required to further address this issue in this context. If they do not trust

uppe

t



iditisches
linikum
lünchen

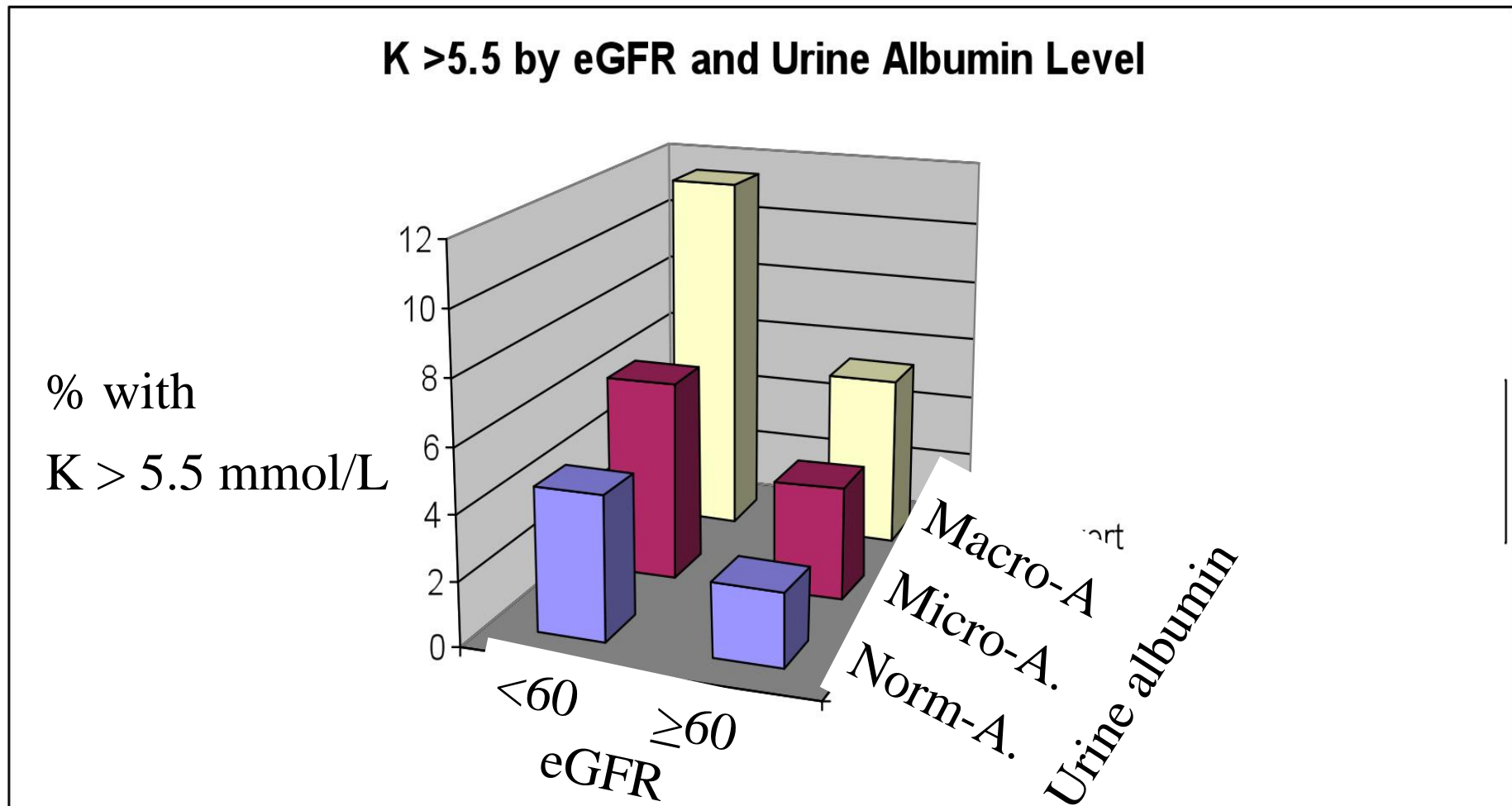


Schlussfolgerung

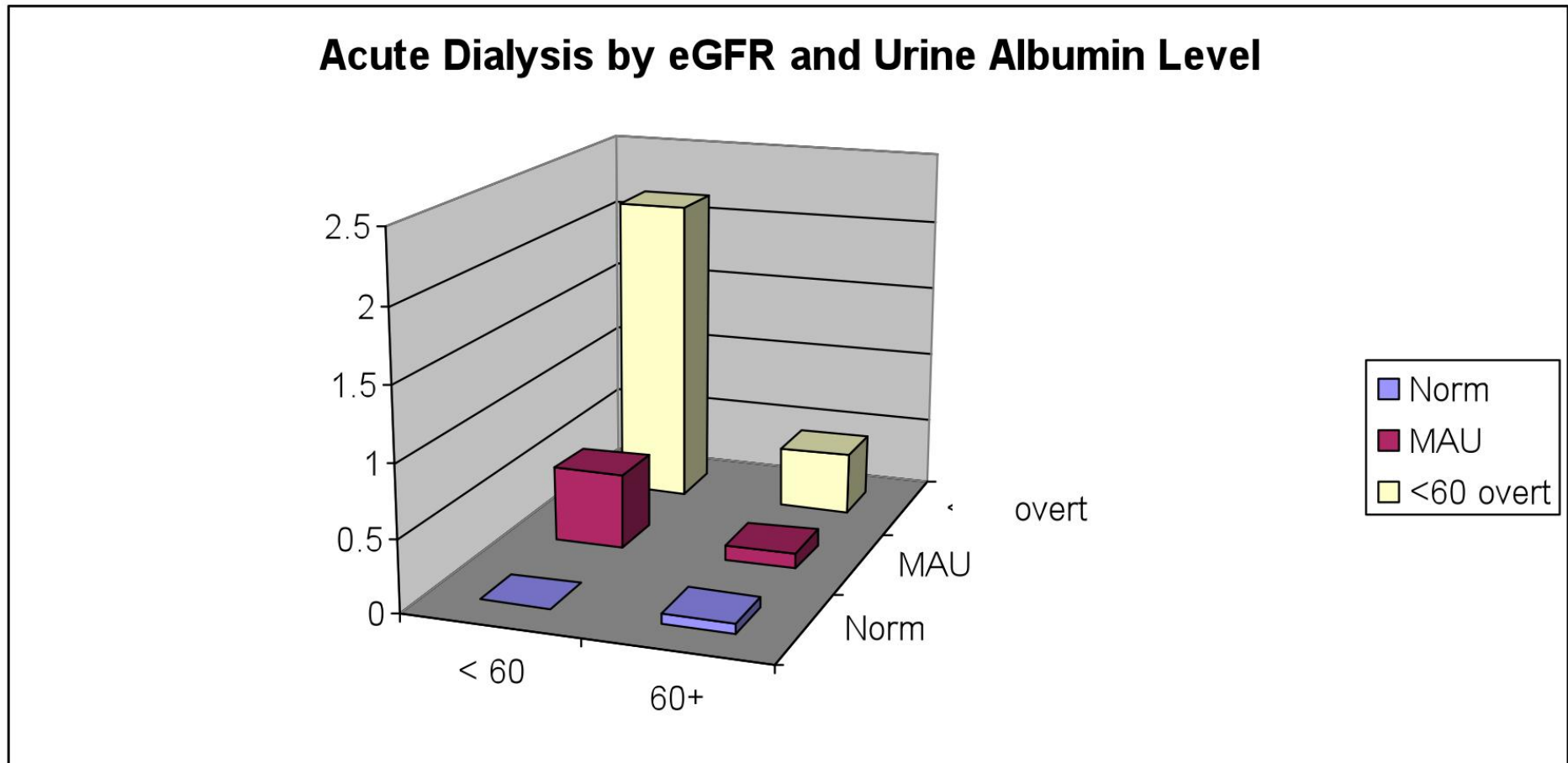
- CKD ist mehr als Blutdruck !
- unter 140/90 mmHg sinnvoll: Konsequenz daran arbeiten!!
- bei Proteinurie Hemmer des Renin Systems
- Wir haben ein massives Daten-Ungleichgewicht: *Welches Medikament >>> welcher Blutdruck.* Dieses Ungleichgewicht ist wissenschaftlich nicht gerechtfertigt.

E N D E

ONTARGET: Risk of hyperkalemia in subgroups at high renal risk



ONTARGET: Risk of AKI in subgroups at high renal risk



Tobe, Clase, Gao, Grosshennig, Teo, Yusuf, Mann, *Circulation* 2011; 123: 1098-1107

Verengung der Nierenarterie verursacht Bluthochdruck



Welche Personen mit Hochdruck werden ungenügend behandelt?

- Auch in Spezial-Ambulanzen für Bluthochdruck wird nur bei 20 % der Vorstellungstermine bei einem Blutdruck von $>140 / >90$ mmHg die Hochdruck-Therapie geändert !

NEJM 1998, N = 800

Relative risk for non diabetic CKD progression based on current level of systolic BP and current urine protein excretion

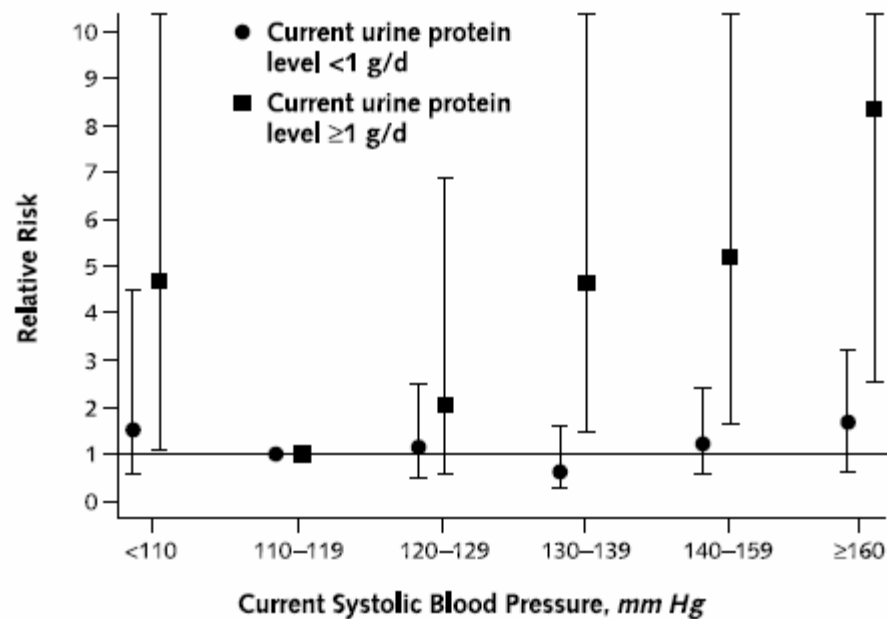
- 11 RCT (1977-99)

- ACEis vs non ACEis

- AASK, MDRD, ACCOMPLISH were not included

- N=1860 pts

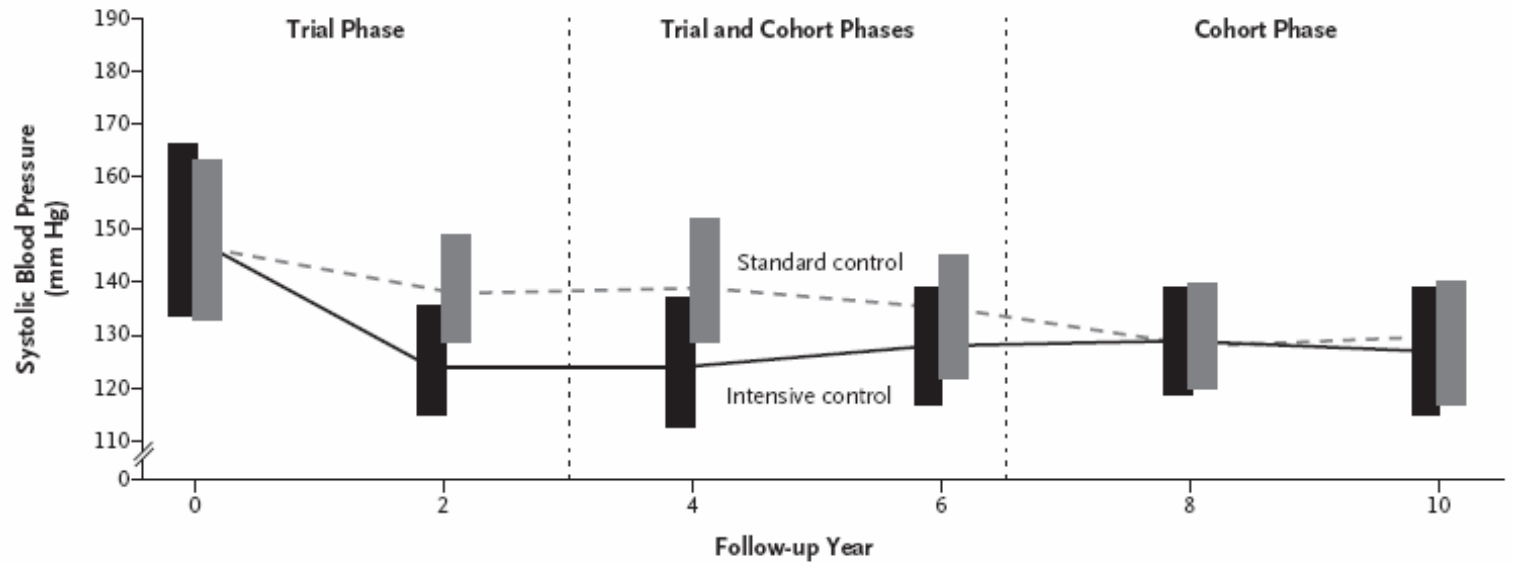
- Follow up 2.2 y



Stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced CKD

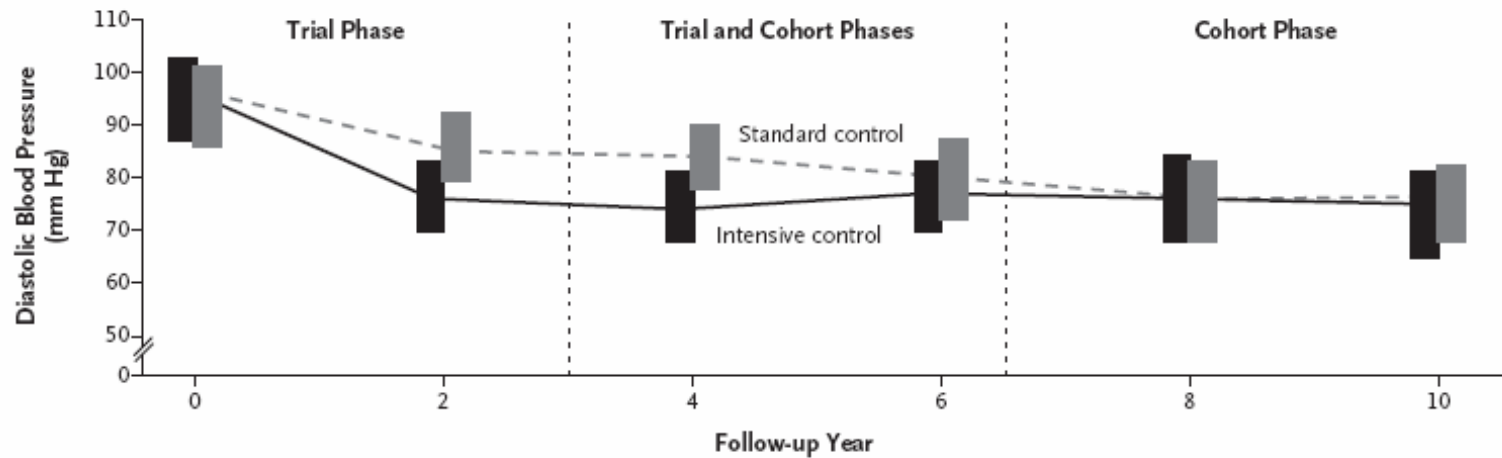
	Before	After stopping
BP (mmHg)	134/68	139/72
UPC (g/g)	0.8	1.25

A Systolic Blood Pressure



Mean Difference 2.7 (-0.2 to 5.5) -11.6 (-14.1 to -9.0) -14.0 (-16.9 to -11.0) -7.8 (-11.1 to -4.5) 0.2 (-3.5 to 4.0) -1.5 (-6.4 to 3.4)

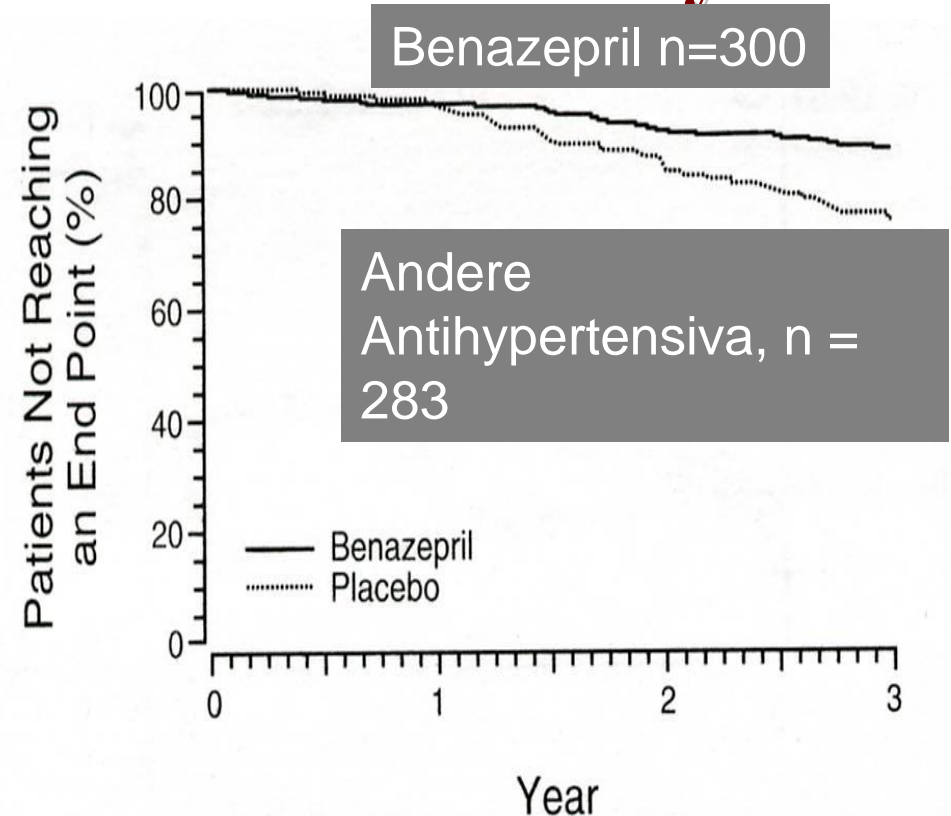
B Diastolic Blood Pressure



Mean Difference 1.4 (-0.2 to 3.1) -7.6 (-9.2 to -6.0) -8.5 (-10.3 to -6.8) -2.8 (-5.0 to -0.7) 0.6 (-1.8 to 3.0) -0.8 (-3.8 to 2.1)

ACE-Hemmer bei nicht-diabetischer CKD: Halbierung der Nierenfunktion oder Dialyse

- AIPRI –Study
- Maschio, Alberti, Mann, et al., NEJM 1996
- 583 Patienten mit Kreatinin 1,5 – 3 mg/dl
- Verlauf 3 Jahre
- Risikoreduktion 55% für: Verminderung der GFR um >50% oder Dialyse



NO. OF PATIENTS							
Benazepril	300	275	259	252	230	219	82
Placebo	283	252	236	217	198	179	53

Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Renal Survival among Patients with Chronic Renal Insufficiency Who Were Receiving Benazepril or Placebo.

Risk reduction of the primary outcome over 3 years: AIPRI study

	n [#]	RR % 95% confidence interval)
All patients	583	53 (27 - 70)
Cr Cl > 45	227	71 (21 - 90)
Cr Cl < 45 ml/min	356	46 (12 - 67)
BPd < 90 mm Hg	344	51 (13 - 73)
BPd > 90 mm Hg	134	50 (-8 - 76)
Proteinuria 24h < 1g	297	31 (-67 - 71)
Proteinuria 24h 1-3 g	139	53 (-14 - 81)
Proteinuria 24h > 3g	128	66 (34 - 82)

ACEi : Combination with amlodipine or thiazid ?

Bakris et al

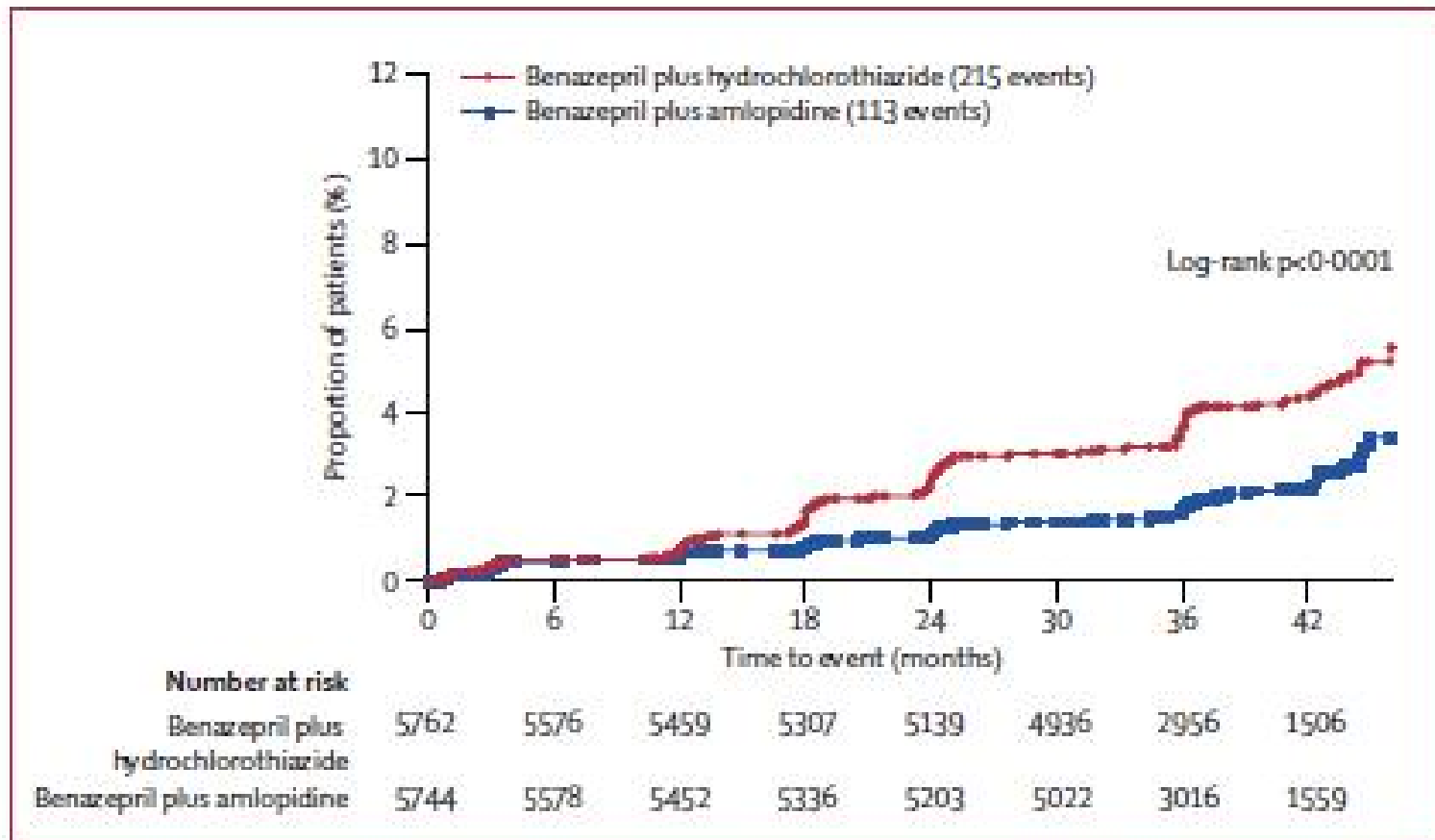


Figure 1: Kaplan-Meier curves for progression of chronic kidney disease for the intention-to-treat population. Progression of chronic kidney disease was defined as doubling of serum creatinine concentration, estimated glomerular filtration rate less than 15 mL/min/1.73 m², or need for dialysis.

Lancet 2010; 375: 1173-81