

Diplomarbeit

**Die pharmakologische Therapie der
chronischen Nierenerkrankung**

eingereicht von

Christoph Franz Wegener

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. rer. nat. **Eva Sturm**

Graz, 06.02.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.02.2023

Christoph Wegener eh.

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den Personen danken, die mir die Anfertigung dieser Diplomarbeit ermöglicht haben.

Mein Dank gebührt Frau Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. rer. nat. Eva Sturm, die meine Diplomarbeit betreut und beurteilt hat. Für ihre ständige Bereitschaft, inhaltliche Fragen zu klären und die konstruktive Kritik in den verschiedenen Phasen meiner Diplomarbeit danke ich herzlich.

Ein besonderer Dank gilt meiner Schwester Lisa Wegener und meiner Tante Bernadette Wegener für die fachliche Unterstützung und das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinem guten Freund Jakob Bokelmann für das Korrekturlesen und das tägliche angenehme Arbeitsklima während der Erstellung dieser Diplomarbeit.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Mutter Roswitha Wegener bedanken, die es mir ermöglicht hat, dieses Studium zu absolvieren und auf deren Rückhalt ich mich immer verlassen konnte.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Zusammenfassung	7
Abstract	9
1 Einleitung	10
1.1 Einleitende Bemerkungen zu den Krankheitsbildern	10
1.1.1 Chronische Nierenerkrankung	10
1.1.2 Definition und Klassifikation	10
1.1.3 Epidemiologie	11
1.1.4 Ätiologie	12
1.1.5 Allgemeine Pathogenese	13
1.1.6 Relevanz der CKD für die Entstehung von kardiovaskulären Komplikationen	19
2 Ziel der Arbeit und Methode	21
3 Ergebnisse	23
3.1 Blutdrucktherapie	23
3.1.1 ACE-Inhibitoren und AT-I-Antagonisten.....	23
3.1.2 Renin-Antagonisten	25
3.1.3 Betablocker	27
3.1.4 Kalziumkanalantagonisten	30
3.1.5 Diuretika.....	34
3.1.6 Aldosteronabhängige Aldosteronantagonisten	41
3.1.7 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	44
3.1.8 Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren.....	47
3.1.9 Kombinationstherapie	49
3.2 Therapie der renalen Anämie	49
3.2.1 Eisensubstitution.....	49
3.2.2 Erythropoetin-Analoga	51
3.2.3 HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren	53
3.3 Therapie der renalen Osteopathie	55
3.3.1 Vitamin-D-Substitution	56
3.3.2 Phosphatbinder.....	57
3.3.3 Kalzिमimetika.....	58
4 Diskussion	62
4.1 Blutdrucktherapie	62
4.2 Therapie der renalen Anämie	69
4.3 Therapie der renalen Osteopathie	71
5 Conclusio	73
Referenzen	75

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme	Hb	Hämoglobin
ACI	ACE-Inhibitoren	HCT	Hydrochlorothiazid
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker	HDL	High-density lipoprotein
AT I	Angiotensin I	HIF	Hypoxia-inducible factor
AT II	Angiotensin II	HR	Hazard ratio
BAP	Bone-specific alkaline phosphatase	KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
CCB	Calcium channel blockers; Kalziumkanalblocker	KV-Risiko	kardiovaskuläres Risiko
CERA	Continuous erythropoietin receptor activator	LDL	Low-density lipoprotein
CKD	Chronic kidney disease	LVMI	Left ventricular mass index
CKD-MBD	Chronic kidney disease – mineral and bone disorder	NO	Stickstoffmonoxid
CTX-1	Kollagen-Cross-link Telozeptid	pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate	PCSK 9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
EPO	Erythropoetin	PTH	Parathormon
ESRD	End-stage renal disease	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ET	Endothelin	SAP	Total serum alkaline phosphatase
ET I	Endothelin 1	SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter-2
FGF23	Fibroblast growth factor 23	TGF- β	Tumor growth factor β
		Vit D	Vitamin D ₃

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1	PROGNOSESHEMA DES AUFTRETENS KARDIOVASKULÄRER EREIGNISSE UND DES FORTSCHREITENS DER FUNKTIONSEINSCHRÄNKUNG DER NIEREN BIS HIN ZUM NIERENVERSAGEN NACH KDIGO-KRITERIEN 2021 (3).....	11
TABELLE 2	AUFLISTUNG VON ACE-INHIBITOREN, AT-I-ANTAGONISTEN UND KALZIUMANTAGONISTEN UND DEREN WIRKUNG AUF BLUTDRUCK, PROTEINURIE GFR SOWIE MORTALITÄTS-/ESRD-/KARDIOVASKULÄRES RISIKO (KV-RISIKO).....	62
TABELLE 3	AUFLISTUNG VON BETABLOCKERN UND DEREN WIRKUNG AUF BLUTDRUCK, PROTEINURIE, GFR, INSULINRESISTENZ, MORTALITÄTS-/KV-RISIKO, SOWIE DEREN NEBENWIRKUNGEN...	64
TABELLE 4	AUFLISTUNG VON THIAZID- UND SCHLEIFENDIURETIKA, VASOPRESSIN-ANTAGONISTEN, ALDOSTERON-ANTAGONISTEN, ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN UND SGLT-2-INHIBITOREN UND DEREN WIRKUNG AUF BLUTDRUCK, PROTEINURIE, GFR, MORTALITÄTS-/KV-/ESRD-RISIKO, GEWICHT	65
TABELLE 5	AUFLISTUNG VON EISENPRÄPARATEN, ERYTHROPOETINANALOGA UND HIF-PROLYLHYDROXYLASE-INHIBITOREN UND DEREN WIRKUNG AUF HÄMOGLOBINWERT, SERUMFERRITIN UND TRANSFERRINSÄTTIGUNG; NEBENWIRKUNGEN UND KV-RISIKO;	69
TABELLE 6	AUFLISTUNG VON VITAMIN D PRÄPARATEN, PHOSPHATBINDERN UND KALZIMIMETIKA UND DEREN WIRKUNG AUF OSTEOPOROSE-ZEICHEN, PARATHORMON, SERUMKALZIUM, SERUMPHOSPHAT; NEBENWIRKUNGEN UND KV-RISIKO;.....	71

Zusammenfassung

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) ist definiert durch eine länger als drei Monate bestehende, eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min/1,73 m² sowie das Auftreten einer Albuminurie von mehr als 30 mg/24 h. Die CKD mündet in einem kompletten Funktionsverlust der Niere und steigert das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die drei wichtigsten zu behandelnden Erkrankungen im Rahmen der CKD sind Hypertonie, renale Anämie und Knochenstoffwechselstörung bzw. ihre Begleiterkrankungen.

Diese Diplomarbeit befasst sich mit der derzeitigen Therapie der CKD und mit der Frage, wie die Progression der Erkrankung verlangsamt bzw. abgemildert werden kann. Im Speziellen wird die aktuelle medikamentöse Therapie der Hypertonie, der renalen Anämie und der Knochenstoffwechselstörung untersucht.

Die Literaturrecherche ergab, dass im Rahmen der Blutdrucktherapie die Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Hemmstoffe (RAAS-Hemmstoffe), sprich Angiotensin Converting Enzyme Inhibitoren und Angiotensin-Rezeptorblocker, weiterhin die Grundlage der Hypertonustherapie bei CKD darstellen. Kalziumantagonisten, Renin-Antagonisten, Betablocker und Diuretika erzielen zwar vergleichbare Ergebnisse in der Blutdrucksenkung, reduzieren jedoch nicht im gleichen Maß wie die RAAS-Hemmstoffe die Proteinurie. Die letztgenannten Medikamente eignen sich jedoch besonders gut in Kombination mit RAAS-Hemmstoffen.

Des Weiteren ergab sich in der Recherche zur Therapie der renalen Anämie, dass der Einsatz von Eisenpräparaten und langwirksamen Erythropoetin-Analoga (EPO-Analoga) wie Darbepoetin oder Continuous erythropoietin receptor activators erfolgen sollte. Der Zielbereich des Hämoglobins (Hb) sollte hierbei 11-13 g/dl betragen, da eine weitere Anhebung über 13 g/dl das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht. Ein Einsatz von langwirksamen EPO-Analoga, die subkutan verabreicht werden, erhöht die Lebensqualität der Patient*innen und sollte dementsprechend den kurzwirksamen Präparaten vorgezogen werden. Eine neue Gruppe an Medikamenten zur Anämietherapie stellen die Hypoxia-inducible factor-Prolylhydroxylase-Inhibitoren dar. Sie werden peroral eingenommen, um bei gleicher Potenz den Hb-Wert wie Eisenpräparate oder EPO-Analoga anzuheben.

Im Rahmen der Recherche zur Knochenstoffwechselstörung bei CKD ergab sich, dass deren Behandlung vorwiegend durch die Substitution von Vitamin D zu erfolgen hat und Patient*innen in höheren CKD-Graden vorbehalten ist. Phosphatbinder und Kalzिमimetika dienen vermehrt als eine Therapieergänzung bei therapieresistentem sekundärem Hyperparathyreoidismus.

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is defined by an impaired glomerular filtration rate below 60 ml/min/1.73 m² for more than three months and the occurrence of albuminuria greater than 30 mg/24 h. CKD results in complete loss of renal function and increases the risk of cardiovascular events. The three most important diseases to be treated in CKD are hypertension, renal anemia and mineral and bone disorders or their concomitant diseases.

This thesis deals with the current therapy of CKD and how the progression of the disease can be slowed down or mitigated. Specifically, current drug therapy for hypertension, renal anemia, and mineral and bone disorder is examined.

The literature search revealed that in the context of blood pressure therapy, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors, namely angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers continue to be the basis of hypertension therapy in CKD. Calcium antagonists, renin antagonists, beta-blockers, and diuretics achieve comparable results in lowering blood pressure but do not reduce proteinuria to the same extent as RAAS inhibitors. However, the latter drugs are particularly well-suited in combination with RAAS inhibitors.

Furthermore, research on renal anemia therapy revealed that the use of iron supplements and long-acting erythropoietin (EPO) analogues such as darbepoetin or continuous erythropoietin receptor activators should be pursued. The target range of hemoglobin (Hb) should be 11-13 g/dL, as further elevation above 13 g/dL increases the risk of cardiovascular events. The use of long-acting EPO analogues administered subcutaneously increases the patient's quality of life and should therefore be preferred to short-acting preparations. A new group of drugs for anemia therapy are the hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors. They are taken perorally with the same potency to raise Hb levels as iron preparations or EPO analogues.

In the course of the research on chronic kidney disease – mineral and bone disorder, it was found that its treatment has to be done mainly by vitamin D substitution and is reserved for patients in higher grades of CKD. Phosphate binders and calcimimetics are increasingly used as a therapy supplement in therapy-resistant secondary hyperparathyroidism.

1 Einleitung

1.1 Einleitende Bemerkungen zu den Krankheitsbildern

1.1.1 Chronische Nierenerkrankung

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) stellt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen unterschiedlichster Ätiologien dar, welche mit einem Verlust von funktionstüchtigen Nephronen in der Niere einhergehen (1). Sie führen somit zu einer progredienten Abnahme der Nierenfunktion (2). Final leiten diese Erkrankungen zu einem völligen Erliegen der Nierenfunktion und bedingen den Einsatz einer Dialyse oder Nierentransplantation (1). Problematisch ist, dass die CKD oftmals unterdiagnostiziert ist und bei Routinelaboruntersuchungen erst auffällig wird, wenn bereits ein signifikanter Anteil an Nierenparenchym zugrunde gegangen ist (1). Zusätzlich steigt durch die CKD auch das Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und stellt einen erheblichen Faktor für eine gesteigerte Morbidität und Mortalität dar (2).

1.1.2 Definition und Klassifikation

Die chronische Nierenerkrankung ist definiert als eine länger als drei Monate bestehende, eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter 60 ml/min/1,73 m², Zeichen einer Nierenschädigung, die sich histologisch oder in pathologischen Veränderungen der Laborparameter in Serum oder Urin zeigen, sowie das Auftreten von einer Albuminurie von mehr als 30 mg/24 h (2).

Die Klassifikation erfolgt anhand der CGA-Kriterien nach Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). Unterteilt wird anhand der Ursache (Causa), der glomerulären Filtrationsrate (G) und der Albuminurie (A) (3). Hierdurch ergibt sich die Schwere bzw. die Wahrscheinlichkeit der Progression der chronischen Nierenerkrankung anhand der GFR und der Albuminurie (Tabelle 1) (3).

Tabelle 1 Prognoseschema des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse und des Fortschreitens der Funktionseinschränkung der Nieren bis hin zum Nierenversagen nach KDIGO-Kriterien 2021 (3).

				Persistente Albuminurie		
				Definition der Klassifikation nach Albuminausscheidung mg Albumin pro g Kreatinin bzw. mg Albumin pro mmol Kreatinin		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht	Moderat erhöht	Stark erhöht
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 30-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR Kategorie (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal oder hoch	>90			
	G2	Leicht verringert	60-89			
	G3a	Leicht bis moderat verringert	45-59			
	G3b	Moderat bis stark verringert	30-44			
	G4	Stark verringert	15-29			
	G5	Nierenversagen	<15			

grün: geringes Risiko (bei nicht bestehenden weiteren Markern für eine Nierenerkrankung, keine CKD); **gelb:** moderate Risikoerhöhung; **orange:** hohes Risiko; **rot:** sehr hohes Risiko

1.1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz für die CKD liegt in Europa bei 13,5/100.000 Einwohnern pro Jahr und steigt im höheren Alter. Zusätzlich besteht bei 11,5 % der Bevölkerung zumindest eine Albuminurie von >30 mg/24 h (2).

Die Inzidenz und Prävalenz der chronischen Nierenerkrankungen unterliegen globalen Schwankungen. Laut einer Überblicksarbeit von Webster et al. befindet sich die größte Gruppe der Betroffenen in Industriestaaten mit einem hohen medizinischen Versorgungsstandard (1). Hier sind 80 % der Patient*innen zu finden, die mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) therapiert werden (1). Die globale Inzidenz und Prävalenz sind schwer zu ermitteln, da weltweit verschiedene Ethnien und Berechnungsgrundlagen herangezogen werden (1). Nichtsdestotrotz findet sich übereinstimmend eine elfprozentige Prävalenz in den westlichen Staaten (1). Sozioökonomische Faktoren, z.B. geringes Einkommen oder die Zugehörigkeit

zu einer Minderheit, erhöhen die Wahrscheinlichkeit für eine schlechte Prognose bzw. schnellere Progression (1). Ob dies der Ethnie oder der sozioökonomischen Stellung zuzuschreiben ist, lässt sich nicht abschließend beurteilen, da Minderheiten meistens sozial schlechter gestellt sind (1).

Die Problematik der CKD liegt jedoch nicht nur in der Progression der Krankheit zu einer terminalen Niereninsuffizienz. Patient*innen mit CKD haben zusätzlich ein deutlich erhöhtes Risiko, kardiovaskuläre Erkrankungen zu erleiden und an diesen zu versterben (2, 4). Hierbei zeigt sich vor allem auch eine Assoziation von sinkender glomerulärer Filtrationsrate und erhöhter Albuminurie bzw. Kreatinin-zu-Albumin-Ratio mit einer Steigerung des Risikos für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse, ganz unabhängig von möglichen weiteren Erkrankungen, wie z.B. Hypertonus oder Diabetes (4-6). Ab einer GFR von unter 60 ml/min/1,73 m² (G3) verdoppelt sich das Risiko für die Entstehung von Schlaganfällen, Vorhofflimmern, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und Myokardinfarkten (4-6). Bei einer CKD G4 ist dieses Risiko sogar dreimal höher (4-6). Auch das Vorliegen einer geringen Albuminurie sorgt für ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und bedarf einer klinischen Behandlung (4-6). Bei stärker ausgeprägter Albuminurie verdoppelt sich auch hier das Risiko (4). In einer Kohortenstudie aus Kanada konnte zudem gezeigt werden, dass Patient*innen ab einem Alter von 30 Jahren und einem Stadium G3 respektive G4 eine verminderte Lebenserwartung von 17 bzw. 25 Jahren hatten. In Bezug auf die Albuminurie verringert das Stadium A2 die Lebenserwartung um zehn, eine Albuminurie A3 sogar um bis zu 18 Jahre (4, 7).

1.1.4 Ätiologie

Es wird zwischen primären und sekundären Nierenerkrankungen unterschieden. Primäre Nierenerkrankungen können erworben oder angeboren sein, sind jedoch deutlich seltener als sekundäre Nierenerkrankungen (2, 8). Primäre Erkrankungen sind beispielsweise angeborene oder erworbene Zystennieren (10 %), Nierenfehlbildungen oder chronifizierende tubulointerstitielle Nephritiden durch toxische Schädigung mit nicht-steroidalen Antirheumatika, rezidivierenden Pyelonephritiden oder einer Hantavirus-Infektion (kumulativ 10 %) (2, 8). Die häufigsten sekundären Gründe sind die diabetische (15 %) und die hypertensive Nephropathie (23 %) (2, 8). Sie bilden die größte Gruppe von Erkrankungen, die

nicht primär von der Niere ausgehen, gefolgt von Glomerulonephritiden (19 %), Systemerkrankungen wie Lupus erythematodes oder Vaskulitiden (8 %) sowie interstitieller Nephropathie (4 %) (2, 8). In etwa 20 % der Fälle bleibt der Grund für die Entstehung einer CKD jedoch unklar (2, 8).

1.1.5 Allgemeine Pathogenese

1.1.5.1 Hypertensive Nephropathie

Die autoregulatorische Fähigkeit der Niere wird bei länger bestehendem Hypertonus herabgesetzt (9). Hierdurch ergibt sich eine Erhöhung der Nierenperfusion mit der Folge, dass Nephrone durch hämodynamische Mechanismen geschädigt werden, es zu einem konstanten Verlust von funktionellen Nephronen kommt und zu einer damit einhergehenden weiteren Beanspruchung der verbliebenen Nephrone (10). Es entsteht ein Circulus vitiosus, der die Progression der Nierenschädigung vorantreibt.

Die Glomeruli der Niere werden durch die Autoregulation der zuführenden Nierengefäße vor dem Systemdruck geschützt (9). Durch einen permanent erhöhten Systemdruck wird diese Fähigkeit der Niere jedoch herabgesetzt, was zu einem strukturellen Schaden an den Nephronen führt (10). Die Schädigungsmechanismen sind hierbei die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), oxidativer Stress und endotheliale Dysfunktion (11). In der Literatur wird außerdem eine genetische Komponente beschrieben, die die individuelle Resilienz der Niere vor zu hohen Blutdruckwerten stärkt (11).

Zu den ersten strukturellen Veränderungen der Nierengefäße zählt die Verdickung der Tunica media in den arteriellen Gefäßwänden, die die Druckerhöhung kompensiert (11). Dies ist der physiologische Versuch der Niere, die Wandspannung zu reduzieren und Schäden zu verhindern (11). Es ergeben sich somit jedoch zwei weitere Konsequenzen: Zum einen führen kleinere Veränderungen des Gefäßdurchmessers zu größeren Blutdruckveränderungen, zum anderen tritt weniger Sauerstoff ins Parenchym über, da die Wandverdickung zu einer verlängerten Diffusionsstrecke führt (11). Die dadurch entstehende Hypoxie bedingt einen Verlust von Glomeruli und Tubuli (11). Trotz des sinkenden Blutflusses bleibt die GFR konstant, vor allem durch die Verminderung der Permeabilität (11). Aus

der gesteigerten Durchlässigkeit resultiert allerdings, dass auch größere Moleküle und Proteine durch den glomerulären Filter in den Tubulus gelangen (11). Hierdurch wird am Tubulus eine Entzündungsreaktion ausgelöst und zusätzlich die Produktion von Mesangialzellen angeregt (11). Diese aktivieren ihrerseits das RAAS, schütten Botenstoffe aus, welche die Permeabilität weiter steigern, und bilden tumor-growth-factor β (TGF- β), einen regulatorischen Transkriptionsfaktor der Immunantwort, und Fibronectin, ein Glykoprotein der extrazellulären Matrix (11). Generell durchläuft der Glomerulus einen kompensatorischen Umbau mit Fibrose bzw. Proliferation von glomerulären Mesangial- und Endothel-Zellen, Basalmembran und extrazellulären Matrix (11).

Die Aktivierung des RAAS führt über Angiotensin II (AT II) zu einer Vasokonstriktion der Gefäßwände (12). In den Nierengefäßen wird dadurch die Durchblutung weiter verringert (10). Hyperperfundierte Nephrone versuchen so regulatorisch einzugreifen, um eine weitere mechanische Schädigung zu verhindern, verschlechtern aber ihrerseits die Durchblutung und die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff (10). Des Weiteren ist AT II ein starker proinflammatorischer Faktor, der Entzündungsreaktionen in den Tubulus- und Gefäßwandzellen, sprich der Tunica intima und media, hervorruft (12). AT II regt zudem die Produktion von Sauerstoffradikalen an und führt zur Proliferation von Fibroblasten, welche funktionelles Nierengewebe ersetzen und durch die Kollagensynthese eine Zunahme der extrazellulären Matrix hervorrufen (12).

AT II aktiviert infolge der RAAS-Kaskade Aldosteron. Dieses bewirkt die vermehrte Expression von Na/K-Kanälen im distalen Tubulus sowie die vermehrte Rückresorption von Natrium, was zu einer Erhöhung des Blutdrucks führt (13). Des Weiteren erfolgt die vermehrte Freisetzung von Sauerstoffradikalen (14), wodurch die Wirkung von TGF- β potenziert wird. Somit trägt auch Aldosteron zur Entzündung und Fibrose bei (13).

Darüber hinaus wird durch die Aktivierung von Endothelin I (ET I), einem starken Vasokonstriktor, die Durchblutung herabgesetzt und die Produktion von extrazellulärer Matrix gesteigert (15). ET I interagiert außerdem mit dem nuclear-factor- $\kappa\beta$ (15). Mitunter kann durch diesen regulatorischen Transkriptionsfaktor des Immunsystems die Entzündungsreaktion bzw. Fibrose des Nierenparenchyms aktiviert und weiter unterhalten werden (15).

Die oben genannte Problematik der Sauerstoffradikalbildung in Zellen der Tubuli/Glomeruli und in Zellen der arteriellen Gefäßwände stellt einen der wesentlichsten Schädigungsmechanismen des Nierengewebes dar (10). Die Radikalbildung wird durch die permanente Druckbelastung sowie die anhaltende Entzündung des Gewebes verursacht und ist zudem verantwortlich für eine geringere Ausschüttung von endotheliale Stickstoffmonoxid (NO), welches zur Gefäßweitstellung durch Relaxation der glatten Muskulatur in den Arteriolen dient (16). Des Weiteren verringern Sauerstoffradikale durch die Einflussnahme auf die Natrium-/Sauerstofftransporter den Sauerstofftransport ins Nierenparenchym (16). Weitere Untersuchungen belegen, dass auch hohe Harnsäurespiegel eine vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen induzieren können, welche durch die obengenannten Schädigungsmechanismen ihrerseits zur Ausbildung von Atherosklerose und hypertensiver Nephropathie beitragen (17, 18).

Zusätzlich wird durch die endotheliale Dysfunktion die Progression der hypertensiven Nephropathie beeinflusst (19). Durch die druckbedingte bzw. schwerkraftbedingte Schädigung des kapillären Endothels des Glomerulus erhöht sich die Permeabilität (19). Dies bedeutet, dass auch größere Moleküle und Proteine den glomerulären Filter passieren können, in das Tubuluslumen gelangen und hier eine Entzündungsreaktion des Tubulusepithels auslösen (10). Des Weiteren wird durch die Schädigung des Gefäßendothels aufgrund der oben beschriebenen Mechanismen die endotheliale NO-Synthese verringert, wobei NO in die glatte Muskulatur der Tunica media diffundiert, hier über die Aktivierung der Cyclooxygenase die Ausschüttung von Prostaglandinen ermöglicht und somit eine Relaxation der Gefäßwand bewirkt (10). Gleichzeitig inhibiert es den Einstrom von Kalzium-Ionen, die für die Kontraktion der Muskulatur benötigt werden (19). Das Endothel ist aber auch maßgeblich verantwortlich für die Ausschüttung von ET I, AT II und Thromboxan A₂ als Reaktion auf die Mehrbelastung (10). Somit überwiegen die vasokonstriktorisches im Gegensatz zu den vasodilatativen Mechanismen, was das Fortschreiten der hypertensiven Nephropathie begünstigt (10). Letztendlich mündet die Endothelschädigung in einer Rarefizierung von Gefäßen und damit in einer weiteren Minderdurchblutung des Nierengewebes (10).

1.1.5.2 Diabetische Nephropathie

Die diabetische Nephropathie präsentiert sich mit einer Inzidenz von 30-40 % bei Typ-I- und Typ-II-Diabetiker*innen (20). Sie tritt vorwiegend am Glomerulus auf und führt hier zu einem strukturellen Umbau in Form von mesangialer Expansion, Verdickung der glomerulären Basalmembran und Glomerulosklerose (20). Verantwortlich hierfür sind vorwiegend die hyperglykämische Stoffwechsellage bei Diabetes sowie hämodynamische Veränderungen (21). Durch die Hyperglykämie werden enzymatisch Strukturproteine glykosyliert, aus denen in weiterer Folge irreversible Advanced Glycation Endproducts entstehen (22). Sie haben den Effekt, dass Matrixproteine vernetzt werden und sich im Glomerulus anhäufen (22). Die hämodynamischen Veränderungen äußern sich durch eine Hyperfiltration der Glomeruli und führen zu einer gesteigerten GFR (22). Ausgelöst wird die Hyperfiltration durch einen gesteigerten Plasmafluss sowie einen erhöhten intraglomerulären Druck (22). Dies erfolgt durch vasoaktive Substanzen wie Prostaglandine, Wachstumsfaktoren (insulin-like growth factor), AT II und NO, welche für die Erhöhung des Plasmaflusses verantwortlich sind, sowie durch Vasokonstriktion am Vas efferens, welche eine Steigerung des glomerulären Drucks verursacht (22). Aus der glomerulären Druckerhöhung ergibt sich die Erhöhung der Kapillarwandspannung, die zur strukturellen Schädigung der Kapillarwände führt (10). Des Weiteren fördern die durch die Hyperperfusion ausgeschütteten Hormone wie AT II, Thromboxan A₂ und ET nicht nur die postkapilläre Vasokonstriktion, sondern tragen auch zur weiteren Produktion von extrazellulärer Matrix bei und fördern so ihrerseits die strukturelle Schädigung (22).

1.1.5.3 Renale Anämie

Ein weiteres Symptom der CKD ist das Auftreten einer Anämie. Diese tritt vor allem im Endstadium der CKD bzw. bei dialysepflichtigen Patient*innen auf (23). Die Behandlung der Anämie stellt einen der wichtigsten therapeutischen Ansätze dar, da durch ihr Auftreten Mortalitäts- und Morbiditätsraten stark ansteigen und für Patient*innen eine Verschlechterung der Lebensqualität bedeuten (23).

Bislang galt die Vermutung, dass die renale Anämie vorwiegend auf der nachlassenden Erythropoetinsynthese basiert, ausgelöst durch die stetige Abnahme von funktionellem Nierengewebe als Bildungsort für Erythropoetin (EPO)

(23). Die Ausschüttung von EPO wird über den Hypoxia-inducible factor (HIF) gesteuert (24). Von zentraler Bedeutung sind hierbei die Proteine HIF- α und HIF- β . HIF- α wird kontinuierlich produziert und bei Vorhandensein von ausreichend Sauerstoff durch die HIF-Prolylhydroxylasen abgebaut (24). Fällt der Sauerstoff durch eine Gewebhypoxie weg, wandert HIF- α in den Zellkern und aktiviert mit HIF- β die Transkription von Genen, die einer Gewebhypoxie entgegenwirken (24). Darunter sind Gene, die zum einen die Produktion von EPO ermöglichen, zum anderen aber auch in den Eisenstoffwechsel eingreifen und die Angio- und Mitochondriogenese anregen (24).

In den letzten Jahren stellte sich jedoch heraus, dass dieser Mechanismus nicht generell für die Entstehung einer renalen Anämie verantwortlich ist (23). So rückte vermehrt Heparin in den Fokus, welches die enterale Eisenaufnahme beeinflusst (23). Heparin wird in der Leber synthetisiert und durch EPO gehemmt (23). Es reduziert die Eisenaufnahme aus dem Darm und die Freigabe von Eisen aus Makrophagen durch die Hemmung der Ferroportin-Expression in diesen Zellen (23). Das Peptid Heparin wird besonders bei einer Entzündungsreaktion durch das Zytokin Interleukin 6 ausgeschüttet und ist somit im chronischen Entzündungszustand bei CKD von Bedeutung (23). Des Weiteren wirkt sich das urämische Milieu negativ auf die Erythropoese aus, da es hierbei zu einer fehlerhaften Gewebesauerstoffmessung und einer gestörten Signaltransduktion der Erythropoetinrezeptoren in den Zellen kommt (23). Ausgelöst wird dies vorwiegend durch urämische Toxine und entzündliche Zytokine (10).

1.1.5.4 Mineral- und Knochenstoffwechsel

Neben den blutdruckregulierenden Funktionen kommt der Niere mit der Synthese von Vitamin D₃ (Vit D) eine weitere endokrinologische Funktion zu (10). Durch die verringerte Synthese kommt es bei Patient*innen mit CKD häufig zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus (25).

Die CKD geht fast immer mit einem gestörten Knochenstoffwechsel einher, der chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD), und beginnt bereits ab einer leicht verringerten Nierenleistung im G2-Stadium (26). Die CKD-MBD hat zum einen die Konsequenz, dass vermehrt Knochenmasse abgebaut wird und die Inzidenz von Osteoporose ansteigt, zum anderen führt sie zu einer

Kalzifizierung der Blutgefäße und somit zu einer Zunahme von kardiovaskulären Ereignissen bzw. Komplikationen (27, 28). Bisherige Erklärungsmodelle gingen hierbei vorwiegend von drei zentralen Mechanismen aus: erstens von einer verringerten Synthese von Vit D (Calciferol), zweitens von einem durch unzureichende renale Elimination gesteigerten Phosphatspiegel und drittens von verminderten Kalziumwerten im Blut (29). Die beiden letzteren Mechanismen bedingen eine vermehrte Ausschüttung von Parathormon (PTH) (29). PTH hat die Funktion, den Kalziumspiegel im Blut zu erhöhen und die Phosphatkonzentration zu senken (29). Des Weiteren steigert es in der Niere die Ausscheidung von Phosphat (29). Bei der CKD ist jedoch die Ausscheidung von Phosphat durch den Verlust von funktionstüchtigen Nephronen herabgesetzt, was einen konstant erhöhten Phosphatspiegel zur Folge hat und somit zusätzlich einen Reiz für die weitere Ausschüttung von PTH darstellt (29). Zusätzlich fehlt der negative Rückkopplungsmechanismus von Vit D, da die geringe Menge an gesunden Nephronen die benötigte Vit-D-Produktion nicht decken kann (10). Somit ergibt sich ein permanent gesteigerter Abbau der Knochenmasse bei Patient*innen mit CKD (29). Außerdem steigern die hohen Spiegel von Phosphat das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen, da es durch Phosphatablagerungen in der Tunica intima und media zur Kalzifizierung der Gefäßwände kommt (28).

Neuere Untersuchungen haben nun zeigen können, dass dieses Erklärungsmodell um die Wirkweise des Transmembranpeptids Klotho und des Fibroblast growth factor 23 (FGF23) erweitert werden muss (30). FGF23 fördert die Phosphatausscheidung und wirkt vor allem an den Zellen der Niere und der Nebenschilddrüse (30). Er wird von den Osteozyten gebildet und benötigt für die Bindung an seinen Rezeptor Klotho als Coenzym (30). FGF23 steuert im Verbund mit Klotho jedoch nicht nur die Phosphatausscheidung in der Niere, sondern reduziert auch die Bildung von Vit D durch Hemmung der 1 α -Hydroxylase und 24-Hydroxylase (30). Hierdurch wird zwar die Phosphatausscheidung gesteigert, durch die verringerte Kalziumresorption der sekundäre Hyperparathyreoidismus aber weiter gesteigert (30). Klotho seinerseits wird in den Nieren gebildet und ermöglicht hier die Wirkung von FGF23 (31). Klotho induziert des Weiteren die Synthese von Vit D und wirkt somit regulatorisch entgegen der Wirkung von PTH und FGF23 (25). Durch die kontinuierliche Schädigung der Nieren nimmt jedoch die Klotho-Expression zunehmend ab,

wodurch der Serumspiegel von FGF23 steigt (25).

Final kommt es somit zu einem Mangel an Vit D, einer geringeren Sensitivität der Vit-D-Rezeptoren und einer Autonomie der Nebenschilddrüse bzgl. der PTH-Sekretion (30).

1.1.5.5 Störungen des Säure-Basen-Haushalts, des Lipidstoffwechsels und der Harnsäureausscheidung

Das Spektrum der CKD umfasst auch die Störung des Säure-Basen-Haushalts, des Lipidstoffwechsels und der Harnsäureausscheidung. Die bei CKD-Patient*innen häufig vorkommende Azidose wirkt sich negativ auf die GFR, die Knochenmasse und den Muskelkatabolismus aus. Die Korrektur der Azidose rückt immer weiter in den Fokus der derzeitigen Forschung (10).

Die Hyperurikämie ist ein eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen und führt zu Aktivierung des RAAS, Vasokonstriktion, endothelialer Dysfunktion und fibrotischer Umwandlung des Tubulusepithels (10).

Weiterhin ist das Auftreten von Dyslipidämien mit CKD assoziiert, was die Entwicklung von Atherosklerose und in der Folge die Entstehung von thromboembolischen Ereignissen begünstigt (32). Die Dyslipidämie präsentiert sich in Form einer Erhöhung der Triglyzeride und einer Verringerung des High-Density-Lipoprotein-Cholesterins (HDL) (32). Eine Erhöhung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL) konnte nicht abschließend in Studien bewiesen werden (32).

1.1.6 Relevanz der CKD für die Entstehung von kardiovaskulären Komplikationen

Bei Patient*innen mit CKD treten, wie in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben, vermehrt kardiovaskuläre Komplikationen auf. Besonders bei einer Nierenfunktion unter 30 ml/min/1,73 m² entsteht bei 50 % der Patient*innen eine linksseitige Myokardhypertrophie (4). Hierfür ist nicht nur vornehmlich die Hypertonie verantwortlich, sondern auch das Auftreten von Anämie und gesteigerter Gefäßsteifheit (4). Durch die – zumeist konzentrische – Hypertrophie des Herzmuskels kommt es zunehmend zu einer Unterversorgung der sogenannten „letzten Wiesen“, also der innenliegendsten Stellen des Myokards, was zum einen durch eine Rarefizierung der Kapillaren und zum anderen durch deren verminderte

vasodilatatorische Kapazität verursacht wird (4). Die Hypertrophie begünstigt Herzrhythmusstörungen, noch weiter gefördert durch die Verschiebung der Elektrolyte bei CKD und das daraus resultierende proarrhythmogene Milieu (4). Aus diesen Mechanismen ergibt sich, dass Patient*innen mit CKD durch das Auftreten einer linkskardialen Hypertrophie deutlich gefährdeter für einen plötzlichen Herztods sind (4). Darüber hinaus erhöht die zuvor beschriebene Dyslipidämie das Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit (4).

2 Ziel der Arbeit und Methode

Die CKD weist eine global stark ansteigende Inzidenz auf und stellt somit eine immer größer werdende Herausforderung für das Gesundheitssystem dar (33). In 2017 lag die Zahl der global an CKD verstorbenen Menschen bei 1,2 Millionen (33). Des Weiteren führt die Progression der CKD zu einer drastischen Verkürzung der Lebenserwartung (33), nicht zuletzt durch das stark erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (33). Die Etablierung adäquater Therapien bzw. Präventionsmaßnahmen ist obligatorisch, um die Progression der CKD zu verlangsamen.

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, im Rahmen eines narrativen Reviews eine Übersicht über die derzeitigen medikamentösen Therapiestandards der CKD zu geben und mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen zu ergänzen. Zu diesem Zweck werden die jeweiligen Therapieprinzipien miteinander verglichen. In diesem Rahmen soll auch aufgezeigt werden, welche der einzelnen Medikamentengruppen sich als besonders vorteilhaft für die Behandlung der CKD erweisen.

Für diese Arbeit wurden wissenschaftliche Artikel zur pharmakologischen Therapie der chronischen Nierenerkrankung untersucht. Hierbei wurden Datenbanken wie Pubmed und Google Scholar bzw. die Stichwortsuche Mesh herangezogen, außerdem die aktuellen Leitlinien der Organisation Kidney Disease: Improving Global Outcome. Suchbegriffe waren „RAAS inhibitor therapy in ckd“, „diuretic therapy in ckd“, „thiazide diuretics in ckd“, „loop diuretics in ckd“, „renin antagonists in ckd“, „aldosterone antagonists in ckd“, „beta-blockers in ckd“, „calcium antagonists in ckd“, „vasopressin-2 antagonists in ckd“, „SGLT-2 inhibitors in ckd“, „endothelin receptor antagonists in ckd“, „anemia treatment in ckd“ und „therapy of mineral and bone disorder in ckd“. In Bezug auf die Blutdrucktherapie wurde die Wirkung der einzelnen Medikamentengruppen auf Parameter wie GFR, Blutdruck, Proteinurie und kardiovaskuläres Risiko analysiert. Ferner wurde im Bereich der Anämietherapie der Einfluss der einzelnen Medikamente auf die Parameter Hämoglobin (Hb)-Wert, Transferrinsättigung, Serumferritin, Nebenwirkungen und kardiovaskuläres Risiko erhoben. Abschließend wurden Medikamente zur Behandlung der Knochenstoffwechselstörung hinsichtlich ihrer Wirkung auf Osteoporosezeichen, kardiovaskuläres Risiko, PTH-, Kalzium- und Phosphatwerte sowie auf etwaige Nebenwirkungen analysiert.

Die Auswahl der Artikel beschränkte sich auf die Therapie der häufigsten Komplikation der CKD, z.B. Bluthochdruck, renale Anämie und Störungen des Knochenmineralstoffwechsels. Hierzu wurden auch Artikel herangezogen, die ausschließlich ein Kollektiv an diabetischen Patient*innen beinhalten. Des Weiteren wurde nicht im Speziellen auf die Therapie von Glomerulonephritiden eingegangen, sondern nur auf die Therapie der daraus entstandenen CKD. Es wurden hierzu vorrangig Studien ausgewählt, welche ein großes Patient*innenkollektiv aufweisen und zusätzlich häufig in wissenschaftlichen Arbeiten zitiert wurden.

Für die Therapie des Bluthochdrucks bei CKD wurden Studien verwendet, welche Medikamente bzw. deren Kombination untersuchen, die eine Blutdrucksenkung auf unter 130 mmHg erzielen, die Proteinurie senken, die GFR-Abnahme verringern und eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen erreichen. Ebenfalls wurde in dieser Arbeit das jeweilige Nebenwirkungsprofil der Therapien untersucht.

In Bezug auf die Therapie der renalen Anämie wurden Studien berücksichtigt, die sich mit der Steigerung des Hämoglobinwerts bzw. dessen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko und Nebenwirkungsprofil befassen.

Schließlich wurden auch Studien herangezogen, welche sich mit der Therapie von Knochenstoffwechselstörungen beschäftigen und Parameter wie den Parathormon-, Kalzium- und Phosphatspiegel untersuchen sowie Nebenwirkungen und kardiovaskuläres Risiko (Zeichen der Gefäßverkalkung) untersuchen.

3 Ergebnisse

3.1 Blutdrucktherapie

Die KDIGO-Leitlinie gibt einen Blutdruckzielwert von 120-129 mmHg vor (3). Dieser basiert vornehmlich auf der SPRINT-Studie (34), in der die Autor*innen feststellen, dass bei der Kohorte der CKD-Patient*innen ein systolischer Blutdruck von unter 130 mmHg die kardiovaskulären Ereignisse signifikant verringerte (34). Zusätzlich ergab sich eine weitere Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse bei einer weiteren Blutdrucksenkung auf unter 120 mmHg systolisch (34). Hierbei traten jedoch häufiger ungünstige Verläufe mit Synkopen, Stürzen oder akutem Nierenversagen auf (34). In dem Review von Upadhyay et al. wird darauf verwiesen, dass eine Senkung des Blutdrucks unter 130/80 mmHg bei einer Proteinurie von mehr als 300 mg/d vorteilhaft sein kann, wenngleich die zugrundeliegende Studienlage nur unzureichend ist und für eine abschließende Empfehlung weitere dezidierte Studien erforderlich sind (35).

3.1.1 ACE-Inhibitoren und AT-I-Antagonisten

Die Gabe von ACE-Inhibitoren (ACI) bzw. Angiotensin I (AT-I)-Antagonisten (hier Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) genannt) wird in der derzeitigen Leitlinie der KDIGO empfohlen (3). Ruggenti et al. stellten fest, dass ACE-Inhibitoren neben dem Blutdruck auch die Proteinurie bei CKD-Patient*innen reduzieren und Schutz vor der Progression zur ESRD bieten (36). Des Weiteren stellte die Gisen-Group in einer placebokontrollierten Studie an 352 Patient*innen über Ramipril fest, dass eine Abnahme der GFR stark mit der Menge an Proteinurie zusammenhängt (37). So senkte eine >3 g/24 h betragende Proteinausscheidung die GFR stärker als in der Gruppe mit 1-3 g/24 h (37). Hier zeigte sich zudem, dass Ramipril, im Gegensatz zum Placebo, die GFR deutlich verringerte, besonders in der Gruppe mit einer Proteinausscheidung von >3 g/24 h (37). In einer Studie von Nakamura et al. an 30 Patient*innen mit milder bis moderater CKD (>60 ml/min/1,73 m²) konnte zudem gezeigt werden, dass die Verwendung von ACE-Hemmern (Enalapril) und AT-I-Antagonisten (Telmisartan) zu vergleichbar starken Senkungen des Blutdrucks und der Proteinurie führen (38). Beide Präparate senkten den systolischen Blutdruck nach sechs Monaten um ca. 20 mmHg bzw. nach zwölf Monaten um 30-35 mmHg

(38), den diastolischen Blutdruck um 10 mmHg nach sechs und um 20 mmHg nach zwölf Monaten (38). In Bezug auf die Proteinurie senkten beide Medikamente diese signifikant, wenngleich die Proteinurie durch Telmisartan etwas deutlicher gesenkt wurde (nach zwölf Monaten: -0,5 g/d Enalapril; -1 g/d Telmisartan) (38). Suehiro et al. vergleichen in ihrer Cross-over-Studie die Wirksamkeit von 20 mg Azilsartan mit 8 mg Candesartan bei 111 CKD-Patient*innen mit einer gemittelten GFR von 41,5 ml/min/1,73 m² und einer Albuminurie von 1,8 g/g Kreatinin über einen Zeitraum von sechs Monaten (39). Für den ersten Endpunkt wurden die Blut- und Urinwerte nach drei Monaten verwendet, für den zweiten die Werte nach sechs Monaten (39). Nach drei Monaten stellte sich eine Reduktion der Urinprotein/Kreatinin-Ratio von 3,8 % bei Azilsartan-Gabe und eine Steigerung von 30,8 % bei Candesartan-Gabe ein (39). Die Auswertung des zweiten Endpunkts nach sechs Monaten und Wechsel der Medikamente in den Untersuchungsgruppen ergab dann eine Steigerung der Urinprotein/Kreatinin-Ratio von 6,1 % bei Azilsartan und von 25,8 % bei Candesartan (39). Es zeigte sich somit, dass Azilsartan Candesartan in der Verringerung der Proteinurie überlegen ist (39). Agodoa et al. untersuchten im Zuge des AASK-Trial unter anderem die Wirkung von Ramipril im Vergleich zu Amlodipin in Bezug auf die GFR-Änderungen über einen Zeitraum von drei Jahren an 1094 Afroamerikaner*innen mit CKD (GFR 20-65 ml/min/1,73 m²) (40). Der sekundäre Endpunkt setzte sich zusammen aus der Abnahme der GFR um 50 % oder mehr als 25 ml/min/1,73 m² vom Ausgangswert, der Progression zur ESRD und dem Tod (40). Zusätzlich wurden in einer Subanalyse Gruppen mit einer GFR von über bzw. unter 40 ml/min/1,73 m² und einer Proteinausscheidung von mehr oder weniger als 300 mg/d untersucht (40). Hierbei stellte sich heraus, dass Amlodipin in der ersten dreimonatigen Phase zu einer Steigerung der GFR beitrug, jedoch im restlichen Zeitraum zu einer Abnahme der GFR führte und im Vergleich einen stärkeren GFR-Abfall bedingte als Ramipril (im Mittel 1,15 ml/min/1,73 m²/Jahr oder 36 %) (40). Ramipril war zudem Amlodipin in der Reduzierung der Proteinurie in den beiden untersuchten Gruppen mit einer Proteinexkretion von mehr oder weniger als 300 mg/d überlegen (40). So war der Anstieg der Proteinurie in der Gruppe mit mehr als 300 mg/d geringer und konnte in der Gruppe unter 300 mg/d sogar deutlich gesenkt werden (40). Für das Auftreten eines der drei zusammengefassten sekundären Endpunkte zeigte sich eine 38-prozentige Risikoreduktion für Patient*innen in der Ramipril-Gruppe verglichen mit denen in der Amlodipin-Gruppe (40).

Wright et al. untersuchten weiterhin im Zuge der AASK-Studie die Wirkung von Ramipril im Vergleich zu Amlodipin und Metoprolol mit den gleichen Endpunkten, sprich die Unterschiede der GFR im Vergleich zur akuten Situation (drei Monate) und der chronischen Situation (über die Gesamtdauer der Studie) (41). Die sekundären Endpunkte waren die Abnahme der GFR um 50 % oder mehr als 25 ml/min/1,73 m² vom Ausgangswert, die Progression zur ESRD und der Tod (41). Hierbei zeigte sich, dass die Abnahme der GFR in der Akutphase mit Ramipril langsamer voranschritt als mit Metoprolol, dass jedoch im chronischen Verlauf kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte (41).

Fu et al. untersuchten in einer Observationsstudie 10.254 Patient*innen mit neu aufgetretener GFR von <30 ml/min/1,73 m² hinsichtlich der potenziellen Effekte, die eine Beendigung der RAAS-Therapie hervorruft (42). 15 % der Untersuchten beendeten die Therapie mit RAAS-Hemmstoffen (42). Die Studie zeigte, dass bei Beendigung der Therapie ein höheres Fünf-Jahres-Mortalitätsrisiko (40,9 % vs. 54,5 %) bzw. Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (47,6 % vs. 59,5 %) entstand (42). Dennoch sank das Risiko für die Initiierung einer Nierenersatztherapie (36,1 % vs. 27,9 %) (42). Die Unterschiede im absoluten Risiko waren 13,6 Events/100 Patient*innen (Tod), 11,9 Events/100 Patient*innen (kardiovaskuläre Komplikationen) und -8,3 Events/100 Patient*innen (Nierenersatztherapie) (42). Auch die Stratifizierung der Werte nach GFR, Albuminurie und Kaliumspiegel änderte das Risiko nicht, sodass eine Beeinflussung des Risikos durch diese drei Parameter auszuschließen ist (42).

3.1.2 Renin-Antagonisten

Aliskiren ist der Hauptvertreter in der Gruppe der direkten Renin-Antagonisten. Diese greifen bereits sehr früh in das RAAS ein (43). Im Gegensatz zu AT-I-Antagonisten und Angiotensin Converting Enzyme Inhibitoren reduzieren die Renin-Antagonisten direkt die Reninaktivität, welche bei den beiden ersteren weiter erhöht ist (43). Durch diese Blockade erfolgt eine stärkere Inhibition des RAAS (43). Abe et al. untersuchten die Wirkung von Aliskiren bei 67 japanischen Patient*innen mit CKD G1-4, einem Blutdruck von >130/80 mmHg und einer Albuminurie >30 mg/g (43). 18 Patient*innen wurden in der Studie mit Aliskiren als Monotherapie behandelt, 49 Patient*innen erhielten es zusätzlich zu ihrer bestehenden antihypertensiven Medikation (43). Die

Studie war über sechs Monate angelegt und kam zu dem Ergebnis, dass Aliskiren nach ca. drei Monaten den Blutdruck systolisch auf unter 130 mmHg senkt und nach sechs Monaten auf ca. 128 mmHg (43). Die Reninaktivität sank auf 0,3 ng/ml/h nach sechs Monaten bei einem Baseline-Wert von 6,2 ng/ml/h (43). Die Albuminausscheidung sank im Mittel von 670 mg/g auf 407 mg/g (43). In den Subgruppen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in den einzelnen CKD-Gruppen bzgl. der Albuminausscheidung (43). Des Weiteren zeigte sich in der Analyse der Mono- und Kombinationstherapiegruppen, dass die Senkung der Albuminurie sich in beiden Gruppen ähnelte, es jedoch nur unter der Monotherapie zu einem Anstieg der GFR kam (43). In Bezug auf die GFR zeigte sich bei der Kombinationstherapie ein anfänglicher Abfall, sie stabilisierte sich aber im Beobachtungszeitraum wieder auf den Ausgangswert (43). In einer Studie von Anderson et al. wurde die Wirkung von Aliskiren im Vergleich zu Ramipril in Bezug auf die Senkung der Plasma-Renin-Aktivität, die Plasma-Renin-Konzentration und den Blutdrucks untersucht (44). Hierbei wurden 842 Patient*innen für einen Zeitraum von 26 Wochen in einer Multicenter-Studie eingeschlossen, randomisiert und einer Therapiegruppe mit Ramipril oder Aliskiren zugeteilt (44). Die Baseline des systolischen Blutdrucks der Aliskiren-Gruppe betrug $151,7 \pm 11,4$ mmHg und $151,0 \pm 11,8$ mmHg in der Ramipril-Gruppe, der diastolische $98,3 \pm 3,0$ respektive $98,5 \pm 3,4$ mmHg (44). Es zeigte sich hierbei, dass Aliskiren den systolischen bzw. diastolischen Blutdruck der Patient*innen signifikant stärker senken konnte als Ramipril (systolisch: $-17,9 \pm 0,7$ vs. $-15,2 \pm 0,6$ mmHg, $p=0,004$; diastolisch: $-13,2 \pm 0,4$ vs. $-1,0 \pm 0,4$ mmHg, $p=0,025$) (44). Zudem senkte Aliskiren die Plasma-Renin-Aktivität um 63 %, im Gegensatz zu Ramipril, bei dem es zu einer Steigerung um 143 % kam (44). Die Plasma-Renin-Konzentration stieg in beiden Therapiegruppen: um 224 % bei Aliskiren und um 145 % bei Ramipril (44). In der Subanalyse konnte die Albuminurie von $<3,5$ mg/mmol in der Aliskiren-Gruppe um 62 % und in der Ramipril-Gruppe um 50 % reduziert werden (44). Des Weiteren senkte Aliskiren die Mikroalbuminurie (3,5–30 mg/mmol) um 66 % im Vergleich zu 51 % durch Ramipril (44). Anzumerken ist hier, dass beide Gruppen mit 16 und 15 Proband*innen sehr klein waren (44).

3.1.3 Betablocker

Betablocker spielen aktuell in der Therapie von chronischen Nierenerkrankungen eine untergeordnete Rolle, da großangelegte Studien für oder gegen die Verwendung bisher nicht vorliegen (3). Die Leitlinie der KDIGO zur Therapie eines Hypertonus bei CKD empfiehlt Betablocker als „third-line“-Therapie und sieht in der Verwendung keine Vorteile im Vergleich zu ACE-Inhibitoren oder AT-I-Antagonisten (3). Dies basiert auf der Tatsache, dass keine Studien mit harten Endpunkten in Bezug auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen vorliegen bzw. sich nicht auf Patient*innen mit CKD fokussieren (3). Einige Studien zeigen jedoch, dass besonders Patient*innen mit schwerer Niereninsuffizienz und unter Nierenersatztherapie von der Verabreichung von Betablockern profitieren, da das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei dieser Patient*innengruppe am höchsten ist (45, 46). Dies liegt vor allem an der Erhöhung des Sympathikotonus bei Menschen mit chronischen Nierenerkrankungen (47). Grassi et al. zeigten in ihrer Untersuchung, dass sich eine verschlechterte Nierenfunktion umgekehrt proportional zu einer erhöhten Aktivierung des sympathischen Nervensystems verhält und nicht, wie bisher angenommen, nur bei Patient*innen mit ESRD auftritt (47). Des Weiteren ergab sich in einer Studie von Zoccali et al. an 228 Hämodialysepatient*innen, dass die Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen bei Hämodialysepatient*innen mit hohen Norepinephrinspiegeln assoziiert waren (48). So zeigte sich, dass das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Plasmanorepinephrinspiegeln oberhalb der 75. Perzentile 1,92-fach höher ausfiel (48).

Grundsätzlich wird die Gruppe der Betablocker in ihrer Rezeptoraffinität und der damit verbundenen Wirkung unterscheiden. β_1 -Antagonisten wirken spezifisch am Herzen und sorgen für eine Verringerung von Herzfrequenz, Blutdruck und Auswurfleistung des Herzens (49). Unselektive Betablocker, die auch β_2 -Rezeptoren der Blutgefäße besetzen, führen zu einer Verminderung der durch Adrenalin ausgelösten Vasodilatation (49). Daraus resultiert jedoch eine reflektorische Vasokonstriktion, vermittelt durch die Bindung von Noradrenalin an die α_1 -Rezeptoren der Blutgefäße (49). Neuere Betablocker wie Carvedilol und Labetalol haben zusätzlich die Kapazität zur Alphablockierung und führen somit zu einer peripheren Vasodilatation (49).

Außerdem haben Betablocker einen Einfluss auf die Insulinsensitivität des

Gewebes (50). Bei β -Rezeptoren führt die Blockierung zu einer verringerten Wirkung von Insulin an den Zellen, bei Alphablockern hingegen tritt dieser Effekt nicht auf (50). So haben Betablocker mit einer alphablockierenden Komponente, zu denen neuere Präparate wie Carvedilol gehören, einen positiven bzw. keinen negativen Einfluss auf die Wirkung von Insulin (50). In einem Review von Jacob et al. wird beschrieben, dass Betablocker wie Propranolol, Metoprolol und Atenolol eine 18- bis 30-prozentige Steigerung von Triglyzeriden bewirken (50). Im gleichen Maße sinkt bei diesen drei Medikamenten die Insulinsensitivität (50). Bei Medikamenten wie Carvedilol, Dilevalol und Celiprolol steigt hingegen die Insulinsensitivität zwischen 10 % und 35 % (50). Ferner sind die Triglyzeridspiegel bei diesen Medikamenten entweder gleichbleibend oder bis zu 22 % verringert (50). Hinzuzufügen ist, dass Dilevalol aufgrund von toxischen Nebenwirkungen vom Markt genommen wurde. In einer Vergleichsstudie unter Hypertonikern von Poirier et al. wurden die unterschiedlichen Effekte von Atenolol und Nebivolol auf die Veränderungen der Insulinsensitivität und Glukoseabbaurate untersucht (51). Die Studie konnte zeigen, dass Atenolol eine 20-prozentige Reduktion der Insulinsensitivität und eine zehnpromt geringere Glukoseabbaurate hervorrief, wohingegen Nebivolol keinen der beiden Parameter signifikant beeinflusste (51). Zudem bewirkten beide Medikamente eine gleichwertige Reduktion des Blutdrucks um ca. 15 mmHg systolisch bzw. 10 mmHg diastolisch (51). Ähnliche Ergebnisse lieferte auch die GEMINI-Studie, in der Carvedilol und Metoprolol in Hinblick auf das Blutzuckerprofil verglichen wurden (52). Sie zeigte, dass Carvedilol im Gegensatz zu Metoprolol keinen signifikanten Einfluss auf die HbA_{1C}-Werte der Patient*innen hatte, bei den Untersuchten allerdings die Insulinresistenz verbesserte (52). Bei der Metoprolol-Gruppe zeigte sich ein Anstieg des Blutzuckerlangzeitwerts, jedoch keine Änderung in der Insulinresistenz (52).

Unselektive Betablocker wie Propranolol eignen sich für die Therapie bei CKD nur geringfügig, da sie eine reflektorische sympathische Antwort des autonomen Nervensystems nach sich ziehen (49). Durch die kompensatorische Aktivierung der α -Rezeptoren und die Blockierung der für die periphere Vasodilatation verantwortlichen β_2 -Rezeptoren kommt es zu einer Zunahme des Gefäßwiderstands in den Nieren, was eine Verschlechterung der Perfusion zur Folge hat (49). Eine Studie von Zech et al. zeigte zudem, dass die Verabreichung von Propranolol zu

einer zehn- bis 20-prozentigen Abnahme der GFR führte und zusätzlich die Natriumausscheidung über den Harn um bis zu 40 % senkte (53).

In einer Kohortenstudie von Ferreira et al. mit Daten aus dem Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie wurde der Effekt von ACE-Inhibitoren, Betablockern und deren Kombination im Hinblick auf die Gesamtmortalität an 13.741 Patient*innen mit ESRD und ohne bekannte Herz-Kreislaufkrankung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung untersucht (54). Ergebnis der Studie war, dass bei Gabe von ACE/ARB eine Eventrate von 7,6 (Kontrolle 9,5), bei Betablockern von 7,1 (Kontrolle 9,5) und bei Kombination beider von 5,8 (Kontrolle 7,6) pro 100 Personenjahre auftrat (54). Die einzige großangelegte Studie, die einen Betablocker mit zwei anderen Medikamenten verglich, ist die bereits beschriebene AASK-Studie (41). Auf den in der AASK-Studie beschriebenen Vergleich von Metoprolol und Ramipril wurde bereits im Kapitel über ACE-Inhibitoren (3.1.1) eingegangen. In der Studie wurde jedoch auch untersucht, welche Unterschiede sich in der Therapie mit Metoprolol oder Amlodipin im Hinblick auf die GFR und den zusammengesetzten Endpunkt (GFR-Abnahme, ESRD oder Tod) ergeben (41). Die GFR nahm in der Metoprolol-Gruppe über den Zeitraum von sechs Monaten konstant ab (41). In der Amlodipin-Gruppe stieg die GFR anfänglich, sank nach ca. drei Monaten jedoch auch deutlich und über den restlichen Zeitraum konstant ab (41). Dennoch konnte zum Studienende nach drei Jahren ein signifikanter Unterschied in der Abnahme der GFR zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (41). Hinzuzufügen ist, dass die Abnahme der GFR stark abhängig von der Baseline-Proteinurie war (41). So sinkt die GFR in der Amlodipin-Gruppe direkt und deutlicher bei einer Protein-zu-Kreatinin-Ratio von $>0,22$ (41). Im Hinblick auf die Proteinurie generell zeigte sich in der Untersuchung, dass diese bei Amlodipingabe um 58 % anstieg und bei Metoprolol um 14 % sank (41). Bezüglich der Risikoreduktion für die Abnahme der GFR unter $50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bzw. um 25 % des Baseline-Werts konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (41). Bei beiden Medikamenten lag diese um 20 % (41). Dennoch verringerte Metoprolol signifikant stärker das Risiko für die Progression zu ESRD und Tod (41). Apperloo et al. untersuchten die Unterschiede zwischen Enalapril und Atenolol bei 27 Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion, ohne Diabetes, mit Proteinurie und einem diastolischen Blutdruck über 80 mmHg (55). Es konnten keine Unterschiede in der

Stärke der Blutdrucksenkung der beiden Medikamente nachgewiesen werden (55). In Bezug auf die Proteinurie wies Atenolol einen schwächeren Abfall auf als Enalapril (-0,38 g/d vs. -1,2 g/d) (55). Die GFR sank in beiden Gruppen, jedoch deutlicher bei Enalapril als bei Atenolol (-1,8 % vs. 3,8 %) (55). In der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei 200 Hämodialysepatient*innen zeigte sich laut einer Studie von Agarwal et al. Atenolol Lisinopril überlegen (56). In einem Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten traten in der Atenolol-Gruppe bei 16 Individuen 20 kardiovaskuläre Events auf (56). In der Lisinopril-Gruppe hingegen waren es bei 28 Patient*innen 43 Events (56). Auch die kombinierten Events mit Hospitalisation durch Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Herzinfarkt waren in der Atenolol-Gruppe mit zehn Individuen und elf Events weniger zahlreich, im Gegensatz zur Lisinopril-Gruppe mit 17 Individuen und 23 Events (56). Zudem traten in der Lisinopril-Gruppe vermehrt hypertensive Entgleisungen und Hyperkaliämien auf, die in der Folge zu einer Hospitalisation führten (56).

In einer Open-Label-Studie von Marchi et al. wurde an 140 Patient*innen Carvedilol und Atenolol in Bezug auf die Senkung des diastolischen Blutdrucks auf unter 90 mmHg und die Verminderung der Albuminurie untersucht (57). Hierbei zeigte sich, dass Carvedilol bei 88 % und Atenolol bei 82 % der Patient*innen eine Senkung des Blutdrucks unter 90 mmHg erzielte (57). Bezogen auf die Albuminurie senkte Carvedilol diese bei 25 % der Patient*innen, bei 2 % verstärkte sie sich, wohingegen Atenolol eine Senkung bei 13 % und eine Erhöhung bei 12 % verursachte (57). Zudem traten bei 10 % der Proband*innen in der Carvedilol-Gruppe kalte Extremitäten als Nebenwirkung auf, bei Atenolol sogar bei 37 % der Patient*innen (57). In einer Multicenter-Studie von Fassbinder et al. an 1.570 Patient*innen konnte gezeigt werden, dass unabhängig von der Stärke der Blutdrucksenkung eine Mikroalbuminurie bei Carvedilolgabe in 48–55 % der Fälle komplett zum Erliegen kam (58). Jedoch bezog diese Studie nicht explizit Patient*innen mit CKD ein (58).

3.1.4 Kalziumkanalantagonisten

In der Leitlinie der KDIGO wird grundsätzlich bei der Initiierung einer antihypertensiven Therapie die Gabe von RAAS-Hemmstoffen mit einem zusätzlichen Medikament aus der Gruppe der Kalziumantagonisten (CCB) oder ein Thiazid-diuretikum empfohlen (3). Auch hierfür wurde als Grundlage für die Leitlinie unter

anderem die AASK-Studie herangezogen, die in der vorliegenden Arbeit bereits beschrieben wurde (3, 40). Ganz allgemein gibt es fünf Subtypen von Kalziumkanälen: L- P/Q-, N-, R- und T-Typ Kanäle (59). Diese sind im Nephron unterschiedlich lokalisiert (59). So kommen im Vas afferens L-, N- und T-Typ Kanäle vor, im Vas efferens hingegen nur T- und N-Typ-Kalziumkanäle (60, 61). Die Podozyten besitzen N-Typ-Kalziumkanäle, Mesangialzellen wiederum T-, L-, und P/Q-Typen (59). Hieraus ergeben sich Vor- und Nachteile der bestehenden Kalziumkanalantagonisten. Amlodipin ist ein traditioneller L-Typ-Kalziumkanalantagonist und wirkt somit ausschließlich auf das Vas afferens (59). Diese Eigenschaft reduziert jedoch nicht den intraglomerulären Druck (59). Benidipin hingegen ist ein Kalziumkanalantagonist vom L-/T-Typ und wirkt auch auf die efferenten Arteriolen (62). Ohishi et al. verglichen Benidipin mit Amlodipin bei 58 Patient*innen, die bereits mit Amlodipin vorbehandelt wurden, jedoch weiterhin zu hohe Blutdruckwerte von gemittelt 151/90 mmHg vorwiesen (62). Hierbei zeigte sich, dass Benidipin den Blutdruck im Mittel um 10 mmHg auf 140/81 mmHg senkte und auch die Proteinurie von $0,35 \pm 0,82$ auf $0,22 \pm 0,55$ g/g Kreatinin reduzierte (62). Bei 80 % der Untersuchten reduzierte sich der Blutdruck und bei 40 % wurde ein optimaler Blutdruckwert erzielt (62). In der Studie von Iino et al. wurden 117 Patient*innen (79 davon mit Glomerulonephritis) bzgl. der Reduktion des Blutdrucks und der Proteinurie mittels Losartan oder Amlodipin über einen Zeitraum von zwölf Monaten untersucht (63). Hierbei zeigte sich, dass beide Medikamente gleichwertig den Blutdruck senkten, jedoch die Proteinurie nur durch Losartan effektiv gesenkt werden konnte (nach zwölf Monaten auf bis zu 47,9 % bei mehr als 2 g/d und bis zu 31,2 % bei unter 2 g/d) (63).

Abe et al. verglichen 70 Patient*innen, die mit einem RAAS-Inhibitor vorbehandelt waren, jedoch weiterhin persistierende Hypertonie und Albuminurie vorwiesen, hinsichtlich der Unterschiede zwischen Cilnidipin, einem L/N-Typ CCB, und Amlodipin (64). Das Patient*innenkollektiv bestand aus Individuen, die eine GFR von 90-30 ml/min/1,73 m² und eine Albuminurie von >30 mg/g bis <2 mg/g aufwiesen (64). Weitere Medikamente wie Betablocker, Diuretika und Spironolacton waren in der Studie zugelassen, falls das Blutdruckziel nicht erreicht wurde (64). Startdosen von Cilnidipin waren 10 mg/d und 2,5 mg/d Amlodipin (64). Im Schnitt wurde den Patient*innen 18,4 mg/d Cilnidipin und 4,8 mg/d Amlodipin verabreicht (64). Sechs

Patient*innen der Cilnidipin- und sieben der Amlodipin-Gruppe erhielten eines der obengenannten Add-on-Medikamente (64). Beide Gruppen zeigten am Ende der Untersuchung vergleichbare Ergebnisse bei der Blutdrucksenkung (Cilnidipin: 129 ± 1 / 75 ± 2 mmHg; Amlodipin: 127 ± 2 / 73 ± 2 mmHg) (64). Die GFR war in beiden Gruppen im Vergleich zur Baseline gleichbleibend (64). In Bezug auf die Albuminurie reduzierte Cilnidipin diese stärker über den Beobachtungszeitraum als Amlodipin (64). Bei Amlodipin zeigte sich nur nach zwölf Wochen eine signifikante Verringerung der Albuminurie, welche sich jedoch in den darauffolgenden Wochen wieder verstärkte (64). Prozentual reduzierte Cilnidipin die Albuminurie im Vergleich zur Baseline um ca. 40 % (64). Des Weiteren wurde der Verlauf von liver-type fatty acid-binding protein untersucht (64). Hierbei handelt es sich um einen Marker, der den tubulointerstitialen Schaden quantifizierbar macht (64). Dieser sank kontinuierlich um ca. 30 % im Vergleich zur Baseline unter der Cilnidipintherapie von $15,7 \pm 1,5$ ng/mg Kreatinin auf $11,1 \pm 1,4$ ng/mg Kreatinin (64). Bei Amlodipingabe war die Abnahme hingegen deutlich geringer und sank nur um etwa 2,5 % (64). Abschließend wurde der Effekt der Medikamente auf die Reninaktivität und den Aldosteronspiegel betrachtet (64). Es zeigte sich, dass beide Medikamente die Reninaktivität nicht signifikant beeinflussten (Cilnidipin: $2,6 \pm 0,4$ zu $2,6 \pm 0,4$ ng/ml/h; Amlodipin: $2,9 \pm 0,4$ zu $3,0 \pm 0,5$ mg/dl) (64). Amlodipin zeigte auch bei den Aldosteronwerten keine Veränderung, Cilnidipin senkte jedoch die Plasmaaldosteronspiegel von gemittelt 94 ± 7 auf 77 ± 6 pg/ml (64). Fujita et al. kamen in einem ähnlichen Studienaufbau mit 339 Patient*innen zu vergleichbaren Ergebnissen (65). Auch hier senkten Amlodipin und Cilnidipin vergleichbar stark den Blutdruck auf $133,1 \pm 15,6$ / $75,6 \pm 8,7$ mmHg bei Cilnidipin und $134,5 \pm 16,6$ / $77,9 \pm 9,4$ mmHg bei Amlodipingabe (65). In Bezug auf die Protein-zu-Kreatinin-Ratio zeigte sich ein ähnliches Bild wie in der Studie von Abe et al. (64, 65). So war bei Fujita et al. ebenfalls eine kontinuierliche Reduktion des Urinproteins bei Cilnidipingabe zu beobachten, wohingegen die Werte bei Amlodipingabe stagnierten bzw. über den Verlauf der Studie sogar anstiegen ($-14,4 \pm 5,6$ % bei Cilnidipin; $+13,9 \pm 7,7$ % bei Amlodipin) (65). In beiden Gruppen stieg zudem das Kreatinin über den Beobachtungszeitraum leicht an ($1,37 \pm 0,72$ mg/dl vs. $1,45 \pm 0,83$ mg/dl) (65). Außerdem konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen festgestellt werden, wenngleich es in der Amlodipin-Gruppe zu zwei Ereignissen kam, in der Cilnidipin-Gruppe jedoch

zu keinem (65). Della Vestra et al. führten eine Multicenter-Studie an 180 Typ II-Diabetiker*innen mit Hypertonus durch (66). Sie überprüften hierbei die Effekte von Ramipril (5–10 mg/d) und Lercanidipin (10–20 mg/d) auf den Blutdruck und die Albuminausscheidung über einen Zeitraum von neun bis zwölf Monaten (66). Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass beide Medikamente den systolischen und diastolischen Blutdruckwert gleichermaßen senkten und zusätzlich die Albuminexkretionsrate für Lercanidipin um $17,4 \pm 65$ mg/min und für Ramipril um $19,7 \pm 52,5$ mg/min senkten (66).

Die PROCOPA Study Group untersuchte über einen Zeitraum von sechs Monaten die Unterschiede in der Therapie mit Atenolol, Verapamil, Trandolapril und die Kombination von Trandolapril/Verapamil an 125 Patient*innen, von denen 101 Proband*innen die Studie erfolgreich beendeten (67). Das Kollektiv bestand aus Patient*innen, die eine primäre Nephropathie, eine GFR von >50 ml/min/1,73 m², eine Proteinurie von >1 g/d und einen Blutdruck von mehr als 130/85 mmHg aufwiesen (67). Es zeigte sich hierbei, dass alle Präparate den Blutdruck gleichwertig senkten (67). In Bezug auf die Proteinurie senkte Verapamil diese um 1,4 %, Atenolol um 6,3 %, Trandolapril um 41,0 % und die Kombination von Trandolapril und Verapamil um 48,5 % (67). Die erzielten Proteinurienesenkungen durch Atenolol und Verapamil waren jedoch statistisch nicht signifikant (67). Die Proteinurie stieg allerdings im Verlauf der Studie wieder an, und zwar bei 38,7 % der Untersuchten in der Atenolol-Gruppe, bei 44,8 % in der Verapamil-Gruppe, bei 13,3 % in der Trandolapril-Gruppe und bei 6,9 % in der Trandolapril/Verapamil-Gruppe (67). Des Weiteren wurden 34 Patient*innen mit einer Proteinurie (>3 g/d) im nephrotischen Bereich untersucht (67). Auch hier konnten nur Trandolapril bzw. Verapamil und Trandolapril in Kombination die Proteinurie signifikant senken (67). Die GFR blieb in allen Gruppen stabil (Baseline: $89,1 \pm 27,9$ ml/min/1,73 m²; Woche 24: $86,2 \pm 32,1$ ml/min/1,73 m²) (67). Das Serumalbumin stieg nur in den beiden Therapiegruppen mit ACEI signifikant an (67). Hemmeler et al. kamen in einem ähnlichen Studiendesign mit 13 Patient*innen zu vergleichbaren Ergebnissen (68). Die Blutdruckwerte der Untersuchten wurden durch Trandolapril und durch die Kombination Trandolapril/Verapamil signifikant gesenkt, bei der Verapamil-Monotherapie hingegen blieben die Blutdruckwerte unverändert (68). Auch die Albuminurie wurde durch den ACEI bzw. dessen Kombination mit Verapamil deutlich

stärker gesenkt als mit der Therapie durch Verapamil allein (Verapamil: -12 %; Trandolapril: -51 %; Trandolapril/Verapamil: -41 %) (68).

In einer schwedischen Beobachtungsstudie wurden über einen gemittelten Zeitraum von 4,1 Jahren 2458 Patient*innen mit einer CKD G4/G5 untersucht, bei denen entweder ein CCB oder ein RAAS-Hemmstoff neu in die Medikation aufgenommen wurde (69). Endpunkte hierbei waren neuauftretende Dialysepflichtigkeit und Tod (69). Es zeigte sich, dass RAAS-Inhibitoren das Risiko für ein Nierenersatzverfahren signifikant verringerten, die Mortalität war jedoch bei beiden Medikamentengruppen vergleichbar (69). In einer zusätzlichen Kontrollkohorte wurden beide Endpunkte für Patient*innen mit einem G3-Stadium überprüft (69). Hier zeigten beide Medikamentengruppen eine ähnliche Risikoreduktion für Mortalität und Nierenersatzverfahren (69).

3.1.5 Diuretika

Eine weitere Säule der Blutdrucktherapie stellt die Versorgung der CKD-Patient*innen mit Diuretika dar. Besonders die Kombination mit RAAS-Hemmstoffen wird in der Leitlinie der KDIGO hervorgehoben (3). So wird in dieser unter Bezugnahme auf die ADVANCE-Studie darauf verwiesen, dass die Gabe von Diuretika das relative Risiko von mikro- bzw. makrovaskulären Komplikationen wie nicht tödlichen Herzinfarkten bzw. Schlaganfällen oder die Verschlechterung von Nierenerkrankungen um 9 % senkt (3, 70). Zudem reduzieren sie laut der Studie das Risiko, an kardiovaskulären Ereignissen zu versterben, um 18 % (3, 70). Dennoch spielen Diuretika eher in späteren Stadien der Erkrankung eine vorrangige Rolle, wenn die Natrium- und Wasserretention ein gewichtigeres Problem wird und zu einem größeren Teil den Blutdruck negativ beeinflusst. So bewerteten Segura et al. die Schleifendiuretika in ihrem Review als besonders wichtig in der Behandlung von Ödemen, Hypertension, Hyperkaliämie und metabolischer Azidose, da CKD-Patient*innen auch ohne klinische Anzeichen von Ödemen ein zehn- bis 30-prozentig erhöhtes Extrazellulär- bzw. Blutvolumen aufweisen (71). Thiaziddiuretika bzw. Thiazid-ähnliche Diuretika hingegen werden vorrangig zur (additiven) Behandlung der Hypertonie eingesetzt. Elliot et al. beschrieben in ihrem Review, dass Thiaziddiuretika die Natriurese um 5–10 % erhöhen, wohingegen Schleifendiuretika diese sogar um bis zu 20 % steigern und sich somit vorrangig für

CKD-Patient*innen in fortgeschrittenen Stadien eignen (72).

3.1.5.1 Thiaziddiuretika

Thiaziddiuretika wirken im distalen Tubulus und binden hier an die Na^+/Cl^- -Cotransporter, welche für ca. 5–10 % der Natriumreabsorption verantwortlich sind (73). Dennoch ist der Wirkmechanismus von Thiaziddiuretika noch nicht abschließend geklärt, da sich ihre blutdrucksenkende Wirkung nicht nur auf die vermehrte Wasserausscheidung bzw. den geringeren kardialen Output reduzieren lässt (73). Hughes et al. konnten in einer Untersuchung belegen, dass ein gesenkter Blutdruck auch nach Reexpansion des Plasmavolumens bestehen blieb (73). Zusätzlich zeigt sich bei Personen mit Gitelman-Syndrom, einer autosomal rezessiven Erkrankung, bei welcher der Na^+/Cl^- Cotransporter eingeschränkt oder gar nicht funktionstüchtig ist, dass auch bei diesen Individuen Thiaziddiuretika eine blutdrucksenkende Wirkung aufweisen (73). Festzuhalten ist jedoch, dass Thiaziddiuretika, insbesondere bei chronischer Einnahme, den peripheren Widerstand senken (74).

Wie eingangs erläutert, spielen Thiaziddiuretika vorwiegend in frühen CKD-Stadien eine größere Rolle in der Therapie, allen voran in der des Hypertonus. Es legen jedoch einige Studien nahe, dass Thiaziddiuretika auch in CKD--Stadien G4 oder G5 noch eine Bedeutung in der Therapie haben können. Bereits 1979 berichteten Jones et al. in einer Studie, dass Chlorothiazid eine mittlere Blutdrucksenkung von 13/6 mmHg bei Patient*innen mit schwerer Niereninsuffizienz erzielen konnte (75). In einer neueren Studie aus 2011 testeten Dussol et al. an 23 Patient*innen mit CKD G4/G5 die Wirkung von Furosemid (60 mg) und Hydrochlorothiazid (HCT) (25 mg) allein und in Kombination über die Dauer von jeweils drei Monaten (76). Hierbei zeigte sich, dass Furosemid und Chlorothiazid keine signifikanten Steigerungen der Natrium- bzw. Chloridausscheidung erreichen konnten, die Kombination beider hingegen schon (Filtrationsfraktion Natrium: $3,4 \pm 1,8 \%$ zu $4,9 \pm 2,8 \%$; Filtrationsfraktion Chlorid $3,8 \pm 2,0 \%$ zu $6,0 \pm 3,1 \%$ ($p < 0,05$)) (76). In Bezug auf die Blutdrucksenkung erzielten beide Medikamente für sich gleiche Ergebnisse, nämlich 93 bzw. 94 mmHg bei einem Baseline-Wert von 101 mmHg (76). Die Kombination beider senkte den Blutdruck im Schnitt auf 86 mmHg systolisch (76). Auch die GFR sank in gleichem Maß bei beiden Medikamenten von 25 ± 10 ml/min/1,73 m² auf 21 ± 10 ml/min/1,73 m² (Furosemid) bzw. 22 ± 10

ml/min/1,73 m² (Hydrochlorothiazid) (76). Allerdings waren diese Ergebnisse im Gegensatz zur Kombinationstherapie, welche die GFR auf 18 ml/min/1,73 m² senkte, nicht signifikant (76). Die Proteinurie wurde zudem nur mit der Kombinationstherapie gesenkt (von 1015 mg/d auf 608 mg/d) (76).

Die ALLHAT-Studie beobachtete ca. 33.000 Patient*innen über einen Zeitraum von acht Jahren und verglich Chlorthalidon mit Amlodipin und Lisinopril bezüglich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse (77). Primäre Endpunkte waren hier der plötzliche Herztod (mit kardiovaskulärem Ursprung) und das Auftreten von nicht tödlichen Herzinfarkten (77). Sekundäre Endpunkte waren das Auftreten jeglicher Mortalität, Schlaganfall und kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, Herzversagen, Angina pectoris ohne Revaskularisierung) (77). Die Ergebnisse der Studie legten dar, dass das relative Risiko für das Auftreten eines primären Endpunkts für die verschiedenen Medikamentengruppen ungefähr gleich war (77). Bei den sekundären Endpunkten zeigte sich nur, dass die Amlodipin-Gruppe eine höhere Rate an Herzinsuffizienzen aufwies (77). Lisinopril wies im Vergleich zu Chlorthalidon eine höhere Rate an kardiovaskulären Erkrankungen wie pAVK auf (77). Des Weiteren senkte Chlorthalidon den Blutdruck signifikant um 1–2 mmHg im Vergleich zu Amlodipin bzw. Lisinopril (77). Die GFR sank in den jeweiligen Untersuchungsgruppen von einem Baseline-Wert von 78,0 ml/min/1,73 m² auf 70,0 ml/min/1,73 m² für Chlorthalidon, 75,1 ml/min/1,73 m² für Amlodipin und 70,7 ml/min/1,73 m² für Lisinopril (77). In der Chlorthalidon-Gruppe benötigten 8 % der Patient*innen im Verlauf der Studie eine Substitution von Kalium, hingegen nur 4 % respektive 2 % der Patient*innen, die Amlodipin bzw. Lisinopril einnahmen (77). Eine Metaanalyse von Musini et al., die eine Auswertung von 60 Studien über die blutdrucksenkende Wirkung von Thiaziden vornahm, kam zu dem Ergebnis, dass die einzelnen Thiazide den Blutdruck in etwa gleich stark senkten (78). In Bezug auf die einzelnen Medikamente erzielte Hydrochlorothiazid bei einem Baseline-Blutdruck von 153/100 mmHg dosisabhängig eine Senkung von 4/2 mmHg bei 6,25 mg, 6/3 mmHg bei 12,5 mg, 8/3 mmHg bei 25 mg und 11/5 mmHg bei 50 mg (78). Chlorthalidon senkte den Blutdruck bei einem Ausgangswert von 163/88 mmHg dosisunabhängig bei Gaben von 12,5 bis 75 mg pro Tag um 12/4 mmHg im Vergleich zum Placebo (78). Auch Indapamid senkte dosisunabhängig bei Gaben von 1–5 mg/d den Blutdruck im Vergleich zum Placebo um 9/4 mmHg (78).

Zusätzlich senkten Thiazide generell das Serumkalium, erhöhten jedoch dosisabhängig Harnsäure, Cholesterol und Triglyzeride (78). In einer Studie von Morales et al. wurde die zusätzliche Gabe von Spironolacton oder Hydrochlorothiazid mit und ohne Amilorid zu Enalapril auf die Reduktion der Proteinurie untersucht (79). In dieser prospektiven randomisierten Cross-over-Studie wurden 21 Patient*innen mit einer CKD G1–G3 eingeschlossen (79). Hierbei ergab sich, dass Spironolacton die Proteinurie um 34 % senkte, HCT um 42 % und HCT/Amilorid um 56 % (79). Die GFR sank signifikant, nämlich um 8,5 % bei HCT und um 12 % bei HCT/Amilorid, wohingegen bei Spironolacton die GFR nicht signifikant, d.h. nur um 6 %, sank (79). Bei Spironolacton und HCT/Amilorid stiegen die Serumkaliumwerte und bei allen dreien die Harnsäurespiegel signifikant (79). Als Nebenwirkungen traten in keiner der Gruppen Hypotensionen oder eine schwere Hyperkaliämie auf, wenngleich 33 % der Patient*innen, die Spironolacton einnahmen, ein Kalium von mehr als 5 mEq/l aufwiesen (79). Bei der Einnahme von HCT/Amilorid wiesen dies 42 % und bei der Einnahme von HCT isoliert 9 % auf (79). Ähnliche Ergebnisse lieferte die Studie von Vogt et al., in der 34 Patient*innen mit einer gemittelten Proteinurie von 3,8 g/d untersucht wurden (80). Eine salzarme Diät reduzierte bei den Proband*innen die Proteinurie um 22 %, Losartan um 30 % und die Kombination aus beidem um 55 % (80). Losartan und HCT reduzierten die Proteinurie um 56 % und die Kombination aus beiden und einer salzarmen Diät senkte diese sogar um 70 % (80). Zusätzlich zeigte sich bei Patient*innen, die keine Senkung der Proteinurie durch Losartan allein erzielen konnten, dass diese durch die Kombination mit einer salzarmen Diät oder HCT hervorgerufen werden konnte (80). In allen Testgruppen traten in Bezug auf Nebenwirkungen keine Hyperkaliämien auf, wenngleich Losartan und eine salzarme Diät eine signifikante Erhöhung des Kaliums hervorriefen, welche sich mit der zusätzlichen Behandlung mit HCT wieder normalisierte (80). HCT erhöhte zudem in Kombination mit Losartan und unabhängig vom Salzgehalt der Diät signifikant die Harnsäure (80). Die Kombination mit einer salzarmen Diät erhöhte die Harnsäure stärker als HCT allein (80).

Neben der Wirkweise von Thiaziddiuretika befassten sich Bokrantz et al. in einer retrospektiven, 57.822 Proband*innen umfassenden Kohortenstudie mit der Wirkung der Thiazide auf die Entstehung von Osteoporose (81). Es zeigte sich, dass

durch die Einnahme von Thiaziden das relative Risiko eines osteoporotischen Bruchs signifikant gesenkt werden konnte (81). Zudem konnte die längere Einnahme von mehr als zwei Jahren das relative Risiko um bis zu 13 % senken (81). Umgekehrt stieg das Risiko einer Fraktur bei denjenigen Individuen, die die Thiazide absetzten (81).

3.1.5.2 Schleifendiuretika

Schleifendiuretika werden in der Therapie der chronischen Nierenerkrankungen vorwiegend in höheren Graden der CKD eingesetzt, vor allem wenn es weniger um die Blutdruckkontrolle geht, sondern eher um die Ausscheidung größerer Mengen Flüssigkeit, wie bei der Therapie von Ödemen (72). Generell wirken Schleifendiuretika im aufsteigenden Ast der Henle-Schleife im Nierentubulus und blockieren hier die $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Cotransporter (72). Die meistgenutzten Vertreter dieser Gruppe sind Furosemid, Bumetanid und Torasemid. Torasemid besitzt jedoch die Eigenschaft unabhängig von der Nierenfunktion in Bezug auf Wirkdauer und Halbwertszeit zu sein (82). Zusätzlich wird die Kalium- und Kalziumausscheidung nicht so stark beeinflusst wie durch Furosemid (82). Khan et al. untersuchten die Unterschiede zwischen Furosemid und HCT und deren Kombination in Bezug auf den Verlauf der CKD über einen Zeitraum von einem Jahr an 312 CKD-Patient*innen im Stadium G3–5 (G5 ohne Notwendigkeit der Dialyse) (83). In allen Gruppen sanken die Blutdruckwerte signifikant, abgesehen von den Patient*innen mit CKD G4, die mit einem Thiaziddiuretikum therapiert wurden (83). Zusätzlich zeigte sich ein Trend, dass mit höherem CKD-Grad die Verschreibung von Thiaziddiuretika abnahm und durch die Therapie mit Furosemid bzw. bei den G5-Patient*innen durch eine Kombinationstherapie ersetzt wurde (83). Auch in der Reduktion des extrazellulären Wassers zeigte sich ein ähnliches Bild, wieder mit der Ausnahme, dass HCT bei G4-Patient*innen keine signifikante Veränderung erzielte (83). Die intrazelluläre Flüssigkeit blieb in allen Untersuchungsgruppen gleich (83). Die GFR nahm in allen Gruppen ab, jedoch besonders stark in der Kombinationstherapie, gefolgt von der mit Furosemid (83). Die Progression der CKD mit Bedarf eines Nierenersatzverfahrens erfolgte bei 36 Patient*innen, 30 von ihnen aus der Gruppe der CKD G5: im Speziellen 17 Patient*innen mit Kombinationstherapie und 13 Patient*innen mit Furosemidtherapie (83). Bei sechs der 39

Patient*innen im G4-Stadium mit Furosemidtherapie verschlechterte sich die Krankheit dahingehend, dass auch sie eine Nierenersatztherapie erhielten (83). Die Elektrolytwerte der Proband*innen für Natrium blieben in allen Gruppen stabil, jedoch sank bei allen das Kalium, insbesondere in der Gruppe der Kombinationstherapie (83). Zusätzlich stiegen in allen Gruppen die Werte für Harnsäure, Harnstoff und Kreatinin (83). Vasavada et al. befassten sich im Speziellen in einer Cross-over-Studie an 14 Patient*innen mit den Unterschieden zwischen Furosemid und Torasemid in Bezug auf die Blutdrucksenkung und die Natriurese (84). Diese brachte hervor, dass Furosemid und Torasemid sich nicht signifikant in der Senkung bzw. Steigerung der Natriurese unterschieden (84). Furosemid senkte den Blutdruck von $147 \pm 17/78 \pm 11$ mmHg auf $138 \pm 21/74 \pm 12$ mmHg und erhöhte die Natriumausscheidung von 199 ± 49 mEq/d auf 357 ± 96 mEq/d (84). Torasemid senkte den Blutdruck von $143 \pm 18/75 \pm 10$ mmHg auf $133 \pm 19/71 \pm 10$ mmHg und steigerte die Natriurese von 213 ± 79 mEq/d auf 398 ± 142 mEq/d (84). Die Studie zeigte zudem, dass beide Präparate die GFR leicht anhoben von $0,42 \pm 10$ ml/min/1,73 m² auf $0,43 \pm 16$ ml/min/1,73 m² bei Torasemidgabe und $0,47 \pm 18$ ml/min/1,73 m² bei Furosemidgabe (84).

Sibbel et al. untersuchten in einer retrospektiven Observationsstudie 11.297 Hämodialysepatient*innen im Hinblick auf den klinischen Verlauf im ersten Jahr der Dialysetherapie mit und ohne die Gabe von Schleifendiuretika (85). 5219 Patient*innen nahmen trotz der Dialyse weiterhin Schleifendiuretika, 6078 Patient*innen beendeten die Therapie und dienten somit als Kontrollgruppe der Studie (85). Die Studie zeigte zunächst, dass vorwiegend jüngere Proband*innen mit höheren Albuminspiegeln weiterhin Schleifendiuretika zu sich nahmen (85). Zusätzlich lag die Sterberate in der Untersuchungsgruppe unter der in der Kontrollgruppe, wenngleich dieses Ergebnis keine Signifikanz aufwies (0,18 zu 0,23 Tode/Personenjahr) (85). Des Weiteren lagen die Hospitalisierungsrate und das Auftreten von intradialytischen Hypotensionen in der Schleifendiuretika-Gruppe signifikant unter denen der Kontrollgruppe (1,84 zu 2,10 Aufnahmen/Personenjahr; 22,7 zu 24,3 Episoden/Personenjahr) (85).

Die Ausscheidung größtmöglicher Mengen Flüssigkeit ist im Besonderen bei Patient*innen mit kardiorenalem Syndrom von hoher Bedeutung (86). Hierzu führten Zamboli et al. eine Untersuchung an 40 nicht dialysepflichtigen CKD-G3–4-

Patient*innen durch (86). Die Studie verglich die Auswirkungen einer einjährigen Furosemidtherapie als Add-on bei bestehender Behandlung mit einem RAAS-Inhibitor auf den Left ventricular mass index (LVMI) (86). Als Kontrolle diente ein Patient*innenkollektiv, welches bei Nichterreichen des Blutdruckziels von 130/80 mmHg kein Furosemid erhielt, sondern lediglich eine Dosissteigerung des bestehenden RAAS-Inhibitors bzw. ein Antihypertensivum einer anderen, nicht diuretischen Gruppe (86). Die Grundlage dieser Untersuchung bestand in der Beobachtung, dass der LVMI unter volumenkontrollierender Hämodialyse rückläufig ist (86). Die Studie sollte klären, ob sich gleiche Ergebnisse unter einer Furosemidtherapie ergeben (86). In Bezug auf den Blutdruck ergaben sich in beiden Therapiearmen vergleichbare Reduktionen von 8 mmHg systolisch (86). Hinsichtlich des LVMI reduzierte die Therapie mit Furosemid diesen im Mittel deutlich von 7,9 g/h (von 15,8 auf -1,4) im Gegensatz zur Kontrollgruppe 0,0 g/h (von -6,2 auf + 9,5) (86). Prozentual wurde der LVMI bei 80 % der Patient*innen im Furosemidarm und nur bei 45 % in der Kontrolle reduziert (86). Zusätzlich sanken das Gewicht und das totale Körperwasser in der Furosemid-Gruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe signifikant (86). Auch die Proteinurie nahm im Zuge der Furosemidtherapie deutlicher ab als in der Kontrollgruppe (Furosemid : -57 %; Kontrolle: -1 %) (86). Die Natriumausscheidung und die Harnsäurespiegel waren hingegen in beiden Gruppen vergleichbar (86).

3.1.5.3 Vasopressin-2-Antagonisten

Tolvaptan ist der erste und vorerst einzige Vertreter dieser Gruppe. Dieses Diuretikum wirkt über die Blockierung von Vasopressin-Rezeptoren im Sammelrohr der Nierentubuli und erzielt somit eine gesteigerte Ausscheidung von freiem Wasser (87). Ursprünglich wurde Tolvaptan zur Therapie der Wasserretention bei Herzinsuffizienz und Leberzirrhose eingesetzt, später wurde die Indikation um die CKD erweitert, da sich Vorteile gegenüber Schleifendiuretika wie Furosemid ergaben (87). Tolvaptan gilt als Diuretikum, welches im Gegensatz zu Furosemid eine erhöhte Diurese erzielt, jedoch die Nierenfunktion nur wenig bis gar nicht beeinflusst bzw. verschlechtert (87). Masuda et al. untersuchten an zwölf Patient*innen mit CKD G3–5 über einen Zeitraum von einer Woche die Wirkung von Tolvaptan auf die Reduktion des Körperwassers (87). Alle Proband*innen wurden

bereits mit einem Schleifen- oder Thiaziddiuretikum vortherapiert (87). Es zeigte sich in der Studie, dass die Gabe von Tolvaptan das Körpergewicht signifikant um $2,0 \text{ kg} \pm 2,3 \text{ kg}$ im Vergleich zur Baseline senkte (87). Die GFR, das Serumalbumin, die Natriumkonzentration und der systolische Blutdruck blieben unverändert (87). Die Messung des intrazellulären Wassers ergab eine Reduktion von $6 \pm 4,9 \%$, das extrazelluläre und totale Körperwasser blieben hingegen unverändert (87). Es zeigte sich außerdem, dass besonders Patient*innen mit einem geringen Serumalbuminanteil von $<2,5 \text{ g/dl}$ eine größere Reduktion im intrazellulären Wasser aufwiesen als diejenigen mit $>2,5 \text{ g/dl}$ (87). Tanaka et al. führten an 115 CKD-G4–5-Patient*innen mit Herzinsuffizienz eine retrospektive Observationsstudie durch (88). Hierbei untersuchten sie zwei Patient*innenkollektive, von denen eines im Verlauf der Behandlung Tolvaptan erhielt, während das andere ohne dieses Medikament therapiert wurden (88). Untersucht wurde hierbei, inwieweit die Behandlung Auswirkungen auf das event-freie Überleben und auf die Notwendigkeit einer Dialyse hatte (88). In der Tolvaptan-Gruppe wurden 25 Patient*innen untersucht, in der Gruppe ohne Tolvaptan 90 Patient*innen (88). Die Studie zeigte, dass Tolvaptan sowohl die event-freie Zeit verlängerte als auch die Initiation der Dialyse verringerte (88). In Bezug auf die GFR zeigte sich zudem, dass Tolvaptan deren Absinken signifikant verzögerte (88). Tominaga et al. untersuchten an 73 Patient*innen mit Herzinsuffizienz und renaler Insuffizienz über einen Zeitraum von einer Woche in einer randomisierten prospektiven Open-Label-Studie die Unterschiede zwischen einer Add-on-Therapie mit Tolvaptan bzw. einer Erhöhung der Furosemidtherapie (89). Hierbei ergab sich, dass Tolvaptan die Urinmenge und die Urinosmolarität stärker erhöhte als eine Dosissteigerung von Furosemid allein (89).

3.1.6 Aldosteronabhängige Aldosteronantagonisten

Die Wirkung von Aldosteronantagonisten begründet sich in einer verringerten Expression von Na^+/K^+ -Kanälen bzw. Na^+/K^+ -ATPase im distalen Tubulus und Sammelrohr der Nierentubuli (90). Hierdurch wird die Rückresorption von Na^+ gehemmt, was zu einer vermehrten osmotischen Diurese führt (90). Die Hauptvertreter dieser Gruppe sind Spironolacton und Eplerenon (90). Bei der Therapie von chronischen Nierenerkrankungen haben diese jedoch nur eine

untergeordnete Rolle und werden zumeist als Add-on-Therapie oder bei therapieresistentem Hypertonus eingesetzt (90). Besonders die Gefahr der Hyperkaliämie bei Gabe dieser Medikamentengruppe begrenzt ihren Einsatz bei chronisch verminderter Nierenfunktion (90).

Minakuchi et al. untersuchten in ihrer Studie die nephroprotektiven Eigenschaften von Eplerenon im Vergleich zu einem Placebo (91). Hierbei rekrutierten sie 148 Patient*innen und beobachteten diese prospektiv über einen Zeitraum von drei Jahren (91). Sie untersuchten zuerst den Zusammenhang von Änderungen der GFR im Verhältnis zum Plasma-Aldosteron-Spiegel, HDL-Cholesterin-Spiegel und zur Proteinurie (91). Jeder dieser Parameter korrelierte hierbei mit einer Reduktion der GFR (91). Der systolische oder diastolische Blutdruck der Baseline korrelierten jedoch nicht mit einer Abnahme der GFR (91). Zusätzlich unterteilte man die Patient*innen in fünf Kategorien nach Höhe ihres Plasma-Aldosteron-Spiegels und betrachtete den Verlauf der GFR-Abnahme über den Beobachtungszeitraum (91). Es zeigte sich, dass die Patient*innen mit den höchsten Aldosteronspiegeln die stärkste Abnahme der GFR über den Zeitraum von drei Jahren verzeichneten (91). Im weiteren Verlauf wurden 48 Patient*innen mit CKD G2/G3 hinsichtlich der Wirkung bei Eplerenon- (25 mg/d) bzw. Placebogabe, auf die Reduktion des Blutdrucks, die Senkung der GFR und die Plasmakonzentrationen von Aldosteron untersucht (91). 78,9 % der Proband*innen in der Eplerenon-Gruppe und 70,0 % in der Placebo-Gruppe wurden mit ACEI oder ARB vorbehandelt (91). Bezüglich des Blutdrucks stellte sich im Beobachtungszeitraum keine signifikante Reduktion ein (Baseline: $131,9 \pm 2,31$ mmHg; 36 Monate: $130,7 \pm 1,86$ mmHg) (91). Auch die Proteinurie verzeichnete keine signifikante Reduktion (Baseline: $0,47 \pm 0,16$ g/g Kreatinin; 36 Monate: $0,29 \pm 0,15$ g/g Kreatinin), wenngleich sie geringer ausfiel als in der Placebo-Gruppe (Baseline: $0,42 \pm 0,12$ g/g Kreatinin; 36 Monate: $0,29 \pm 0,15$ g/g Kreatinin) (91). In Bezug auf die GFR-Abnahme erfuhr die Eplerenon-Gruppe einen stärkeren Abfall der GFR als die Placebo-Gruppe (91). Die GFR stabilisierte sich jedoch über den Beobachtungszeitraum hinweg (91). So war die jährliche Abnahme der GFR bei Eplerenongabe $-1,117$ ml/min/1,73 m²/Jahr, während sie in der Placebo-Gruppe $-3,108$ ml/min/1,73 m²/Jahr betrug (91).

Sengul et al. untersuchten bei 33 Patient*innen, prospektiv und unkontrolliert, die

antiproteinurischen Effekte von 25 mg Spironolacton (92). Das Patient*innenkollektiv stellte sich aus Personen zusammen, die trotz einer mindestens sechsmonatigen Therapie mit ACE-Inhibitoren oder AT-I-Antagonisten keine ausreichende Reduktion der Proteinurie erreichten, sodass Spironolacton auch hier als Add-on-Therapie verabreicht wurde (92). Es zeigte sich, dass Spironolacton die Proteinurie nach acht Wochen etwa um die Hälfte reduzierte (Baseline: 1428 mg/d; acht Wochen: 743 mg/d) und auch die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte um ca. 7 mmHg senkte (92). Änderungen in der GFR waren nicht signifikant, jedoch stieg der Serumkaliumspiegel im Mittel um $0,55 \pm 0,32$ mEq/L (92). Bianchi et al. kamen in ihrer Studie, ebenfalls mit einem unkontrollierten Studiendesign wie zuvor Sengul et al. (92), zu vergleichbaren Ergebnissen (93). Die Studie umfasste 42 Patient*innen mit einer GFR von 20–138 ml/min/1,73 m² sowie einer Proteinurie von 0,9–4,9 g/d und der Beobachtungszeitraum betrug acht Wochen (93). Wie in der Studie von Sengul et al. (92) halbierte sich auch hier die Proteinurie, welche gleichzeitig signifikant mit einem hohen Aldosteronspiegel korrelierte (93). Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte blieben jedoch unverändert ($\pm 131,5/78,5$ mmHg) (93). Zusätzlich nahm die GFR leicht um gemittelt 3 ml/min/1,73 m² ab (93).

Finerenon ist ein weiterer Aldosteronantagonist, welcher im Gegensatz zu Spironolacton und Eplerenon nicht-steroidal ist (94). Dieses Präparat wurde im Bereich der Nephrologie nun erstmals und ausschließlich an Patient*innen mit diabetischer Nephropathie untersucht (94). Bakris et al. untersuchten hierbei 5734 Patient*innen mit diabetischer Nephropathie, einer GFR von 25–60 ml/min/1,73 m² sowie einer Albuminurie von 30–300 mg/g Kreatinin (94). Des Weiteren wurden Patient*innen eingeschlossen, die eine GFR von 25–75 ml/min/1,73 m² und eine Albuminurie von 300–5000 mg/g Kreatinin vorwiesen (94). Der primäre Endpunkt war eine Zusammensetzung aus Nierenversagen, einem GFR-Abfall um 40 % vom Baseline-Wert und Tod durch eine renale Genese (94). Der sekundäre Endpunkt, ebenfalls ein zusammengesetzter, bestand aus Mortalität durch kardiovaskuläres Ereignis, nicht tödlichem Herzinfarkt/Schlaganfall oder Hospitalisation durch Herzinsuffizienz (94). Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 2,6 Jahre (94). In diesem Zeitraum erreichten 504 (17,8 %) der Patient*innen in der Finerenon-Gruppe und 600 (21,1 %) Patient*innen in der Placebo-Gruppe den primären

Endpunkt (94). Den sekundären Endpunkt erreichten 367 (13 %) der Patient*innen in der Finerenon- und 420 (14,8 %) Patient*innen in der Placebo-Gruppe (94). Finerenon beugte somit deutlicher dem Auftreten von kardiovaskulären und renalen Komplikationen vor (94). Fillipatos et al. untersuchten in einem ähnlichen Studienaufbau wie Bakris et al. (94) 5674 Patient*innen, ebenfalls über einen gemittelten Zeitraum von 2,6 Jahren, in Bezug auf die Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen durch Finerenon im Vergleich zum Placebo (95). Es zeigte sich hierbei, dass die Hazard Ratio (HR) bei 0,85 bei Patient*innen mit einer kardialen Vorgeschichte und bei 0,86 bei denjenigen ohne eine bekannte kardiale Vorerkrankung lag (95). Die Nebenwirkungsrate war in beiden Gruppen vergleichbar (95). Der Anteil an Hyperkaliämie-bedingtem Therapieabbruch lag in der Finerenon-Gruppe bei 2,3 % und in der Placebo-Gruppe bei 0,8 % (95). Pitt et al. kamen in ihrer doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studie an 7437 CKD-Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ II zu einem ähnlichen Ergebnis (96). Untersucht wurde hierbei die event-freie Zeit bis zum Auftreten eines letalen kardiovaskulären Ereignisses, nicht-letalen Herzinfarkts bzw. Schlaganfalls oder Hospitalisation durch Herzinsuffizienz als primärer Endpunkt (96). Als sekundären Endpunkt legte die Studie das Auftreten eines Nierenversagens, Abnahme der GFR um 40 % und den Tod durch eine renale Genese fest (96). Das Ergebnis der Studie zeigte, dass der primäre Endpunkt bei 458 Patient*innen (12,4 %) der Finerenongruppe auftrat, im Vergleich zu 519 Patient*innen (14,2 %) in der Placebogruppe (HR 0,87) (96). Der sekundäre Endpunkt trat bei 350 Patient*innen (9,5 %) in der Finerenon- und bei 395 in der Placebogruppe (10,8 %) ein (HR 0,87) (96).

3.1.7 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten sind eine neuere Gruppe von Medikamenten, auf denen der Fokus der derzeitigen CKD Forschung liegt. Endothelin beinhaltet drei Aminopeptide Endothelin (ET) 1, 2 und 3, wobei ET-1 das relevanteste für die Nierengesundheit bzw. -krankheit darstellt (97, 98). ET wirkt über die ET-A- und B-Rezeptoren (97, 98). Die Bindung an den A-Rezeptor vermittelt vorwiegend eine Vasokonstriktion der Gefäße, die Zellproliferation und eine Matrixgeneration (97, 98). Über den Rezeptor B wird hingegen eine Vasodilatation, Antiproliferation und

Antifibrose gesteuert (97, 98). ET wird in annähernd jeder Zelle des Körpers gebildet respektive beeinflusst und wirkt dementsprechend autokrin bzw. parakrin (97, 98). Die autonome Produktion von ET in den Nierenzellen ist ein integraler Bestandteil der Wasser- und Natriumexkretion (97, 98). Hierbei wirkt das gefilterte Volumen als Reiz für die Produktion von ET-1, welches in der Folge über den ET-B-Rezeptor die Resorption von Natrium und Wasser inhibiert (97, 98). Dennoch scheint im Nephron auch der ET-A-Rezeptor eine wesentliche Rolle in der Natriurese zu spielen, weshalb ET-A-Rezeptor-Antagonisten, die entweder nur am A-Rezeptor oder an beiden Rezeptoren wirken, als eine erhebliche Nebenwirkung die Retention von Flüssigkeit hervorrufen (97, 98). Zusätzlich moduliert ET noch weitere Funktionen der Niere wie den Säure-Basen-Haushalt, den renalen Blutfluss, die Podozytenfunktion und die Mesangialkontraktion (97, 98). Besonders der Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt stellt dabei eine Schwierigkeit für ET-Rezeptor-Antagonisten dar, da ET durch einen erhöhten Säureanfall freigesetzt wird und im proximalen bzw. distalen Tubulus eine erhöhte Säuresekretion initiiert (97). Problematisch ist, dass die Azidämie, wie oftmals vorkommend bei CKD-Patient*innen, über den ET-Pathway die Progression der CKD über die fibrotische Aktivierung weiter verschlimmern kann (97).

In Bezug auf die pathophysiologischen Prozesse, die durch ET-1 hervorgerufen werden, sind die Akkumulation von extrazellulärer Matrix, Fibrose, Entzündung und Hypertrophie zu nennen (97). Des Weiteren beeinflusst ET weitere Erkrankungen wie Diabetes, Dyslipidämie bzw. Übergewicht negativ und führt darüber hinaus zu einer Aktivierung des Immunsystems mit der Freisetzung von Sauerstoffradikalen und einer Herabsetzung von Stickstoffmonoxid (97). Durch ET-1 werden somit nicht nur in der Niere Prozesse zur Verschlechterung in Gang gesetzt, sondern auch Erkrankungen weiter verschlimmert, die ihrerseits zur Progression der CKD beitragen (97). Studien an Ratten zeigten zudem, dass durch die Verabreichung von ET die kortikale Entzündung der Nieren sowie die Albuminexkretion zunahm und eine Apoptose von Podozyten eintrat (99).

Dhaun et al. untersuchten in einer doppelt verblindeten, placebokontrollierten, randomisierten Cross-over-Studie den ET-Antagonisten BQ-123 an 22 CKD-Patient*innen (100). Eine zusätzliche Kontrolle mittels Nifedipin wurde für die Quantifizierung des blutdrucksenkenden Potentials von BQ-123 an zehn

Patient*innen durchgeführt (100). Die Studie ergab, dass BQ-123 den mittleren arteriellen Blutdruck um 7 ± 1 % senkte, den renalen Blutfluss um 17 ± 4 % erhöhte und die Proteinurie um 26 ± 4 % minderte, dass aber die GFR unbeeinflusst blieb (100). Im Vergleich zu Nifedipin zeigte sich, dass dieses wie BQ-123 den Blutdruck und die renale Durchblutung gleichermaßen beeinflusste, jedoch die Proteinurie deutlicher durch BQ-123 gesenkt wurde (-38 ± 3 % vs. 26 ± 11 %) (100).

Kohen et al. verglichen die Kombination von Atrasentan (selektiver ET-A-Rezeptor-Antagonist) mit RAAS-Inhibitoren im Vergleich zu einem Placebo über einen Zeitraum von acht Wochen (101). In der Studie wurden 89 Patient*innen mit einer GFR von >20 ml/min/1,73 m² und einer Albumin-zu-Kreatinin-Ratio zwischen 100 und 3000 mg/g randomisiert (101). Untersucht wurden zudem Auswirkungen von unterschiedlichen Dosierungen von Atrasentan (0,25 mg; 0,75 mg; 1,75 mg) (101). Die Atrasentan-Gruppe konnte bei 30 %, 50 % und 38 % in den aufsteigenden Dosierungen eine Reduktion der Proteinurie von >40 % erzielen (101). In der Placebo-Gruppe hingegen erreichten dies nur 17 % der Untersuchten (101). Im Mittel sank die Proteinurie in der Placebo-Gruppe um 11 %, in der 0,25-mg-Gruppe um 21 % und in der 1,75-mg-Gruppe um 35 %, jedoch ohne statistische Signifikanz (101). Allein in der Gruppe der Patient*innen, die 0,75 mg erhielt, wurde eine signifikante Senkung der Proteinurie um 42 % erreicht (101). In Bezug auf den Blutdruck sank dieser nur in der 0,75-mg-Gruppe signifikant um 8,8 mmHg im Vergleich zu einer Steigerung in der Placebo-Gruppe von 0,7 mmHg (101). In den 0,25-mg- und 1,75-mg-Gruppen sank der Blutdruck um 0,3 mmHg und 7,6 mmHg respektive, jedoch nicht signifikant (101). Die GFR und das Körpergewicht blieben in allen Gruppen im Vergleich zum Baseline-Wert nahezu unverändert (101).

ET-Rezeptor-Antagonisten besitzen zudem die Eigenschaft, die proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK 9) zu beeinflussen, welche maßgeblich für die lysosomale Degeneration von LDL-Rezeptoren in der Leber verantwortlich ist und somit die Freisetzung von LDL-Cholesterin fördert (102). Hierzu führten Farrah et al. eine Untersuchung an 27 CKD-Patient*innen durch (G1–4; Proteinurie >300 mg/d) (102). In einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Untersuchung stellten sie den ET-Rezeptor-Antagonist Sitaxentan (100 mg) einem Placebo und dem Kalziumantagonisten Nifedipin (30 mg) gegenüber (102). In der Studie zeigte sich, dass Nifedipin und Sitaxentan den Blutdruck im gleichen Maße senkten,

jedoch letzteres die Proteinurie deutlicher reduzierte (102). Das Placebo beeinflusste keines der beiden Parameter (102). Auch wurden während des Untersuchungszeitraums keine schweren, therapieassoziierten Nebenwirkungen festgestellt (102). In Bezug auf die Blutfettwerte zeigten das Placebo und Nifedipin keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich des Gesamtcholesterins und des HDL (102). Sitaxentan hingegen senkte das totale Cholesterin um ca. 11 % (-18 ± 2 mg/dl) (102). Das LDL sank bei Sitaxentangebe um 20 % bzw. 21 ± 3 mg/dl, das HDL stieg um 14 % bzw. 5 ± 1 mg/dl und die Triglyzeride sanken ebenfalls um 20 % bzw. 39 ± 10 mg/dl (102). Auch Nifedipin senkte das LDL und die Triglyzeride, jedoch in einem deutlich geringeren Ausmaß (102). Die PCSK 9 sank bei Sitaxentangebe um 81 ± 13 ng/ml (20 %) auch hier wesentlich deutlicher als im Vergleich zu Placebo bzw. Nifedipin (102).

Da die ET-Rezeptor-Antagonisten eine neuere Medikamentengruppe darstellen, ist ihr Nutzen bzw. Schadenspotenzial noch nicht gänzlich erfasst. Koomen et al. führten hierzu eine Post-hoc-Analyse der SONAR-Studie durch, in welcher sie zu dem Ergebnis kamen, dass ET-Rezeptor-Antagonisten zwar das Outcome für Nierenerkrankungen verbessern, jedoch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Herzinsuffizienzen erhöhen (HR für CKD: 0,76; HR für Herzinsuffizienz: 1,13) (103). Hier zeigte sich jedoch, dass der Nutzen das Risiko überwiegt, zumindest bei einer Dosierung von 0,75 mg pro Tag (103).

3.1.8 Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren

Eine weitere Gruppe neuerer Medikamente stellen die Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren) dar. Diese wurden vorrangig für die Behandlung des Diabetes mellitus entwickelt, da sie durch die Blockierung der Natrium-Glukose-Cotransporter in den Nierentubuli die Resorption von Glukose aus dem Primärharn verringern und somit deren Ausscheidung fördern (104-106). Zusätzlich wird durch die osmotische Wirkung der Glukose vermehrt Wasser über den Harn ausgeschieden (104-106). In zahlreichen Studien konnten die SGLT-2-Inhibitoren bereits zeigen, dass durch ihren Einsatz das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sank (104-107). Wie im Nachfolgenden berichtet, zeigen neuere Studien nun, dass der positive Effekt der SGLT-2-Inhibitoren nicht auf Diabetiker*innen bzw. Patient*innen mit diabetischer Nephropathie beschränkt ist. Heerspiek et al.

untersuchten hierfür in einer Multicenter-Studie 4304 Patient*innen mit einer CKD G2–4 und einer Albuminurie von 200–5000 mg/g sowie dem Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen einer diabetischen Erkrankung bzgl. der Wirkung von Dapagliflozin im Vergleich zu einem Placebo (107). Der gemittelte Beobachtungszeitraum betrug 2,4 Jahre (107). Die primären Endpunkte waren eine Abnahme der GFR um 50 %, ESRD oder Tod durch eine renale oder kardiovaskuläre Ursache (107). Die Auswertung ergab, dass in der Dapagliflozin-Gruppe 197 Patient*innen (9,2 %) einen primären Endpunkt erreichten, 312 Patient*innen (14,5 %) in der Placebo-Gruppe (107). Die HR für das Absinken der GFR um 50 %, ESRD und Tod renaler Genese betrug 0,56, die HR für die Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse oder Herzinsuffizienz 0,71 (107). Hinsichtlich der primären Endpunkte stellte die Gabe von Dapagliflozin eine Risikoreduktion für Diabetiker*innen und Nicht-Diabetiker*innen gleichermaßen dar (HR 0,64 bei Diabetes; 0,5 ohne Diabetes) (107). Die GFR im Untersuchungszeitraum nahm sowohl in der Placebo- als auch in der Dapagliflozin-Gruppe ab (107). Besonders in den ersten zwei Wochen der Untersuchung sank sie in der Dapagliflozin-Gruppe besonders stark ($-3,97 \pm 0,15$ vs. $-0,82 \pm 0,15$ ml/min/1,73 m²), konsolidierte sich hingegen deutlich über den restlichen Beobachtungszeitraum ($-1,67 \pm 0,11$ und $-3,59 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m²) (107). In der Studie wurden zudem keinerlei schwere Nebenwirkungen wie Ketoazidose oder schwere Hypoglykämie bei der Dapagliflozingabe verzeichnet, in der Placebo-Gruppe hingegen traten zwei Ketoazidosen und eine Fournier'sche Gangrän auf (107). Des Weiteren zeigte eine Subanalyse bei CKD-G4-Patient*innen, dass die Risikoreduktion für die gegebenen Endpunkte vergleichbar mit denen in den G2- und G3-Kollektiven waren (108).

Die Credence-Studie untersuchte 4401 CKD-Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ II hinsichtlich der Wirkung von Canagliflozin (100 mg) im Vergleich zu einem Placebo (109). Auch hier zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse, ESRD, Verdopplung des Serumkreatinins oder Tod renaler bzw. kardiovaskulärer Genese (109). Zusätzlich reduzierte Canagliflozin das Risiko für Hyperkaliämien, ohne dabei das Auftreten von Hypokaliämie zu fördern (109). Die Sicherheit des Medikaments spiegelte sich darin wider, dass schwere, nierenbedingte Verschlechterungen des Allgemeinzustands und die Inzidenz von akutem Nierenversagen abnahmen (110). In der Studie wurde ferner deutlich, dass

Canagliflozin einen positiven Einfluss auf die Anämie der CKD-Patient*innen besitzt (111). Waren 36 % der Untersuchten zu Beginn anämisch (Hämoglobinwert <130 g/l), zeigten im Verlauf Proband*innen der Canagliflozin-Gruppe im Schnitt einen um 7,1 g/l höheren Hämoglobinspiegel als diejenigen in der Placebo-Gruppe (111). Außerdem sank das Risiko für die Initiierung einer Anämietherapie deutlich in der Canagliflozin-Gruppe im Vergleich zum Placebo (HR 0,65) (111).

3.1.9 Kombinationstherapie

Für die meisten Patient*innen mit einer CKD von G3 oder mehr scheint eine Initiierung einer Kombinationstherapie aus mehreren der oben genannten Wirkstoffklassen unausweichlich. So beschrieb die neueste Fassung der Blutdrucktherapieleitlinie der KDIGO aus 2021, dass bei Blutdruckwerten jenseits der 20 mmHg über dem Zielwert von 130 mmHg die Gabe einer einzigen Medikamenten-Gruppe nicht ausreichend ist (3). Es wurde zudem bei diesem Patient*innenkollektiv explizit empfohlen, direkt eine Kombinationstherapie mit mehreren antihypertensiven Wirkstoffen einzuleiten (3).

3.2 Therapie der renalen Anämie

3.2.1 Eisensubstitution

Die KDIGO empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie zur Therapie der Anämie bei CKD die Initiierung einer Eisensubstitutionstherapie bei einer Serumferritinkonzentration von unter 500µg/L oder einer Transferrinsättigung von unter 30 %, um entweder den Hämoglobinspiegel anzuheben oder die Dosierung von Erythropoetinanaloga zu reduzieren bzw. deren generelle Wirkung sicherzustellen (112). Laut einer Untersuchung von Fishbane et al. betrifft die Anämie ca. 50 % der Patient*innen mit einer CKD G3 bzw. G4 (113).

Seit einigen Jahren werden vermehrt intravenös verabreichbare Eisenpräparate für die Therapie von (Eisenmangel-)Anämien verwendet, was die Möglichkeit für die Gabe größerer Einzeldosen bietet (114). Problematisch ist jedoch, dass die übermäßige Verfügbarkeit des Eisens schnell die Kapazität des Transportproteins Transferrin übersteigt und somit freies Eisen zirkuliert, was zum einen zu oxidativem Stress führt und zum anderen die Vermehrung eingewanderter pathogener Keime

hervorrufen kann (114). Dies könnte zu einer Steigerung des kardiovaskulären Risikos und einem häufigeren Auftreten von Infektionen führen (114). Roger et al. führten hierzu eine Post-hoc-Analyse der FIND-Studie (115) mit 626 anämischen CKD-G3-/G4-Patient*innen mit Hb-Werten zwischen 9–11 g/dl durch (114). Sie überprüften hierbei die Nebenwirkungsprofile von Eisen-4-Carboxymaltose (Ferinject) und einem peroralen Eisenpräparat (114). Hierzu wurden drei Gruppen gebildet: eine High-Ferritin-Gruppe (400–600 µg/L Zielwert), eine Low-Ferritin-Gruppe (100–200 µg/L Zielwert) und eine Orales-Eisenpräparat-Gruppe (114). Die Studie ergab, dass das Nebenwirkungsprofil bezogen auf die Gesamtheit der Nebenwirkungen in allen Gruppen vergleichbar war (High Ferritin: 15,9; Low Ferritin: 17,8; Orales Eisen: 36,7/100 Personenjahre) (114). Der sich absetzende Wert des oralen Eisens begründet sich vor allem in einer hohen Inzidenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen (23,1; 29,5; 52,7/100 Personenjahre) (114). Das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen oder Infektionen war ebenfalls ohne deutliche Unterschiede (36,8; 39,5; 39,1/100 Personenjahre für Infektionen; 7,2; 5,4; 5,8/100 Personenjahre für kardiovaskuläre Ereignisse) (114). Generell zeigte die Find-CKD-Studie hinsichtlich der Zeitspanne, in der zusätzliche Maßnahmen zur Therapie der Anämie erforderlich wurden, dass ein Zielwert von 400–600 µl Ferritin (500–1000 mg Eisen/vier Wochen) dem Zielwert von 200–400 µl (200 mg Eisen/vier Wochen) überlegen war (115). In der High-Ferritin-Gruppe (400–600 µg/L Zielwert) wurde dieser primäre Endpunkt (Notwendigkeit, die Therapie zu erweitern) bei 23,5 %, in der Low-Ferritin-Gruppe (200–400 µg/L Zielwert) bei 32,2 % und in der oralen Eisengruppe bei 31,8 % erreicht (115).

Um den durch orale Einnahme von Eisenpräparaten häufig hervorgerufenen gastrointestinalen Nebenwirkungen entgegenzuwirken, wird nun verstärkt auf die Verabreichung von komplexiertem Eisen zurückgegriffen (116). Pergola et al. führten hierzu an 167 CKD-Patient*innen eine placebokontrollierte Studie mit einem Eisenmaltosekomplex durch (116). Ein Ergebnisse der Studie war, dass nach 16 Wochen in der Eisenmaltose-Gruppe 20 % der Untersuchten einen Hb-Anstieg von >1 g/dl aufweisen konnten, jedoch nur 9 % in der Placebo-Gruppe (116). Zusätzlich wiesen 27 % einen Hb-Wert von >11 g/dl in der Eisenmaltose- und 13 % in der Placebo-Gruppe auf (116). Der Ferritinwert und die Transferrinsättigung stiegen in der Eisenmaltose-Gruppe, sanken jedoch kontinuierlich in der Placebo-Gruppe

(116). Bezüglich der Nebenwirkungen traten vor allem Beschwerden über einen verfärbten Stuhl und Diarrhö auf. Diese traten zu 19 % in der Eisenmaltose-Gruppe und zu 11 % in der Placebo-Gruppe auf (116). Schwere Nebenwirkungen traten bei jeweils 21 % der Patient*innen in den beiden Gruppen auf, jedoch standen diese nicht im Zusammenhang mit Nebenwirkungen des Studienmedikaments (116).

Neben der Anämietherapie können Eisenpräparate auch einen positiven Beitrag zur Behandlung der Knochenstoffwechselstörung darstellen (117). Fishbane et al. führten hierzu eine Studie mit Eisencitrat im Vergleich zu einem Placebo durch (117). Die Annahme bestand darin, dass das Eisen die Anämie abmildert und das Citrat als Phosphatbinder zur Normalisierung des sekundären Hyperparathyreoidismus beiträgt (117). Es zeigte sich auch hier, dass die Wahrscheinlichkeit eines Anstiegs des Hb-Wertes von >1 g/dl bei Eisencitrateinnahme deutlich größer war als bei der Einnahme des Placebos (117). So erreichten 52,7 % und 19,1 % der Patient*innen in der Eisencitrat- bzw. Placebo-Gruppe einen Hb-Anstieg von >1 g/dl (117). Zusätzlich stieg die Transferrinsättigung kontinuierlich in der Eisencitrat-Gruppe, wohingegen sie in der Placebo-Gruppe konstant blieb (117). Bezüglich der Phosphatparameter zeigte sich, dass das Serumphosphat signifikant um gemittelt -0,21 mg/dl in der Eisencitrat-Gruppe sank (117). Zusätzlich sank sowohl das PTH als auch der FGF23 in dieser Gruppe (117). Im Gegensatz dazu blieben die Konzentrationen in der Kontrollgruppe annähernd gleich (117).

3.2.2 Erythropoetin-Analoga

In den letzten Jahren war die Gabe von Erythropoetin-stimulierenden Substanzen ein Grundpfeiler der Therapie der CKD-bedingten Anämie, um die sinkende körpereigene Synthese von EPO in den Nieren zu kompensieren (118-120). Bei ESRD-Patient*innen unter Hämodialyse ist die Korrektur der Anämie von besonderer Bedeutung, da diese Patient*innen, wie zuvor genannt, eine geringe EPO-Synthese aufweisen und durch die mechanische Beanspruchung während der Dialyse zusätzlich Erythrozyten zerstört werden (118, 119). Die einzige Alternative war hier zumeist die Gabe von Erythrozytenkonzentraten, die auch heute noch als Ultima Ratio ihren Platz in der Therapie von Anämien besitzen (118-120). Der Vorteil der EPO-Analoga ist, dass die körpereigene Blutproduktion angeregt wird und so die Notwendigkeit der Gabe von Blutprodukten herausgezögert werden kann

(118-120). Dennoch birgt die Therapie mit EPO-Analoga Risiken. In einigen großangelegten Studien konnte gezeigt werden, dass auch diese Medikamente das Auftreten von Schlaganfällen und kardiovaskulären Erkrankungen hervorrufen können (121). Dies gilt vor allem, wenn eine Normalisierung des Hb-Werts auf 13 g/dl erzielt werden soll bzw. wenn für die Steigerung des Hb-Werts größere Menge von EPO-Analoga verabreicht werden müssen (118, 119). Zusätzlich zeigte sich, dass eine Normalisierung des Hb-Werts in den physiologischen Bereich keinerlei Verbesserung der Prognose mit sich brachte (120, 122).

Patel et al. untersuchten in einer Multicenter-Studie 157 CKD-G3–G5-Patient*innen (G5 ohne Dialysepflichtigkeit) hinsichtlich der Unterschiede auf den Hb-Wert bei der Gabe von Epoetin alpha und der zentrumsinternen Standardtherapie (123). Es zeigte sich hierbei, dass die Patient*innen bei Versorgung mit Epoetin alpha einen deutlich schnelleren und größeren Anstieg des Hb-Wertes aufwiesen als diejenigen in der Kontrollgruppe (0,9 g/dl vs. 0,3 g/dl; 41 Tage vs. 114 Tage) (123). Die Rate an therapiebezogenen schweren Nebenwirkungen war in beiden Gruppen vergleichbar, auch in Bezug auf die Todesfälle (123). Jedoch war der prozentuale Anteil an kardiovaskulären Ereignissen in der Epoetin-alpha-Gruppe höher (5,9 % vs. 2,5 %) (123). Anzuführen ist, dass allen Studienteilnehmer*innen während der Studie Eisenpräparate verabreicht wurden (123).

Epoetin alpha gehört zur Gruppe der kurzwirksamen EPO-Analoga (124). Seine Halbwertszeit beträgt ca. 24 Stunden bei subkutaner Verabreichung und es muss somit mindestens zwei- bis dreimal wöchentlich verabreicht werden (124). Darbepoetin alpha hingegen gehört zu den langwirkenden EPO-Analoga mit einer Halbwertszeit von bis zu 72 Stunden und muss folglich nur alle ein bis zwei Wochen verabreicht werden (124). Bernieh et al. führten hierzu eine Vergleichsstudie mit beiden Medikamenten durch (124). Hierzu wurden 139 Hämodialysepatient*innen über einen Zeitraum von 24 Wochen beobachtet (124). Die Studie kam zu dem Schluss, dass 64,8 % in der Epoetin- und 59,7 % in der Darbepoetin-Gruppe das Hb-Ziel von 11–12 g/dl erreichten; auch die Dauer bis zum Erreichen des Ziels war bei beiden Medikamenten vergleichbar (16,8 Wochen bei Darbepoetin vs. 15,3 Wochen bei Epoetin alpha) (124). In keiner der beiden Gruppen traten schwere Nebenwirkungen auf, auch die Hospitalisierungsrate wies keine gravierenden Unterschiede auf (124). Anzuführen ist jedoch, dass die Zahl der Gefäßthrombosen

in der Epoetin-Gruppe mit 12 % vs. 1,4 % in der Darbepoetin-Gruppe deutlich höher war (124).

Die Gruppe der Continuous erythropoietin receptor activators (CERA) ist die dritte und neueste Generation der EPO-Präparate (125). Hierbei handelt es sich um ein rekombinantes humanes Erythropoetin, welches mit einer 32-kDa-Methoxy-Polyethylenglycol-Polymer-Kette kombiniert wird (125). Im Vergleich zu Epoetin beta besitzen CERAs eine geringere Affinität zum Rezeptor, was sich vor allem in einer langsameren Bindung an diesen begründet (125). Jedoch haben sie eine gut siebenmal längere Halbwertszeit als Epoetin beta (125). Beide Eigenschaften tragen dazu bei, dass CERAs eine kontinuierlichere Stimulation am EPO-Rezeptor hervorrufen (126). In einer Studie verglichen Furukawa et al. Darbepoetin (2. Generation EPO-Analoga) mit einem CERA über einen Zeitraum von 48 Wochen (127). Die Patient*innen in der CERA-Gruppe wurden hierfür von Darbepoetin auf CERA umgestellt (127). Es zeigte sich, dass beide Medikamente den Zielbereich von 11,0 bis 12,5 g/dl innerhalb der 48 Wochen erreichten (127). Ein signifikanter Anstieg des Hb-Werts trat bei CERA bereits nach acht Wochen auf, bei Darbepoetin hingegen erst nach 24 Wochen (127). Zusätzlich stieg die Retikulozytenanzahl in der CERA-Gruppe nach vier Wochen signifikant an (127). Beide Präparate riefen während der Studie eine Beeinträchtigung der Nierenleistung hervor (127). Generell brachte die Verabreichung von CERA eine Verbesserung der Lebensqualität, da es im Gegensatz zu Darbepoetin, welches alle zwei bis vier Wochen gegeben werden muss, nur einmalig in vier Wochen zum Einsatz kommt (127).

3.2.3 HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren

Roxadustat, Daprodustat und Vadadustat stellen die neuste Form der Anämietherapie dar und sind derzeit zum Teil noch in Entwicklung. Es handelt sich hierbei um HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren, die den Abbau von HIF reduzieren (128). Wie eingangs beschrieben sorgt HIF seinerseits als Transkriptionsfaktor für die Produktion von EPO (128). Des Weiteren greift HIF auch in den Eisenstoffwechsel ein (128). So führt es dazu, dass mehr Transferrinrezeptoren in den Proerythrozyten ausgebildet werden, somit mehr Eisen von diesen aufgenommen werden kann und diese dann schneller maturieren (128). Ein weiterer Vorteil der HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren ist, dass sie unabhängig von EPO auf

das Knochenmark wirken, da eine längere Aktivität von HIF- α die Teilung von Stammzellen zu multiplen Blut-Progenitorzellen anzuregen scheint (128, 129). HIF Prolylhydroxylase-Inhibitoren werden täglich oral eingenommen und müssen nicht wie EPO-Präparate subkutan oder intravenös verabreicht werden (128).

Daprodustat wurde durch Singh et al. in einer Phase-III-Studie anhand von 3872 nicht dialysepflichtigen CKD-Patient*innen über einen Zeitraum von 52 Wochen mit Darbepoetin alpha verglichen (130). Die primären Endpunkte waren das Entstehen von kardiovaskulären Ereignissen (Herzinfarkt, Schlaganfall, Tod) und der Anstieg des Hb-Spiegels (130). Die Studie zeigte, dass Daprodustat den Hb-Wert um $0,74 \pm 0,02$ g/dl und Darbepoetin alpha um $0,66 \pm 0,02$ g/dl steigerte (130). Bezogen auf die kardiovaskulären Endpunkte wies die Gruppe der Daprodustat Proband*innen ein Auftreten von 19,5 % im Vergleich zu 19,2 % in der Gruppe von Darbepoetin alpha auf (130).

Chertow et al. untersuchten mit einem ähnlichen Studiendesign wie Singh et al. (130) die Unterschiede zwischen Vadadustat und Darbepoetin (131). Auch hier wurden 3476 nicht dialysepflichtige CKD-Patient*innen untersucht (131). Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 1,63 Jahre (131). Diese Studie kam zu vergleichbaren Ergebnissen wie die vorher genannte (130, 131). So betrug die Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei Vadadustat 22,0 % und bei Darbepoetin 19,9 % (131). Bei Patient*innen, die bisher keine vorherige Therapie mit EPO-Präparaten erhielten, stieg der Hb-Wert bei Vadadustatgabe um $1,43 \pm 0,05$ g/dl, bei Darbepoetin um $1,38 \pm 0,05$ g/dl (131). Unter Berücksichtigung aller Teilnehmer*innen, eben auch solcher, die bereits vortherapiert waren, betrug die Steigerung $0,41 \pm 0,04$ g/dl für Vadadustat und $0,42 \pm 0,04$ g/dl für Darbepoetin (131).

Auch Roxadustat wurde in einer Phase-III-Studie von Akizawa et al. mit Darbepoetin an 303 CKD-Patient*innen über einen Zeitraum 24 Wochen verglichen (132). Der primäre Endpunkt war hierbei das Vorliegen eines konstanten Hb-Wertes innerhalb von 11–12 g/dl in den Wochen 18–24 (132). Es zeigte sich, dass unter der Roxadustattherapie 95,2 % und unter der Darbepoetintherapie 91,3 % der Patient*innen einen stabilen Hb-Wert aufwiesen (132). Der gemittelte Hb-Wert nach 18–24 Wochen betrug bei Roxadustat 10,99 g/dl (132). Der Unterschied zwischen den Hb-Werten bei Roxadustat und Darbepoetin ergab $-0,02$ g/dl und zeigte, dass

die Therapie mit Roxadustat der mit Darbepoetin nicht unterlegen war (132). Eine Studie von Barratt et al. kam in einem gleichen Studienaufbau zu ähnlichen Ergebnissen bzgl. des Hb-Spiegels (133). Zusätzlich wurden hier die unerwünschten (kardiovaskulären) Nebeneffekte untersucht (133). Die HR für ein major adverse cardiovascular event betrug für Roxadustat 0,81 und für Darbepoetin 0,9, wenngleich keine statistische Signifikanz aufgezeigt werden konnte (133). In einer von Shutov et al. durchgeführten placebokontrollierten Studie mit Roxadustat konnte dessen positiver Effekt bestätigt werden (134). An 594 Patient*innen konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Roxadustat bereits nach vier Wochen einen deutlichen Hb-Anstieg hervorrief (134). Des Weiteren sanken die LDL-Spiegel signifikant im Vergleich zum Placebo bei der Gabe von Roxadustat (134). Das Auftreten von Nebenwirkungen war in beiden Gruppen gleichwertig (134). Eine mögliche Erklärung hierfür schien ein zumindest partieller Eingriff von HIF-abhängigen Prozessen auf das Acetyl-Coenzym A zu sein, welches im ersten Schritt der Cholesterinsynthese benötigt wird (134). Zusätzlich wurde eine Beeinflussung im Abbau der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A-Reduktase vermutet, welches die Cholesterinsynthese limitiert (134).

3.3 Therapie der renalen Osteopathie

Die KDIGO-Leitlinie für die Therapie der chronic kidney disease – mineral and bone disorder von 2017 empfiehlt, dass eine Behandlung des gestörten Knochenstoffwechsels erst in höheren Stadien der Erkrankung erfolgen soll (135). Zwar stellt die Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus ein besonderes Risiko für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen dar, dieses muss jedoch mit den möglichen Nebenwirkungen der Therapie abgewogen werden (135). Zusätzlich stellt die Leitlinie klar, dass nicht ein einzelner erhöhter bzw. erniedrigter Wert von Phosphat, FGF23, PTH, Vit D oder Kalzium zu einer Therapieeinleitung führen sollte, sondern der Verlauf dieser Werte (135). Im Besonderen beschreibt die Leitlinie, dass es aktuell keinen optimalen Zielwert für PTH gibt (135).

3.3.1 Vitamin-D-Substitution

Eine der zentralen Säulen in der Therapie der CKD-MBD stellt die Substitution von Vit D dar. Die aktuelle Leitlinie der KDIGO empfiehlt jedoch, dass eine Gabe von Vit D nicht standardmäßig für CKD-Patient*innen der Stadien G3a–G5 erfolgen sollte, sondern vielmehr für Patient*innen der Stadien G4–G5 bereitgestellt werden sollte, welche einen schweren und progressiven sekundären Hyperparathyreoidismus entwickelt haben (135).

Bereits eine Studie von Hamdy et al. aus dem Jahr 1995 an 176 Patient*innen (GFR: 15–50 ml/min/1,73 m²) stellte fest, dass durch die Gabe von Alphacalcidol die histologischen Zeichen für die High-Turnover-Osteopathie im Vergleich zum Placebo signifikant zurückgingen (136). Die Konzentrationen von PTH stiegen in beiden Gruppen, jedoch in der Alphacalcidol-Gruppe nur um 13 % verglichen mit einer 126-prozentigen Steigerung in der Kontrollgruppe (136). Es traten allerdings deutlich mehr Hyperkalzämien in der Vit-D-Gruppe auf (Alphacalcidol: 10 Patient*innen; Placebo: 3 Patient*innen) (136). Westerberg et al. führten hierzu eine ähnliche Studie durch, in der 95 CKD-G3–G4-Patient*innen mit Cholecalciferol oder einem Placebo therapiert und die Auswirkungen auf die Calciferol- und PTH-Spiegel über einen Zeitraum von zwölf Wochen verglichen wurden (137). Es zeigte sich, dass die Calciferolwerte in der Therapiegruppe um durchschnittlich 162 ± 49 nmol/L stiegen, in der Kontrollgruppe hingegen unverändert blieben (137). Die korrespondierenden Werte der Gruppen für PTH waren $10,5 \pm 5$ pmol/L und $15,2 \pm 11$ pmol/L (137). Somit blieben die Werte in der Cholecalciferol-Gruppe annähernd konstant, stiegen jedoch in der Placebo-Gruppe (Baseline $13,1 \pm 9$ pmol/L) (137).

Die Gabe von Vit D zeigte zusätzlich auch eine Beeinflussung von Turnover-Markern der Knochen wie der alkalischen Phosphatase und dem Kollagen-Cross-link Telozeptid (CTX-1) (138). Dies belegte die Studie von Yadav et al. an 117 CKD-G3–G4-Patient*innen mit einem Vit-D-Spiegel von <20 ng/ml (138). Hier korrelierten steigende Vit-D-Spiegel mit einer Abnahme der Serum (SAP)- und knochenspezifischen (BAP) alkalischen Phosphatase sowie dem CTX-1 ($\Delta 1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ($r=0,305$; $p=0,001$), ΔSAP ($r=-0,301$; $p=0,002$), ΔBAP ($r=-0,264$; $p=0,004$), $\Delta \text{CTX-1}$ ($r=-0,210$; $p=0,0230$)) (138).

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus stellt einen eigenständigen Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Komplikationen dar (139). Eine besonders

stark ausgeprägte Vit-D-Defizienz ist ein Indikator für das Auftreten solcher Komplikationen (139). Dennoch konnten bisher keine großangelegten Studien nachweisen, dass die Substitution von Vit D dieses Risiko minimiert (139). In einem Review bzw. einer Metaanalyse von Bahrami et al. stellten die Forscher fest, dass der Einfluss von Vit D auf das kardiovaskuläre Risiko relativ begrenzt war, da in den eingeschlossenen Studien nur der diastolische Blutdruck und das PTH signifikant sanken, nicht jedoch der systolische Blutdruck oder die Blutfettwerte sowie das CRP (139).

Abseits der Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus kann die Gabe von Vit D zu einer Verbesserung der Albuminurie führen (140). Hierzu führten Molina et al. eine Studie an 101 nicht dialysepflichtigen CKD-Patient*innen durch (140). Es zeigte sich hierbei, dass die Vit-D-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe einen signifikanten Rückgang der Albuminurie unabhängig von einem Gewichtsverlust oder einer Blutdrucktherapie verzeichnete (Baseline: 284 mg/g; 6. Monat: 167 mg/g) (140).

3.3.2 Phosphatbinder

Phosphatbinder werden primär bei dialysepflichtigen Patient*innen eingesetzt. Diese werden peroral eingenommen und komplexieren das über die Nahrung aufgenommene Phosphat, welches in der Folge nur noch in geringen Maßen durch den Körper resorbiert wird (141). Hohe Phosphatspiegel im Blut, wie sie besonders bei chronischen Nierenpatient*innen mit sekundärem Hyperparathyreoidismus auftreten, sind mit einer gesteigerten Mortalität und Morbidität assoziiert (141). Block et al. führten hierzu eine Studie an 148 nicht dialysepflichtigen Patient*innen mit einer GFR von 20–35 ml/min/1,73 m² durch, um zu überprüfen, ob ein Benefit in einer früheren Verabreichung dieser Medikamente bestehe (142). Sie untersuchten hierbei die drei in den USA zugelassenen Phosphatbinder Kalziumazetat, Lanthancarboxonat und Sevelamer im Vergleich zu einem Placebo (142). Das Ergebnis der Studie zeigte, dass der Phosphatspiegel in jedem Untersuchungsarm sank: bei den drei Phosphatbindern um jeweils 0,3 mg/dl und bei dem Placebo um 0,1 mg/dl (142). Des Weiteren senkten die Phosphatbinder die Phosphatausscheidung über den Urin um 22 %, das Placebo hingegen nicht (142). Außerdem blieb das Serum-PTH unter der Therapie stabil, stieg jedoch bei

Placebogabe (142). Weiterhin wurden die Auswirkungen auf das Gefäßsystem untersucht (142). Es zeigte sich unter der Phosphatbindertherapie eine signifikante Steigerung der Gefäßsklerose in den Koronarien und der abdominalen Aorta (142). Das Placebo beeinflusste dies jedoch in deutlich geringerem Maße (Koronarien: mittlere Steigerung von 18,1 % (Phosphatbinder) vs. 0,6 % (Placebo), $p=0,05$; Aorta abdominalis: mittlere Steigerung von 15,4 % (Phosphatbinder) vs. 3,4 % (Placebo), $p=0,03$) (142).

Ketteler et al. untersuchten Sucroferric Oxyhydroxid und Sevelamer hinsichtlich ihrer Wirkung auf PTH, FGF23 und Phosphatkonzentration (143). 1059 CKD-Patient*innen wurden eingeschlossen; 710 bekamen Sucroferric Oxyhydroxid und 349 Sevelamer verabreicht (143). Die Studie zeigte, dass über einen Zeitraum von einem Jahr in beiden Gruppen die Phosphatkonzentration im Blut um 30 % und FGF23 um 64 % sank (143). Diese Senkung war unabhängig von der gleichzeitigen Gabe von Kalziummimetika (143). In Bezug auf das PTH trat bis zur 24. Woche eine signifikante Senkung ein, der Wert stieg jedoch nach 52 Wochen wieder annähernd auf den Baseline-Wert an (143). Einen signifikanten Unterschied zwischen den Therapien konnte die Studie nicht nachweisen (143).

Toussaint et al. untersuchten in einer Multicenter-, doppelt verblindeten und placebokontrollierten Studie 278 Patient*innen hinsichtlich der Wirkung von Lanthancarboxylat auf PTH, Phosphatkonzentration, FGF23 und Gefäßverkalkungen (144). Die mittlere GFR der Patient*innen lag bei 26,5 ml/min/1,73 m² und das Serumphosphat bei 3,87 mg/dl (144). Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass Lanthancarboxylat keinerlei Einfluss auf sämtliche vorherig genannten Parameter im Vergleich zum Placebo vorweisen konnte (144). Vielmehr stiegen die Werte über den gesamten Zeitraum der Untersuchung kontinuierlich in beiden Untersuchungsarmen an (144).

3.3.3 Kalziummimetika

Der Calcium-sensing receptor, welcher sich auf den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen befindet, misst die Kalziumkonzentration und ist der Hauptregulator für die Ausschüttung von PTH (145, 146). Kalziummimetika wie Cinacalcet und Etelcalcetid binden an diesen Rezeptor und führen so zu einer Reduktion der PTH-

Ausschüttung (146). Vorwiegend werden diese Medikamente in höheren CKD-Stadien bzw. bei Dialysepatient*innen angewendet.

Eine Studie von Charytan et al. aus 2005 untersuchte die Wirkung von Cinacalcet im Vergleich zum Placebo an 54 Patient*innen (147). Von diesen beendeten 67 % in der Cinacalcet- und 75 % in der Placebo-Gruppe die Studie (147). Neun bzw. sechs der Patient*innen in der Placebo- respektive Cinacalcet-Gruppe wurden bereits mit Vit-D-Analoga vortherapiert und 13 bzw. zehn Patient*innen nahmen Phosphatbinder (147). Die mittlere GFR der Untersuchungsgruppe betrug 22,8 ml/min/1,73 m² (147). Als primärer Endpunkt wurde eine 30-prozentige Senkung des PTH-Spiegels gewählt (147). Die Studie ergab, dass Cinacalcet die PTH-Spiegel um 33 % senkte, in der Placebo-Gruppe stieg dieser jedoch um 6 % an (147). Besonders in der Subgruppe der Patient*innen mit einer GFR von 15–25 ml/min/1,73 m² sank der PTH-Spiegel um 42,3 ± 8,2 % in der Cinacalcet-Gruppe und stieg um 6,4 ± 9,0 % in der Placebo-Gruppe (147). Etwas geringer war die Senkung bei Proband*innen, die eine GFR von 25–50 ml/min/1,73 m² aufwiesen (147). Hier betrug sie 26,8 ± 17,4 % in der Cinacalcet-Gruppe und 0,7 ± 9,1 % in der Placebo-Gruppe (147). In Bezug auf das Serumkalzium senkte Cinacalcet dieses um 7 % und blieb unverändert bei Placebogabe (147). Zudem stieg die Kalziumausscheidung im Urin um 151 % bei Cinacalcet und nur um 20 % bei Einnahme des Placebos (147). Auch das Serumphosphat sank bei Cinacalcet (13,3 %) und blieb unverändert in der Placebo-Gruppe (147). Die GFR wurde durch die Cinacalcetgabe nicht beeinträchtigt (147). Dennoch berichteten alle Patient*innen in der Cinacalcet-Gruppe über das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen: Übelkeit, Myalgie und Diarrhö (147).

In einer groß angelegten Studie von Urena et al. untersuchte man an 1865 Dialysepatient*innen aus zwölf Ländern die Wirkung von Cinacalcet (148). Die Datensammlung hierfür begann sechs Monate vor der Initiierung von Cinacalcet und wurde hiernach für zwölf Monate fortgeführt (148). Die Baseline-Werte betragen trotz konventioneller Therapie für PTH im Mittel 721 pg/ml, für Kalzium 9,6 mg/dl und für Phosphat 9,6 mg/dl (148). Überprüft wurde, wie viele Patient*innen innerhalb von zwölf Monaten die vorgegebenen Zielwerte der KDIGO erreichten (148). Die Studie ergab, dass nach zwölf Monaten 28 % der Untersuchten den Zielwert für

PTH, 48 % für Phosphat, 51 % für Kalzium und 68 % für das Kalzium/Phosphatprodukt erzielten (148). Die prozentualen Werte der Baseline betrugen 4 %, 39 %, 40 % und 46 % für PTH, Phosphor, Kalzium und das Kalzium/Phosphatprodukt (148). Des Weiteren stratifizierte man die Ergebnisse für die Baseline-PTH-Werte von 300–500 pg/ml, 500–800 pg/ml und >800 pg/ml mit dem Ergebnis, dass Cinacalcet eine deutlich bessere Wirksamkeit bei niedrigeren PTH-Ausgangswerten besaß (41 % für 300–500 pg/ml; 29 % für 500–800 pg/ml; 21 % für >800 pg/ml) (148). Nichtsdestotrotz sank das PTH in der Gruppe mit >800 pg/ml am stärksten (148). Die Gabe von Vit-D-Analoga blieb über den Zeitraum der Untersuchung konstant (Baseline: 62 %; zwölf Monate: 63 %) (148). 90 % der Untersuchten nahmen über den Zeitraum Phosphatbinder ein (66 % Sevelamer; 42 % kalziumbasierte Phosphatbinder) (148). Die Verabreichung von Sevelamer sank im Untersuchungszeitraum um 13 %, die Gabe von kalziumbasierten Phosphatbindern stieg um 5,6 % (148). Unerwünschte Nebenwirkungen traten bei 11 % der Proband*innen auf, begrenzten sich jedoch auf Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und abdominellen Schmerz (148). Nur bei 0,3 % traten schwere Nebenwirkungen, wie perforiertes Magengeschwür, Angina pectoris, Krampfanfall, Hyperkaliämie, Hyperkalzämie, Muskelschwäche, Neuralgien oder Parästhesien auf (148).

Wetmore et al. kamen in ihrer Studie an 312 Hämodialysepatient*innen mit einem PTH-Spiegel von >450 pg/ml zu einem weniger eindeutigen Ergebnis (149). In der Studie wurden die Unterschiede zwischen Cinacalcet und Vit D über einen Zeitraum von einem Jahr untersucht (149). Hierbei konnte im Cinacalcet-Arm ein Rückgang des PTH um 12 % festgestellt werden, mit Vit D ein Rückgang von 7 % (149). Die Differenz konnte jedoch keine statistische Signifikanz vorweisen (149). Ebenso war der Unterschied zwischen beiden Armen für die Senkung des PTH-Spiegels um 30 % nicht signifikant (149). Hier erreichten 42,6 % in der Cinacalcet- bzw. 33,8 % ($p=0,11$) in der Vit-D-Gruppe eine Senkung des PTH-Werts (149). Patient*innen, die mit einem kalziumbasierten Phosphatbinder therapiert wurden, hatten jedoch eine stärkere Senkung des PTH-Spiegels bei der Gabe von Cinacalcet (-16,1 % vs. 1,2 %; Differenz 17,3; $p=0,04$) (149). In Bezug auf die Nebenwirkungen hatten 17,6 % der Personen in der Cinacalcet-Gruppe eine Hypokalzämie (149). Diese Nebenwirkung trat jedoch nur bei einem Individuum in der Vit-D-Gruppe auf (149).

Etelcalcetid ist ein neueres kalziummimetisches Präparat, das ausschließlich

intravenös verabreicht wird (150). Die Umgehung des gastrointestinalen Systems soll das Auftreten von Nebenwirkungen verringern (150). Hierzu führten Block et al. eine Multicenter-Studie durch, welche die Unterschiede in der Sicherheit und dem Wirkungs- bzw. Nebenwirkungsprofil von Etelcalcetid mit Cinacalcet verglich (150). 683 Hämodialysepatient*innen mit einem PTH-Spiegel von >500 pg/ml wurden dazu über einen Zeitraum von 26 Wochen beobachtet (150). Den primären Endpunkt stellte die Überlegenheit dar, den PTH-Spiegel im Vergleich zu Cinacalcet um >30 % zu senken (150). Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Therapie mit Etelcalcetid derjenigen mit Cinacalcet nicht unterlegen war, da 57,7 % der Proband*innen in der Cinacalcet-Gruppe und 68,2 % in der Etelcalcetid-Gruppe eine Reduktion um mehr als 30 % erreichten (150). Des Weiteren erreichten 52,4 % bzw. 40,2 % der Proband*innen bei Etelcalcetid bzw. Cinacalcet eine Senkung des PTH-Werts um mehr als 50 % (150). Die am häufigsten auftretende Nebenwirkung war eine Hyperkalzämie, welche bei 68,9 % der Empfänger*innen von Etelcalcetid und bei 59,8 % der mit Cinacalcet Behandelten auftrat (150).

Evocalcet ist neben Cinacalcet und Etelcalcetid ein weiteres Kalzिमimetikum, welches ein besseres Nebenwirkungsprofil aufweisen soll (151). Hierzu führten Fukagawa et al. eine doppelt verblindete Phase-III-Vergleichsstudie zwischen Evocalcet und Cinacalcet durch (151). An 639 Patient*innen wurde über einen 30-wöchigen Zeitraum untersucht, ob Evocalcet in gleichem Maße wie Cinacalcet den PTH-Spiegel (Zielbereich 60–240 pg/ml) senkte und zusätzlich weniger Nebenwirkungen auftraten (Nichtunterlegenheitsspanne –15 %) (151). Das Ergebnis der Studie zeigte, dass in der Gruppe der mit Evocalcet behandelten Individuen 72,7 % und in der von Cinacalcet 76,7 % den Zielbereich von 60–240 pg/ml erreichten (151). Des Weiteren traten bei 18,6 % bzw. 32,8 % in der Evocalcet- resp. Cinacalcet-Gruppe Nebenwirkungen auf (151). Die Studie zeigte somit, dass Evocalcet den PTH-Spiegel äquivalent zu Cinacalcet senkte, zusätzlich ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil aufwies und somit eine ebenbürtige Alternative zur Behandlung mit Cinacalcet darstellte (151).

4 Diskussion

Im Folgenden werden die Untersuchungsergebnisse aus dem Ergebnisteil zur optimalen Vergleichbarkeit in tabellarischer Form zusammengefasst und anschließend diskutiert. Dabei werden zunächst die blutdrucksenkenden Medikamente gemäß der jeweilig zutreffenden Parameter betrachtet (Tabelle 2 bis Tabelle 4). In den Tabellen 5 bzw. 6 werden die Untersuchungsergebnisse zur Medikation der renalen Anämie bzw. der Osteopathie präsentiert, um dann ausgewertet zu werden.

4.1 Blutdrucktherapie

Tabelle 2 Auflistung von ACE-Inhibitoren, AT-I-Antagonisten und Kalziumantagonisten und deren Wirkung auf Blutdruck, Proteinurie GFR sowie Mortalitäts-/ESRD-/kardiovaskuläres Risiko (KV-Risiko)

↑↑↑ >20 % Steigerung; ↑↑ 10–20 % Steigerung; ↑ 1–10 % Steigerung;
= keine relevante Veränderung;
↓↓↓ >20 % Senkung; ↓↓ 10–20 % Senkung; ↓ 1–10 % Senkung

Studie	Medikament	Patient*innen (gesamt)	Blutdruck	Proteinurie	GFR	Mortalitäts-/ ESRD-/KV- Risiko
Gisen-Group (37)	Ramipril	352	=	↓↓↓	↓	↓
	Placebo		=	=	↓↓	↑
Ruggenti et al. (36)	Ramipril	186	↓↓	↓	↓	↑
	Placebo		↓	↑	↓	↑↑
Nakamura et al. (38)	Enalapril	30	↓↓	↓	↑	-
	Telmisartan		↓↓	↓	↑	-
Suehiro et al. (39)	Azilsartan	111	↓	↓	=	-
	Candesartan		↑	↑↑	=	-
Agodoa et al. (AASK-Trail) (40)	Ramipril	1049	↓↓	↓	↓	↓↓
	Amlodipin		↓↓	↑↑	↓↓	↓
Wright et al. (41) (AASK-Trail)	Ramipril	1049	↓↓	↓	↓	↓↓
	Metoprolol		↓↓	↓	↓	↓
Fu et al. (42)	Mit RAAS-Hemmstoff	10.254	-	-	-	↓
	Ohne RAAS-Hemmstoff		-	-	-	↑
Abe et al. (43)	Aliskiren	67	↓	↓	↑	-
Anderson et al. (44)	Aliskiren	842	↓	↓	-	-
	Ramipril		↓	↓	-	-
Ohishi et al. (62)	Benidipin	58	↓	↓	=	-
	Amlodipin		=	=	=	-

	Losartan	117	↓	↓	↓	-
	Amlodipin		↓	=	=	-
Abe et al. (64)	Cilnidipin	70	↓	↓	=	-
	Amlodipin		↓	↓↑	=	-
Fujita et al. (65)	Cilnidipin	339	↓	↓	↓	=
	Amlodipin		↓	↑	↓	=
Della Vestra et al. (66)	Ramipril	180	↓	↓	-	-
	Lercanidipin		↓	↓	-	-
Procopa-Studie (67)	Atenolol	125	↓	↓	=	-
	Verapamil		↓	↓	=	-
	Trandolapril		↓	↓↓↓	=	-
	Trandolapril + Verapamil		↓	↓↓↓	=	-
Hemmelder et al. (68)	Trandolapril	13	↓	↓↓	↑	-
	Verapamil		=	↓	=	-
	Trandolapril + Verapamil		↓	↓↓↓	↑	-
Fu et al. (69)	Kalziumantagonisten (allgemein)	2458	-	-	-	↓
	RAAS-Inhibitoren (allgemein)		-	-	-	↓

Tabelle 2 zeigt die Auflistung der in den einzelnen Studien zur Hypertonustherapie verwendeten Medikamente, nämlich der RAAS-Hemmstoffe, Renin- und Kalziumantagonisten.

Hier wird ersichtlich, dass die einzelnen Medikamentengruppen den Blutdruck senken, jedoch die RAAS-Hemmstoffe, vor allem die ACE-Inhibitoren, eine deutlichere Blutdrucksenkung erzielen. Auch bezüglich der Proteinurie zeigen RAAS-Hemmstoffe einen Vorteil, besonders im Vergleich zu Amlodipin, welches in den Studien entweder keine Veränderung oder sogar eine Erhöhung der Proteinurie nach sich zog (40). In Bezug auf die GFR wird ersichtlich, dass hier Medikamente wie Enalapril und Telmisartan sowie Aliskiren einen positiven Einfluss haben können, Amlodipin hingegen auch hier Nachteile aufweist (38, 43, 64, 65). Generell jedoch senken alle Medikamentengruppen das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen.

Außerdem ist ersichtlich, dass eine Kombinationstherapie mit verschiedenen antihypertensiven Medikamentengruppen eine bessere Wirkung als die Monotherapie erzielt. So zeigt die Gabe von Trandolapril und Verapamil gemeinsam eine deutlichere Reduktion des Blutdrucks sowie der Proteinurie als die Verabreichung von Verapamil

allein bzw. eine stärkere Senkung der Proteinurie als die Trandolapril-Monotherapie (67).

Tabelle 3 Auflistung von Betablockern und deren Wirkung auf Blutdruck, Proteinurie, GFR, Insulinresistenz, Mortalitäts-/KV-Risiko, sowie deren Nebenwirkungen

↑↑↑ >20 % Steigerung; ↑↑ 10–20 % Steigerung; ↑ 1–10 % Steigerung;

= keine relevante Veränderung;

↓↓↓ >20 % Senkung; ↓↓ 10–20 % Senkung; ↓ 1–10 % Senkung

Studie	Medikament	Patient*innen (gesamt)	Blutdruck	Proteinurie	GFR	Nebenwirkungen	Insulin-Resistenz	Mortalitäts-/KV-Risiko
Abbott et al. (45)	Mit Beta-Blocker	2550	-	-	-	-	-	↓
	Ohne Beta-Blocker		-	-	-	-	-	↑
Tang et al. (46)	Mit Beta-Blocker	3400	-	-	-	-	-	↓
	Ohne Beta-Blocker		-	-	-	-	-	↑
Jacob et al. (50)	Carvedilol	-	-	-	-	-	=	-
	Nebivolol	-	-	-	-	-	=	-
	Propranolol	-	-	-	-	-	↑	-
	Metoprolol	-	-	-	-	-	↑	-
Poirier et al. (51)	Atenolol	28	↓	-	-	-	↑	-
	Nebivolol		↓	-	-	-	=	-
	Placebo		=	-	-	-	=	-
Gemini-Studie (52)	Carvedilol	1235	↓	↓	-	-	=	-
	Metoprolol		↓	↑	-	-	↑	-
Zech et al. (53)	Propranolol	-	-	-	↓	-	-	-
Ferreira et al. (54)	ACEI/ARB	13.741	-	-	-	-	-	↓
	Betablocker	-	-	-	-	-	-	↓↓
	Kombination	-	-	-	-	-	-	↓↓↓
Wright et al. (41) (AASK-Trail)	Amlodipin	1094	↓	↑↑	↓	=	-	↓
	Metoprolol		↓	↓	↓	=	-	↓↓
Apperloo et al. (55)	Enalapril	27	↓	↓	↓↓	↑↑	-	-
	Atenolol		↓	↓↓	↓	↑	-	-
Agarwal et al. (56)	Atenolol	200	↓↓	-	-	↓	-	↓
	Lisinopril		↓	-	-	↑	-	↓↓
Marchi et al. (57)	Carvedilol	140	↓	↓↓	-	↑	-	-
	Atenolol		↓	↑	-	↑↑	-	-

Separat sind in Tabelle 3 die Betablocker aufgelistet, da ihre Wirkung auf die Proteinurie und GFR gering bis nicht vorhanden ist. Dennoch haben sie einen Stellenwert in der Therapie der CKD, da sie vor allem das kardiovaskuläre Risiko in höheren Graden der CKD minimieren können und einen Beitrag zur Senkung des

Blutdrucks leisten.

Die Studie von Ferreira et al. zeigt sehr deutlich, dass vor allem die Kombination aus RAAS-Hemmstoffen und Betablockern eine größere Reduktion des kardiovaskulären Risikos als die entsprechende Monotherapie hervorruft (54). Gerade die neueren Präparate mit zusätzlicher Alpha-Blockierung eignen sich als Add-on-Therapie der CKD (50-52, 57). Medikamente wie Carvedilol und Nebivolol senken den Blutdruck, ohne dabei die Insulinresistenz zu verstärken (50-52). Somit eignen sich diese vor allem für Patient*innen mit diabetischer Nephropathie (50-52). Des Weiteren zeigte sich in den Studien, dass Carvedilol einen positiven Einfluss auf die Proteinurie ausübt und zu ihrer Senkung beiträgt (57). Das Nebenwirkungsprofil begrenzt sich zudem auf kalte Extremitäten (55-57). Auch scheinen sie in Bezug auf die GFR nur geringe bis keine Effekte auf diese auszuüben.

Tabelle 4 Auflistung von Thiazid- und Schleifendiuretika, Vasopressin-Antagonisten, Aldosteron-Antagonisten, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und SGLT-2-Inhibitoren und deren Wirkung auf Blutdruck, Proteinurie, GFR, Mortalitäts-/KV-/ESRD-Risiko, Gewicht

↑↑↑ >20 % Steigerung; ↑↑ 10–20 % Steigerung; ↑ 1–10 % Steigerung;
 = keine relevante Veränderung;
 ↓↓↓ >20 % Senkung; ↓↓ 10–20 % Senkung; ↓ 1–10 % Senkung

Studie	Medikament	Patient*innen (gesamt)	Blutdruck	Proteinurie	GFR	Mortalitäts-/KV-/ESRD-Risiko	Gewicht
Jones et al. (75)	Chlorothiazid	-	↓	-	-	-	-
Dussol et al. (76)	HCT	27	↓	-	↓	-	↓
	Furosemid		↓	-	↓	-	↓↓
	Kombination		↓↓	-	↓↓	-	↓↓
Allhat Studie (77)	Chlortalidon	33.000	↓↓	-	↓↓	↓	-
	Lisinopril		↓	-	↓	↓	-
	Amlodipin		↓	-	↓↓	↓	-
Musini et al. (78)	Hydrochlorothiazid	11.282	↓	-	-	-	-
	Chlortalidon		↓↓	-	-	-	-
	Indapamid		↓	-	↓	-	-
Morales et al. (79)	Enalapril + Hydrochlorothiazid	21	↓	↓↓	↓↓	-	=
	Enalapril + Spironolacton		↓	↓	↓	-	↓
	Enalapril + HCT + Amilorid		↓	↓↓↓	↓↓↓	-	↓
Vogt et al. (80)	Losartan	34	↓	↓	↑	-	↓
	Salzarme Diät		↓	↓	↓	-	↓↓
	Losartan + salzarme Diät		↓↓	↓↓	↓	-	↓↓
	Losartan + HCT		↓↓	↓↓	↓↓	-	↓↓

	Losartan + HCT + salzarme Diät		↓↓↓	↓↓↓	↓	-	↓↓
Khan et al. (83)	Furosemid	312	↓	-	↓↓	↑↑	-
	HCT		↓	-	↓	↑	-
	Furosemid + HCT		↓	-	↓↓	↑↑	-
Vasavada et al. (84)	Furosemid	14	↓	↓	↑	-	-
	Torasemid		↓	↓	↑	-	-
Sibbel et al. (85)	mit Schleifendiuretika	5219	↓	-	-	↓	↑
	ohne Schleifendiuretika		↓	-	-	↓↓	↑
Zamboli et al. (86)	Furosemid	40	↓	↓↓↓	=	↓↓	↓
	Dosissteigerung RAAS-Inhibitor		↓	=	=	=	=
Masuda et al. (87)	Tolvaptan	12	=	-	=	-	↓
Tanaka et al. (88)	Mit Tolvaptan	115	-	-	=	↓	-
	Ohne Tolvaptan		-	-	↓	↑	-
Tominaga et al. (89)	Tolvaptan (Add-on)	73	=	=	-	-	-
	Dosissteigerung Fu- rosemid		=	=	-	-	-
Minakuchi et al. (91)	Eplerenon	148	=	=	↓↓	-	-
	Placebo		=	=	↓	-	-
Sengul et al. (92)	Spirolacton (Add-on)	33	↓	↓↓↓	=	-	-
Bianchi et al. (93)	Spirolacton (Add-on)	42	=	↓↓↓	↓	-	-
Bakris et al. (94)	Finerenon	5734	-	↓	↑	↓	-
	Placebo		-	=	=	=	-
Fillipatos et al. (95)	Finerenon	5734	-	↓	↑	↓	-
	Placebo		-	=	=	=	-
Pitt et al. (96)	Finerenon	7437	-	↓	↑	↓	-
	Placebo		-	=	=	=	-
Dhaun et al. (100)	BQ123	22	↓	↓↓	=	-	-
	Nifedipin	10	↓	↓	-	-	-
Kohen et al. (101)	Atrasentan + RAAS- Inhibitor	89	↓	↓↓	=	-	=
	Atrasentan+ Placebo		↑	↓	=	-	=
Farrah et al. (102)	Sitaxentan	27	↓	↓↓	-	-	-
	Nifedipin		↓	↓	-	-	-
	Placebo		=	=	-	-	-
Heerspiek et al. (107)	Dapagliflozin	4304	=	=	↓	↓	=
	Placebo		=	=	↓	↑	=
Credence Stu- die (109)	Canagliflozin	4401	-	-	-	↓	-
	Placebo		-	-	-	=	-

Die Therapie mittels Diuretika (Tabelle 4) hat ebenfalls, wie oben erwähnt, den Stellenwert der Add-on-Therapie. Thiazide werden vorrangig zur Unterstützung in der

Blutdrucksenkung verwendet, wohingegen Schleifendiuretika erst in höheren Graden zur Ödemausschwemmung eingesetzt werden (72). Aus den Studien wird ersichtlich, dass im Vergleich zu den Thiaziden bei Gabe von Schleifendiuretika der Gewichtsverlust und somit die erhöhte Wasserausscheidung deutlich gesteigert ist, was belegt, dass diese Medikamentengruppe bei Ödemausschwemmungen wirksamer ist (76). Die Blutdrucksenkung der beiden Medikamentengruppen ist vergleichbar stark, jedoch senken die Schleifendiuretika die GFR in niedrigeren CKD-Stadien deutlicher, was das Risiko für Komplikationen, wie z. B. ein akutes Nierenversagen, verstärkt (76, 83). Bei Patient*innen mit CKD-Grad 4 oder höher zeigt sich kein Unterschied mehr zwischen Thiaziddiuretika und Schleifendiuretika in Bezug auf die GFR-Senkung (76, 83). Zusätzlich zeigt sich, dass durch den Einsatz von Schleifendiuretika das Risiko für die Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen erhöht ist, wohingegen es bei HCT beispielsweise geringer ausfällt (83). Dennoch zeigt die Studie von Sibbel et al. eindrücklich, dass die Beendigung der Einnahme von Schleifendiuretika zu einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos führt und der Einsatz dieser Medikamentengruppe besonders für dialysepflichtige Patient*innen von Vorteil sein kann (85). Auch im Vergleich zu einer Dosiserhöhung von RAAS-Hemmstoffen zeigt Furosemid eine bessere Prognose bzgl. des kardiovaskulären Risikos und der Reduktion der Proteinurie (86). Dabei scheint die Wahl zwischen Torasemid und Furosemid unerheblich zu sein, da beide bei der Therapie der CKD gleichwertig wirksam sind (84). Eine Alternative bzw. Ergänzung zu Schleifendiuretika könnten Vasopressin-Antagonisten sein. Zwar ist der einzige Vertreter der Gruppe Tolvaptan in der Europäischen Union ausschließlich für die Behandlung von Hyponatriämien bei dem Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons zugelassen, die Studienlage zeigt jedoch, dass Tolvaptan bei CKD-Patient*innen zumindest in einer Studie das Gewicht senken kann, ohne dabei die GFR zu verringern (87). Des Weiteren zeigte die Add-on-Gabe von Vasopressin-Antagonisten im Vergleich zu einer Dosissteigerung von Furosemid keine Unterschiede hinsichtlich der Senkung des Blutdrucks bzw. der Proteinurie, steigerte jedoch stärker das Urinvolumen und die Ausscheidung von freiem Wasser (Diurese) (89). Generell zeigten Vasopressin-Antagonisten keinen Einfluss auf den Blutdruck bzw. die Proteinurie, und auch wenn diese das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nicht steigern, so wird dieses durch ihren Einsatz auch nicht wesentlich reduziert (87-89). Großangelegte Studien fehlen, um den Stellenwert von Vasopressin-Antagonisten

abschließend zu bewerten (87-89).

Aldosteron-Antagonisten stellen ebenfalls eine Add-on-Therapie dar (92, 93). Die Potenz, den Blutdruck monotherapeutisch zu senken, ist deutlich geringer als beispielsweise bei RAAS-Hemmstoffen oder Diuretika (91). Dennoch senken sie deutlich die Proteinurie, vor allem wenn sie in Kombination eingesetzt werden (92, 93). Der Nutzen ergibt sich somit als Therapieerweiterung bei beispielsweise therapieresistenter Proteinurie. Dennoch muss auch hier beachtet werden, dass diese Medikamentengruppe zu einer Senkung der GFR beiträgt (91, 93). Finerenon zeigte in den ersten Studien bei einem Kollektiv aus Patient*innen mit diabetischer Nephropathie jedoch Vorteile gegenüber dem Placebo in Bezug auf die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und auf das Voranschreiten der CKD (95, 96). Weitere Studien sind hierzu erforderlich, um zu zeigen, ob sich ein gleichwertiges Ergebnis auch bei anderen Ätiologien der CKD ergeben.

Ein heterogenes Bild zeigen auch die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten. Wie die Studie von Kohen et al. zeigte, stieg der Blutdruck unter Atrasentan-Monotherapie, sank jedoch in der Kombination mit einem RAAS-Hemmstoff (101). Dennoch senkten Endothelin-Rezeptor-Antagonisten die Proteinurie, ohne dabei die GFR zu reduzieren (100, 101). Die Studie von Farrah et al. beschrieb zudem, dass sie bezüglich des Potenzials den Blutdruck sowie die Proteinurie zu senken auch im Vergleich zu Kalziumantagonisten bestehen können (102). Generell ist hier zu beachten, dass es bisher nur Studien gibt, die ein kleines Patient*innenkollektiv aufweisen. Die Vorteile, die die Therapie mittels Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zu bringen scheint, müssen noch in weiteren, großangelegten Studien überprüft werden (100-102).

Die Gliflozine sind sicher eine der interessantesten Neuerungen in der Therapie der CKD, da diese Medikamente für die Therapie des Diabetes mellitus entwickelt wurden (107, 109). Dennoch zeigt diese Medikamentengruppe eine deutliche Risikoreduktion für die Entstehung von kardiovaskulären Komplikationen bei CKD-Patient*innen, selbst wenn diese keine diabetische Nephropathie aufweisen (107, 109). Gliflozine eignen sich jedoch nur im Rahmen einer Kombinationstherapie, da sie weder den Blutdruck noch die Proteinurie senken (107, 109).

Es fehlen derzeit noch weitere großangelegte Studien, welche im Bereich der Blut-

drucktherapie dezidiert die einzelnen Medikamentengruppen miteinander vergleichen.

4.2 Therapie der renalen Anämie

Tabelle 5 Auflistung von Eisenpräparaten, Erythropoetinanaloga und HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren und deren Wirkung auf Hämoglobinwert, Serumferritin und Transferrinsättigung; Nebenwirkungen und KV-Risiko;

↑↑↑ >20 % Steigerung; ↑↑ 10–20 % Steigerung; ↑ 1–10 % Steigerung;

= keine relevante Veränderung;

↓↓↓ >20 % Senkung; ↓↓ 10–20 % Senkung; ↓ 1–10 % Senkung

Studie	Medikament	Patient*innen (gesamt)	Hb-Wert	Serumferritin	Transferrinsättigung	Nebenwirkungen	KV-Risiko
Roger et al. (114)	Eisen-4-Carbo- maltose (i.v.)	616	-	↑↑↑	↑	↑	=
	Eisensulfat (oral)		-	↑	↑	↑↑	=
Pergola et al. (116)	Eisenmaltose	167	↑↑	↑	↑	↑↑	↑
	Placebo		↑	↓	↓	↑	↑
Fishbane et al. (117)	Eisencitrat	232	↑↑↑	↑↑	↑	↑↑	-
	Placebo		↑	=	=	↑	-
Patel et al. (123)	Epoetin alpha	157	↑↑	-	-	=	↑
	Standardtherapie		↑	-	-	=	=
Bernieh et al. (124)	Epoetin alpha	139	↑↑	-	-	=	-
	Darbepoetin alpha		↑↑	-	-	=	-
Furukawa et al. (127)	Darbepoetin alpha	20	↑↑	=	=	-	-
	CERA		↑↑	=	=	-	-
Singh et al. (130)	Daprodustat	3872	↑	↓	↑	↑	↑
	Darbepoetin alpha		↑	↓	=	↑	↑
Chertow et al. (131)	Vadadustat	3476	↑	-	-	↑↑	↑
	Darbepoetin alpha		↑	-	-	↑	↑
Akizawa et al. (132)	Roxadustat	303	=	=	=	↑	-
	Darbepoetin alpha		=	=	=	↑	-
Barratt et al. (133)	Roxadustat	424	↑	↓	↑	↑	↑
	Darbepoetin alpha		↑	=	↑	↑	↑
Shutov et al. (134)	Roxadustat	594	↑↑	-	-	↑	=
	Placebo		↑	-	-	↑	=

Die Studienlage (Tabelle 5) zeigt, dass die Therapie der renalen Anämie nicht auf Substitution von Erythropoetin begrenzt sein sollte. Aufgrund des Hepcidin-Regelkreises sollte besonders auf eine ausreichende Versorgung mit oralem oder intravenösem Eisen geachtet werden. Hierbei zeigt sich, dass bei den oralen Präparaten Eisencitrat Vorteile gegenüber den übrigen Präparaten aufweist, da es den Hb-

Wert, das Serumferritin und die Transferrinsättigung deutlich ansteigen lässt (114, 116, 117). Zusätzlich zeigt sich in der Studie von Fishbane et al. ein positiver Einfluss auf den Knochenstoffwechsel, da Citrat gleichzeitig als Phosphatbinder agierte (117). Dennoch ist zu beachten, dass oral verabreichte Eisenpräparate ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil besitzen und abgewogen werden sollte, ob eine Eisensubstitution auch intravenös verabreicht werden kann (114, 116, 117).

In Bezug auf die Erythropoetin-Analoga zeigen sich keine größeren Unterschiede in der Wirkung auf die Erhöhung des Hämoglobingehalts im Blut. Dennoch sollte hierbei die Lebensqualität der Patient*innen mit in die Therapieentscheidung einfließen. So ermöglichen Darbepoetin oder CERA deutlich größere Verabreichungsintervalle und erfordern somit weniger ärztliche Konsultationen bei gleicher Wirksamkeit (124, 127). Das Anheben des Hb-Werts sollte, wie oben erwähnt, auf maximal 13 mg/dl limitiert sein, da sich über diesen Wert hinaus keinerlei prognostische Verbesserungen ergeben, sondern im Gegenteil das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen begünstigt wird und Morbidität sowie Mortalität ansteigen (118, 119). Abgesehen von dem gesteigerten kardiovaskulären Risiko weisen EPO-Analoga bzw. CERA jedoch eine gute Verträglichkeit und ein geringes Nebenwirkungspotenzial auf (123, 124, 127).

HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren sind im Vergleich zu EPO-Analoga durchaus ebenbürtig in ihrer Wirksamkeit, die renale Anämie zu behandeln. So heben HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren den Hb-Spiegel gleichwertig zu EPO-Analoga an bzw. halten diesen auf einem konstanten Niveau (130-133). Ihr Vorteil ist, dass sie oral eingenommen werden, somit nicht subkutan verabreicht werden müssen und gleichzeitig ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil wie EPO-Analoga aufweisen (131-133). Sie steigern somit deutlich die Lebensqualität der Patient*innen. Dennoch ist auch bei dieser Medikamentengruppe zu beachten, dass sie das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen begünstigen können.

Abschließend festzuhalten ist, dass die Therapie der renalen Anämie, zumindest in höheren Graden, Eisen- und EPO-Bedarf gleichermaßen abdecken sollte, da schlechtere Ergebnisse mit der Monotherapie zu erwarten sind. HIF-Präparate stellen in der Therapie eine zusätzliche Erleichterung dar, weil die Verabreichung unkomplizierter ausfällt.

4.3 Therapie der renalen Osteopathie

Tabelle 6 Auflistung von Vitamin D Präparaten, Phosphatbindern und Kalzिमimetika und deren Wirkung auf Osteoporose-Zeichen, Parathormon, Serumkalzium, Serumphosphat; Nebenwirkungen und KV-Risiko;

↑↑↑ >20 % Steigerung; ↑↑ 10–20 % Steigerung; ↑ 1–10 % Steigerung;

= keine relevante Veränderung;

↓↓↓ >20 % Senkung; ↓↓ 10–20 % Senkung; ↓ 1–10 % Senkung

Studie	Medikament	Patient*innen (gesamt)	Osteoporose-Zeichen	PTH (Serum)	Kalzium (Serum)	Phosphat (Serum)	Nebenwirkungen	KV-Risiko
Hamdy et al. (136)	Alphacalcidol	132	↓	↑	↑↑	↓↓	↑	-
	Placebo		=	↑↑↑↑	↑	↓	=	-
Westerberg et al. (137)	Cholecalciferol	95	-	=	=	=	=	-
	Placebo		-	↑	=	=	=	-
Yadav et al. (138)	Vitamin D	117	↓	↓	=	=	-	-
	Placebo		↑	↑	=	=	-	-
Bahrami et al. (139)	Vitamin D	307	-	-	-	-	-	=
Block et al. (142)	Kalziumazetat	148	-	=	-	↓↓	↑	↑
	Lanthan-carbonat		-	=	-	↓↓	↑	↑
	Sevelamer		-	=	-	↓↓	↑	↑
	Placebo		-	↑	-	↓	↑	=
Ketteler et al. (143)	Sucroferric Oxyhydroxid	1059	=	↓↑	=	↓↓	-	-
	Sevelamer		=	↓↑	=	↓↓	-	-
Toussaint et al. (144)	Lanthan-carbonat	278	-	=	=	=	↑	=
	Placebo		-	=	=	=	↑	=
Charytan et al. (147)	Cinacalcet	54	-	↓↓	↓	-	↑↑↑	-
	Placebo		-	↑	=	-	=	-
Urena et al. (148)	Cinacalcet	1865	-	↓	↓↓	↓↓	↑	=
Wetmore et al. (149)	Cinacalcet	312	-	↓↓	↓	↓	↑	-
	Vitamin D		-	↓	=	=	=	-
Block et al. (150)	Etelcalcetid	683	-	↓↓	↓↓	↓↓	↑	-
	Cinacalcet		-	↓↓	↓	↓	↑	-
Fukagawa et al. (151)	Evocalcet	639	-	↓↓	↓	↓	↑	-
	Cinacalcet		-	↓↓	↓	↓	↑↑	-

Tabelle 6 verzeichnet die einzelnen Präparate zur Therapie der Mineralknochenstoffwechselstörung bei CKD. Die Therapie der Knochenstoffwechselstörung und des daraus resultierenden sekundären Hyperparathyreoidismus basiert weiterhin grundsätzlich auf der Substitution von Vit D. Dieses ist nebenwirkungsarm, stabilisiert zumeist das PTH sowie das Serumphosphat und zeigt zumindest in einer Studie, dass das Serumkalzium gesteigert werden kann (136-138). Dennoch konnte bisher in keiner großangelegten Studie gezeigt werden, dass die Gabe von Vit D auch das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen minimiert (139). Wie man anhand der Studien von Hamdy et al. und Westerberg et al. erkennen kann, sind die Auswirkungen der Vit-D-Substitution eher marginal (136, 137). Dennoch zeigen sie, dass im Vergleich zum Placebo besonders das PTH weniger stark ansteigt (136-138). Festzuhalten ist, dass die Störungen des Knochenstoffwechsels nicht ausschließlich durch Vit D abzufangen sind.

Phosphatbinder werden oftmals in hohen Stadien der CKD als Add-on-Therapie eingesetzt, um den sekundären Hyperparathyreoidismus zu therapieren. Ihre Relevanz ist dabei deutlich unter jener der Vit-D-Präparate einzuordnen. In den Studien waren sie vermehrt mit Nebenwirkungen behaftet und steigerten, zumindest in der Studie von Block et al., das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (142-144). Zusätzlich stabilisierten sie zumeist nur das PTH bzw. Kalzium auf dem Baseline-Wert (142-144). Im Vergleich zur Placeboeinnahme ergab sich allein für das Phosphat eine leicht stärkere Senkung bei Einnahme von Phosphatbindern (142-144). Phosphatbinder sind sicherlich eine letzte zusätzliche Therapieoption, wenn trotz Eskalation der Maßnahmen die Senkung des PTH und Phosphats nicht in einem ausreichenden Maße erfolgt. Als Monotherapie für die CKD-MBD scheinen sie jedoch ungeeignet zu sein.

Anders verhält es sich mit den Kalzिमimetika. Hier zeigt Cinacalcet eine gute Wirksamkeit in Bezug auf die Senkung des PTH und Phosphats bei gleichbleibendem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (147, 148). Dennoch zeigt Cinacalcet auch ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil (147, 148, 150, 151). Evocalcet weist hier im Vergleich ein deutlich geringeres Auftreten von Nebenwirkungen auf, ohne dabei weniger wirksam bei der Senkung der übrigen Parameter zu sein (151). Dennoch scheinen auch die Kalzिमimetika keinen Effekt auf die Verringerung von kardiovaskulären

Ereignissen zu besitzen (148). Bei CKD-Grad 4 bzw. 5 sollte die Therapie des Mineralknochenstoffwechsels neben Vit D auch ein Kalzimetikum beinhalten, um die Folgen des Hyperparathyreoidismus abzumildern.

Studien über eine sinnvolle Kombination der einzelnen Präparate gibt es jedoch bisher noch nicht. Meist liegt hier die Entscheidung bei den therapierenden Ärzt*innen, denen es obliegt, eine adäquate Therapie auszuwählen, um PTH, Phosphat und Kalzium in annähernd physiologische Bereiche zu bringen.

5 Conclusio

Diese Arbeit bietet einen Überblick über die aktuelle Therapie der CKD und einen Ausblick auf die neueren Therapieansätze. Zudem wird aufgezeigt, an welchen Stellen der Therapie der CKD noch weitere Studien benötigt werden.

Limitiert wird diese Arbeit dadurch, dass keine statistische Auswertung der Ergebnisse vorgenommen wird und die Studienergebnisse anhand der im Methodenteil besprochenen Parameter im Rahmen eines narrativen Reviews miteinander verglichen werden. Zusätzlich besteht keine absolute Vergleichbarkeit der einzeln betrachteten Studien bezüglich des Patient*innenkollektivs oder der Endpunkte. Des Weiteren wird nur ein Teil der ursächlichen Erkrankungen der CKD untersucht. So fehlt für eine ganzheitliche Bewertung der Therapien das Hinzuziehen von Studien über Glomerulonephritiden und Systemerkrankungen wie Lupus oder Vaskulitiden.

Die derzeitige Therapie der CKD, im Bereich der Blutdruckregulation, basiert auf der Gabe von ACE-Inhibitoren oder AT-I-Antagonisten zu Beginn der Erkrankung. Sie verbessern deutlich die Prognose der Patient*innen in Bezug auf das Vorschreiten der Erkrankung bzw. kardiovaskulärer Ereignisse. Hierauf aufbauend werden jedoch meist weitere Medikamente zur adäquaten Blutdruckregulation im Verlauf der Erkrankung erforderlich. Eine ergänzende Kombinationstherapie zu den ACE-Inhibitoren und AT-I-Antagonisten in Form von Thiaziddiuretika und Kalziumantagonisten ist nach jetziger Studienlage sinnvoll. Perspektivisch können Endothelin-Antagonisten und SGLT-2-Inhibitoren einen Vorteil in der Therapie bieten. Eine alleinige Therapie scheint nach aktueller Studienlage jedoch nicht ausreichend.

Die Therapie der renalen Anämie basiert weiterhin auf der Gabe von Eisenpräparaten und Erythropoetinanaloga. Die Kombination beider sollte erfolgen, um eine suffiziente Hb-Steigerung zu erreichen. In Bezug auf die Eisenpräparate sollte eine intravenöse Therapie vorgezogen werden, um gastrointestinalen Nebenwirkungen vorzubeugen. Bei der Verabreichung von Erythropoetinanaloga sollte auf langwirkende Präparate zurückgegriffen werden, um ärztliche Konsultationen zu minimieren und somit die Lebensqualität der Patient*innen zu steigern. Mit den HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren sind nun zusätzlich neue Medikamente auf dem Markt, die täglich peroral eingenommen werden und bei gleicher Wirksamkeit die Lebensqualität der Patient*innen deutlich erhöhen.

Die CKD-MBD wird derzeit weiterhin mit Vit D bzw. dessen Analoga therapiert. Mit der Behandlung sollte jedoch erst in höheren Stadien (CKD 4–5) begonnen werden. Ausschlaggebend für die Initiierung einer Therapie ist die kombinierte Erhöhung von PTH und Phosphat bzw. niedrigen Serumspiegeln von Kalzium sowie Vit D, nicht die isolierte Veränderung eines dieser Werte. Eine Therapie mit Vit D senkt nach derzeitigem Wissensstand das Osteoporoserisiko, kann kardiovaskulären Ereignissen jedoch nicht eindeutig vorbeugen. Medikamentengruppen wie Phosphatbinder und Kalzिमimetika sind momentan erst bei schweren Verläufen indiziert und werden nicht als First-line-Therapie verwendet. Als Monotherapie sind diese Medikamente nicht geeignet.

Referenzen

1. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
2. Herold G. Innere Medizin 2021. Berlin, Boston: De Gruyter; 2021. Chronische Nierenerkrankungen = Chronic kidney disease p. 639-40.
3. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3s):S1-s87.
4. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339-52.
5. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
6. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *Bmj*. 2013;346:f324.
7. Hemmelgarn BR, Clement F, Manns BJ, Klarenbach S, James MT, Ravani P, et al. Overview of the Alberta Kidney Disease Network. *BMC Nephrol*. 2009;10:30.
8. Veelken R, Ditting T. Ätiologie. In: Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, et al., editors. *Duale Reihe Innere Medizin*. 4., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2018.
9. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(2):405-511.
10. Amann-Vesti BR, Arnold C, Bals R, Beuschlein F, Böhm M, Büttner U, et al. Klinische Pathophysiologie. In: Siegenthaler W, Blum HE, editors. 9., völlig neu bearbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2006. Niere und ableitende Harnwege p. 1017-60.
11. Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens*. 2014;28(2):74-9.
12. Wolf G, Butzmann U, Wenzel UO. The Renin-Angiotensin System and Progression of Renal Disease: From Hemodynamics to Cell Biology. *Nephron Physiology*. 2003;93(1):p3-p13.
13. Ruster C, Wolf G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Progression of Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(11):2985.
14. Queisser N, Oteiza PI, Stopper H, Oli RG, Schupp N. Aldosterone induces oxidative stress, oxidative DNA damage and NF- κ B-activation in kidney tubule cells. *Molecular Carcinogenesis*. 2011;50(2):123-35.
15. Neuhofer W, Pittrow D. Role of endothelin and endothelin receptor antagonists in renal disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2006;36(s3):78-88.
16. Wilcox CS. Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: a critical link to hypertension? *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2005;289(4):R913-R35.
17. Isaka Y, Takabatake Y, Takahashi A, Saitoh T, Yoshimori T. Hyperuricemia-induced inflammasome and kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*.

2016;31(6):890-6.

18. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22).

19. Roumeliotis S, Mallamaci F, Zoccali C. Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease, from Biology to Clinical Outcomes: A 2020 Update. *J Clin Med.* 2020;9(8).

20. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(6):884-95.

21. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc.* 2018;117(8):662-75.

22. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *European Journal of Clinical Investigation.* 2004;34(12):785-96.

23. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1631-4.

24. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):423-35.

25. Hruska KA, Seifert M, Sugatani T. Pathophysiology of the chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(4):303-9.

26. Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, Fang Y. The chronic kidney disease - Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology. *Bone.* 2017;100:80-6.

27. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945-53.

28. Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone.* 2017;100:87-93.

29. Lang F. Chronische Niereninsuffizienz. In: Silbernagl S, Lang F, editors. *Taschenatlas Pathophysiologie.* 6., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2019.

30. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019;12:263-76.

31. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem.* 2006;281(10):6120-3.

32. Hager MR, Narla AD, Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(1):29-40.

33. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-33.

34. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16.

35. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med.* 2011;154(8):541-8.

36. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, et al.

- Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999;354(9176):359-64.
37. 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(9069):1857-63.
38. Nakamura T, Fujiwara N, Kawagoe Y, Sugaya T, Ueda Y, Koide H. Effects of telmisartan and enalapril on renoprotection in patients with mild to moderate chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(9):790-6.
39. Suehiro T, Tsuruya K, Yoshida H, Tsujikawa H, Yamada S, Tanaka S, et al. Stronger Effect of Azilsartan on Reduction of Proteinuria Compared to Candesartan in Patients with CKD: A Randomized Crossover Trial. *Kidney Blood Press Res*. 2021;46(2):173-84.
40. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;285(21):2719-28.
41. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, 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(19):2421-31.
42. Fu EL, Evans M, Clase CM, Tomlinson LA, van Diepen M, Dekker FW, et al. Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(2):424-35.
43. Abe M, Suzuki H, Okada K, Maruyama N, Inoshita A, Baba S, et al. Efficacy analysis of the renoprotective effects of aliskiren in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Heart Vessels*. 2013;28(4):442-52.
44. Andersen K, Weinberger MH, Constance CM, Ali MA, Jin J, Prescott MF, et al. Comparative effects of aliskiren-based and ramipril-based therapy on the renin system during long-term (6 months) treatment and withdrawal in patients with hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2009;10(3):157-67.
45. Abbott KC, Trespalacios FC, Agodoa LY, Taylor AJ, Bakris GL. beta-Blocker use in long-term dialysis patients: association with hospitalized heart failure and mortality. *Arch Intern Med*. 2004;164(22):2465-71.
46. Tang CH, Wang CC, Chen TH, Hong CY, Sue YM. Prognostic Benefits of Carvedilol, Bisoprolol, and Metoprolol Controlled Release/Extended Release in Hemodialysis Patients with Heart Failure: A 10-Year Cohort. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1).
47. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Arenare F, Volpe M, Furiani S, et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension*. 2011;57(4):846-51.
48. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;105(11):1354-9.
49. Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;70(11):1905-13.
50. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens*. 1998;11(10):1258-65.
51. Poirier L, Cl eroux J, Nadeau A, Lacourci ere Y. Effects of nebivolol and

- atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001;19(8):1429-35.
52. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2227-36.
53. Zech P, Pozet N, Labeeuw M, Laville M, Hadj-Aissa A, Arkouche W, et al. Acute renal effects of beta-blockers. *Am J Nephrol*. 1986;6 Suppl 2:15-9.
54. Ferreira JP, Couchoud C, Gregson J, Tiple A, Glowacki F, London G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, β -blockers or both in incident end-stage renal disease patients without cardiovascular disease: a propensity-matched longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(7):1216-22.
55. Apperloo AJ, de Zeeuw D, Sluiter HE, de Jong PE. Differential effects of enalapril and atenolol on proteinuria and renal haemodynamics in non-diabetic renal disease. *Bmj*. 1991;303(6806):821-4.
56. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;29(3):672-81.
57. Marchi F, Ciriello G. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: a multicenter, randomized, open-label, controlled study versus atenolol. *Adv Ther*. 1995;12(4):212-21.
58. Fassbinder W, Quarder O, Waltz A. Treatment with carvedilol is associated with a significant reduction in microalbuminuria: a multicentre randomised study. *Int J Clin Pract*. 1999;53(7):519-22.
59. Ohno S, Ishii A, Yanagita M, Yokoi H. Calcium channel blocker in patients with chronic kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2021.
60. Hansen PB, Poulsen CB, Walter S, Marcussen N, Cribbs LL, Skøtt O, et al. Functional importance of L- and P/Q-type voltage-gated calcium channels in human renal vasculature. *Hypertension*. 2011;58(3):464-70.
61. Bai L, Sun S, Sun Y, Wang F, Nishiyama A. N-type calcium channel and renal injury. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(11):2871-9.
62. Ohishi M, Takagi T, Ito N, Terai M, Tatara Y, Hayashi N, et al. Renal-protective effect of T-and L-type calcium channel blockers in hypertensive patients: an Amlodipine-to-Benidipine Changeover (ABC) study. *Hypertens Res*. 2007;30(9):797-806.
63. Iino Y, Hayashi M, Kawamura T, Shiigai T, Tomino Y, Yamada K, et al. Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension--a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) study. *Hypertens Res*. 2004;27(1):21-30.
64. Abe M, Maruyama N, Suzuki H, Inoshita A, Yoshida Y, Okada K, et al. L/N-type calcium channel blocker cilnidipine reduces plasma aldosterone, albuminuria, and urinary liver-type fatty acid binding protein in patients with chronic kidney disease. *Heart Vessels*. 2013;28(4):480-9.
65. Fujita T, Ando K, Nishimura H, Ideura T, Yasuda G, Isshiki M, et al. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int*. 2007;72(12):1543-9.
66. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in

- hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab.* 2004;17(5):259-66.
67. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomized double-blind trial. *J Hypertens.* 2002;20(4):729-37.
68. Hemmeler MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric efficacy of verapamil in comparison to trandolapril in non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(1):98-104.
69. Fu EL, Clase CM, Evans M, Lindholm B, Rotmans JI, Dekker FW, et al. 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.* 2021;77(5):719-29.e1.
70. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9590):829-40.
71. Segura J, Ruilope LM. Should diuretics always be included as initial antihypertensive management in early-stage CKD? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18(5):392-6.
72. Elliott WJ, Jurca S. Loop diuretics are most appropriate for hypertension treatment in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Hypertension.* 2016;10(4):285-7.
73. Hughes AD. How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004;5(4):155-60.
74. Shah S, Khatri I, Freis ED. Mechanism of antihypertensive effect of thiazide diuretics. *American Heart Journal.* 1978;95(5):611-8.
75. Jones B, Nanra RS. Double-blind trial of antihypertensive effect of chlorothiazide in severe renal failure. *Lancet.* 1979;2(8155):1258-60.
76. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. A pilot study comparing furosemide and hydrochlorothiazide in patients with hypertension and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14(1):32-7.
77. The AO, Coordinators for the ACRG. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981-97.
78. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(5):Cd003824.
79. Morales E, Caro J, Gutierrez E, Sevillano A, Auñón P, Fernandez C, et al. Diverse diuretics regimens differentially enhance the antialbuminuric effect of renin-angiotensin blockers in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(6):1434-41.
80. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of Dietary Sodium and Hydrochlorothiazide on the Antiproteinuric Efficacy of Losartan. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2008;19(5):999.
81. Bokrantz T, Ljungman C, Kahan T, Boström KB, Hasselström J, Hjerpe P, et al. Thiazide diuretics and the risk of osteoporotic fractures in hypertensive patients. Results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database. *J Hypertens.* 2017;35(1):188-97.

82. Risler T, Krämer B, Müller GA. The efficacy of diuretics in acute and chronic renal failure. Focus on torasemide. *Drugs*. 1991;41 Suppl 3:69-79.
83. Khan YH, Sarrieff A, Adnan AS, Khan AH, Mallhi TH. Outcomes of diuretic use in pre-dialysis CKD patients with moderate renal deterioration attending tertiary care referral center. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(6):1011-23.
84. Vasavada N, Saha C, Agarwal R. A double-blind randomized crossover trial of two loop diuretics in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2003;64(2):632-40.
85. Sibbel S, Walker AG, Colson C, Tentori F, Brunelli SM, Flythe J. Association of Continuation of Loop Diuretics at Hemodialysis Initiation with Clinical Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(1):95-102.
86. Zamboli P, De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Crivaro M, Tassinario S, et al. Effect of furosemide on left ventricular mass in non-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(5):1575-83.
87. Masuda T, Murakami T, Igarashi Y, Okabe K, Kobayashi T, Takeda SI, et al. Dual Impact of Tolvaptan on Intracellular and Extracellular Water in Chronic Kidney Disease Patients with Fluid Retention. *Intern Med*. 2016;55(19):2759-64.
88. Tanaka A, Hiramatsu E, Watanabe Y, Ito C, Shinjo H, Otsuka Y, et al. Efficacy of Long-Term Treatment With Tolvaptan to Prolong the Time Until Dialysis Initiation in Patients With Chronic Kidney Disease and Heart Failure. *Ther Apher Dial*. 2019;23(4):319-27.
89. Tominaga N, Kida K, Inomata T, Sato N, Izumi T, Akashi YJ, et al. Effects of Tolvaptan Addition to Furosemide in Normo- and Hyponatremia Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Stages G3b-5: A Subanalysis of the K-STAR Study. *Am J Nephrol*. 2017;46(5):417-26.
90. Patel V, Joharapurkar A, Jain M. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in kidney diseases. *Drug Dev Res*. 2021;82(3):341-63.
91. Minakuchi H, Wakino S, Urai H, Kurokochi A, Hasegawa K, Kanda T, et al. The effect of aldosterone and aldosterone blockade on the progression of chronic kidney disease: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sci Rep*. 2020;10(1):16626.
92. Sengul E, Sahin T, Sevin E, Yilmaz A. Effect of spironolactone on urinary protein excretion in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2009;31(10):928-32.
93. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(1):45-51.
94. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-29.
95. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2021;143(6):540-52.
96. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-63.
97. Kohan DE, Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;86(5):896-904.
98. Stuart D, Chapman M, Rees S, Woodward S, Kohan DE. Myocardial, Smooth Muscle, Nephron, and Collecting Duct Gene Targeting Reveals the Organ Sites of

Endothelin A Receptor Antagonist Fluid Retention. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2013;346(2):182.

99. Saleh MA, Pollock JS, Pollock DM. Distinct actions of endothelin A-selective versus combined endothelin A/B receptor antagonists in early diabetic kidney disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2011;338(1):263-70.

100. Dhaun N, MacIntyre IM, Melville V, Lilitkarntakul P, Johnston NR, Goddard J, et al. Blood Pressure–Independent Reduction in Proteinuria and Arterial Stiffness After Acute Endothelin-A Receptor Antagonism in Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2009;54(1):113-9.

101. Kohan DE, Pritchett Y, Molitch M, Wen S, Garimella T, Audhya P, et al. Addition of Atrasentan to Renin-Angiotensin System Blockade Reduces Albuminuria in Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(4):763.

102. Farrah TE, Anand A, Gallacher PJ, Kimmitt R, Carter E, Dear JW, et al. Endothelin Receptor Antagonism Improves Lipid Profiles and Lowers PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) in Patients With Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2019;74(2):323-30.

103. Koomen JV, Stevens J, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF, Kitzman DW, et al. Individual Atrasentan Exposure is Associated With Long-term Kidney and Heart Failure Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1631-8.

104. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-57.

105. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):323-34.

106. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2018;380(4):347-57.

107. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436-46.

108. Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorriz JL, Hou FF, et al. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(9):2352-61.

109. Neuen BL, Oshima M, Perkovic V, Agarwal R, Arnott C, Bakris G, et al. Effects of canagliflozin on serum potassium in people with diabetes and chronic kidney disease: the CREDENCE trial. *Eur Heart J*. 2021;42(48):4891-901.

110. Heerspink HJL, Oshima M, Zhang H, Li J, Agarwal R, Capuano G, et al. Canagliflozin and Kidney-Related Adverse Events in Type 2 Diabetes and CKD: Findings From the Randomized CREDENCE Trial. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(2):244-56.e1.

111. Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, Bakris G, Edwards R, Levin A, et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(11):903-14.

112. Improving KD, Group GOKAW. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl*. 2012;2:279–335.

113. Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, Joffe MM. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):57-61.
114. Roger SD, Gaillard CA, Bock AH, Carrera F, Eckardt K-U, Van Wyck DB, et al. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2017;32(9):1530-9.
115. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(11):2075-84.
116. Pergola PE, Kopyt NP. Oral Ferric Maltol for the Treatment of Iron-Deficiency Anemia in Patients With CKD: A Randomized Trial and Open-Label Extension. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(6):846-56.e1.
117. Fishbane S, Block GA, Loram L, Neylan J, Pergola PE, Uhlig K, et al. Effects of Ferric Citrate in Patients with Nondialysis-Dependent CKD and Iron Deficiency Anemia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017;28(6):1851-8.
118. Locatelli F, Hannedouche T, Fishbane S, Morgan Z, Oguey D, White WB. Cardiovascular Safety and All-Cause Mortality of Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Beta and Other Erythropoiesis-Stimulating Agents in Anemia of CKD: A Randomized Noninferiority Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(12):1701-10.
119. Pérez-García R, Varas J, Cives A, Martín-Malo A, Aljama P, Ramos R, et al. Increased mortality in haemodialysis patients administered high doses of erythropoiesis-stimulating agents: a propensity score-matched analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(4):690-9.
120. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2010;153(1):23-33.
121. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2019-32.
122. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2085-98.
123. Patel M, Thimons DG, Winston JL, Langholff W, McGowan T. An Open-Label, Randomized, Multicenter, Controlled Study of Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in the Long Term Care Setting. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2012;13(3):244-8.
124. Bernieh B, Abouchacra S, Boobes Y, Al Hakim MR, Nagelkerke N, Chaaban A, et al. Comparison between short- and long-acting erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients: target hemoglobin, variability, and outcome. *International urology and nephrology*. 2014;46(2):453-9.
125. Jarsch M, Brandt M, Lanzendörfer M, Haselbeck A. Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of C.E.R.A. and epoetin-beta determined by surface plasmon resonance and competition binding assay. *Pharmacology*. 2008;81(1):63-9.
126. Toida T, Sato Y, Shibata N, Kitamura K, Fujimoto S. A randomized control study on the procedure for switching epoetin beta (EPO) to epoetin beta pegol

- (CERA) in the treatment of renal anemia in maintenance hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2014;38(3-4):174-9.
127. Furukawa T, Okada K, Abe M, Tei R, Oikawa O, Maruyama N, et al. Randomized Controlled Trial of Darbepoetin α Versus Continuous Erythropoietin Receptor Activator Injected Subcutaneously Once Every Four Weeks in Patients with Chronic Kidney Disease at the Pre-Dialysis Stage. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):30181-9.
128. Gupta N, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(6):815-26.
129. Forristal CE, Winkler IG, Nowlan B, Barbier V, Walkinshaw G, Levesque J-P. Pharmacologic stabilization of HIF-1 α increases hematopoietic stem cell quiescence in vivo and accelerates blood recovery after severe irradiation. *Blood.* 2013;121(5):759-69.
130. Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, Solomon S, Jha V, Johansen KL, et al. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2313-24.
131. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, Agarwal R, Arnold S, Bako G, et al. Vadadustat in Patients with Anemia and Non-Dialysis-Dependent CKD. *N Engl J Med.* 2021;384(17):1589-600.
132. Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, Majikawa Y, Reusch M. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1628-39.
133. Barratt J, Andric B, Tataradze A, Schömig M, Reusch M, Valluri U, et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2021;36(9):1616-28.
134. Shutov E, Sułowicz W, Esposito C, Tataradze A, Andric B, Reusch M, et al. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(9):1629-39.
135. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl (2011).* 2017;7(1):1-59.
136. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, Brown CB, Juttmann JR, Jordans JG, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ.* 1995;310(6976):358-63.
137. Westerberg P-A, Sterner G, Ljunggren Ö, Isaksson E, Elvarson F, Dezfoolian H, et al. High doses of cholecalciferol alleviate the progression of hyperparathyroidism in patients with CKD Stages 3-4: results of a 12-week double-blind, randomized, controlled study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2018;33(3):466-71.
138. Yadav AK, Kumar V, Kumar V, Banerjee D, Gupta KL, Jha V. The Effect of Vitamin D Supplementation on Bone Metabolic Markers in Chronic Kidney Disease. *J Bone Miner Res.* 2018;33(3):404-9.
139. Bahrami LS, Ranjbar G, Norouzy A, Arabi SM. Vitamin D supplementation effects on the clinical outcomes of patients with coronary artery disease: a

- systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2020;10(1):12923-.
140. Molina P, Górriz JL, Molina MD, Peris A, Beltrán S, Kanter J, et al. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;29(1):97-109.
 141. Hutchison AJ. Oral phosphate binders. *Kidney Int*. 2009;75(9):906-14.
 142. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(8):1407-15.
 143. Ketteler M, Sprague SM, Covic AC, Rastogi A, Spinowitz B, Rakov V, et al. Effects of sucroferric oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease-mineral bone disorder parameters in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(7):1163-70.
 144. Toussaint ND, Pedagogos E, Lioufas NM, Elder GJ, Pascoe EM, Badve SV, et al. A Randomized Trial on the Effect of Phosphate Reduction on Vascular End Points in CKD (IMPROVE-CKD). *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020;31(11):2653-66.
 145. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiological reviews*. 2001;81(1):239-97.
 146. Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, Fox J, Balandrin MF, Van Wagenen BC, et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2004;308(2):627-35.
 147. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, Herman J, Lien YH, Liu W, et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(1):58-67.
 148. Ureña P, Jacobson SH, Zitt E, Vervloet M, Malberti F, Ashman N, et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice--the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(9):2852-9.
 149. Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S, Da Roza G, Buerkert J, Reiner M, et al. A Randomized Trial of Cinacalcet versus Vitamin D Analogs as Monotherapy in Secondary Hyperparathyroidism (PARADIGM). *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;10(6):1031-40.
 150. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Drueke TB, et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(2):156-64.
 151. Fukagawa M, Shimazaki R, Akizawa T. Head-to-head comparison of the new calcimimetic agent evocalcet with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2018;94(4):818-25.