



11

november 2014

Nephrology

up-date

from science to clinical practice

in dit nummer

Review: RAAS-blokkade bij diabetische nefropathie

Editor

Dr. Y. W. J. Sijpkens, internist-nefroloog
Bronovo ziekenhuis, Bronovolaan 5, 2597 AX Den Haag

Contributor

Daniël Dresden





Nephrology

up-date

Inleiding

Diabetische nefropathie is een chronische progressieve aandoening die wordt gekenmerkt door microalbuminurie, gevolgd door macroalbuminurie of proteïnurie, verhoogde bloeddruk en een irreversibele nierfunctieverlies, wat uiteindelijk leidt tot nierfalen. Diabetische nefropathie is de belangrijkste oorzaak van chronische nierschade (CKD) in ontwikkelde landen. De prevalentie is dramatisch toegenomen in de afgelopen decennia.¹ Deze stijging is voornamelijk het gevolg van een pandemisch toename van diabetes mellitus, omdat patiënten met een lang bestaande ziekte een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van deze complicatie.² Patiënten met diabetische nefropathie hebben een aanzienlijk hoger risico op renale en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit in vergelijking met de algemene bevolking.³ Deze patiënten vertonen vaak veranderingen in de renale hemodynamiek, laaggradige inflammatie, endotheeldisfunctie⁴ en structurele veranderingen in de glomerulus, tubulus en/of interstitium, die een verband vertonen met de ernst van de ziekte.^{5,6} Behandeling van matige tot ernstige stadia van diabetische nefropathie is vooral gericht op de symptomen en is bedoeld om het progressieve nierfunctieverlies te vertragen. Inspanningen zijn ook gericht op de preventie van diabetes, om de dramatische gevolgen van diabetische nefropathie te voorkomen. Het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) heeft een belangrijke rol bij de regulatie van de bloeddruk, natrium- en waterhuishouding en cardiovasculaire en renale homeostase. Bij diabetische nefropathie resulteert een overmatige activatie van het RAAS in progressieve nierschade. RAAS-blokkade met behulp van *angiotensin-converting enzyme* (ACE)-remmers of angiotensinereceptor-blokkers (ARB's), die effect hebben op de hypertensie en de albuminurie, vormt de hoeksteen van de behandeling van diabetische nierziekten. Alternatieve RAAS-blokkerende strategieën omvatten remming van renine en aldosteron. Gegevens uit eerste kleinschalige studies naar deze middelen zijn veelbelovend. Monotherapieën leiden echter niet tot een volledige RAAS-blokkade en behandelde patiënten houden hoge resterend renaal risico. Benaderingen om de medicamenteuze behandeling te optimaliseren, omvatten dieetaanpassingen (beperkte natriumname), het verhogen van de doseringen en het gebruik van nieuwe geneesmiddelen die de schadelijke gevolgen van RAAS-activering remmen. Het combineren van verschillende RAAS-interventies vormt weliswaar in theorie een aantrekkelijk optie, maar de langetermijnresultaten hiervan waren teleurstellend. Desalniettemin kan duale RAAS-blokkade een goede behandeloptie voor specifieke patiënten vormen. Een betere kennis over de pathofysiologie van het RAAS is cruciaal om meer inzicht in de werkingsmechanismen van RAAS-blokkers en hun beschermend effect te krijgen. Bovendien zouden diagnostische methoden gebruikt kunnen worden voor het identificeren van patiënten met de meeste kans op een behandelrespons.

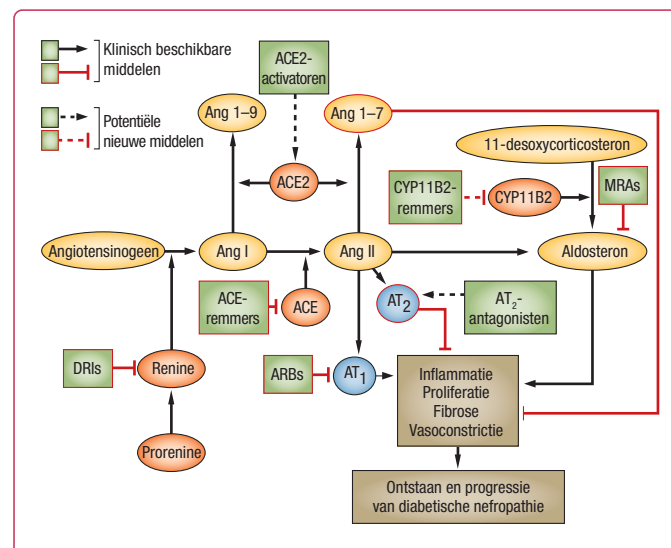
Het renine-angiotensine-aldosteron systeem

Ontregeling van het RAAS speelt een belangrijke rol bij de pathogenese van diabetische nefropathie. De klassieke RAAS-cascade (*figuur 1*) begint met de productie van prorenine, een aspartaat-protease dat wordt afgescheiden door juxtaglomerulaire cellen in reactie op een afgenomen circulerend bloedvolume.⁷ Na conversie uit prorenine leidt renine tot de omzetting van angiotensinogeen in angiotensine I. Het belangrijkste effectorhormoon van het RAAS is angiotensine II, dat gevormd wordt uit angiotensine I in de circulatie en weefsels, meestal als gevolg van de werking van ACE. Angiotensine II heeft pleiotrope effecten, onder andere in de nieren, de bloedvaten en het zenuwstelsel. Ondanks de fysiologische functies heeft een overactiviteit van het RAAS schadelijke effecten op de nieren en draagt het bij aan een progressief nierfunc-

tieverlies.⁸ Een aanhoudende RAAS-activatie leidt tot een vernauwing van de renale arteriolen, wat een verhoogde perifere en renale weerstand en daardoor een toegenomen glomerulaire capillaire druk en proteïnurie veroorzaakt. Daarnaast gaat een aanhoudende RAAS-activatie gepaard met een toegenomen oxidatieve stress⁹ (via de NADPH-oxidase pathways), wat leidt tot endotheeldisfunctie, een toegenomen proliferatie van mesangiale cellen, stimulatie van pro-inflammatoire pathways (o.a. activatie van nucleaire factor- κ B) en stimulatie van profibrotische processen.¹⁰⁻¹² Deze effecten leiden uiteindelijk tot de progressie van diabetische nefropathie. De effecten van RAAS-activatie op de bloeddruk lijken voornamelijk gedreven te worden door systemisch gegenereerd angiotensine II, terwijl de specifieke effecten op het nierweefsel veroorzaakt lijken te worden door het lokaal gevormd angiotensine II.¹² ACE-remmers en ARB's zijn ontwik-

Figuur 1. Huidige en potentiële targets voor therapeutische interventies in de RAAS-cascade.

Afkortingen: ACE, *angiotensin-converting enzyme*; ang I/II, angiotensine I/II; ARB, angiotensinereceptorblokker; AT₁/2, type 1/2 angiotensine II receptor; CYP11B2, aldosteron-synthase; DRI, directe renineremmer; MRA, mineralocorticoidreceptorantagonist.



keld om de vorming en werking van angiotensine II te blokkeren met het ultieme doel om de renale en cardiovasculaire uitkomsten te verbeteren. Het gebruik van deze middelen blijkt inderdaad een goede behandelstrategie te zijn, om de progressie van het nierfunctieverlies bij patiënten met diabetische of niet-diabetische nefropathie te stoppen.⁷

ACE-remmers en ARB's

Effecten op de ziekteprogressie

Diabetische nefropathie kan voorkomen bij patiënten met type 1 diabetes mellitus (T1DM) of type 2 diabetes mellitus (T2DM). De ontwikkeling van microalbuminurie of macroalbuminurie is een centraal kenmerk van ziekteprogressie. Vanaf het moment dat de diagnose T2DM wordt gesteld, treedt jaarlijks bij 2% progressie tot microalbuminurie op.¹³ Per jaar ontstaat bij ongeveer 3% van de patiënten met microalbuminurie een macroalbuminurie; bij 2,5% van de patiënten met macroalbuminurie is uiteindelijk een nierfunctievervangende behandeling nodig.¹³ In diverse onderzoeken is het effect van RAAS-blokkade op de progressie van diabetische nefropathie geanalyseerd.

Aanvang van T2DM

Patiënten met een gestoorde glucosetolerantie hebben een verhoogd risico op T2DM. Verschillende strategieën, waaronder dieetmaatregelen en het gebruik van bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, zijn effectief in het verminderen van dit risico.¹⁴ Omdat insuline een interactie vertoont met het RAAS¹⁵, is in enkele post-hoc analyses en meta-analyses van klinische studies onderzocht of RAAS-blokkade het ontstaan van T2DM vertraagt.^{16,17} Een meta-analyse van 12 gerando-

miseerde gecontroleerde studies met 72.333 patiënten die bij aanvang geen diabetes hadden, toonde dat het gebruik van ACE-remmers of ARB's leidde tot een verminderd risico op T2DM van respectievelijk 27 en 23%.¹⁸ In prospectief gerandomiseerd gecontroleerd vervolgonderzoek is het effect van ACE-remmers en ARB's op het risico op het ontwikkelen van T2DM bij patiënten met een gestoorde glucosetolerantie onderzocht. De DREAM-trial, waaraan 5.269 mensen met een gestoorde glucosetolerantie zonder cardiovasculaire ziekten deelnamen, toonde dat behandeling met de ACE-remmer ramipril resulteerde in een niet-significante vermindering van 9% (95%-BI van -3 tot 19) in de incidentie van diabetes na 3 jaar follow-up in vergelijking met placebo.¹⁹ In tegenstelling hiermee vond de NAVIGATOR-trial, waaraan 9.603 patiënten met een gestoorde glucosetolerantie en ofwel een manifeste cardiovasculaire ziekte ofwel minstens een cardiovasculaire risicofactor, dat de ARB valsartan leidde tot een 14% lager risico (95%-BI 8-20, $p < 0,001$) op het ontwikkelen van T2DM na een gemiddelde follow-upperiode van 6,2 jaar dan placebo.²⁰

Risico op microalbuminurie

ACE-remmers en ARB's blijken het risico op microalbuminurie bij diabetespatiënten te verlagen. Een onderzoek uit 1998 met 156 T2DM-patiënten toonde dat een dagelijkse behandeling met de ACE-remmer enalapril leidde tot een lagere albumineuitscheiding, een lager risico op progressie tot microalbuminurie en minder nierfunctieverlies gedurende een follow-upperiode van 6 jaar in vergelijking met placebo.²¹ Deze belangrijke studie werd gevolgd door grotere klinische onderzoeken die de voordelen van vroegtijdige RAAS-blokkade bij de preventie van de

progressie tot diabetische nefropathie bevestigden. In de BENEDICT-studie met 1.204 T2DM-patiënten met een normale albumine-excretie leidde de ACE-remmer trandolapril tot uitstel van microalbuminurie, wat onafhankelijk was van de bloeddruk, gedurende een follow-up van 3,6 jaar in vergelijking met placebo.²² De daaropvolgende ROADMAP-trial met 4.447 T2DM-patiënten vond dat de ARB olmesartan effectief was in het vertragen van het ontstaan van microalbuminurie, onafhankelijk van de bloeddruk.²³ In de olmesartan-groep werd echter een onverkleerde stijging van de cardiovasculaire mortaliteit gevonden.

Risico op macroalbuminurie

De placebogecontroleerde IRMA-2²⁴ en INNOVATION-trial²⁵ bij T2DM-patiënten met microalbuminurie werden opgezet om te bepalen of RAAS-blokkade leidt tot minder progressie van diabetische nefropathie, gedefinieerd als de ontwikkeling van macroalbuminurie. De IRMA-2 studie toonde dat behandeling met de ARB irbesartan gepaard ging met een dosisafhankelijke afgenomen risico op progressie tot macroalbuminurie, waarbij een bijna drievoudige risicoreductie bij gebruik van de hoogste dosis (300 mg per dag) na een follow-up van 2 jaar optrad.²⁴ Dit effect was onafhankelijk van het bloeddrukverlagende eigenschappen van irbesartan. In de INNOVATION-trial ging behandeling met de ARB telmisartan gepaard met een kleiner percentage patiënten dat nefropathie ontwikkelde na 1 jaar follow-up in vergelijking met placebo.²⁵ Daarnaast leidde telmisartan in dit onderzoek tot een significant lagere bloeddruk in vergelijking met de placebogroep. Na correctie voor het verschil in bloeddruk tussen beide groepen hield het gunstige effect van telmisartan in het vertragen van de progressie tot nefropathie aan.

Ten slotte toonde de ADVANCE-trial, waaraan 11.140 T2DM-patiënten met normo- of microalbuminurie participeerden, dat de combinatie van de ACE-remmer perindopril en het diureticum indapamide leidde tot een significant lagere bloeddruk minder albuminurie na een gemiddelde follow-upduur van 4,3 jaar in vergelijking met placebo.²⁶ Er werd echter geen duidelijk effect van de behandeling op de daling van de eGFR gevonden.

Risico op nierfalen

De gunstige effecten van RAAS-blokkade strekken zich uit tot patiënten met matige tot ernstige nier schade. Aangezien de progressie van diabetische nefropathie tot nierfalen vele jaren duurt, moeten in klinische onderzoeken naar de effecten van interventies op de harde renale uitkomsten binnen een kort tijdsbestek voldoende events optreden. Zo toonde de Collaborative Study Group bij T1DM-patiënten met diabetische nefropathie dat een intensieve bloeddrukregulatie met de ACE-remmer captopril consequent leidde tot een afgenomen risico op nierfalen.²⁷ Vervolgens zijn twee landmarkstudies uitgevoerd bij T2DM-patiënten met nefropathie. In de IDNT-trial resulteerde een behandeling met irbesartan in een 33% lager risico op een verdubbelde serumcreatinineconcentratie en een geringe reductie in de incidentie van nierfalen in vergelijking met placebo.²⁸ Dit effect was onafhankelijk van de bloeddruk. In de RENAAL-trial leidde losartan tot een significant lagere incidentie van een verdubbelde creatinineconcentratie, nierfalen of overlijden met 16% in vergelijking placebo in combinatie met een 'conventionele' bloeddrukverlagende behandeling (d.w.z. α -blokkers, β -blokkers, calci-umantagonisten, diuretica en andere centraal-werkende middelen).²⁹ De renale bescherming door losartan



Nephrology

up-date

reikte verder dan het kleine verschil in bloeddruk tussen de behandelgroepen. Een post-hoc analyse van de RENAAL-trial toonde dat de incidentie van nierfalen hoger was bij Latijns-Amerikaanse en Aziatische patiënten dan bij blanke en negroïde patiënten.³⁰ Vanwege deze bevinding is de ORIENT-trial met 577 Japanse en Chinese T2DM-patiënten met nefropathie gestart, die was bedoeld om het effect van olmesartan op de renale uitkomsten vast te stellen.³¹ In dit onderzoek bleek olmesartan niet te leiden tot een afgenomen risico van het composiet renale eindpunt (d.w.z. verdubbeling van de creatinineconcentratie, nierfalen of overlijden; hazard ratio [HR] 0,97; 95%-BI 0,75-1,24) na een gemiddelde follow-upduur van 3,2 jaar. Hierbij dient aangemerkt te worden dat 77% van deze studiepopulatie bij aanvang een ACE-remmer kreeg en dat deze behandeling werd voortgezet gedurende de hele studieduur. Zodoende werd bij de meerderheid van de deelnemers het effect van olmesartan als toevoeging aan een ACE-remmer getest in plaats van het effect van alleen de ARB. Dit verschil vormt een mogelijke verklaring voor het waargenomen gebrek aan renale protectie in deze studie, wat in tegenstelling staat tot voorgaande studies, die monotherapie van een ACE-remmer of ARB gebruikten.²⁷⁻²⁹ Bovendien werd een toegenomen risico op cardiovasculaire events in de olmesartangroep waargenomen. Deze bevinding, die in overeenstemming is met de resultaten van de ROADMAP-trial²³, zou kunnen wijzen op een medicijn-specifiek effect van olmesartan op het cardiovasculair risico.

Hoewel de meeste gegevens van klinische trials wijzen op een gunstig effect van ACE-remmers of ARB's bij de behandeling van diabetische nefropathie, zijn er ook enkele negatieve bevindingen. Bijvoorbeeld de

RASS-trial, die werd uitgevoerd bij 285 T1DM-patiënten met een normale albumine-excretie, toonde dat behandeling met losartan of enalapril niet leidde tot een vertraagde progressie van de nefropathie, gemeten als verandering in glomerulaire mesangiale volume in een nierbi-opt.³² Wel werd een gunstig effect van deze behandelingen op de progressie van de retinopathie, een andere klinisch relevante complicatie van diabetes, gevonden.

Samengevat lijken de gunstige effecten van de behandeling met ACE-remmers en ARB's onafhankelijk van het stadium van de diabetische nefropathie te zijn. Er moet nog in een prospectieve studie worden bewezen of een vroegtijdige of zelfs preventieve behandeling met deze medicijnen daadwerkelijk nierfalen voorkomt. Hiervoor zou echter een zeer grote steekproef of lange follow-upperiode nodig zijn. Het valt dus te betwijfelen of een dergelijk onderzoek ooit zal worden uitgevoerd.

ACE-remmers versus ARB's

Slechts enkele langdurige head-to-head vergelijkingsstudies zijn opgezet om de gevolgen van ARB's en ACE-remmers op de progressie van de diabetische nefropathie te vergelijken.^{33,34} Een studie bij 250 T2DM-patiënten met vroeg stadium nefropathie toonde dat behandeling met ARB's en ACE-remmers leidde tot een vergelijkbare bloeddrukverlaging, afname van de albuminurie en verminderde snelheid van de GFR-daling na een follow-up van 5 jaar.³³ Gezien het bestaande bewijsmateriaal, waaruit blijkt dat RAAS-blokkade leidt tot een vertraagde progressie van nierziekten, worden zowel ACE-remmers als ARB's momenteel aanbevolen voor de behandeling van matige tot ernstige diabetische nefropathie.³⁵

Renoprotectieve mechanismen

Bloeddrukverlaging

Bloeddrukverlaging en glykemische controle vormen de hoekstenen voor renoprotectie. Drie decennia geleden toonde een observationele studie dat een intensieve bloeddrukregulatie leidde tot een afgenomen nierfunctieverlies bij T1DM-patiënten.³⁶ Het belang van bloeddrukregulatie werd verder ondersteund door een meta-analyse naar de behandeling van patiënten met en zonder T1DM of T2DM. Daaruit kwam naar voren dat bij patiënten met de laagste bloeddruk het minste nierfunctieverlies optrad gedurende de follow-upperiode.³⁷ Bloeddrukverlaging is dus een belangrijke strategie om de progressie van de nefropathie te vertragen. Desalniettemin zijn er verschillen tussen antihypertensieve regimes wat betreft hun renoprotectieve potentie.

Een belangrijke klinische vraag is of bloeddrukverlaging op zichzelf als gevolg van RAAS-blokkade leidt tot renale protectie of dat farmacologische RAAS-blokkade extra voordelen heeft. In de jaren negentig van de vorige eeuw werd duidelijk dat RAAS-blokkade extra renale bescherming verleent dan verwacht kan worden op basis van alleen bloeddrukverlaging. Een onderzoek met 40 T1DM-patiënten toonde dat bij een vergelijkbare bloeddrukregulatie de behandeling met enalapril resulteerde in een 60% minder albuminurie in vergelijking met de β -blokker metoprolol. Bovendien resulteerde enalapril in minder nierfunctieverlies dan metoprolol (GFR-daling van respectievelijk $2,0 \pm 3,2$ ml/min per jaar versus $5,6 \pm 5,9$ ml/min per jaar; $p=0,021$; *figuur 2*).³⁸ In aansluiting hierop toonde een grotere studie van 129 T1DM-patiënten dat behandeling met captopril leidde tot een 50%

lager risico op het gecombineerde eindpunt van overlijden, dialyse en transplantatie in vergelijking met placebo, een effect dat onafhankelijk van de bloeddruk was.²⁷ Deze bevindingen komen overeen met die van de IDNT-trial, waaruit bleek dat ondanks een vergelijkbare bloeddrukregulatie behandeling met irbesartan leidde tot een significante lager risico op proteinurie, d.w.z. een verdubbeling van de serumcreatinineconcentratie of het ontstaan van nierfalen, in vergelijking met de calciumantagonist amlodipine.²⁸

Niet alle studies toonden dat RAAS-blokkade leidt tot extra renale protectie bovenop het effect van de conventionele antihypertensiva. In de UKPDS-trial, die 1.148 T2DM-patiënten met hypertensie includeerde, leidde behandeling met captopril tot een vergelijkbare bloeddrukverlaging als de β -blokker atenolol, maar resulteerde niet in extra renale protectie.³⁹ Een kleine studie waarin enalapril en atenolol werden vergeleken bij T2DM-patiënten met hypertensie, vond dat enalapril geen extra renale protectie gaf.⁴⁰ Deze tegenstrijdige bevindingen kunnen gerelateerd zijn aan de specifieke studieopzet en patiëntenpopulatie of kunnen veroorzaakt worden door verschillende effecten van verschillende geneesmiddelenklassen zijn.

Bijvoorbeeld β -blokkers remmen de reninesecretie, waardoor het RAAS geremd wordt via andere mechanismen dan ACE-remming of angiotensinereceptorblokkade.⁴¹

Vermindering van albuminurie

De gerapporteerde effecten van RAAS-blokkade op de albuminurie vertonen een aanzienlijke variatie tussen trials als gevolg van individuele, biologische en meetkundige variabiliteit m.b.t. de deelnemers en studiebenmerken. Gezamenlijk wijzen deze trials erop dat een vermin-

dering van de albuminurie een cruciale stap bij de renale protectie vormt. Deze conclusie wordt ondersteund door post-hoc analyses van klinische studies die een consistent verband tussen verlaging van de albuminurie gedurende de eerste maanden van een RAAS-behandeling en een langdurige vermindering van het risico op nierfalen toonden.⁴²⁻⁴⁴ Belangrijk is dat het verband tussen veranderingen op de korte termijn in de albuminurie en de daaropvolgende langdurige veranderingen in de nierfunctie toonde niet beperkt blijven tot diabetespatiënten met macroalbuminurie, maar zich uitstrekken tot patiënten met eerdere ziektestadia. Een post-hoc analyse van de IRMA-2 studie toonde dat veranderingen in albuminurie een onafhankelijke voorspeller van het nierfunctieverlies zijn: hoe groter de vermindering van albuminurie, hoe langzamer het nierfunctieverlies.⁴⁴ Gezien de consistente albuminurie-verlagende effecten van RAAS-blok-

kade en het krachtige onafhankelijke verband tussen vermindering van de albuminurie en renale protectie is het redelijk om aan te nemen dat de specifieke effecten van RAAS-blokkade op de albuminurie additionele beschermend effecten bovenop de bloeddrukverlaging hebben. Progressie van de diabetische nefropathie kan echter optreden in afwezigheid van albuminurie, wat erop wijst dat mogelijk andere weefsel-destructieve pathways een rol spelen bij het nierfunctieverlies.⁴⁵

Effect op de glomerulaire filtratiesnelheid

Ondanks de gunstige effecten die zijn aangetoond in vele langlopende gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's), zijn sommige artsen terughoudend om RAAS-blokkade te starten bij patiënten met diabetische nefropathie. Deze terughoudendheid komt doordat het starten van RAAS-blokkade vaak wordt gevolgd door een acute GFR-daling.^{46,47} Hoewel

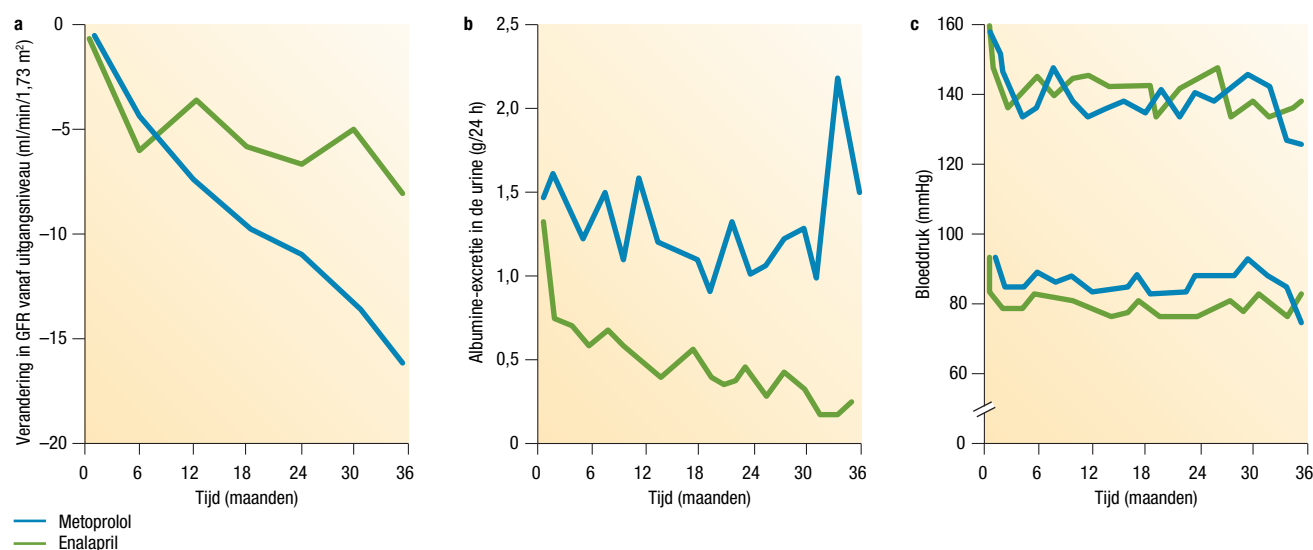
deze acute achteruitgang van de nierfunctie een punt van zorg zou kunnen zijn, mag het staken van de medicatie of het verlagen van de dosis alleen worden overwogen op het moment dat er een hyperkaliëmie ($K^+ > 5.5$ mmol/l) ontwikkelt of de GFR blijft dalen. Van belang is dat uit studies met een langdurige follow-up is gebleken dat de aanvankelijke GFR-daling in respons op het starten van RAAS-blokkade een omgekeerd verband vertoont met het nierfunctieverlies op de lange termijn. Patiënten met een GFR-daling kort na het starten van de RAAS-blokkade hadden minder nierfunctieverlies gedurende de follow-upperiode dan degenen bij wie de GFR aanvankelijk niet daalde.^{47,48} Gezien deze bevindingen en in overeenstemming met de klinische richtlijnen³⁵ adviseren de auteurs van deze review om bij alle patiënten met diabetische nefropathie te starten met RAAS-blokkers.

Resterend risico op nierfalen

Hoewel behandeling met een ACE-remmer of ARB leidt tot een langzamere progressie van diabetische nefropathie, blijft het resterende risico op nierfalen hoog. Bij patiënten die deze behandeling krijgen, bestaat een verband met de resterende mate van albuminurie (figuur 3).⁴⁹ Het overgebleven risico op nierfalen zou veroorzaakt kunnen worden door onvoldoende RAAS-blokkade, die het gevolg is van het gebruik van een inadequate dosering of compenserende feedbackreacties, of door de betrokkenheid van pathways die niet worden beïnvloed door RAAS-blokkade, zoals endotheliale pathways en specifieke inflammatoire profibrotische pathways. Verschillende strategieën die gericht zijn op het verbeteren van de RAAS-blokkade en het optimaliseren van de renale protectie die zijn geanalyseerd in onderzoeken met mensen en proefdieren staan hieronder beschreven.

Figuur 2. Het effect van enalapril versus metoprolol op surrogaat uitkomsten bij 40 T1DM-patiënten.

a: vertraagde afname van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR); b: verminderde albumine-excretie in de urine in vergelijking met metoprolol; c: bloeddrukcontrole was vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen.³⁸





Nephrology

up-date

Duale RAAS-blokkade

ACE-remmer plus ARB

ACE-remmers en ARB's hebben complementaire effecten op de remming van angiotensine II en verschillende farmacologische eigenschappen. Het combineren van deze middelen werd dan ook beschouwd als een optimale manier om met een monotherapie de renale protectie te verbeteren. Ten eerste kan bij een langdurige behandeling met een ACE-remmer het toevoegen van een ARB de effecten van het resterende angiotensine II dat wordt gevormd via ACE-onafhankelijke pathways, tegengegaan worden. Daarnaast kan gedurende een langdurige behandeling met een ARB de verhoogde compenserende vorming van angiotensine II die optreedt door stimulatie via renine, geblokkeerd worden door toevoeging van een ACE-remmer.⁵² In een aantal onderzoeken zijn de effecten van duale RAAS-blokkade met een ACE-remmer en een ARB op surrogaateindpunten geëvalueerd. Meta-analyses van deze veelal korte

termijnstudies toonden een extra verlaging van de bloeddruk en albuminurie bij behandeling met duale RAAS-blokkade in vergelijking met monotherapie.⁵³ Deze verbeterde therapeutische effecten gingen echter ten koste van meer bijwerkingen, waaronder een acute eGFR-daling en een toename van de serumkaliumspiegel.

De ONTARGET-trial, waaraan 25.620 patiënten met manifeste cardiovasculaire ziekten, onder wie 9.603 T2DM-patiënten deelnamen, was de eerste rapportage over de effectiviteit en veiligheid van duale RAAS-blokkade op de lange termijn. Deze studie toonde dat duale blokkade met de ACE-remmer ramipril en de ARB telmisartan niet leidde tot een verbeterde cardiovasculaire bescherming in vergelijking met monotherapie. Bovendien ging deze duale RAAS-blokkade gepaard met een toegenomen risico op renale events ondanks een betere regulatie van bloeddruk en albuminurie.⁵⁴ Noemenswaardig is dat bij de meeste deelnemers aan de ONTARGET-

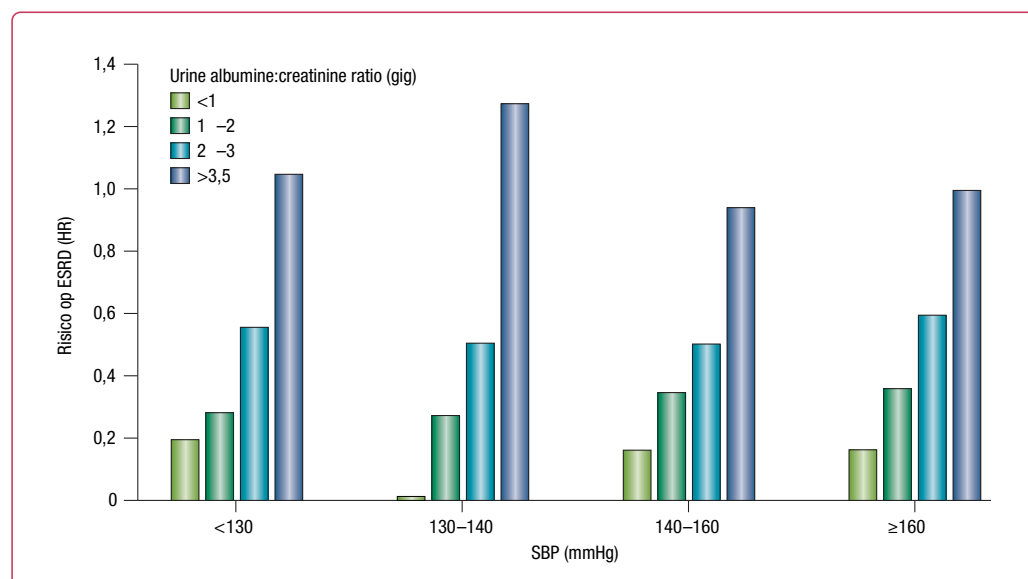
trial de urine albuminespiegels zich in het normale bereik bevond, wat wijst op een laag renaal risico. Hierdoor is het lastig om het effect van de duale RAAS-blokkade op renale eindpunten te interpreteren.

MRA plus ACE-remmer of ARB

De hoge renale risico dat blijft bestaan gedurende een behandeling met een ACE-remmer of ARB kan het gevolg zijn van het zogenaamde "aldosteron doorbraak" fenomeen, wat is gedefinieerd als een compenserende verhoging van de plasma aldosteronspiegel gedurende een langdurige behandeling met een ACE-remmer of ARB.⁵⁵ Hoewel aldosteron over het algemeen wordt beschouwd als een antidiuretisch hormoon, heeft het ook pro-inflammatoire en profibrotische effecten, die meestal worden veroorzaakt door de verhoogde expressie van groeifactoren en cytokines en die uiteindelijk leiden tot glomerulosclerose, vasculaire schade, endotheliaal disfunctioneren en fibrose.⁵⁶⁻⁵⁸ Het is

dan ook niet verwonderlijk dat doorbraak van aldosteron leidt tot minder klinische voordelen van angiotensine II-blokkade en gepaard gaat met een progressief nierfunctieverlies.^{55,59} Blokkade van aldosteron met mineralocorticoïdreceptorantagonisten (MRA's) zou een effectieve strategie kunnen zijn om de effectiviteit van RAAS-blokkade te verbeteren. Inderdaad is in verschillende studies bij patiënten met en zonder T2DM gevonden dat het toevoegen van een MRA, ACE-remmer of ARB resulteerde in een aanzienlijke vermindering van de albuminurie.^{60,61} Dit wijst op een langdurig beschermend effect. Het enthousiasme wordt echter getemperd door de bevinding dat de twee momenteel beschikbare MRA's, spironolacton en eplerenone, door hun kaliumsparende eigenschappen kunnen leiden tot hyperkaliëmie.⁶² Het grote risico op hyperkaliëmie, vooral bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis⁶³, heeft het gebruik van deze middelen bij de behandeling van diabetische nefropathie aanzienlijk beperkt, en zou bijgedragen kunnen hebben aan het gebrek aan lange termijnstudies ter beoordeling van de voordelen en risico's van MRA's als een aanvulling op RAAS-blokkade.

Figuur 3. Resterend risico op nierfalen (ESRD) bij patiënten met hypertensie en diabetische nefropathie die een ACE-remmer of ARB kregen. Afkortingen: ESRD, eindstadium nierziekte; HR, hazard ratio; SBP, systolische bloeddruk.⁴⁹



Interessant is dat in de enige verschenen lange termijnstudie naar de add-on behandeling met spironolacton bij (niet-)diabetische patiënten met proteinurie is gebleken dat dit middel leidde tot een acute eGFR-daling en vervolgens een gunstig effect op de nierfunctieverlechtering en een opmerkelijke en aanhoudende vermindering van de proteïnurie.⁶⁴ In een ander onderzoek bij 81 patiënten met T1DM of T2DM leidde het toevoegen van spironolacton aan een maximale behandeling met een ACE-remmer tot meer renale protectie in vergelijking met het toevoegen van losartan, hoewel ze na 48

weken een vergelijkbaar effect op bloeddruk en de serumkaliumspiegel hadden.⁶⁵

DRI plus ACE-remmer of ARB

Als tijdens een behandeling met een ACE-remmer of ARB de plasma renine-activiteit (als gevolg compenserende mechanismen) toeneemt, kan de effectiviteit van deze middelen afnemen.⁷ Renine werkt door binding aan de proreninereceptor, waaraan zowel renine als de inactieve precursor prorenine kunnen binden.⁷⁴ Omdat renine een functie stroomopwaarts in de RAAS-cascade heeft, zou blokkade van renine de nadelige effecten van angiotensine II en aldosteron kunnen remmen, waardoor additionele gunstige hemodynamische en structurele effecten op de nier optreden. Op basis van deze hypothese zijn verschillende renineremmers ontwikkeld.

De eerste onderzoeken naar de directe renineremmer (DRI) remikiren toonden de potentie van deze geneesmiddelenklasse bij het verminderen van de RAAS-activiteit in de weefsels, het verlagen van de bloeddruk en het verminderen van proteïnurie bij hypertensiepatiënten met een normale of verminderde nierfunctie.⁷⁵ Vervolgens kwam aliskiren beschikbaar voor klinisch gebruik. In een diervorm van transgene knaagdieren met diabetische nefropathie leidde aliskiren tot een afname van bloeddruk, albuminurie en structurele schade, gemeten als de ernst van de glomerulosclerose en interstitiële fibrose.⁷⁶ Uit de eerste verkennende onderzoeken bij patiënten met diabetische nefropathie kwam naar voren dat aliskiren de proteïnurie en bloeddruk vermindert, wat onafhankelijk van elkaar optrad.⁷⁷ Bovendien leidde de combinatiebehandeling van aliskiren en een ARB tot een verdere afname van

de albumine-excretie in vergelijking met de betreffende monotherapieën.^{78,79}

De gunstige effecten van aliskiren op de albuminurie hebben geleid tot het opzetten van de AVOID-trial.⁸⁰ Deze RCT bij 599 T2DM-patiënten met macroalbuminurie toonde dat aliskiren, indien gegeven in combinatie met losartan, leidde tot 20% minder albuminurie na een behandelduur van 24 weken in vergelijking met placebo.⁸⁰ De behandeling met aliskiren werd goed verdragen, maar ging wel gepaard met een significant toegenomen risico op hyperkaliëmie.

Conclusies

Het belang van het RAAS bij het ontstaan en de progressie van diabetische nefropathie vormde de basis voor het ontwikkelen van nieuwe doelgerichte therapieën die aangrijpen op iedere stap in de RAAS-cascade. Blokkade van angiotensine II met een ACE-remmer of ARB vormt momenteel de beste behandeloptie bij patiënten met diabetische nefropathie vanwege de gevestigde renoprotectieve eigenschappen van deze middelen. Alternatieve strategieën omvatten een combinatie van een ACE-remmer en ARB en het add-on gebruik van aldosteronblokkers, die zijn getest in preklinisch onderzoek en in klinische studies bij patiënten met diabetische nefropathie. Hoewel de gegevens van de eerste kleine studies wijzen op een gunstig effect van duale RAAS-blokkade op de regulatie van bloeddruk en albuminurie, vallen de resultaten van trials met harde eindpunten, zoals ONTARGET⁵⁴ ALTITUDE⁸³ en VA-NEPHRON-D⁸⁴, tegen. Dit onderstreept de noodzaak om niet alleen te varen op surrogaat biomarkers en om betere behandelstrategieën, te ontwikkelen. Bovendien benadrukken deze resultaten het belang van lange termijn studies, om zodoende definitief de effectiviteit en

veiligheid van de geneesmiddelen te kunnen bewijzen.

Onze kennis van het RAAS is in de afgelopen jaren aanzienlijk verbeterd. Desalniettemin blijven de morbiditeit en mortaliteit van patiënten met diabetische nefropathie die RAAS-blokkade krijgen, hoog. Aanwezigheid van systemische en lokale RAAS-cascades, genetische diversiteit in het RAAS en de complexe samenhang van de onderdelen binnen het RAAS veroorzaken inter- en intra-individuele variatie in de behandelresultaten van RAAS-blokkade. Daarom is het huidige onderzoek gericht op therapie op maat, opdat elke individuele patiënt wordt behandeld met de best mogelijke medicatie. Er moet verder uitgezocht worden hoe de patiënten die het meest zullen profiteren van een interventie, geïdentificeerd kunnen worden en of doelgerichte behandelstrategieën uiteindelijk kosteneffectief zullen zijn. Nieuwe technieken voor genomics, proteomics of metabolomics zouden nuttig kunnen zijn voor het vaststellen van specifieke biomarkers, waarmee patiënten met meeste kans op een behandelresultaat geïdentificeerd kunnen worden. Zo is het lopende Europese PRIORITY-project gericht op het gebruik van een proteomics score bij het identificeren van patiënten met een risico op diabetische complicaties, om op basis daarvan een preventieve behandeling te starten.¹⁰⁷ Nieuwe farmacologische targets die de schadelijke effecten van het RAAS blokkeren, maar waarbij de fysiologische modulerende rol behouden blijft, zouden een betere optie kunnen vormen voor toekomstige behandeling, die uiteindelijk is bedoeld om de progressie van de nierziekte te stoppen.

Bron: Dit artikel is een bewerking van een publicatie in *Nature Reviews Nephrology*.

(Roscioni SS, Heerspink HJ, de Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:243.)



Nephrology

up-date

Literatuur

- Collins, A. J. et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am. J. Kidney Dis.* 61 (Suppl. 1), e1–e476 (2013).
- Gross, J. L. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 28, 164–176 (2005).
- Grundy, S. M. et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 100, 1134–1146 (1999).
- Lopes-Virella, M. F. et al. Risk factors related to inflammation and endothelial dysfunction in the DCCT/EDIC cohort and their relationship with nephropathy and macrovascular complications. *Diabetes Care* 31, 2006–2012 (2008).
- Kanwar, Y. S. et al. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 233, 4–11 (2008).
- Schrijvers, B. F., De Vriese, A. S. & Flyvbjerg, A. From hyperglycemia to diabetic kidney disease: the role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/cytokines. *Endocr. Rev.* 25, 971–1010 (2004).
- Atlas, S. A. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J. Manag. Care Pharm.* 13, 9–20 (2007).
- Ruggenenti, P., Cravedi, P. & Remuzzi, G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat. Rev. Nephrol.* 6, 319–330 (2010).
- Giacchetti, G., Sechi, L. A., Rilli, S. & Carey, R. M. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.* 16, 120–126 (2005).
- Kagami, S., Border, W. A., Miller, D. E. & Noble, N. A. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor- β expression in rat glomerular mesangial cells. *J. Clin. Invest.* 93, 2431–2437 (1994).
- Ruiz-Ortega, M. et al. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 21, 16–20 (2006).
- Siragy, H. M. & Carey, R. M. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 31, 541–550 (2010).
- Adler, A. I. et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 63, 225–232 (2003).
- Knowler, W. C. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 346, 393–403 (2002).
- Tuck, M. L. et al. Insulin stimulates endogenous angiotensin II production via a mitogen-activated protein kinase pathway in vascular smooth muscle cells. *J. Hypertens.* 22, 1779–1785 (2004).
- Hilgers, K. F. & Veelken, R. Type 2 diabetic nephropathy: never too early to treat? *J. Am. Soc. Nephrol.* 16, 574–575 (2005).
- Yusuf, S. et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 286, 1882–1885 (2001).
- Abuissa, H., Jones, P. G., Marso, S. P. & O'Keefe, J. H. Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 46, 821–826 (2005).
- The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N. Engl. J. Med.* 355, 1551–1562 (2006).
- The NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 362, 1477–1490 (2010).
- Ravid, M. et al. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 128, 982–988 (1998).
- Ruggenenti, P. et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 351, 1941–1951 (2004).
- Haller, H. et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 364, 907–917 (2011).
- Parving, H. H. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 345, 870–878 (2001).
- Makino, H. et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30, 1577–1578 (2007).
- Patel, A. 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* 370, 829–840 (2007).
- Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Bain, R. P. & Rohde, R. D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 329, 1456–1462 (1993).
- Lewis, E. J. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 345, 851–860 (2001).
- Brenner, B. M. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 345, 861–869 (2001).
- de Zeeuw, D. et al. Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of RENAAL. *Kidney Int.* 69, 1675–1682 (2006).
- Imai, E. et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 54, 2978–2986 (2011).
- Mauer, M. et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 361, 40–51 (2009).
- Barnett, A. H. et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 351, 1952–1961 (2004).
- Lacourciere, Y. et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int.* 58, 762–769 (2000).
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 3, 1–150 (2013).
- Parving, H. H., Andersen, A. R., Smidt, U. M. & Svendsen, P. A. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1,

- 1175–1179 (1983).
37. Bakris, G. L. et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am. J. Kidney Dis.* 36, 646–661 (2000).
 38. Björck, S., Mulec, H., Johnsen, S. A., Norden, G. & Aurell, M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 304, 339–343 (1992).
 39. [No authors listed] Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 317, 713–720 (1998).
 40. Nielsen, F. S. et al. Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 46, 1182–1188 (1997).
 41. Holmer, S. R. et al. Marked suppression of renin levels by β -receptor blocker in patients treated with standard heart failure therapy: a potential mechanism of benefit from β -blockade. *J. Intern. Med.* 249, 167–172 (2001).
 42. Atkins, R. C. et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 45, 281–287 (2005).
 43. de Zeeuw, D. et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 65, 2309–2320 (2004).
 44. Hellemons, M. E. et al. Initial angiotensin receptor blockade-induced decrease in albuminuria is associated with long-term renal outcome in type 2 diabetic patients with microalbuminuria: a post hoc analysis of the IRMA-2 trial. *Diabetes Care* 34, 2078–2083 (2011).
 45. Perkins, B. A., Ficociello, L. H., Roshan, B., Warram, J. H. & Krolewski, A. S. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. *Kidney Int.* 77, 57–64 (2010).
 46. Apperloo, A. J., de Zeeuw, D. & de Jong, P. E. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int.* 51, 793–797 (1997).
 47. Holtkamp, F. A. et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int.* 80, 282–287 (2011).
 48. Hansen, H. P. et al. Increased glomerular filtration rate after withdrawal of long-term antihypertensive treatment in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 47, 1726–1731 (1995).
 49. Eijkelkamp, W. B. et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18, 1540–1546 (2007).
 50. Forclaz, A., Maillard, M., Nussberger, J., Brunner, H. R. & Burnier, M. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? *Hypertension* 41, 31–36 (2003).
 51. Kunz, R., Friedrich, C., Wolbers, M. & Mann, J. F. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann. Intern. Med.* 148, 30–48 (2008).
 52. Mann, J. F. et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 372, 547–553 (2008).
 53. Bombardier, A. S. & Klemmer, P. J. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 3, 486–492 (2007).
 54. Epstein, M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. *Am. J. Kidney Dis.* 37, 677–688 (2001).
 55. Gilbert, K. C. & Brown, N. J. Aldosterone and inflammation. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 17, 199–204 (2010).
 56. Waanders, F. et al. Aldosterone, from (patho)physiology to treatment in cardiovascular and renal damage. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 9, 594–605 (2011).
 57. Schjoedt, K. J., Andersen, S., Rossing, P., Tarnow, L. & Parving, H. H. Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 47, 1936–1939 (2004).
 58. Bianchi, S., Bigazzi, R. & Campese, V. M. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am. J. Kidney Dis.* 46, 45–51 (2005).
 59. Epstein, M. et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 1, 940–951 (2006).
 60. Roscioni, S. S., de Zeeuw, D., Bakker, S. J. & Lambers Heerspink, H. J. Management of hyperkalaemia consequent to mineralocorticoid-receptor antagonist therapy. *Nat. Rev. Nephrol.* 8, 691–699 (2012).
 61. van den Meiracker, A. H. et al. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J. Hypertens.* 24, 2285–2292 (2006).
 62. Morales, E. et al. Renoprotective effects of mineralocorticoid receptor blockers in patients with proteinuric kidney diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 28, 405–412 (2013).
 63. Mehdi, U. F., Adams-Huet, B., Raskin, P., Vega, G. L. & Toto, R. D. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 20, 2641–2650 (2009).
 64. Nguyen, G. & Muller, D. N. The biology of the (pro)renin receptor. *J. Am. Soc. Nephrol.* 21, 18–23 (2010).
 65. van Paassen, P., de Zeeuw, D., Navis, G. & de Jong, P. E. Renal and systemic effects of continued treatment with renin inhibitor remikiren in hypertensive patients with normal and impaired renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.* 15, 637–643 (2000).
 66. Kelly, D. J., Zhang, Y., Moe, G., Naik, G. & Gilbert, R. E. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia* 50, 2398–2404 (2007).
 67. Persson, F. et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int.* 73, 1419–1425 (2008).



Nephrology

up-date

78. Persson, F. et al. Aliskiren in combination with losartan reduces albuminuria independent of baseline blood pressure in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 6, 1025–1031 (2011).
79. Persson, F. et al. Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *Diabetes Care* 32, 1873–1879 (2009).
80. Parving, H. H. et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 358, 2433–2446 (2008).
83. Parving, H. H. et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 367, 2204–2213 (2012).
84. Fried, L. F. et al. Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D). *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4, 361–368 (2009).
107. PRIORITY Consortium. EU Priority [online] <http://www.eu-priority.org> (2013).



november 2014



