

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

RUMP LC, ANDRE M, BARON A, DENDORFER A, OBERHAUSER V
*Angiotensin II-Rezeptorblockade im Vergleich zu ACE-Hemmung bei
Patienten mit chronischem Nierenversagen*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 1999;
3 (4), 25-33*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

ANGIOTENSIN II-REZEPTORBLOCKADE IM VERGLEICH ZU ACE-HEMMUNG BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHEM NIERENVERSAGEN

Summary

ACE inhibitors slow the progression of chronic renal failure [1–3]. Renal failure is characterized by sympathetic overactivity [4] which is more potently suppressed by Ang II receptor blockade than by ACE inhibition at least in the heart [5]. We hypothesized that Ang II receptor antagonists may possibly be better than ACE inhibitors to treat hypertension in renal failure. Hypertensive patients with chronic renal failure were randomized to receive either benazepril (10 mg, n = 9) or losartan (50 mg, n = 9). Data obtained before, 4 and 24 weeks (wks) after treatment were proteinuria, bradykinin in the urine, plasma Ang II, serum creatinine, ambulatory 24-hour blood pressure and quality of life (Beltz-test). Mean arterial blood pressure at 0, 4 and 24 wks was

97 ± 3, 96 ± 3 and 95 ± 4 mmHg in the benazepril, and 98 ± 4, 93 ± 1 and 90 ± 2 mmHg in the losartan group. Ang II levels increased under losartan and decreased under benazepril. No difference in bradykinin excretion between groups was found. Proteinuria initially (4 wks) decreased by 0.7 g/24 h in the losartan group and 1.2 g/24 h in the benazepril group but tended to increase later in the course of the study. Quality of life was similar at study entry but slightly increased under losartan and decreased under benazepril treatment. Thus, losartan and benazepril temporarily reduced proteinuria without a negative effect on creatinine clearance which remained stable in both groups. There appeared to be a tendency for an increased quality of life under Ang II receptor blockade.

schied fand sich bei der Bradykinin-Ausscheidung. Die Proteinurie fiel initial (4 Wochen) um 0,7 g/24 h in der Losartan-Gruppe und 1,2 g/24 h in der Benazepril-Gruppe, zeigte im Verlauf der Studie wieder eine steigende Tendenz. Parameter der Lebensqualität stiegen in der Losartan-Gruppe leicht an und fielen in der Benazepril-Gruppe leicht ab. Beide Substanzen reduzierten vorübergehend die Proteinurie ohne negativen Effekt auf die Kreatinin-Clearance, die in beiden Gruppen stabil blieb. Tendenziell fanden sich eine bessere Lebensqualität unter Ang II Rezeptor-Blockade.

ZUSAMMENFASSUNG

Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer verzögern die Progression des chronischen Nierenversagens [1–3]. Chronisches Nierenversagen ist durch ein aktiviertes sympathisches Nervensystem charakterisiert [4], welches zumindest im Herz durch Angiotensin (Ang) II-Rezeptor-Antagonisten besser unterdrückt wird als durch ACE-Hemmer [5]. Unsere Hypothese war, daß Ang II Rezeptor-Antagonisten besser als ACE-Hemmer in bezug auf die Behandlung der Hypertonie von Patienten mit

eingeschränkter Nierenfunktion wirken. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert und erhielten entweder Benazepril (10 mg, n = 9) oder Losartan (50 mg, n = 9). Proteinurie, Bradykinin im Urin, Ang II Plasma-Spiegel, Serum-Kreatinin, 24-Stunden-Blutdruck und die Lebensqualität (Beltz-Test) wurden bei Einschluß sowie 4 und 24 Wochen nach Beginn der Studie erfaßt. Der mittlere arterielle Blutdruck nach 0, 4 und 24 Wochen war 97 ± 3, 96 ± 3 und 95 ± 4 mmHg in der Benazepril- und 98 ± 4, 93 ± 1 und 90 ± 2 mmHg in der Losartan-Gruppe. Ang II-Spiegel stiegen unter Losartan und fielen unter Benazepril. Kein Unter-

EINLEITUNG

In der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz nimmt das Renin-Angiotensin-System (RAS) eine zentrale Stellung ein, denn Hypertonie und Proteinurie sind die zwei entscheidenden Progressionsfaktoren [6]. Beide Faktoren können durch eine Inhibition des RAS beeinflusst werden. Neben der bekannten Blutdrucksenkung führen Hemmstoffe des RAS vermutlich auch zur Senkung der Proteinurie, indem sie die glomeruläre Hyperfiltration reduzieren. Die Reduktion der glomerulären Hyperfiltration erklärt man sich durch die Aufhebung der am Vas efferens stärker als am Vas afferens ausgeprägten vaso-konstriktiven Wirkung von Ang II. Außerdem vergrößert Ang II die Anzahl und Größe der Filtrationsporen und führt zu Änderungen der Ladungseigenschaften der

glomerulären Basalmembran. Drei Studien haben bisher gezeigt, daß ACE-Hemmer besser als andere Antihypertensiva die Progression der chronischen Niereninsuffizienz bei diabetischer und anderen Nephropathien verzögern können [1–3]. Der Vorteil der ACE-Hemmer gegenüber anderen Antihypertensiva ist offenbar auch noch bei gleich guter Blutdrucksenkung nachweisbar [3], auch wenn nicht alle Studien diese Annahme unterstützen [7]. Seit etwa vier Jahren stehen nicht peptiderge Ang II-Rezeptorantagonisten als Alternative zu den ACE-Hemmern zur Verfügung [8]. Diese besitzen keine agonistischen Eigenschaften, sondern blockieren selektiv den Ang II Rezeptor vom AT₁-Subtyp [9, 10]. Die bekannten blutdrucksteigernden Wirkungen von Ang II werden – soweit bekannt – ausschließlich über den AT₁-Subtyp der Ang II-Rezeptoren vermittelt. Es gibt tierexperimentelle Hinweise, daß Ang II über den AT₂-Rezeptor-Subtyp antiproliferativ und vasodilatierend wirkt [11, 12]. Dies könnte auch Bedeutung bei der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz mit Ang II Rezeptorantagonisten haben. Neuere Studien zeigen, daß Ang II auch auf alternativen Wegen im Herz, großen Arterien und in der Niere durch das Enzym Chymase gebildet werden kann [13]. Dieser Anteil scheint in der menschlichen Niere immerhin ein Drittel der Gesamtproduktion von Ang II auszumachen. Somit sind ACE-Hemmer auf lange Sicht vielleicht nicht in der Lage, die Wirkung von Ang II auf der Organebene vollständig zu unterdrücken.

ACE ist identisch mit Kininase II, die den Abbau des vasodilatatorisch wirkenden Bradykinins in inaktive Metaboliten bewirkt [14]. Durch die Blockade des Enzyms wird also gleichzeitig die Kininkaskade aktiviert und die Angiotensinkaskade inaktiviert. Bradykinin hat direkte vasodilatatorische Effekte und agiert indirekt über die Freisetzung von Stickoxid (NO). Es wird nach wie vor kontrovers diskutiert, ob eine stärker dilatierende Wirkung von Bradykinin am Vas efferens als am Vas afferens zu der unter ACE-Hemmern beobachteten Abnahme der glomerulären Hyperfiltration beiträgt [15].

Die vorliegende Studie vergleicht an Patienten mit chronischen Nierenversagen und Proteinurie den ACE-Hemmer Benazepril mit dem Ang II-Rezeptorantagonisten Losartan. Wir fragten uns, ob Unterschiede zwischen beiden Wirkprinzipien in bezug auf Blutdrucksenkung und Nephroprotektion bestand. Wie sind die Auswirkungen beider Substanzen auf die Kininkaskade und das RAS? Schließlich wird heute von modernen Antihypertensiva erwartet, daß sie die Lebensqualität nicht negativ beeinflussen. Daher wurde dieser Aspekt mit dem Beltz-Test, einem Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität chronisch Kranker [16, 17], gesondert beachtet.

PATIENTEN

Alle Studienteilnehmer waren Patienten der Nieren- und Hochdruckambulanz der Medizinischen Universitätsklinik Frei-

burg/Breisgau. Eingeschlossen wurden hypertensive Patienten mit einer Proteinurie von mehr als 0,5 g im 24-Stunden-Sammelurin bei bioptisch nachgewiesener chronischer Glomerulonephritis oder diabetischer Nephropathie. Patienten mit einem Serum-Kreatinin von ≥ 4 mg/dl wurden nicht eingeschlossen. Insgesamt 18 Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert. 9 Patienten (6 Männer, 3 Frauen im Alter von 30–71 Jahren; 8 x Glomerulonephritis, 1 diabetische Nephropathie) erhielten einmal täglich morgens Losartan 50 mg. 9 Patienten (8 Männer, 1 Frau, im Alter von 34–68 Jahren; 7 x Glomerulonephritis, 2 x diabetische Nephropathie) erhielten einmal täglich morgens 10 mg Benazepril. Alle 18 Patienten hatten eine Basismedikation bestehend aus Diuretika und Kalziumantagonisten, vereinzelt mußte zusätzlich ein Beta-Blocker gegeben werden, um den Blutdruck unter 140/90 mmHg zu senken. Im Verlauf der Studie wurden die Proteinurie (g/24 h), Serum-Kreatinin, 24-h-Langzeitblutdruck, Ang II im Plasma, Bradykinin, Kininogen und Kallikrein im Urin) und die Lebensqualität erfaßt.

METHODEN

Ang II-Bestimmungen

Zu den Zeitpunkten 0, 4 und 24 Wochen wurde für die Ang II Bestimmung jedem Patienten 18 ml EDTA-Blut abgenommen. Die Spritzen waren speziell für die Ang II Bestimmung vorbereitet, sodaß folgende Endkonzen-

trationen von Hilfsstoffen im Blut vorlagen: K-EDTA (1,6 mg/ml), Renin-Inhibitor Enalkiren (30 µM), Orthophenanthrolin (1 mM) und Neomycinsulfat 10 %. Die Proben wurden auf Eis gelagert und anschließend bei 4 °C mit 2000 RPM für 10 min zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert, in flüssigem Stickstoff schockgefrosten und bis zur Ang II Bestimmung bei -80 °C eingefroren. Die Bestimmung der Ang II-Werte erfolgte nach Säulenextraktion mit einem Radioimmunoassay mit einem Kaninchen Anti-Ang II-IgG von Peninsula Laboratories [18, 19].

Bradykinin- und Kininogenbestimmungen

Die Bestimmungen von Bradykinin und Kininogen erfolgten aus einem 2-Stunden-Urin zu den Zeitpunkten 0, 4 und 24 Wochen nach Beginn der Studie. Nach vollständigem Entleeren der Blase erhielt jeder Patient 750 ml Flüssigkeit oral. Nach 2 Stunden wurde die Blase erneut vollständig entleert. 1,5 ml des gewonnenen Urins für die Bradykinin-Bestimmung wurden mit 150 µl Trifluoressigsäure (0,1 %) versetzt und bis zur Durchführung des RIA [19, 20] bei -80 °C eingefroren. Für die Bestimmung von Kininogen wurden Aliquots des 2-Stunden-Urins direkt bei -80 °C eingefroren. Das Kininogen wurde später indirekt über die freisetzbare Bradykininmenge bestimmt [20, 21].

Proteinurie, Blutdruck und Lebensqualität

Die Bestimmung der Proteinurie erfolgte mit der Biuret-Methode. Die Kreatinin-Clearance wurde

nach Cockcroft berechnet. Die Langzeitblutdruckmessung erfolgte mit ambulanten Blutdruckmonitoren der Firma SpaceLabs. Die Beurteilung der Lebensqualität der Patienten wurden mit Hilfe eines Fragebogens (Beltz-Test; Profil der Lebensqualität chronisch Kranker) überprüft [16, 17]. Zu den Zeitpunkten Woche 0, Woche 4 und Woche 24 wurden den Patienten dieser Fragebogen zum selbständigen Ausfüllen ausgehändigt. Das Kernmodul dieses Tests besteht aus 40 Punkten, die als Fragen formuliert sind und mit „Wie sehr fühlten Sie sich in den letzten 7 Tagen ...“ oder „Wie sehr waren Sie in den letzten 7 Tagen in der Lage ...“ eingeleitet werden. Die Kategorisierung der Items geschieht wie folgt:

	Intensität	Qualität
0	gar nicht	gar nicht
1	etwas	schlecht
2	mäßig	mäßig
3	stark	gut
4	sehr stark	sehr gut

Die 40 Punkte wiederum sind in 6 Skalen aufgeteilt: Leistungsvermögen, Genuß- und Entspannungsfähigkeit, positive Stimmung, negative Stimmung, Kontaktvermögen und Zugehörigkeitsgefühl. Die Auswertung der mit dem Patientencode gekennzeichneten Fragebögen erfolgt durch die Ermittlung der einzelnen Skalenwerte mit Hilfe von Schablonen.

ERGEBNISSE

Von den 18 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten 17

in die Auswertung aufgenommen werden. Ein Patienten der Benazepril-Gruppe mußte die Therapie wegen eines rapiden Anstiegs des Serum-Kreatinins abbrechen. Nach Absetzen von Benazepril fiel das Serumkreatinin wieder auf den Ausgangswert zurück, die Verdachtsdiagnose einer Nierenarterienstenose konnte duplexsonographisch nicht bestätigt werden.

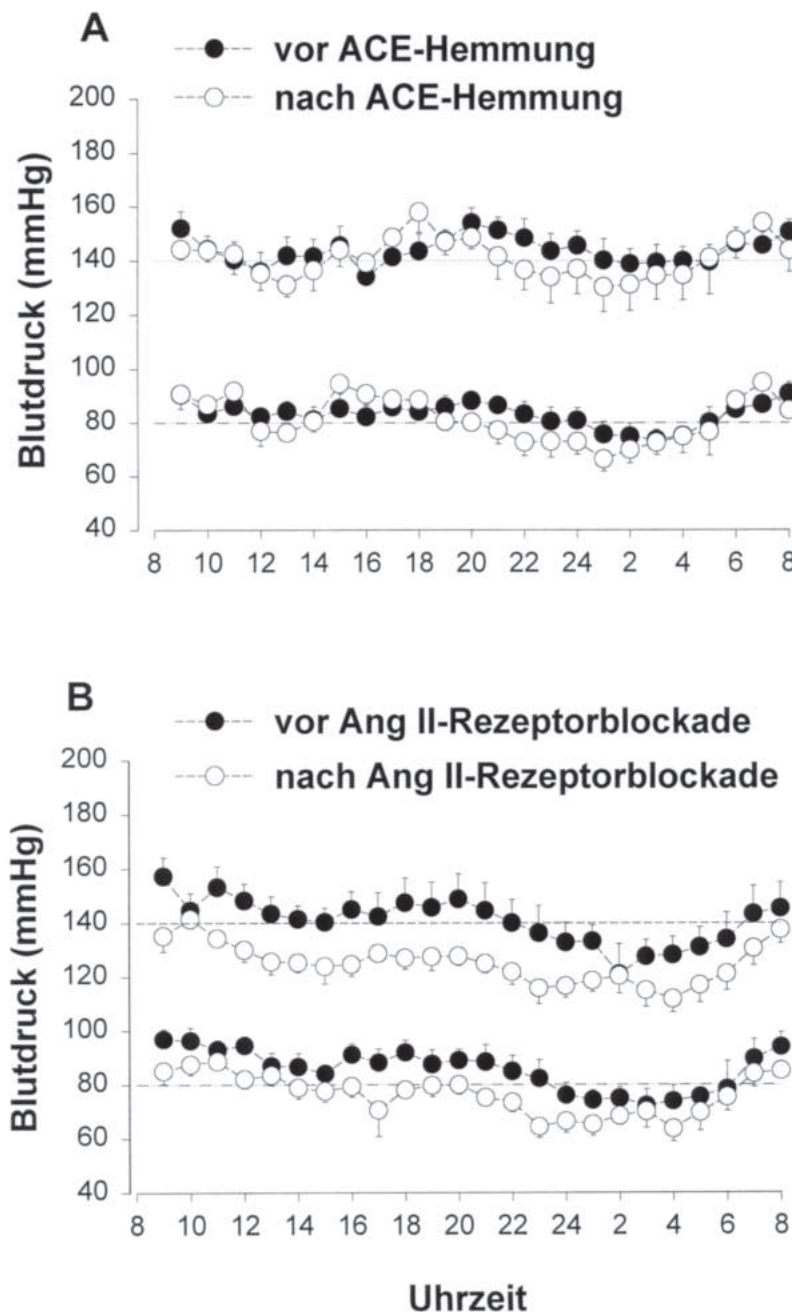
Blutdruckverlauf

Der mittlere arterielle Blutdruck zu den Zeitpunkten Woche 0, 4 und 24 lag in der Losartan-Gruppe bei 98 ± 4 , 93 ± 1 und 90 ± 2 mmHg und in der Benazepril-Gruppe 97 ± 2 , 96 ± 30 und 95 ± 4 mmHg. Die Blutdruckmittelwerte der 24-Stunden-Tagesprofile beider Gruppen zum Zeitpunkt 0 und 24 Wochen sind in Abbildung 1 zu sehen. Die Blutdrucksenkung durch Ang II-Rezeptorblockade scheint etwas ausgeprägter zu sein als unter ACE-Hemmung.

Proteinurie und Nierenfunktion

Zu Beginn der Studie lag die Proteinurie bei $4,2 \pm 0,9$ g/24 h in der Benazepril-Gruppe und $3,3 \pm 0,7$ g/24h in der Losartan-Gruppe. Die Proteinurie sinkt zu Beginn der Therapie zunächst in beiden Gruppen ab (Abb. 2A). Lediglich der Abfall in der Benazepril-Gruppe ist signifikant (Student's gepaarter T-test, $p < 0,05$). Nach 6 Monaten ist in beiden Gruppen die Proteinurie wieder angestiegen. Die Proteinurie nach 24 Wochen in der Benazepril-Gruppe wird etwas unterschätzt, da ein Patient wegen Kreatininanstiegs ausgeschlossen worden war. Ein signifikanter

Abbildung 1: 24-Stundenblutdruck von Patienten mit chronischem Nierenversagen und Proteinurie unter ACE-Hemmung (A) mit Benazepril (10 mg/Tag; n = 8) oder unter Angiotensin (Ang) II Rezeptorblockade (B) mit Losartan (50 mg /Tag, n = 9). Alle Patienten hatten eine Basismedikation bestehend aus Diuretika und Kalziumantagonisten. Die geschlossenen Symbole sind Mittelwerte $\pm$ S.E. zu Beginn und die offenen Mittelwerte $\pm$ S.E. nach 24-Wochen der Studie.



Unterschied in Bezug auf die Proteinurie zwischen beiden Therapiegruppen bestand jedoch zu keinem Zeitpunkt. Die Kreatinin-Clearance war in beiden Therapiegruppen (bis auf eine Ausnahme des bereits oben erwähnten Patienten in der Benazepril-Gruppe) über den gesamten Studienablauf stabil (Abb. 2B). Bei Studienbeginn war die Kreatinin-Clearance mit 77 ± 12 (n = 9) in der Losartan-Gruppe höher als in der Benazepril-Gruppe 58 ± 11 (n = 9). Der Unterschied war nicht signifikant (Student's t-test, $p > 0,05$). Die Serum-Kaliumwerte blieben in beiden Therapiegruppen im Normbereich, tendenziell stiegen sie unter ACE-Hemmung leicht von $4,4 \pm 0,2$ in der Woche 0 auf $4,7 \pm 0,4$ (n = 8) in der 24. Woche an.

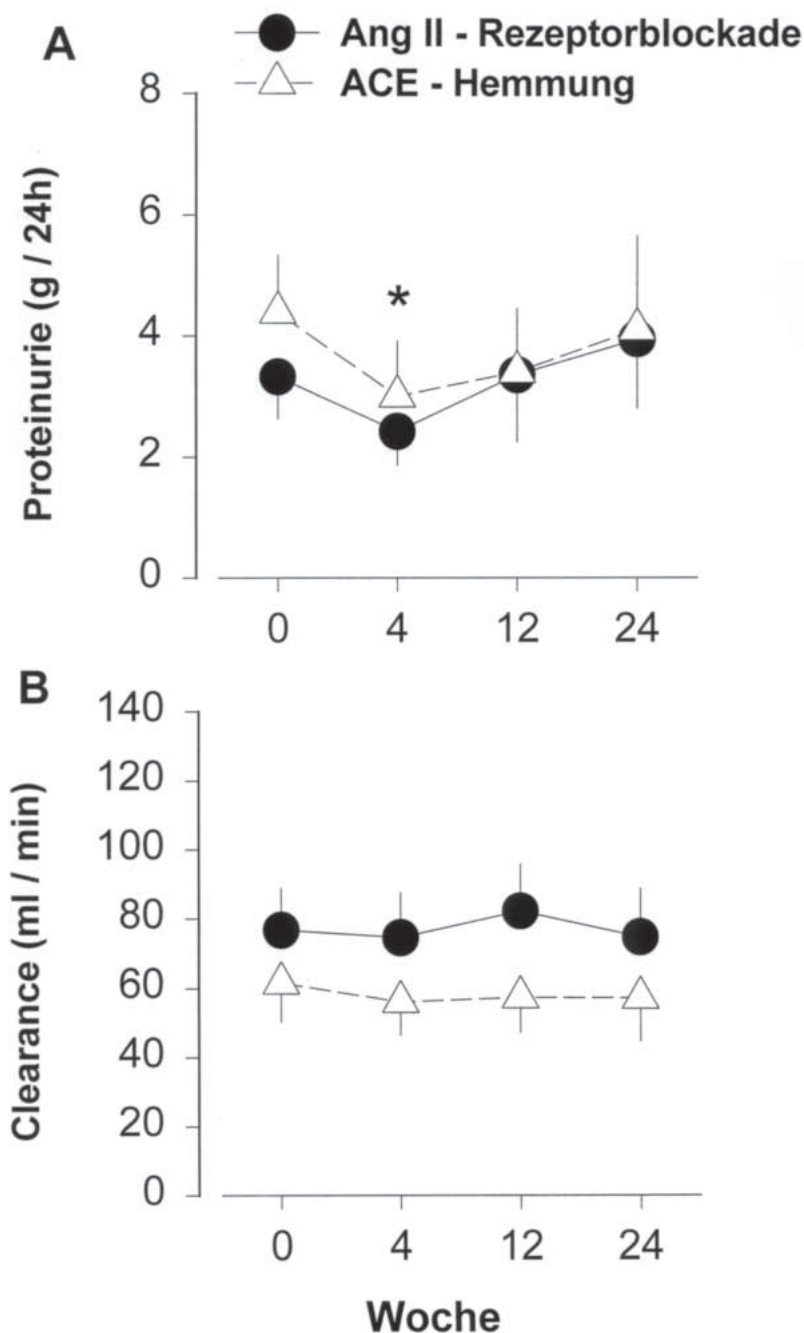
Ang II-Plasmaspiegel

Die Ang II-Spiegel fielen unter ACE-Hemmung bei einem Ausgangswert von $3,9 \pm 1,3$ pg / ml (n = 9) um mehr als die Hälfte ab (Abb. 3). Unter Ang II-Rezeptorblockade stiegen die Ang II-Spiegel bei einem Ausgangswert von $2,3 \pm 0,5$ (n = 9) um das 4,5-fache an (Abb. 3).

Bradykinin und Kininogen im Urin

Die Bradykininkonzentrationen im 2 Stunden-Urin zeigen bei den zwei Therapiegruppen über den gesamten Studienzeitraum gesehen einen ähnlichen Verlauf. In der Losartan-Gruppe betragen die Werte zu den Zeitpunkten Woche 0, 4 und 24 Wochen: 17 ± 7 , 19 ± 6 und 22 ± 6 ng/ml Bradykinin. In der Benazepril-Gruppe betragen die Werte: 37 ± 12 , 26 ± 9

Abbildung 2: Verlauf der Proteinurie (A) und der Kreatininclearance (B) von Patienten mit chronischem Nierenversagen unter ACE-Hemmung (offene Symbole) mit Benazepril (10 mg/Tag; n = 8) oder unter Angiotensin (Ang) II Rezeptorblockade (geschlossene Symbole) mit Losartan (50 mg/Tag, n = 9). *Signifikanter Abfall gegenüber dem Ausgangswert (Student's t-test, $p < 0,05$).



und 42 ± 22 . Es ist auffällig, daß die Bradykininkonzentrationen bereits vor Studienbeginn in den Gruppen, wenn auch nicht signifikant, unterschiedlich sind, der Verlauf aber durch die unterschiedliche Therapie nicht unterschiedlich beeinflusst wird. Die Kininogenkonzentrationen im Urin sind in beiden Gruppen im Verlauf der gesamten Therapie ebenfalls in etwa konstant bei einem Ausgangswert von 139 ± 16 ng Bradykinin/ml in der Losartan-Gruppe und 148 ± 26 ng Bradykinin/ml in der Benazepril-Gruppe.

Lebensqualität

Die Werte für die Beurteilung der Lebensqualität während des Studienverlaufes sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

DISKUSSION

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen einer ACE-Hemmung mit der einer direkten Ang II Rezeptorblockade bei chronisch Niereninsuffizienten zu vergleichen. Verschiedene theoretische Unterschiede im Wirkmechanismus von ACE-Hemmern und Ang II Rezeptorantagonisten könnten eventuell zu einer unterschiedlichen Beeinflussung der Nierenfunktion und der Proteinurie führen (siehe Einleitung). Größere vergleichende Untersuchungen an Patienten mit chronisch progredientem Nierenversagen liegen nicht vor, der positive Effekt von ACE-Hemmern ist belegt [1–3, 7].

In der vorliegenden Studie wurde

Abbildung 3: Verlauf der Angiotensin (Ang) II-Spiegel im Plasma von Patienten mit chronischem Nierenversagen unter ACE-Hemmung (offene Säulen) mit Benazepril (10 mg/Tag; n = 8) oder unter Angiotensin (Ang) II-Rezeptorblockade (geschlossene Säulen) mit Losartan (50 mg/Tag, n = 9). *Signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Benazepril und Losartan (ANOVA, $p < 0,05$).

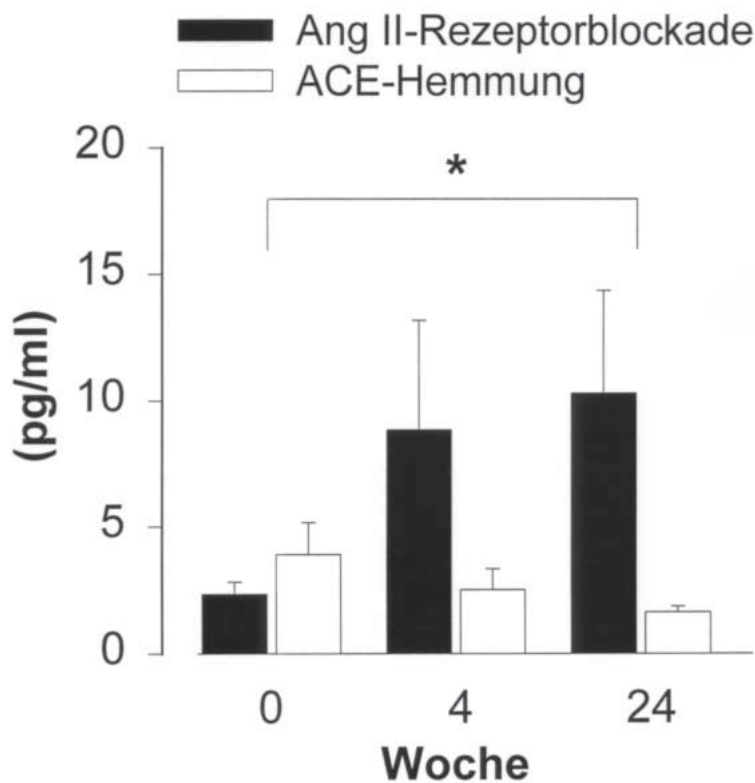


Tabelle 1: Skalenmittelwerte der Lebensqualitätsdimensionen [16, 17] unter Ang II-Rezeptorblockade und ACE-Hemmung zu Beginn (Woche 0) und am Ende (Woche 24) der Studie. Skalierung von 0 = gar nicht bis 4 = sehr gut, sehr stark.

	Ang II Rezeptor-Blockade		ACE-Hemmung	
	Woche 0	Woche 24	Woche 0	Woche 24
Leistungvermögen	2,2 ± 0,2	2,4 ± 0,3	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,2
Genuß- und Entspannungsfähigkeit	2,5 ± 0,2	2,6 ± 0,3	2,6 ± 0,2	2,3 ± 0,2
Positive Stimmung	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,3	2,1 ± 0,21	1,8 ± 0,2
Negative Stimmung	2,8 ± 0,2	3,0 ± 0,3	2,8 ± 0,3	2,7 ± 0,2
Kontaktvermögen	2,3 ± 0,3	2,6 ± 0,3	2,5 ± 0,3	2,3 ± 0,2
Zugehörigkeitsgefühl	2,9 ± 0,2	3,1 ± 0,2	2,8 ± 0,2	2,4 ± 0,3

der Effekt von Benazepril 10 mg mit Losartan 50 mg auf klinische Parameter (Blutdruck, Proteinurie, Lebensqualität) und laborchemische Parameter (Ang II Plasmaspiegel, Bradykinin und Kininogenspiegel im Urin) verglichen. Auf der Basis einer Medikation mit Kalziumantagonisten und Diuretika kam es in beiden Gruppen zu einer zusätzlichen Blutdrucksenkung, die in der Langzeitblutdruckmessung dokumentiert wurde. Auffällig war, daß in der Gruppe der Ang II Rezeptorantagonisten die Patienten im Mittel nur 1,3 Antihypertensiva, in der ACE-Hemmergruppe jedoch 2 Antihypertensiva (Daten nicht gezeigt) erhalten hatten.

Die Blutdrucksenkung durch den ACE-Hemmer schien etwas geringer ausgeprägt zu sein als durch den Ang II Rezeptorantagonisten. Einschränkend muß gesagt werden, daß trotz Randomisierung bei der kleinen Fallzahl die Nierenfunktion gemessen an der Kreatinin-Clearance in der ACE-Hemmer Gruppe schlechter war als in der Ang II Rezeptorantagonisten-Gruppe. Dieser Unterschied war zwar nicht signifikant, könnte aber den höheren Bedarf an Antihypertensiva in der ACE-Hemmer-Gruppe erklären. In einer Kurzzeitstudie an proteinurischen Patienten wurden vergleichbare Blutdruckeffekte von Enalapril 10–20 mg und Losartan 50–100 mg beobachtet [22].

In beiden Gruppen kam es in unserer Studie zu einer initialen Abnahme der Proteinurie. Die Abnahme war nur in der ACE-Hemmer-Gruppe signifikant, und

dies steht im Widerspruch zu den Befunden von Gansevoort und Mitarbeitern [22]. Theoretisch wäre denkbar, daß unter ACE-Hemmung die Akkumulation von Bradykinin zu einer selektiven Dilatation des Vas efferens führt und so stärker die Proteinurie beeinflusst [15]. Hierfür fanden andere Autoren an einem tierexperimentellen Modell der chronischen Niereninsuffizienz allerdings keine Hinweise [23]. Diese theoretische Möglichkeit wird auch nicht durch die Messungen von Bradykinin im Urin unserer Patienten unterstützt. Es kam es zu keiner unterschiedlichen Beeinflussung der Bradykininausscheidung im Urin durch ACE-Hemmer und Ang II Rezeptorantagonisten.

Bradykininspiegel im Urin waren vielmehr bereits zu Studienbeginn in der ACE-Hemmer-Gruppe tendenziell höher als in der Ang II Rezeptorantagonisten-Gruppe. Betrachtet man die schlechteren Ausgangswerte für Proteinurie und Kreatinin-Clearance in der ACE-Hemmer-Gruppe, so ließe sich spekulieren, ob Bradykinin als lokal gebildeter Entzündungsmediator ein Indikator einer schwereren Nierenfunktions-einschränkung sein könnte. In beiden Gruppen kam es im Verlauf von 6 Monaten wieder zu einem Anstieg der Proteinurie. Mangelnde Compliance erscheint als einzige Erklärung nicht plausibel. Die Plasma-Angiotensinspiegel lagen zu Beginn der Studie im Bereich von Normalpersonen [24]. Im Verlauf von 6 Monaten kam es zu einem Absinken der Ang II-Spiegel unter ACE-Hemmung und zu einem Anstieg der Ang II-Spiegel unter Ang II-Rezeptorblockade, welches für

die Compliance der Patienten spricht. Die Nierenfunktion blieb während der Beobachtungsperiode in beiden Gruppen stabil. Die Ursache für den Wiederanstieg der Proteinurie bleibt also unklar. Eine Tendenz zur erneuten Zunahme der Proteinurie bereits 8 Wochen nach Therapiebeginn konnte man auch in der AIPRI-Studie unter Benazepril beobachten [2].

Chronisch nierenkranke Patienten müssen oftmals bereits eine Vielzahl von Medikamenten einnehmen. Es ist daher insbesondere bei dieser Patientengruppe wünschenswert, daß die Einnahme von Antihypertensiva nicht zu einer zusätzlichen Verschlechterung der Lebensqualität führt. Eine Beeinflussung der Lebensqualität durch Antihypertensiva wird in Zukunft immer häufiger in großen Hypertoniestudien berücksichtigt werden, und es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, daß es sogar Unterschiede innerhalb der Gruppe der ACE-Hemmer zu geben scheint [24]. In unserer Studie war ein Anstieg aller Lebensqualitätsdimensionen unter dem Ang II-Rezeptorantagonisten zu verzeichnen, während es unter dem ACE-Hemmer zu einer Abnahme im Verlauf von 6 Monaten kam. Veränderungen der Skalenwerte im Beltz-Test haben vermutlich eine größere Aussagekraft als die absoluten Zahlenwerte [16, 17]. Wenn auch die Unterschiede nicht signifikant waren, so ist doch eine Tendenz zur einer verbesserten Lebensqualität unter Ang II Rezeptor-Antagonisten zu beobachten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß ACE-Hemmung und

Ang II-Rezeptorblockade innerhalb von 6 Monaten in Bezug auf die Progression der Nierenfunktionsverschlechterung ebenbürtig waren. Diese Befunde decken sich mit tierexperimentellen Untersuchungen [25]. Betrachtet man kritisch die Tatsache, daß offenbar die ACE-Hemmer nicht in der Lage sind, die lokale gewebsgebundene Bildung von Ang II in der Niere vollständig zu verhindern [13], so haben die Ang II-Rezeptorantagonisten in dieser Beziehung ein größeres therapeutisches Potential. Erhöhte Konzentrationen von Ang II könnten außerdem über den AT₂-Rezeptor möglicherweise antiproliferativ wirken [11], während gleichzeitig der AT₁-Rezeptor vollständig blockiert ist. Lokal auch in Anwesenheit von ACE-Hemmung in Niere und Herz des Menschen gebildetes Ang II führt zu einer Steigerung der Noradrenalin-freisetzung [5, 26]. Die gesteigerte Sympathikusaktivität gilt als ein Progressionsfaktor der Niereninsuffizienz, denn Sympathikus-hemmung reduziert strukturelle, glomeruläre Veränderung im 5/6-Nephrektomiemodell der Ratte [27]. Man könnte spekulieren, daß anlog zu Ergebnissen der ELITE-I Studie bei Herzinsuffizienz [28] Ang II-Rezeptorantagonisten eventuell bei der Beeinflussung der Niereninsuffizienz besser abschneiden als ACE-Hemmer. Hierfür sind große, vergleichende Langzeitstudien notwendig. Wegen ihrer guten Verträglichkeit besitzen Ang II-Rezeptorantagonisten das Potential, bald Mittel der ersten Wahl in der Therapie der Hypertonie von Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz zu werden.

Priv.-Doz. Dr. med. Lars Christian Rump

Geboren 1959 in Peine (D). Medizinstudium an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg von 1978 bis 1984. Von 1984 bis 1987 Experimentelle und klinische Forschung als Assistent am Institut für Pathologie der Universität zu Köln und als Feodor-Lynen-Stipendiat der Alexander von Humboldt-Stiftung am Pharmakologischen Institut der University of Melbourne (Australien). Klinische Ausbildung an der Medizinischen Universitätsklinik in Freiburg ab 1987. 1992 Nils-Alwall-Preis der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie. 1993 Facharzt für Innere Medizin und Habilitation. Oberarzt seit 1994 an der Abteilung Nephrologie und Hypertonie der Universitätsklinik Freiburg. 1995 DFG-Forschungsaufenthalt am Pharmakologischen Institut der University of San Diego (USA). 1996 Anerkennung für den Schwerpunkt Nephrologie.

Forschungsschwerpunkte (DFG-gefördert seit 1987): Sympathikus und Renin-Angiotensin-System, renale Neurotransmission und Beeinflussung des chronischen Nierenversagen, Blutdruckregulation, Purinrezeptoren: ATP als Neurotransmitter und Signalmolekül.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. L. C. Rump
Innere Medizin IV, Univ.-Klinik Freiburg
D-79106 Freiburg/Breisgau, Hugstetterstraße 55
Email: lcrump@mm41.ukl.uni-freiburg.de



Literatur:

1. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
2. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939–945.
3. The GISEN Group. 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. *Lancet* 1997; 349: 1857–63.

4. Ritz E, Koomans HA. New insights into mechanisms of blood pressure regulation in patients with uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl 2): 52–9.
5. Rump LC, Oberhauser V, Schwertfeger E, Schollmeyer P. Experimental evidence to support ELITE. *Lancet* 1998; 351: 644–5.
6. Stein G, Sperschneider H, Fünfstück R, Haufe C. Ursachen und Möglichkeiten der Beeinflussung der Progredienz einer chronischen Niereninsuffizienz. *Med Klin* 1996; 91: 76–81.
7. Giatras I, Lau J, Andrew AS. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: A metaanalysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 1997; 127: 337–45.

8. Trenkwalder P. AT1-Rezeptor-antagonisten – ein neues Prinzip zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. *J Hyperton* 1998; 3: 14–21.
9. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334: 1649–54.
10. Dominiak P, Dendorfer A. Pharmakologie und klinische Pharmakologie der AT1-Rezeptorantagonisten. In: Dominiak P, Unger Th (eds). AT1-Rezeptor-antagonisten. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1997; 1–39.
11. Csikos T, Chung O, Unger T. Receptors and their classification: focus on angiotensin II and the AT2 receptor. *J Hum Hypertension* 1998; 12: 311–8.
12. Siragy HM, Carey RM. The subtype 2 (AT2) angiotensin receptor mediates renal production of nitric oxide in conscious rats. *J Clin Invest* 1997 15; 100 (2): 264–9.
13. Hollenberg NK, Fisher NDL, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue. Evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998; 32: 387–92.
14. Campbell DJ, Kladis A, Duncan AM. Effects of converting enzyme inhibitors on angiotensin and bradykinin peptides. *Hypertension* 1994; 23: 439–49.
15. Kon V, Fogo A, Ichikawa I. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993; 45: 537–43.
16. Siegrist J, Broer M, Junge A. Manual - Profil der Lebensqualität chronisch Kranker. Beltz Test GmbH, Göttingen, 1996.
17. Fernandez-Lopez JA, Siegrist J, Hernandez-Meja R, Broer M, Cueto-Espinar A. Study of quality of life on rural hypertensive patients. Comparison with the general population of the same environment. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1373–80.
18. Pellacani A, Brunner HR, Nussberger J. Plasma kinins increase after angiotensin converting enzyme inhibition in human subjects. *Clin Sci* 1994; 87: 567–74.

19. Menard J, Catt KJ. Measurement of renin activity, concentration and substrate in rat plasma by radioimmunoassay of angiotensin I. *Endocrinology* 1972; 90: 430–42.
20. Goodfriend TL, Levine L, Fasman GD. Antibodies to bradykinin and angiotensin: A use of carbodiimides in immunology. *Science* 1964; 144: 1344–6.
21. Shimamoto K, Ando T, Nakao T, Tanaka S, Sakuma M, Miyahara M. A sensitive radioimmunoassay method for urinary kinins in man. *J Lab Clin Med* 1978; 91: 721–8.
22. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994; 45: 861–7.
23. Lafayette RA, Mayer G, Park SK, Meyer TK. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1992; 90: 766–71.
24. Testa MA, Anderson RB, Nackley JF, Hollenberg NK. Quality of life and antihypertensive therapy in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 907–13.
25. Ots M, Macenzie HS, Troy JL, Rennke HG, Brenner BM. Effects of combination therapy with enalapril and losartan on the rate of progression of renal injury in rats with 5/6 renal mass ablation. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 224–30.
26. Rump LC, Bohmann C, Schaible U, Schultze-Seemann W, Schollmeyer P. β -Adrenergic, angiotensin II, and bradykinin receptors enhance neurotransmission in human kidney. *Hypertension* 1995; 26: 445–51.
27. Amann K, Nichols C, Törning C, Schwarz U, Zeier M, Mall G, Ritz E. Effect of ramipril, nifedipine and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 14: 1003–11.
28. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the elderly Study. ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–752.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung