

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Hypertension News-Screen

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2008; 12

(4), 36-37

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

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.

Hypertension News-Screen

■ Pathological Regression by Angiotensin II Type 1 Receptor Blockade in Patients with Mesangial Proliferative Glomerulonephritis

Ohtake T et al. *Hypertens Res* 2008; 31: 387–94.

Abstract

Although angiotensin II type 1 receptor blocker (ARB) therapy reduces proteinuria and retards the progression of renal injury in patients with glomerulonephritis, whether these drugs actually ameliorate pathological damages in human glomerulonephritis has not been determined. Fifteen patients with biopsy-proven mild-to-moderate mesangial proliferative glomerulonephritis (10 with immunoglobulin A [IgA] nephropathy and 5 with non-IgA mesangial proliferative glomerulonephritis) received ARB monotherapy. In these patients, repeated renal biopsy was performed after a mean of 28.1 months, and pathological changes (including the mesangial matrix expansion ratio and interstitial fibrosis expansion ratio) were quantitatively examined using an image analyzer. Clinical markers were also evaluated, including the serum creatinine, serum IgA, creatinine clearance (Ccr), 24-h urinary protein excretion, urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), and blood pressure. ARB therapy significantly reduced urinary protein excretion (0.68 ± 0.63 to 0.20 ± 0.32 g/day; $p = 0.016$) and the blood pressure (systolic: 133.3 ± 18.2 to 123.4 ± 10.5 mmHg; $p = 0.041$; diastolic: 79.4 ± 11.9 to 72.0 ± 8.2 mmHg; $p = 0.038$). Although the global glomerular sclerosis ratio was unchanged (6.3 ± 8.5 % to 10.7 ± 16.1 %; $p = 0.33$), the mesangial matrix expansion ratio (33.1 ± 10.8 % to 22.7 ± 7.8 %; $p = 0.001$) and the interstitial fibrosis ratio (19.9 ± 5.8 % to 13.8 ± 4.4 %; $p = 0.034$) were significantly reduced by ARB treatment. The levels of pathological improvement were similar between patients with IgA nephropathy and those with non-IgA mesangial proliferative glomerulonephritis. The results of the present study strongly suggest that ARB monotherapy can significantly reverse pathological changes, including mesangial matrix expansion and interstitial fibrosis, in human glomerulonephritis.

Kommentar: Angiotensinrezeptorblocker: mehr als nur glomeruläre Hämodynamik

ACE-Hemmer (ACEI) und Angiotensinrezeptorblocker (ARB) sind Mittel der ersten Wahl zur Progressionshemmung chronischer Nierenerkrankungen. Ihr Effekt scheint vor allem durch eine günstige Beeinflussung der glomerulären Hämodynamik erklärbar. Beide Substanzen führen zu einer Dilatation des Vas efferens und damit zu einem Abfall des intraglomerulären hydrostatischen Drucks. Die dadurch erreichbare Abnahme einer Proteinurie ist ein guter Parameter für den therapeutischen Erfolg beim Patienten. Außerdem wurde diesen Substanzen ein zusätzlicher nephroprotektiver Effekt zugeschrieben, der über die systemische und glomeruläre Blutdrucksenkung hinausgeht. Die Arbeit von Ohtake erhärtet diese Annahme und liefert gleichzeitig eine mögliche Erklärung.

Die vorliegende Studie ist die erste an Patienten, die histologische Veränderungen in der Niere von Patienten mit Glomerulonephritis unter ARB-Therapie zeigt. Die Autoren behandelten Patienten mit milder (normale GFR, geringe Proteinurie) IgA-Nephropathie oder mesangialer Glomerulonephritis mit moderaten Dosen von ARB. Wie zu erwarten, kam es zu einer Reduktion von Blutdruck und Proteinurie, die Nierenfunktion blieb stabil. Die Autoren fanden in Nachbiopsien, die über zwei Jahre nach Beginn der Therapie durchgeführt wurden, einen Stopp der Progression der Glomerulosklerose. Auch das war zu erwarten und dürfte wohl auf die Veränderung der glomerulären Hämodynamik zurückzuführen sein. Zusätzlich und überraschend zeigte sich aber auch eine Verminderung der mesangialen Matrix und vor allem der interstitiellen Fibrose.

Ähnliche Ergebnisse lieferten biopsische Untersuchungen von Typ-1-Diabetikern mit normaler Nierenfunktion. Auch bei diesen Patienten konnte eine Reduktion der mesangialen Matrix unter Therapie mit ARB erzielt werden.

Diese Befunde lassen darauf schließen, dass auch bei humanen Nierenerkrankungen zusätzliche pleiotrope Effekte von Angiotensin II, wie sie in zahlreichen tierexperimentellen Studien untersucht wurden, eine Rolle spielen: Vermehrte Synthese von TGF- β , Proliferation von Mesangialzellen, Aktivierung von NF- κ B, Zytokinfreisetzung (z. B. MCP-1 mit konsekutiver Makrophageninfiltration). Diese Effekte können offenbar auch beim Menschen mit ARB verhindert werden.

Ein wesentlicher zusätzlicher Aspekt dieser Arbeit ist die Beobachtung, dass eine Restitution renaler Veränderungen unter mehrjähriger medikamentöser Therapie möglich ist. Ähnliches konnte auch bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nach Pankreastransplantation beobachtet werden.

Die Studie von Ohtake legt jedenfalls nahe, dass Patienten mit IgA-Nephropathie bereits in einem sehr frühen Stadium mit einem ARB behandelt werden sollten. Ob die Therapie auch im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung so gut wirksam ist, bleibt abzuklären, ebenso wie die Frage, ob sich ähnliche Effekte auch bei anderen Glomerulonephritiden oder nicht-entzündlichen Nierenerkrankungen bzw. durch den Einsatz von ACEI erzielen lassen.

Relevanz für die Praxis

ARB sollten bei chronischen Nierenerkrankungen möglichst früh zur Progressionshemmung eingesetzt werden.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Karl Lhotta
Abteilung für Nephrologie und Dialyse, LKH Feldkirch
A-6807 Feldkirch, Carinagasse 47
E-Mail: karl.lhotta@lkhf.at

■ Do Thiazides Worsen Metabolic Syndrome and Renal Disease? The Pivotal Roles for Hyperuricemia and Hypokalemia

Reungjui S et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 470–6.

Abstract

Purpose of Review: The aims of this article are to review the current controversies related to the use of thiazide diuretics as first-line treatment of hypertension and to discuss the causal roles for hyperuricemia and hypokalemia on the adverse consequences of thiazide usage. **Recent Findings:** Thiazides significantly reduce morbidity and mortality in hypertensive subjects. There remains, however, debate about thiazide usage as first-line treatment of hypertension. This negative impact of thiazides may be partially attributed to the ability of thiazides to exacerbate features of metabolic syndrome or increase the risk for developing diabetes. Several clinical trials suggest that thiazide-induced hyperuricemia and hypokalemia may account for some of these negative effects. Thiazide treatment is also associated with a decline of renal function in spite of a lowering blood pressure. In this review, we discuss the clinical and experimental evidence supporting a potential role of hyperuricemia and hypokalemia on the development of renal injury and worsening of the metabolic syndrome. **Summary:** Hyperuricemia and hypokalemia may have pivotal roles in the exacerbation of the metabolic syndrome in response to thiazides. We propose that controlling serum uric acid and serum potassium could improve thiazide efficacy and also reduce its risk for inducing metabolic syndrome or diabetes.

In ihrem Artikel beschäftigen sich die Autoren vor allem mit den möglichen negativen Auswirkungen einer Thiazid-Therapie bei Hypertonie. Vorab stellen sie klar, dass Thiazid-Diuretika keine homogene Substanzklasse sind und daher auch Daten aus klinischen Studien nicht ohne Bedenken von einem Diuretikum auf ein anderes übertragen werden dürfen. Tatsächlich finden sich in der Literatur kaum Studien zu Hydrochlorothiazid (HCTZ), meist wurde Chlorthalidon (CT) verwendet. Dieses unterscheidet sich aber in seiner natriuretischen Potenz (25 mg CT entsprechen etwa 37,5 mg HCTZ) und der Halbwertszeit wesentlich von HCTZ (welches in Österreich meist vor allem in Mischpräparaten enthalten ist).

Im MRFI Trial wurde ursprünglich HCTZ eingesetzt, als nach 2 Jahren trotz guter Blutdruckreduktion jedoch kein protektiver Effekt nachweisbar war, wechselte man zu CT. Nach 5 Jahren Studiendauer war ein eindeutig positiver Effekt gegeben. Auch in dem von den Autoren zitierten ALLHA Trial wurde CT eingesetzt. Wie bekannt, hat diese Substanz in der Studie sehr gut abgeschnitten, allerdings mussten auch eine höhere Diabetesinzidenz, eine Verschlechterung des Lipidstoffwechsels und eine Hypokaliämie- bzw. Hyperurikämietendenz festgestellt werden. Innerhalb der Studie hatte dies keine negativen Auswirkungen, nach wie vor wird allerdings heftig darüber diskutiert, ob dies auch dann gilt, wenn die Therapie über mehrere Jahrzehnte eingesetzt wird.

Sicherlich ist gerade bei Thiaziden die Nebenwirkungsrate sehr eng mit der Dosierung (d. h. der natriuretischen Wirksamkeit) verbunden. Wenn für eine Blutdruckreduktion die

Volumenreduktion nicht nötig ist, sollte man jene Dosierung wählen, die (fast) keine Nebenwirkungen verursacht. Liegt jedoch eine Hypertonie vor, die auch mit einem erhöhten Gesamtkörpermatriumgehalt einhergeht, muss eine höhere Dosierung gewählt werden, um suffizient den Blutdruck zu senken.

All jene Nebenwirkungen, die die Autoren der Arbeit anführen, werden dann auch vermehrt auftreten. Die Autoren koppeln die Hypokaliämietendenz mit der Diabetesinzidenz. Zumindest in diesem Punkt gibt es einige brauchbare klinische Studien, die nachweisen, dass man durch eine Kaliumsubstitution das Auftreten eines Diabetes mellitus reduzieren kann. Andererseits wäre eine Kombination eines Thiazid-Diuretikums mit einem kaliumsparenden Diuretikum eine andere, durchaus interessante Alternative. Eine Studie, die diese beiden Optionen vergleicht, könnte darüber Aufschluss geben, ob es tatsächlich die Kaliumdepletion oder die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems durch den Volumenzug ist, die die Diabetesentstehung fördert.

Viel schwieriger zu beweisen und derzeit weitgehend unklar ist freilich der von den Autoren postulierte Zusammenhang zwischen Hyperurikämie, Hypokaliämie und renaler Schädigung. Auch wenn z. B. beim metabolischen Syndrom der Kaliummangel und die Harnsäureakkumulation häufiger bei Patienten auftreten, die später eine Nephropathie entwickeln, kann man daraus keinerlei kausale Schlussfolgerung ziehen. Die Autoren sind ebenfalls nur in der Lage, Tierversuche zu zitieren, die eine Kausalität nahe legen, klinische Studien gibt es zu diesem Thema jedoch nicht.

Zusammenfassend kann man sagen, dass, wenn man mit einem niedrig dosierten Diuretikum bei einem Patienten mit Hypertonie das Auslangen finden kann, dies nach wie vor sicher ist. Allerdings gibt es Fälle, bei denen in der Genese der Hypertonie eine Volumenkomponente eine wesentliche Rolle spielt. Hier wird man eventuell mit einem Kalziumantagonisten erfolgreich sein, wenn nicht, muss man auf eine höhere Dosis eines Thiazids zurückgreifen. Ob dann die Nebenwirkungen der Therapie potenziell kausal ungünstig sind oder ob die beobachteten Veränderungen von Serumkalium und/oder Serumharnsäure „nur“ jene Patienten charakterisieren, deren Spontanprognose ungünstiger ist, bleibt unklar. Möglicherweise gelingt es aber in diesen Fällen durch eine günstige Kombination (eines höher dosierten Diuretikums mit einem Blocker des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems), Synergien zu nutzen. Die bereits abgeschlossene ACCOMPLISH-Studie, welche eine Diuretika-RAAS-Blockadetherapie mit einer Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer und einem Kalziumantagonisten vergleicht, sollte hier wichtige neue Aufschlüsse liefern.

Relevanz für die Praxis

Diuretika sind nach wie vor ein wichtiger Bestandteil in der Therapie der arteriellen Hypertonie. Allerdings sollte mit der niedrigsten effizienten Dosierung behandelt werden.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Gert Mayer
Universitätsklinik für Innere Medizin IV
(Nephrologie und Hypertensiologie)
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: Gert.Mayer@i-med.ac.at

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](#)