DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 37, S. 13a; Ausgabe 02 / 2003

ACE-Hemmer plus Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker zur Verzögerung der Progression nichtdiabetischer chronischer Nierenerkrankungen?

Es gibt Hinweise darauf, daß sowohl ACE-Hemmer (ACEH) als auch Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (AT-II-RB) das Fortschreiten nichtdiabetischer chronischer Nierenerkrankungen verzögern können (1-5). Methodische Schwierigkeiten, die Nierenfunktion korrekt zu messen, und die Unterschiedlichkeit der Patienten (z.B. Alter, unterschiedlich starke Proteinurie, Verhalten der Blutdruckwerte) machen eine generelle Aussage jedoch schwierig. Der Effekt beider mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) interferierender Substanzgruppen wird teilweise dadurch reduziert, daß die Reninkonzentration kompensatorisch ansteigt, so daß wieder mehr Angiotensin II gebildet wird. Durch eine Kombination von ACEH und AT-II-RB kann eine höhergradige Blockade der Angiotensinwirkung erreicht werden als jeweils mit den einzelnen Substanzen.

Vor diesem Hintergrund führten N. Nakao et al. aus Japan (6) bei 256 Patienten mit nicht durch Diabetes mellitus verursachten Nierenerkrankungen (primär glomeruläre Erkrankungen, essentielle Hypertonie, Zystennieren bzw. unbekannte Ursachen; die meisten Patienten waren biopsiert) eine doppeltblinde, randomisierte Studie über 3 Jahre durch, in der die Effekte von Trandolapril (Gr. 1), von Losartan (Gr. 2) und einer Kombination beider Substanzen (Gr. 3) auf die kombinierten Endpunkte Verdopplung des Serum-Kreatinins oder dialysepflichtige Niereninsuffizienz miteinander verglichen wurden. Die Patienten waren 18 bis 70 Jahre alt, hatten ein Ausgangs-Kreatinin zwischen 133 und 398 µmol/l (1,5 und 4,5 mg/dl) und eine Proteinurie zwischen 0,3 und 10 g/d. Alle Patienten erhielten 2 Tablettensorten, von denen jeweils eine in Gr. 1 und 2 ein Plazebo war. Die Dosen wurden eingangs langsam hochtitriert mit maximalen Zieldosen von 3 mg Trandolapril/d und 100 mg Losartan/d. Bei Patienten, deren Blutdruck mit den Testmedikamenten nicht normalisiert werden konnte, wurde versucht, ihn mit Kalziumantagonisten, Betablockern oder Diuretika auf etwa 130/75 mm Hg zu senken. Die mittleren Blutdruckwerte waren in den 3 Gruppen beim eigentlichen Beginn der Vergleichsstudie im genannten Bereich fast identisch. Die Ausgangsdaten waren in den Gruppen sehr ähnlich. Das mittlere Serum-Kreatinin war um 260 µmol/l (2,94 mg/dl), die mittlere Eiweißausscheidung um 2,5 g/d.

Ergebnisse: In Gr. 1 bzw. 2 erreichten jeweils 23% der Patienten nach 3 Jahren den kombinierten Endpunkt, in Gruppe 3 nur 11%. Im Vergleich mit Gr. 1 (ACEH allein) hatten Patienten der Kombinationstherapie ein relatives Risiko (RR) von 0,38 (Vertrauensgrenzen: 0,18-0,64), den kombinierten Endpunkt zu erreichen. Ältere Patienten und solche mit einer eingangs errechneten GFR 45 ml/min/1,73 m^2 hatten ein höheres Risiko, unter kombinierter Therapie die Endpunkte zu erreichen als jüngere Patienten und solche mit höherer GFR, was nicht verwunderlich ist. Die

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Blutdruckwerte waren wegen der Variation der Dosen anderer Antihypertensiva in den 3 Gruppen fast gleich (im Mittel um 125/70 mm Hg). Unerwünschte Wirkungen, auch Hyperkaliämie, waren in den drei Gruppen nicht signifikant verschieden.

Die Autoren halten die bessere Wirksamkeit der Kombinationstherapie, verglichen mit der Monotherapie, zur Verhinderung bzw. Verzögerung der Progression einer chronischen Nierenerkrankung für bewiesen, sehen aber weiteren Forschungsbedarf, da auch bei einem Teil der kombiniert behandelten Patienten die Niereninsuffizienz fortschritt, was angesichts der heterogenen Pathogenese der behandelten Nierenerkrankungen nicht verwundert.

Fazit: Die kombinierte Behandlung von Patienten mit chronischen, meist mit Hypertonie verlaufenden Nierenerkrankungen mit ACEH und AT-II-RB scheint ein plausibles Konzept zu sein, jedoch müssen die Patienten, die am meisten von dieser Therapie profitieren, noch ermittelt werden. Diese kombinierte Therapie hat in mehreren Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Erwartungen nicht erfüllt (7).

Literatur

1. Giatras, I., et al.: Ann. Intern. Med. 1997, **127**, 337.
2. Jafar, T.H., et al.: Ann. Intern. Med. 2001, **135**, 73.
3. Kshirsagar, A.V., et al.: Am. J. Kidney Dis. 2000, **35**, 695.
4. Ruggenenti, P., et al. (REIN = **R**amipril **E**fficacy **I**n **N**ephropathy): Lancet 1999, **354**, 359.
5. Maschio, G., et al. (AIPRI = **A**ngiotensin-converting enzyme **I**nhibition in **P**rogressive **R**enal **I** nsufficiency): N. Engl. J. Med. 1996, **334**, 939.
6. Nakao, N., et al. (COOPERATE = **CO**mbination therapy **O**f angiotensin-II rece**P**tor block**ER** and **A** ngiotensin-converting-enzyme inhibi**T**or in non-diabetic diseas**E**: Lancet 2003, **361**, 117.
7. AMB 2002, **36**, 19.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.