

ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptor-Blocker – Wem nützt die Kombinationstherapie?

Vor über 100 Jahren wurde das Renin-Angiotensin-System (RAS) erstmals von Tigerstedt in bemerkenswerter Detailtreue beschrieben [1]. Es gehört somit zu den am längsten bekannten Hormonsystemen im menschlichen Körper. Die Möglichkeit der Blockade des RAS hat in den letzten zwei Jahrzehnten wichtige Fortschritte für die Nephrologie, insbesondere für die Progressionshemmung chronischer Nierenerkrankungen gebracht. Zwei Substanzen stehen hierfür zur Verfügung: die älteren ACE-Hemmer sowie die neueren AT₁-Rezeptor-Blocker. Zunehmend wird mit der Kombination beider Substanzklassen experimentiert, um zu klären, ob sich die positiven Einzeleffekte additiv steigern lassen. Für eine Bewertung dieses pharmakologischen Konzepts ist zunächst ein Überblick über den Mechanismus der nephroprotektiven Wirkung der Monotherapien und danach eine genauere Betrachtung des Renin-Angiotensin-Systems selbst notwendig. Abschließend werden experimentelle und klinische Studien zur Kombinationstherapie kommentiert.

Es besteht heute kein Zweifel mehr, daß – unabhängig vom systemischen Blutdruck und der Beeinflussung der intrarenalen Hämodynamik – das Renin-Angiotensin-System in

der Niere Prozesse auslöst, welche die Progression einer Niereninsuffizienz beschleunigen. Hierzu zählen das Anschalten genetischer Programme zur Zellproliferation, Hypertrophie, inflammatorische Kaskaden und die Entwicklung oder Verstärkung einer Proteinurie. Die Blockade des RAS kann diese Prozesse – wenigstens zum Teil – unterbinden und die Progression verlangsamen.

In Tierexperimenten zeigen dabei ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorantagonisten ein ähnliches nephroprotektives Potential. So senkten beide Substanzklassen in einer Arbeit von Benigni und Kollegen bei Ratten mit Heymann-Nephritis, einem Modell für die humane membranöse Glomerulonephritis, sowohl Blutdruck als auch glomerulären Kapillardruck ähnlich stark [2]. Direkte klinische Vergleichsdaten am Patienten beschränken sich bislang auf kurze Verlaufsbeobachtungen, scheinen aber die experimentellen Daten zu bestätigen [3].

Der nephroprotektive Nutzen von ACE-Hemmern bzw. AT₁-Blockern ist in Interventionsstudien für Diabetiker wie für Nichtdiabetiker gezeigt worden [4–7]. Leider profitieren nicht alle Patienten in gleichem Ausmaß von der pharmakologischen Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (Tab. 1). Die AIPRI-Studie sowie die REIN-Studie zeigten, daß der Nutzen vor allem für Patienten mit einer Proteinurie > 1 g/Tag gesichert ist [8, 9].

Neben der Blutdruckabsenkung ist vor allem die antiproteinurische Wirkung der ACE-Hemmer respektive AT₁-Blocker für die Progressionsverlangsamung verantwortlich. Gelingt es mittels ACE-Hemmung bzw. AT₁-Blockade, die Proteinurie unter 1 g/Tag zu senken, geht diese Intervention mit einer langfristigen Nephroprotektion einher. Dabei ist die Proteinurie nicht nur die »Fieberkurve der kranken Niere«, sondern auch ein potentes Nephrotoxin, wie Gross und Kollegen in einem sehr schönen Experiment am Axolotl nachweisen konnten [10]. Amphibi-

Tabelle 1: Nutzen der pharmakologischen Blockade des Renin-Angiotensin-Systems

Gesichert für proteinurische*, nichtdiabetische Patienten

- **AIPRI-Studie**
Maschio et al., N Engl J Med 1996;334(15):939–945
- **REIN-Studie**
Ruggenenti et al., Lancet 1998;352(9136):1252–1256

Gesichert für proteinurische*, diabetische Patienten

- **CAPTOPRIL-Studie**
Lewis et al., N Engl J Med 1993;329(20):1456–1462
- **IDNT-Studie**
Lewis et al., N Engl J Med 2001;345(12):851–860

*Proteinurie > 1 g/24 h

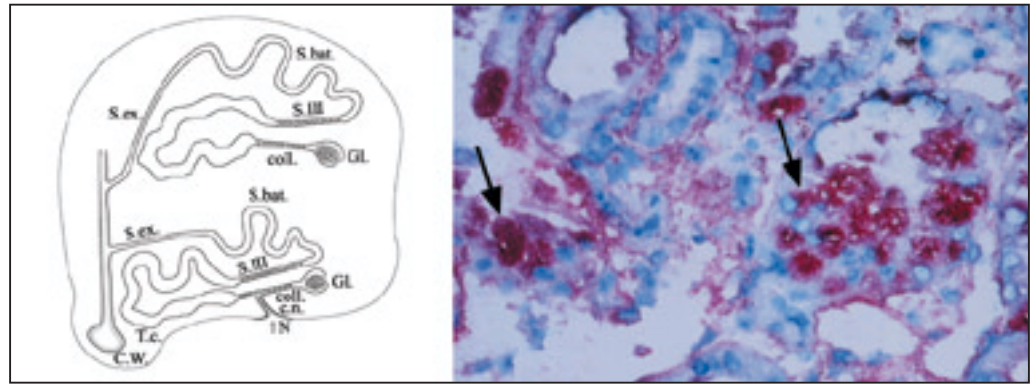


Abb. 1: Axolotl (Amphibien) besitzen zwei Arten von Nephronen: Geschlossene Nephronen (links oben) und Nephronen, welche die Bauchhöhle drainieren (links unten). Nach Injektion von Kälberserum kommt es zur Proteineinlagerung in proximale Tubuluszellen und zur Anreicherung von TGF- β und Fibronectin (rechte Bildhälfte). Protein selbst kann also Promotor einer Nierenschädigung sein (nach [10]).

en wie der Axolotl besitzen zwei Populationen von Nephronen (Abb. 1). Die einen werden wie die Nephronen der Säugetiere ausschließlich über Glomeruli mit Filtrat versorgt, die anderen erhalten zusätzlich Peritonealflüssigkeit über einen kleinen Kanal (Nephrostoma), der die Peritonealhöhle mit dem proximalen Tubulus verbindet. Als Gross und Kollegen endotoxinfreies Kälberserum in die Bauchhöhlen dieser Axolotl injizierten, kam es selektiv in den Tubuli, welche die Peritonealhöhlen drainierten, zur Eiweißspeicherung, gefolgt von peritubulärer Fibrose sowie einer Expression von TGF- β und Fibronectin. Proteinurie ist also nicht nur Indikator, sondern auch Promoter einer Nierenschädigung.

Die pathologische Eiweißspeicherung aktiviert das lokale Renin-Angiotensin-System, wie Gilbert am Modell der subtotalen Nephrektomie zeigen konnte [11]. Das parakrine organspezifische Reninsystem wird in den proximalen Tubuluszellen bei Nierenschädigung hochreguliert. Gebildet werden alle Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems in hoher Konzentration. Damit ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker die Proteinurie durch Blockade des ortsständigen Renin-Angiotensin-Systems absenken können, müssen die Substanzen in die Nähe dieser Zielzellen gelangen. Pharmakologisch handelt es sich hierbei um ein tiefes Kompartiment. Wir wissen aus Mikropunktionsuntersuchungen, daß die Konzentrationen von Angiotensin II im Niereninterstitium um den Faktor 10²–10³ höher liegen als im Nierenkapillarblut. Entsprechend müssen der ACE-Hemmer und der AT₁-Blocker zur wirkungsvollen Proteinuriebegrenzung höher dosiert werden als zur reinen Blutdrucksenkung, oft über die zugelassene Höchstdosis hinaus. Hiermit könnte

ein Nutzen einer Kombinationstherapie begründet sein, doch dazu später mehr.

Neben dem klassischen vaskulären Renin-Angiotensin-System existieren also auch organspezifische und gewebständige lokale Systeme, die manipuliert werden können. Darüber hinaus ist das Renin-Angiotensin-System selbst mit seinen Komponenten wesentlich komplexer als das bekannte klassische Schema nahelegt.

Die klassische Abfolge des RAS ist jedem Nephrologen geläufig: Am Ende einer enzymatischen Kaskade entsteht in zwei Reaktionsschritten das Oktapeptid Angiotensin II (ANG II). Ziel der Blockade des RAS ist die Reduzierung der Stimulation der AT₁-Rezeptoren durch seinen Liganden ANG II. Sollte ein Pharmakologe aus diesen Angaben quasi am Reißbrett eine perfekte Strategie zur medikamentösen Blockade planen, so würde er wohl niemals den Weg der ACE-Hemmung wählen. Er würde sicher versuchen, die Hormonachse an ihrem Ende zu blockieren, wie es heute durch die AT₁-Blocker möglich ist. Warum wurden aber zuerst die ACE-Hemmer entwickelt?

Schlangen sind prinzipiell langsame Tiere, die ihr Beutetier nur erlegen können, wenn es innerhalb von Sekunden bewegungsunfähig wird. Die Brasilianische Klapperschlange lähmt ihr Beutetier durch ein Gift, welches den Kininabbau hemmt und über hohe Kininspiegel das Tier in den hypotensiven Schock treibt. Durch eine Zufallsbeobachtung wurde entdeckt, daß dieses Schlangengift auch die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II hemmt, und so wurde, eigentlich irrational, der ACE-Hemmer in die Medikamententherapie eingeführt.

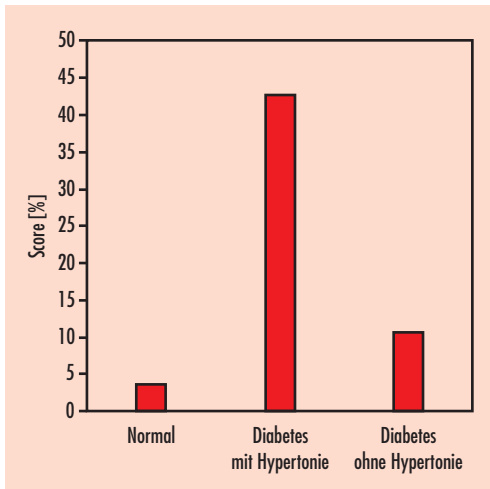


Abb. 2: Chymaseexpression in den Nieren von Patienten mit diabetischer Nephropathie im Vergleich zu Nichtdiabetikern. Insbesondere bei hypertensiven Diabetikern ist die Chymaseexpression massiv gesteigert (nach [19]).

ACE-Hemmer erreichen eine RAS-Blockade durch eine verminderte Bildung von ANG II mittels Hemmung des Angiotensinkonversionsenzyms (ACE). Dabei kann aber nicht die gesamte ANG-II-Bildung unterbunden werden, da ACE-unabhängige Seitenpfade ebenfalls ANG II produzieren [12]. Darüber hinaus führt eine dauerhafte Behandlung mit ACE-Hemmern häufig zum sogenannten »ACE-escape-Phänomen«, wodurch die ANG-II-Spiegel wieder zu ihren ursprünglichen Werten zurückkehren [13]. Diese erhöhten ANG-II-Spiegel können entweder durch eine Dosiserhöhung des ACE-Hemmers [14] oder theoretisch durch den zusätzlichen Einsatz von AT_1 -Blockern neutralisiert werden: Somit wäre eine stärkere Blockade des klassischen RAS vorstellbar. Gemeinsam führen ACE-Hemmer und AT_1 -Blocker zu einer Erhöhung der Spiegel von Angiotensin (1–7), was zu einer Vasodilatation führt [15].

Daneben haben beide Substanzklassen aber unterschiedliche, RAS-unabhängige Wirkungen, die theoretisch einander ergänzen können. Wie bereits erwähnt, vermindern ACE-Hemmer den Abbau von Bradykinin, die Bradykininspiegel im Gewebe steigen folglich an. Gainer und Kollegen zeigten an gesunden Probanden, daß Kinine einen deutlichen Anteil, nämlich bis zu 50 %, an der akuten hypotensiven Wirkung von ACE-Hemmern besitzen [16].

Unter AT_1 -Blockern kommt es zu keinem Kinianstieg, wohl aber zu einem Anstieg der Angiotensin-II-Konzentration durch Unterbrechung der kurzen Rückkopplungskont-

rolle (Short feedback). Unter AT_1 -Rezeptor-Blockade wird der AT_2 -Rezeptor durch hohe Angiotensin-II-Konzentrationen stimuliert [17]. Ist eine solche AT_2 -Stimulation gut oder schlecht? Früher glaubte man, der AT_2 -Rezeptor würde nur in der embryonalen Niere exprimiert, aber wir wissen heute, daß er auch in der Niere des Erwachsenen vorkommt. Der AT_2 -Rezeptor wirkt vasodilatativ, antiproliferativ und apoptosefördernd [17]. Dies mag erklären, warum bei Ratten, denen experimentell der Ureter verschlossen wurde, dann eine stärkere renale interstitielle Fibrose auftritt, wenn ein AT_2 -Rezeptor-Blocker gegeben wurde und somit wohl weniger Bindegewebszellen in die Apoptose eintreten können. Umgekehrt wissen wir jedoch auch, daß AT_2 -Rezeptoren Chemokine aktivieren, ein höchst unerwünschter Vorgang in einer geschädigten Niere.

Ein weiteres Argument für eine Kombinationstherapie stellen die ACE-unabhängigen Seitenpfade des RAS dar. Bereits 1979 postulierten Cornish und Kollegen aufgrund tierexperimenteller Beobachtungen die Existenz mindestens eines weiteren Konversionsenzyms neben dem klassischen ACE [18]. In den 80er Jahren untersuchten japanische Forscher in den Blutgefäßen von Hunden, Affen und Menschen ein Konversionsenzym, das durch Serinproteaseinhibitoren wie Chymostatin gehemmt werden konnte. Dieses Konversionsenzym, Chymase genannt, wird von Mastzellen in Blutgefäßen und im Myokard produziert. Sie ist im menschlichen Herzen für nicht weniger als 80 % der gesamten Angiotensin-II-Produktion verantwortlich.

Welche Rolle die Chymase beim nierenkranken Patienten spielen könnte, zeigt eine Arbeit von Huang und Kollegen [19], die herausfanden, daß Chymase in den Nieren von diabetischen Patienten im Vergleich zu Nichtdiabetikern vermehrt exprimiert und daß die Chymase bei hypertensiven Diabetikern heraufreguliert wird (Abb. 2). So scheint gerade beim hypertensiven Diabetiker Angiotensin II vermehrt über alternative Wege gebildet zu werden, und dies könnte eine wichtige Rolle in der Genese der diabetischen Nephropathie spielen.

Dies könnte dann weiter ein wichtiges Argument für die Blockade des AT_1 -Rezeptors durch Sartane darstellen, da unter ACE-Hemmern immer noch ANG II in erheblichen Mengen über Chymase produziert wird.

Die wesentlichen pathophysiologischen Überlegungen zur Kombinationstherapie sind nochmals in Tab. 2 zusammengefaßt. Wie sieht nun die Datenlage am Versuchstier und am Patienten aus?

In experimentellen Untersuchungen an subtotal nephrektomierten [20] Ratten wurde gezeigt, daß in der Tat die Kombination von Captopril und Losartan die Konzentration von Angiotensin II in der interstitiellen Nierenflüssigkeit im Vergleich zur Monotherapie signifikant senkt, auch wenn die Monotherapie auf das zwei- bis dreifache der Ausgangsdosis angehoben wurde (Abb. 3). Diese Beobachtung ist bedeutsam, da eine erhöhte lokale ANG-II-Expression als wesentliche Ursache für die Progression einer Niereninsuffizienz angesehen wird [21].

Nach diesen Überlegungen müßte die kombinierte Gabe maximaler Dosen von ACE-Hemmern und AT₁-Blockern im subtotalen Nephrektomiemodell die Progression besser hemmen als die maximal dosierte Monotherapie. Ots und Kollegen führten in einem weiteren experimentellen Ansatz ihren Tieren sehr hohe Dosen von Enalapril und Losartan zu, probten also sozusagen den pharmakologischen Overkill [22]. Sie fanden jedoch, daß wenn maximale Dosen von Enalapril gegeben wurden, die zusätzliche Gabe von Losartan Proteinurie und Glomeruloskleroseentwicklung nicht mehr weiter verhinderte (Abb. 4). Allerdings entspricht die verabreichte Dosis, umgerechnet auf das Gewicht eines Menschen, ungefähr dem 30–60fachen der zugelassenen Höchstdosis, also jenseits jedweder Sicherheitsuntersuchungen.

Tabelle 2: Pathophysiologische Argumente für eine Kombination ACE-Hemmer/AT₁-Blocker

1. Zusätzliche Angiotensin-II-Bildung über Chymase kann durch AT₁-Blocker neutralisiert werden.
2. Nur ACE-Hemmer erhöhen die Kininspiegel (potentiell blutdrucksenkend).
3. Nur AT₁-Rezeptor-Blockade führt zur vermehrten Aktivierung der AT₂-Rezeptoren (eventuell antiproliferative Wirkung).
4. ACE-Hemmer und AT₁-Blocker erhöhen synergistisch die Spiegel von Angiotensin (1–7).
5. Kombination ACE-Hemmer/AT₁-Blocker: komplettere Blockade des lokalen Renin-Angiotensin-Systems?

Wie sieht nun am Patienten die Datenlage aus? Die Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern und AT₁-Blockern, jeweils in üblichen klinischen Dosen verabreicht, senkte in ersten kleineren Studien Blutdruck und Proteinurie bei nierenkranken Patienten in höherem Ausmaß als die jeweilige Monotherapie. So senkte in der CALM-Studie die Kombination von Candesartan und Lisinopril die Albuminurie mehr als die Monotherapie mit ACE-Hemmern oder AT₁-Blockern [23]. Aber die Medikamente waren nicht maximal dosiert, so daß diese Daten nicht schlüssig zu interpretieren sind.

Russo und Kollegen zeigten an einer kleinen Patientengruppe mit IgA-Glomerulonephritis, daß durch die Kombination von ACE-Hemmern und AT₁-Blockern in höherer Dosierung die Proteinurie signifikant mehr als unter ACE-Hemmer-Einzeltherapie und tendenziell mehr als unter Monotherapie mit

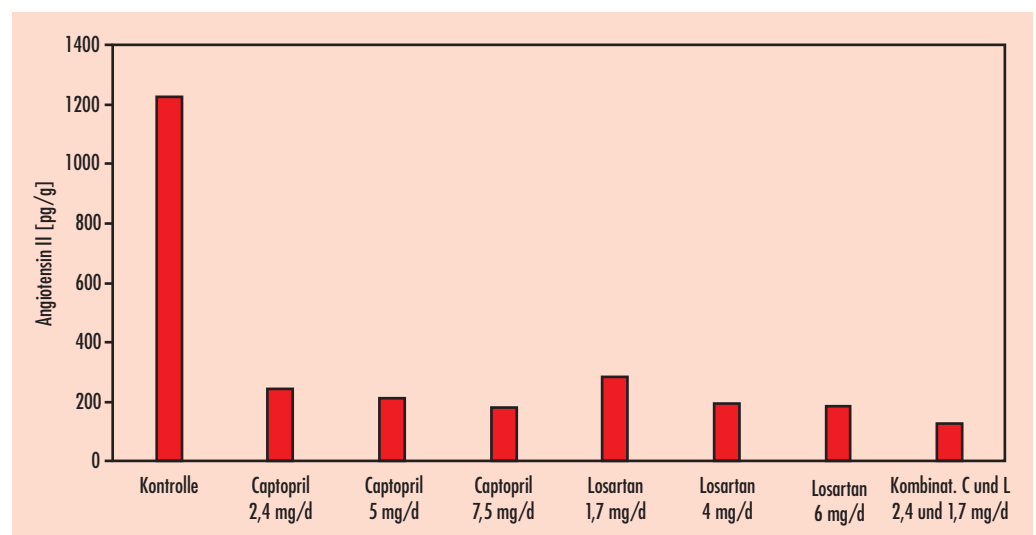


Abb. 3: Konzentration von ANG II im Nierengewebe bei subtotal nephrektomierten Ratten unter verschiedenen Dosen von Losartan (L), Captopril (C) und der Kombination beider Substanzen. Die Kombinationstherapie senkt die lokale ANG-II-Konzentration im Vergleich zu verschieden dosierten Monotherapien am wirkungsvollsten ab (nach [20]).

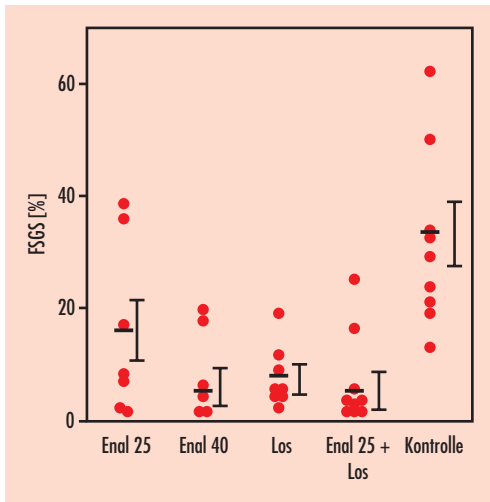


Abb. 4: Histologische Erfassung von Glomerulosklerose bei subtotal nephrektomierten Ratten unter Enalapril (25 mg oder 40 mg), Losartan (180 mg) oder Kombination (Enalapril 25 mg/Losartan 80 mg) im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren. Die Darstellung zeigt, daß sowohl die Monotherapien als auch die Kombinationstherapie nephroprotektiv wirken. Bei maximal dosierter Monotherapie ist durch eine Kombinationstherapie kein zusätzlicher Nutzen zu erreichen (nach [22]).

einem AT₁-Blocker gesenkt werden konnte, ohne daß es zu einer weiteren signifikanten Blutdrucksenkung gekommen wäre [24].

Ein Problem bei Studien über Kombinationstherapie zur RAS-Blockade ist die Kontrolle der Kochsalzaufnahme während der Beobachtungszeit. Das Renin-Angiotensin-System, sowohl das systemische als auch das lokale RAS der Niere, läßt sich nur dann maximal hemmen, wenn ein Zustand der Kochsalzverarmung besteht. Dies wird elegant belegt durch Studien von de Zeeuw und Kollegen, wonach bei nephrotischen Patienten, bei denen durch Lisinopril die Proteinurie auf 1 g pro Tag gesenkt wurde, bei unveränderter Dosierung des ACE-Hemmers die zusätzliche Aufnahme von Kochsalz den antiproteinurischen Effekt komplett aufhebt [25]. Die ersten Studien zur Kombinationstherapie berücksichtigten diesen Gesichtspunkt nicht.

Diese Lücke wurde nun von der im Januar 2003 in Lancet publizierten COOPERATE-Studie [26] geschlossen. Untersucht wurden 263 Patienten mit nichtdiabetischer Nierenerkrankung, die über drei Jahre entweder den ACE-Hemmer Trandolapril 3 mg/Tag, den AT₁-Blocker Losartan 100 mg/Tag oder eine tägliche Kombination aus beiden genannten Dosierungen erhielten. Bei vergleichbarer Einstellung des systolischen sowie des diastolischen Blutdrucks konnte unter Kombinationstherapie sowohl die Anzahl der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, als

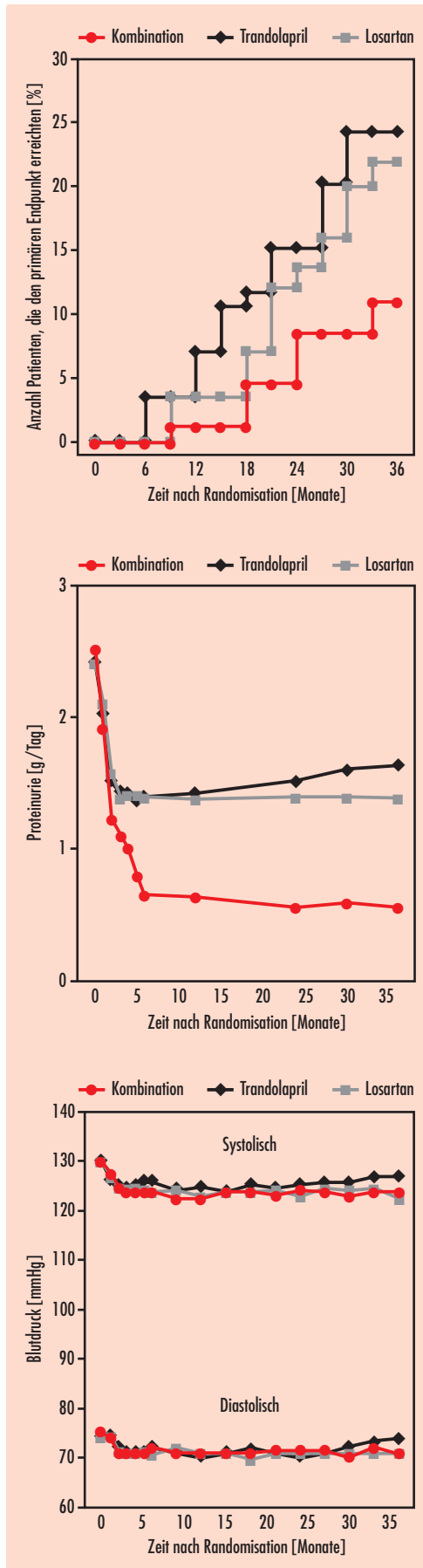


Abb. 5: Ergebnisse der COOPERATE-Studie. Unter Kombinationstherapie Losartan/Trandolapril signifikante Reduktion der Anzahl von Patienten mit einer Verdopplung der Serumkreatininkonzentration (A) sowie signifikante Reduktion der Proteinurie (B) bei ähnlicher Blutdruckeinstellung im nephroprotektiven Bereich (C) im Vergleich zu den jeweiligen Monotherapien (nach [26]).

auch die mittlere tägliche Eiweißausscheidung im Sammelurin signifikant gesenkt werden (Abb. 5). Dabei fiel die mittlere Eiweißausscheidung unter Kombinationstherapie auf unter 1 g/Tag, während die Eiweißausscheidung unter den beiden Monotherapien auf Werten größer 1 g/Tag verharrte. Damit war die COOPERATE-Studie die erste Untersuchung, die an einem großen Kollektiv unter Berücksichtigung wesentlicher Störfaktoren (Kochsalzkonsum) den Nutzen einer kombinierten RAS-Blockade nachwies. Natürlich bleibt der Einwand bestehen, daß der antiproteinurische Effekt vielleicht auch durch eine deutliche Steigerung der Monotherapie über die zugelassene Höchstdosis hinaus erreicht werden könnte. Allerdings gibt es auch – wie oben ausgeführt – wesentliche pathophysiologische Argumente für eine Kombinationstherapie – und nicht zuletzt stellt die Gabe eines Medikaments über seine zugelassene Höchstdosis stets ein medikolegales Problem dar.

Über die Gefahr einer Hyperkaliämie unter Kombinationstherapie wurde berichtet, aber das Auftreten scheint insgesamt recht selten zu sein [27]. Auch sonst scheint die Nebenwirkungsrate einer Kombinationstherapie die einer Monotherapie nicht zu überschreiten [26].

Als Fazit läßt sich festhalten, daß zumindest für nichtdiabetische Nierenerkrankungen die Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern und AT₁-Blockern eine neue Therapieoption darstellt, wenn es mit anderen Interventionen nicht gelingt, die Proteinurie der Patienten auf unter 1 g/Tag zu senken. Für diabetische Patienten mit Nierenerkrankung ist auf die Ergebnisse größerer Interventionsstudien zu warten, wenngleich experimentelle Daten wie die Untersuchung von Huang auch hier eine positive Wirkung auf Proteinurie und Progression wahrscheinlich machen.

Zur intensivierten Blutdrucktherapie ist die Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern und AT₁-Blockern nicht geeignet – hier ist weiterhin die Kombination mit anderen antihypertensiven Substanzklassen gefragt.

Literatur

1. Tigerstedt R, Bergman PG: Niere und Kreislauf. *Skandinav Arch Physiol* 1898;8:223.
2. Benigni A, Tomasoni S, Gagliardini E, Zoja C, Grunkemeyer JA, Kalluri R, Remuzzi G: Blocking angiotensin II synthesis/activity preserves glomer-

- ular nephrin in rats with severe nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(5):941–948.
3. Mimran A, Ribstein J: Angiotensin receptor blockers: pharmacology and clinical significance. *J Am Soc Nephrol* 1999;10 Suppl 12:S273–S277.
4. Mann J, Ritz E: Preservation of kidney function by use of converting-enzyme inhibitors for control of hypertension. *Lancet* 1987;2(8559):622.
5. 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(20):1456–1462.
6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861–869.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851–860.
8. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(15):939–945.
9. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G: Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *Ramipril Efficacy in Nephropathy*. *Lancet* 1998;352(9136):1252–1256.
10. Gross ML, Hanke W, Koch A, Ziebart H, Amann K, Ritz E: Intraperitoneal protein injection in the axolotl: the amphibian kidney as a novel model to study tubulointerstitial activation. *Kidney Int* 2002; 62(1):51–59.
11. Gilbert RE, Wu LL, Kelly DJ, Cox A, Wilkinson-Berka JL, Johnston CI, Cooper ME: Pathological expression of renin and angiotensin II in the renal tubule after subtotal nephrectomy. Implications for the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis. *Am J Pathol* 1999;155(2):429–440.
12. Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA: Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998;32(3):387–392.
13. Nussberger J, Brunner DB, Waeber B, Brunner HR: Plasma angiotensins under sustained converting enzyme inhibition with enalapril in normal humans. *J Hypertens Suppl* 1985;3 Suppl 3:S269–S270.
14. Jorde UP, Ennezat PV, Lisker J, Suryadevara V, Infeld J, Cukon S, Hammer A, Sonnenblick EH, Le Jemtel TH: Maximally recommended doses of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101(8):844–846.
15. Ferrario CM, Chappell MC, Dean RH, Iyer SN: Novel angiotensin peptides regulate blood pressure, endothelial function, and natriuresis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(9):1716–1722.
16. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ: Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 1998;339(18):1285–1292.
17. Wolf G: »The road not taken«: role of angiotensin II type 2 receptor in pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(2):195–198.

18. Cornish KG, Joyner WL, Gilmore JP: Direct evidence for the presence of a different converting enzyme in the hamster cheek pouch. *Circ Res* 1979; 44(4):540–544.
19. Huang XR, Chen WY, Truong LD, Lan HY: Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated diabetic renal and vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7):1738–1747.
20. Komine N, Khang S, Wead LM, Blantz RC, Gabbai FB: Effect of combining an ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin II levels. *Am J Kidney Dis* 2002;39(1):159–164.
21. Taal MW, Brenner BM: Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000;57(5):1803–1817.
22. Ots M, Mackenzie 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(2):224–230.
23. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321(7274):1440–1444.
24. Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, Balletta MM: Coadministration of losartan and enalapril exerts additive anti-proteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38(1):18–25.
25. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D: Efficacy and variability of the anti-proteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989; 36(2):272–279.
26. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9352):117–124.
27. Ellis D: Combined use of enalapril and losartan to reduce proteinuria: a question of safety. *Am J Kidney Dis* 2002;39(1):209–211.

R. Dikow
Heidelberg

Verfasser

Dr. R. Dikow
Medizinische Universitätsklinik
Sektion Nephrologie
Bergheimer Straße 56a
D-69115 Heidelberg