

Bedeutung der ACE-Hemmer und Sartane in der Nephrologie

W. H. Hörl
Wien

Inhibitoren des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer) und Sartane (Angiotensin-II-Blocker) sind fester Bestandteil der antihypertensiven Therapie. Beide Substanzklassen reduzieren die Inzidenz eines neu diagnostizierten Diabetes mellitus um 27 % (ACE-Hemmer) bzw. um 23 % (Sartane). Deshalb sollten ACE-Hemmer und Sartane bei Patienten mit Prädiabetes (z. B. metabolisches Syndrom, Hypertonie, familiäre Diabetesanamnese, Übergewicht, Herzinsuffizienz oder koronare Herzerkrankung) in Betracht gezogen werden [1]. Im folgenden soll die Bedeutung der ACE-Hemmer und Sartane für Patienten mit Nieren- und Hochdruckkrankheiten diskutiert werden.

Relevante Studien zur Proteinurie und Hypertonie bei Nierenerkrankungen

Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen bestimmen die Höhe des Blutdrucks und das Ausmass der Proteinurie wesentlich den Verlauf der renalen Erkrankung und die Prognose des Patienten. In der Studie von Atkins et al. [2] hatten 80 % der Patienten mit Typ-II-Diabetes mellitus und Nephropathie bei Vorliegen einer Proteinurie > 8 g/Tag innerhalb von 60 Monaten renale Endpunkte (Verdoppelung des Serumkreatinins oder Dialysepflichtigkeit) erreicht, bei einer Proteinurie < 1 g/Tag waren es etwa 10 % der Patienten. Beim Versuch, glomerulär filtrierte Proteine im Bereich des proximalen Tubulus abzubauen und wenigstens teilweise zu reabsorbieren, werden chemotaktische Faktoren (z. B. Chemokine, proinflammatorische Zytokine) induziert, die Monozyten/Makrophagen sowie Granulozyten in das interstitielle Gewebe der Nieren locken und eine interstitielle Entzündung sowie letztendlich die interstitielle Fibrose verursachen. Bekanntlich bestimmt das Ausmass der interstitiellen Fibrose weit mehr als die glomeruläre Läsion die renale Prognose von Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen. Die interstitielle Fibrose kann

auch die Funktion Erythropoietin-produzierender Zellen im kortikalen Interstitium beeinträchtigen. Daher gelten erniedrigte endogene Erythropoietin-Spiegel als Marker für das Ausmass der interstitiellen Fibrose bei Diabetes mellitus.

Etwa 10–40 % der diabetischen Patienten entwickeln eine diabetische Nephropathie. Risikofaktoren der diabetischen Nephropathie sind neben Albuminurie und Proteinurie auch Hypertonie, schlechte Blutzuckerkontrolle ($HbA_{1c} > 7\%$), Anämie, Hyperlipidämie und Adipositas. In der RENAAL-Studie reduzierte eine Therapie mit Losartan nicht nur die Albuminurie, sondern auch das Risiko der terminalen Niereninsuffizienz bei Typ-2-Diabetikern [3]. Bei Typ-1-Diabetikern reduzierte eine Therapie mit Captopril bei einer mittleren Studiendauer von 3 Jahren das Risiko für Dialyse, Transplantation oder Tod um 50 % [4]. Bei hypertensiven mikroalbuminurischen Typ-2-Diabetikern nahm unter Irbesartan-Therapie (300 mg/Tag) innerhalb von zwei Jahren die Progression zur manifesten diabetischen Nephropathie um 70 % ab, offensichtlich durch Effekte des Angiotensin-II-Blockers über die Blutdrucksenkung hinaus [5]. In der IDNT-Studie (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) war das Risiko, einen kombinierten Endpunkt (Verdoppelung von Kreatinin, terminale Niereninsuffizienz oder Tod) innerhalb von 2,6 Jahren zu erreichen, unter Irbesartan-Therapie um 20 % niedriger als unter Plazebo und um 23 % niedriger als unter Amlodipin-Therapie [6]. In der IDNT-Studie (Kreatinin zu Studienbeginn 3,0 mg/dl, Proteinurie > 900 mg/Tag) reduzierte eine Blutdrucksenkung bis 120/85 mmHg die kardiovaskuläre Mortalität und die Herzinsuffizienz, nicht jedoch das Auftreten von Herzinfarkten. Niedrigere Blutdruckwerte waren mit einer Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert [7]. Für Candesartan ist gezeigt worden, dass ultrahohe Dosen von 64 mg/Tag die Proteinurie im Vergleich zu 16 mg/Tag zusätzlich senken, ohne dabei additiv den Blutdruck unter den Normbereich hinaus zu reduzieren [8].

Renale Endpunkte werden nicht nur in Abhängigkeit von der Albuminurie und Proteinurie, sondern auch in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck erreicht. Sie lassen sich vor allem bei systolischen Blutdruckwerten > 180 mmHg und am wenigsten bei systolischen Blutdruckwerten zwischen 120 und 130 mmHg nachweisen. Renale Endpunkte lassen sich durch Blutdruckwerte < 120 mmHg systolisch offensichtlich nicht mehr reduzieren [9]. ACE-Hemmer und Sartane senken nicht nur den systemischen Blutdruck, sondern auch effektiv den intraglomerulären Druck (z. B. durch Dilatation des Vas efferens). Dies lässt sich auch bei Patienten mit Typ-II-Diabetes mellitus indirekt durch Abnahme der Filtrationsfraktion (errechnet aus dem Quotienten von glomerulärer Filtrationsrate und renalem Plasmafluss) nachweisen [10]. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Blocker bewirken eine Zunahme des renalen Plasmaflusses und so eine Abnahme der Filtrationsfraktion. Die Filtrationsfraktion gilt als indirektes Maß für den glomerulären Kapillardruck. Der Rückgang der Proteinurie, der Anstieg des renalen Plasmaflusses und die Abnahme der Filtrationsfraktion sind dosisabhängig und bei ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Blockern vergleichbar. In der Studie von Fliser et al. [10] nahm unter Olmesartan-Therapie im Untersuchungszeitraum die Filtrationsfraktion signifikant ab, in der Kontrollgruppe jedoch zu. Mit Anstieg des glomerulären Druckes nimmt die Proteinurie zu und umgekehrt. Eine vollständige Beseitigung einer Proteinurie und renaler Endpunkte kann durch Therapie mit ACE-Hemmern und Sartanen allein wohl nicht erwartet werden, da selbst eine Deletion des Angiotensin-II-Typ 1A-Rezeptors tierexperimentell zu keiner vollständigen Beseitigung der Proteinurie und zu keiner vollständigen Verhinderung der Glomerulosklerose führt [11]. Das bedeutet, dass additive Faktoren (z. B. Aldosteron-, Renin- und/oder Sympatikusaktivierung) an der Entwicklung der Proteinurie und Glomerulosklerose im Rahmen chronischer Nierenerkrankungen beteiligt sein müssen.

Die Entwicklung und Progression der diabetischen Nephropathie wird auch durch AGEs (advanced glycation end-products) beeinflusst, die durch nicht-enzymatische chemische Reaktion zwischen Kohlenhydraten und Proteinen, Lipiden oder DNA entstehen. AGE-Inhibitoren wie Aminoguanidin

oder Pyridoxamin reduzieren Albuminurie und glomeruläre Hypertrophie bei diabetischer Nephropathie. Besonders effektiv ist bei tierexperimentell induzierter diabetischer Nephropathie die Kombination von AGE-Hemmer (Pyridoxamin) und ACE-Inhibitoren (Enalapril) [12].

MWF (Munich Wistar Fromter)-Ratten entwickeln eine massive Proteinurie und einen Verlust der Nierenfunktion im Laufe ihres Lebens. Proteinurie und Anstieg des Kreatinins lassen sich jedoch durch eine Therapie mit Lisinopril verhindern [13]. Aufregend ist die Beobachtung, dass es in diesem Modell unter Lisinopril-Therapie zur Reparatur glomerulärer und interstitieller Läsionen kommt. Während nach 60 Wochen ohne Behandlung praktisch 100 % der Glomeruli der MWF-Ratten sklerosiert sind, war unter Lisinopril-Therapie die glomeruläre und tubuläre Expression von TGF- β , (transforming growth factor- β) und α -SMA (α -smooth muscle actin) signifikant vermindert. Daraus lässt sich herleiten, dass eine Therapie mit Lisinopril Wachstumsfaktoren der Zelldifferenzierung reduzieren kann [13].

Angiotensin II verursacht Zellproliferation und Akkumulation von extrazellulärer Matrix via AT1-Rezeptor und letztendlich Glomerulosklerose. An der progredienten Glomerulosklerose sind hoher Blutdruck sowie renale hämodynamische Effekte (z. B. glomeruläre Hyperfiltration) und profibrotische Effekte des Renin-Angiotensin-Systems beteiligt. In diesem Zusammenhang ist auch die lokale renale Expression von Angiotensin II von Bedeutung. Im proximalen Tubulus ist die Angiotensin-II-Konzentration höher als im Plasma. Angiotensin II stimuliert die Natriumabsorption im proximalen Tubulus, die Natriumausscheidung mit dem Urin nimmt ab. Der Bürstensaum enthält nicht nur ACE und Angiotensinogen, sondern auch AT1-Rezeptoren und damit alle Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems, um lokal als parakrines System zu fungieren [14]. Thomson und Mitarbeiter [15] untersuchten die Rolle des Renin-Angiotensin-Systems bei Ratten unter normaler und salzreicher Diät vor und nach Losartan-Injektionen. Die salzreiche Diät stimuliert die glomeruläre Filtrationsrate und die Natriumreabsorption im proximalen Tubulus. Unter diesen Bedingungen fällt die Angiotensin-II-Konzentration im Plasma ab, im proximalen Tubulus

steigt sie. Losartan reduziert die tubuläre Natriumabsorption auf ein Niveau wie unter den Bedingungen der Salzdepletion. Wichtig ist, dass unter den verschiedenen Versuchsbedingungen die proximal-tubuläre Natriumreabsorption Angiotensin-II-abhängig bleibt [15].

Auch bei essentieller Hypertonie können Patienten im Frühstadium der Erkrankung eine Hyperfiltration (Kreatininclearance > 150 ml/min/1,73 m²) entwickeln. Wie bei Patienten mit Diabetes mellitus gilt auch bei hypertensiven Patienten die Hyperfiltration als Risikofaktor für die Entwicklung einer Albuminurie, einer manifesten Proteinurie und einer diabetischen bzw. hypertensiven Nephrosklerose und extrarenaler Komplikationen [16].

ACE-Hemmer und/oder Angiotensin-II-Blocker reduzieren glomeruläre Läsionen durch die Beeinflussung hämodynamischer und nicht-hämodynamischer Faktoren. Bei Ratten mit Immunkomplexnephritis und einseitiger Nephrektomie liessen sich durch die lokale Applikation von Valsartan renaler Blutfluss, Proteinurie und glomeruläre Sklerose trotz persistierender systemischer Hypertonie reduzieren [17]. Diese Befunde sind insofern von Bedeutung, als entsprechend der Meta-Analyse von Casas et al. [18] eine Therapie mit ACE-Hemmern und/oder Angiotensin-II-Rezeptorblockern die Progression renaler Erkrankungen lediglich durch Blutdrucksenkung reduzieren soll. Diese Meta-Analyse ist von einer Reihe von Autoren heftig kritisiert worden: Selbst unter Einschluss der ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)-Studie habe sich eine Reduktion der terminalen Niereninsuffizienz durch ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Blocker um 14 % bei vergleichbarer Blutdruckreduktion wie bei anderen Antihypertensiva ergeben, ohne ALLHAT betrage der renoprotektive Benefit in grossen Studien 24 %, in kleineren Studien 32 % [19]. Nach anderen Meta-Analysen reduziert eine Therapie mit ACE-Hemmern signifikant die Albuminurie [20–22] und tendentiell [20] oder signifikant [21, 22] die Progression der renalen Erkrankung. Nach Rossing und Mitarbeitern [23] sind ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Blocker bei Diabetikern mit Albuminurie, evtl. in Kombination mit Diuretika, Therapeutika der ersten Wahl zur Progressionsverzögerung.

Bezüglich der Gefässprotektion bei Hypertonie sind Angiotensin-II-Blocker offensichtlich den Kalziumantagonisten überlegen. Unbehandelte Hypertoniker erhielten für ein Jahr entweder Losartan (mittlere Dosis 77 ± 7 mg/Tag) oder Amlodipin (mittlere Dosis 6,7 ± 0,7 mg/Tag). Bei vergleichbarer Blutdrucksenkung waren jedoch das Media:Lumen-Verhältnis und die vaskuläre Expression von CTGF (connective tissue growth factor), TGF-β, (transforming growth factor-β) sowie Collagen III und IV unter Losartan-Therapie signifikant geringer als unter Amlodipin-Therapie [24].

Bei einer Prä-Hypertonie, definiert als Blutdruckwerte von 130–139 mmHg systolisch und ≤ 89 mmHg diastolisch oder ≤ 139 mmHg systolisch und 85–89 mmHg diastolisch, kommt es unter Candesartan-Therapie zu einer signifikant geringeren Hypertonie-manifestation als unter Plazebothherapie: Nach 2 Jahren betrug die Risikoreduktion 66,3 % (p < 0,001), nach 4 Jahren 15,6 % (p = 0,007). Die Nebenwirkungen der Candesartan-Therapie waren ähnlich gering wie unter Plazebothherapie (3,5 % versus 5,9 %) [25].

Sartane versus ACE-Hemmer

Durch eine Therapie mit ACE-Hemmern lassen sich effektiv der systemische Blutdruck, der glomeruläre Kapillardruck sowie Albuminurie und Proteinurie senken, ebenso durch eine Therapie mit Sartanen. Beim direkten Vergleich zwischen Telmisartan und Enalapril war bei Patienten mit Typ-II-Diabetes mellitus zwischen beiden Substanzen kein Unterschied in der Progressionsverzögerung der renalen Erkrankung [26]. Tierexperimentell hat sich durch eine Bradykinin-induzierte Dilatation des Vas afferens ein Vorteil des ACE-Hemmers gegenüber den Sartanen herleiten lassen, klinisch ist dieser Effekt offensichtlich nicht relevant [27].

Sartane plus ACE-Hemmer

Verschiedene unkontrollierte Studien haben einen additiven Effekt im Hinblick auf die Reduktion der Proteinurie durch die Kombination von ACE-Hemmern mit Angiotensin-II-Blockern ergeben. Kritisiert wurde, dass sich dieser additive Effekt auch durch eine Verdoppelung der ACE-Hemmerdosis oder Verdoppelung der Sartan-Dosis erzielen lassen würde. Überzeugend ist die additive

Progressionsverzögerung durch die Kombination von Trandolapril und Losartan bei Patienten mit IgA-Nephropathie im Vergleich zu beiden Einzelsubstanzen gezeigt worden [28]. Ähnliche Daten wurden von Kanno und Mitarbeitern [29] bei Patienten mit nicht-diabetischer Nephropathie unter der Kombination von ACE-Hemmern mit 2–12 mg Candesartan/Tag beobachtet. Drei Jahre nach Kombinationstherapie lag das Serumkreatinin bei 3,38 mg/dl, in der Gruppe mit ACE-Hemmer-Monotherapie bei 4,48 mg/dl. Klinisch relevante Kaliumprobleme wurden nicht beobachtet. Argumente für die Kombinationstherapie sind u. a. das ACE-Escape, d. h. Anstieg von Angiotensin II und Aldosteron unter ACE-Hemmer-Monotherapie. Abbildung 1 zeigt die komplette Beseitigung von Proteinurie und Albuminurie bei einem Patienten mit IgA-Nephropathie unter der Kombination von Fosinopril und Candesartan plus Kochsalzrestriktion bei der Nahrung. Durch die Kombination von ACE-Hemmer und Sartan lässt sich bei IgA-Nephropathie die Proteinurie und Albuminurie bei begleitender Kochsalzrestriktion mit der Nahrung praktisch beseitigen. Wichtig ist die begleitende diätetische Kochsalzrestriktion, da Kochsalzreiche Ernährung die antiproteinurische Wirkung von ACE-Hemmern oder Sartanen aufhebt. Bei dieser renalen Erkrankung ist diese Kombinationstherapie offensichtlich besonders effektiv. Dafür sprechen eine ganze Reihe weiterer Patienten in unserem Zentrum.

Da die Pathogenese der IgA-Nephropathie nicht endgültig geklärt ist, ist auch keine spezifische Therapie verfügbar. Basis für die kombinierte Therapie mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Blockern ist die ätiopathogenetische Rolle von Angiotensin II bei IgA-Nephropathie: Im Nierenbiopsiematerial ließ sich zeigen, dass Angiotensin II (und

der zugehörige Rezeptor) bei IgA-Nephropathie vermehrt glomerulär exprimiert wird, mehr als bei anderen glomerulären Erkrankungen. Wie teilweise schon ausgeführt, verursacht Angiotensin II glomeruläre Hypertonie und Hyperfiltration, es wirkt als Wachstumsfaktor und profibrotisches Zytokin, aktiviert NF- κ B und potenziert die sklerosierende Wirkung von PDGF (platelet derived growth factor) und TGF- β .

Die duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems mit ACE-Hemmer (Lisinopril/Enalapril 40 mg/Tag) und Candesartan (16 mg/Tag) war auch bei Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie wirksamer als die hochdosierte Monotherapie mit einem ACE-Hemmer [30].

Eine Therapie mit ACE-Hemmer und/oder Angiotensin-II-Blocker führt zu einer ungenügenden Aldosteron-Blockade, so dass die additive Therapie mit Spironolaktone oder Eplerenon die Progression renaler Erkrankungen weiter verzögern kann. Daten, die für ein derartiges Therapiekonzept einer kompletten RAAS-Blockade sprechen, wurden kürzlich von Bianchi und Mitarbeiter [31] publiziert. Allerdings sind gerade unter einer derartigen Dreierkombination engmaschige Kaliumkontrollen unerlässlich.

Sartane, ACE-Hemmer und Diuretikakombinationen

Idealer Kombinationspartner für ACE-Hemmer oder Sartane sind Salidiuretika. Es gibt zahlreiche Fixkombinationen zwischen ACE-Hemmern bzw. Sartanen und Hydrochlorothiazid in einer Dosierung von 12,5 oder 25 mg. Es ist von Philipp et al. [32] gezeigt worden, dass systolische und diastolische Blutdruckwerte unter der Kombination von 8 mg Candesartan und 12,5 mg Hydro-

Tabelle 1: Retardierung der Progression bei IgA-Nephropathie

06/2000: biopsisch gesicherte IgA-Nephropathie	<ul style="list-style-type: none">• Proteinurie 1,1 g/Tag• Albuminurie 806 mg/Tag• Kochsalzzufuhr 15,7 g/Tag (Urin-Natrium 267 mmol/24h)• 10 mg Fosinopril pro Tag (»Normotension«)
11/2003	<ul style="list-style-type: none">• 24h-Blutdruckmonitoring• Kochsalzrestriktion 4,5 g/Tag (Urin-Natrium 74 mmol/24h)• 20 mg Fosinopril und 8 mg Candesartan
04/2004	<ul style="list-style-type: none">• Proteinurie < 0,05 g/Tag• Albuminurie 27 mg/Tag

chlorothiazid pro Tag mehr gesenkt werden als unter Therapie mit 16 mg Candesartan als Monotherapie pro Tag. Nach Benz et al. [33] ist die Kombination von 160 mg Valsartan mit 25 mg Hydrochlorothiazid bezüglich der Blutdrucksenkung wirksamer als die Kombination von 160 mg Valsartan mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag. Im Gegensatz dazu fanden Lacourcière et al. [34] in einer prospektiven Untersuchung keinen Unterschied in Wirkung und Nebenwirkungen bei mit Valsartan (160 mg/Tag) behandelten Patienten plus 12,5 mg oder 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag. Allerdings lief die Studie nur über acht Wochen, so dass Aussagen zu möglichen positiven Effekten oder Langzeitnebenwirkungen unter 12,5 mg versus 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag, basierend auf diesen Daten, nicht gemacht werden können. Zusammenfassend ist Hydrochlorothiazid der primäre Kombinationspartner von ACE-Hemmern und Sartanen. Die empfohlene Hydrochlorothiaziddosis liegt bei 12,5 mg/Tag, 25 mg/Tag sind im Prinzip wohl auch (zumindest befristet und in Abhängigkeit vom Alter) möglich. Bei einem Serumkreatinin > 2 mg/dl werden ACE-Hemmer und Sartane bevorzugt mit Schleifendiuretika kombiniert.

Eine zunehmend propagierte Kombination ist die Gabe eines Angiotensin-II-Blockers mit einem Kalziumantagonisten. In Fixkombination kann beispielsweise Valsartan Amlodipin-induzierte periphere Ödeme reduzieren [35].

Hyperkaliämierisiko bei chronischen Nierenerkrankungen unter Therapie mit ACE-Hemmern oder Sartanen

Das Risiko der Hyperkaliämie bei Nierenerkrankungen unter Therapie mit Sartanen oder ACE-Hemmern ist offensichtlich relativ gering. Bei Peritonealdialysepatienten wird dieses Risiko (Serumkalium $\geq 5,5$ mmol/l) unter Therapie mit 8 mg Candesartan pro Tag oder 10 mg Enalapril pro Tag mit 13% angegeben [36]. Es könnte sich durch höhere Sartan- und ACE-Hemmerdosen sowie in Kombination mit Beta-blockern (oder gar Aldosteronantagonisten) beträchtlich erhöhen, sodass den so behandelten Patienten eine Kaliumrestriktion verordnet werden sollte und der Serumkalium-

spiegel der Kontrolle bedarf. In der Studie von MacKinnon et al. [37] fand sich bei proteinurischen Patienten unter der Kombinationstherapie von Sartanen mit ACE-Hemmern nur ein geringer, aber statistisch signifikanter Anstieg der Serumkaliumwerte (mittlerer Anstieg um 0,11 mmol/l) innerhalb des Referenzbereiches für Serumkalium. Zum möglichen Kaliumproblem bei Hämodialysepatienten wird im nächsten Abschnitt Position bezogen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Blocker bei Dialysepatienten

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die primäre Ursache für Morbidität und Mortalität bei Hämodialysepatienten. Traditionelle und nicht-traditionelle Risikofaktoren sind für die erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse dieser Patientenpopulation verantwortlich. Die Mehrheit dieser Patienten ist – zumindest unter konventioneller Hämodialysebehandlung – hypertensiv. Die antihypertensive Therapie reduziert im Langzeitverlauf kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Komplikationen [38, 39]. ACE-Hemmer zeichnen sich üblicherweise durch eine gute Verträglichkeit aus [40]. In einer ambulant durchgeführten Kohortenstudie wurde jedoch eine Therapie mit ACE-Hemmern bei 19% der Patienten abgesetzt [41]. Raucher und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hatten erhöhte Kaliumwerte. Eine Blockade des Renin-Angiotensin-Systems erhöht das Risiko der Hyperkaliämie, definiert als Serum-Kalium $\geq 5,5$ mmol/l bei anurischen und nicht-anurischen Patienten um den Faktor 2. Anurische Dialysepatienten haben allerdings auch ohne ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Blocker höhere Kaliumwerte als nicht-anurische Patienten [42]. In einer multizentrischen französischen Studie hatten Hämodialysepatienten unter Fosinopriltherapie (n=196) vergleichbare Kaliumwerte ($4,9 \pm 0,8$ mmol/l) wie unter konventioneller antihypertensiver Therapie [43]. Efrati et al. [44] fanden bei ACE-Hemmerbehandelten Hämodialysepatienten prädialytische Kaliumwerte von $5,39 \pm 0,41$ mmol/l, bei Hämodialysepatienten ohne ACE-Hemmer-Therapie ein prädialytisches Serumkalium von $5,02 \pm 0,64$ mmol/l. Bei Peritonealdialysepatienten war das Hyperkaliämierisiko unter Candesartan- oder Enalapril-Therapie abhängig von der Dialysequalität und -quantität.

9 der 11 Patienten mit Hyperkaliämie hatten ein wöchentliches $Kt/V_{\text{Harnstoff}} < 2$, während nur zwei Patienten mit $Kt/V > 2$ hyperkaliämisch waren. Ein signifikanter Kaliumanstieg ließ sich interessanterweise nur zwei Wochen nach Therapiebeginn nachweisen, während vier Wochen nach Beginn der Therapie mit Enalapril oder Candesartan die Serum-Kaliumwerte wieder signifikant abnahmen [30]. Diskutiert wird von den Autoren eine vermehrte Kaliumausscheidung bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz mit dem Stuhl.

Risiken einer Hyperkaliämie bei Dialysepatienten lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Therapie mit ACE-Hemmern und/oder Angiotensin II-Blockern
- Therapie mit Betablockern (vor allem nicht kardioselektiven Betablockern)
- Prolongiertes Fasten
- Digitalisüberdosierung
- Nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika/Analgetika
- Diätfehler
- Metabolische Azidose
- Fehlende Restnierenfunktion
- Hyperglykämie.

Bei einer Überprüfung des Hyperkaliämierisikos (milde Hyperkaliämie $\geq 5,5$ mmol/l, schwere Hyperkaliämie $\geq 6,0$ mmol/l) im eigenen Patientengut ACE-Hemmer-behandelter und/oder Angiotensin-II-Blocker-behandelter Hämodialysepatienten ergaben sich folgende wichtige Erkenntnisse (Khali-feh et al., Manuskript in Vorbereitung):

Eine Therapie mit ACE-Hemmern und/oder Sartanen erhöht bei adäquat dialysierten Hämodialysepatienten (mittleres Kt/V etwa 1,6) bei residualer Nierenfunktion (Diurese > 500 ml/Tag unter Lasix-Therapie) das Risiko einer Hyperkaliämie nicht. In unserer Untersuchung war nur die Kombination von ACE-Hemmern mit Angiotensin II-Blockern bei fehlender Restnierenfunktion ein starker Risikofaktor (OR etwa 4) für die Entwicklung einer Hyperkaliämie.

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems spielt nicht nur im Rahmen der Hypertonie, sondern auch in der Pathogenese atherosklerotischer Läsionen eine wichtige Rolle.

Eine Aktivierung der Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptoren erhöht den oxidativen Stress. Dadurch wird die Entzündungskaskade in der Gefäßwand initiiert. Eine Therapie mit Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblockern reduziert oxidativen Stress, Inflammation und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Hypertonie [45]. Eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems durch Sartane verbessert die kardiale Funktion bei Patienten mit chronischer Herzerkrankung [46–49]. In der Studie von Takahashi et al. [50] erhielten 80 chronische Hämodialysepatienten ohne Hinweis für kardiale Erkrankungen 4–8 mg Candesartan (n=43) oder keine Sartan-Therapie (n=37). Eine Therapie mit Candesartan reduzierte innerhalb von $19,4 \pm 1,2$ Monaten kardiovaskuläre Ereignisse auf 16,3% (im Vergleich zu 45,9% in der Kontrollgruppe) und die Sterblichkeit auf 0% (im Vergleich zu 18,9% in der Kontrollgruppe). Die BNP-Plasmaspiegel blieben unter Candesartan-Therapie unverändert, stiegen jedoch in der Kontrollgruppe signifikant an. Die Autoren schlossen aus ihrer Untersuchung, dass eine Therapie mit Candesartan bei Hämodialysepatienten die Rate kardiovaskulärer Ereignisse und die Mortalität signifikant senkt und die Prognose dieser Patienten verbessert. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass diese kleine Studie der Bestätigung durch Multizenter-Daten bedarf. Bei Dialysepatienten reduzieren ACE-Hemmer und/oder Sartane oxidativen Stress, reduzieren erhöhte Werte für C-reaktives Protein [51] und reduzieren die linksventrikuläre Hypertrophie [52].

Beunruhigend klingen Diskussionen um eine möglich Zunahme von Myokardinfarkten unter Angiotensin-II-Blocker-Therapie [53]. Argumentiert wird, dass unter Blockade des AT1-Rezeptors via Feedback-Mechanismen die Angiotensin-II-Spiegel deutlich ansteigen und über eine Stimulierung des AT2-Rezeptors unerwünschte Wirkungen induzieren, z. B. Inflammation (durch Hochregulierung von RANTES), Hemmung der Hypoxie-induzierten Neo-Revascularisierung, Begünstigung von Wachstumsprozessen mit konsekutiver Fibrose und Hypertrophie [53]. Diese Bedenken sind je-

doch laut Prof. Dr. Thomas Unger, Berlin, unbegründet (persönliche Mitteilung).

In der MICRO-HOPE-Studie reduzierte Ramipiril im Vergleich zu Placebo kombinierte Endpunkte um 25 %, Myokardinfarkt um 22 %, Schlaganfall um 33 %, kardiovaskuläre Todesfälle um 37 %, die Gesamtmortalität um 24 %, die Revaskularisierung um 17 % und die manifeste Nephropathie um 24 %. Die gefäßprotektiven und renoprotektiven Effekte von Ramipiril waren auch unabhängig über die Blutdrucksenkung hinaus nachweisbar [54].

In der Studie von Mittal et al. [55] hatten 14 % der Hämodialysepatienten einen ACE-Hemmer, in der Studie von Kestenbaum et al. [56] waren es 23 % und in der Studie von Efrati et al. [57] 47,6 %. In unserem Zentrum hat die überwiegende Zahl der Hämodialysepatienten eine ACE-Hemmer- und/oder Sartan-Therapie, bedingt durch die hohe Komorbidität der Dialysepatienten und die Tatsache, dass in Österreich etwa 50 % der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz transplantiert sind und dadurch eine negative Selektion multimorbider Patienten dialysepflichtig bleibt.

ACE-Hemmer und Sartane nach Nierentransplantation

Die chronische Transplantatnephropathie gilt als eine Hauptursache für den Transplantatverlust und ist charakterisiert durch Glomerulopathie, tubuläre Atrophie, interstitielle Fibrose und Vaskulopathie. ACE-Hemmer und/oder Angiotensin-II-Blocker reduzieren nicht nur die Progression chronischer Nierenerkrankungen, sondern auch die Progression der chronischen Transplantatnephropathie. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Candesartan sieben Wochen vor und bis zu 24 Wochen nach Nierentransplantation die Transplantatnephropathie durch Apoptosehemmung reduziert, nicht aber eine Therapie Angiotensin-II-Typ 2-Rezeptorblockern oder Kalziumantagonisten [58]. Offensichtlich ist der AT1- und nicht der AT2-Rezeptor nach Nierentransplantation von Bedeutung.

In Übereinstimmung mit diesen Daten fanden Heinze et al. [59] ein signifikant besseres 10-Jahres-Überleben unter ACE-Hem-

mer- und/oder Angiotensin-II-Blockertherapie (74 %) als ohne diese Medikation (53 %). Auch das Transplantatüberleben war mit 59 % versus 41 % signifikant besser. Derartige positive Ergebnisse einer Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Blockern nach Nierentransplantation konnten von Opelz und Mitarbeitern nicht bestätigt werden [60], sodass zur Klärung prospektive randomisierte Studien notwendig sind. Wichtig ist, dass kein relevantes Hyperkaliämierisiko nach Nierentransplantation durch eine Therapie mit ACE-Hemmern oder Sartanen (im Gegensatz zu Daten einiger kleiner Studien) besteht: Bei den von Heinze et al. [59] publizierten Patienten fand sich kein klinisch relevantes Kaliumproblem (Mitterbauer et al., Manuskript in Vorbereitung).

Dosierung der Sartane und ACE-Hemmer bei Niereninsuffizienz

Häufig wird man als Nephrologe gefragt, ab welchem Serumkreatinin Sartane oder ACE-Hemmer nicht mehr gegeben werden sollten. Dies ist abhängig von der Indikation für eine Therapie mit Sartanen oder ACE-Hemmern. Es gibt Studien, die mit Rückgang der glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m² die Nephroprotektion durch Sartane und/oder ACE-Hemmer in Frage stellen. Umgekehrt besteht auch bei terminaler Niereninsuffizienz aus kardialer Indikation und/oder aufgrund der Hypertonie eine Indikation für Sartane und/oder ACE-Hemmer. Erniedrigte Plasmaaldosteronspiegel können bei Dialysepatienten das Risiko für eine Hyperkaliämie unter Therapie mit ACE-Hemmern oder Sartanen signalisieren [36].

Pleiotrope Effekte der Sartane und ACE-Hemmer

Pleiotrope Effekte der Sartane betreffen eine Reduktion erhöhter Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) um etwa 15 %. Unter Kombination von Olmesartan mit Pravastatin ließ sich eine CRP-Senkung um > 20 % erzielen, nicht jedoch unter Therapie mit Losartan und/oder Pravastatin allein [61]. Telmisartan reduziert im Gegensatz zu Losartan bei Patienten mit metabolischem Syndrom die Insulinresistenz um etwa 25 %, vermut-

lich durch PPAR- γ -Aktivierung [62]. Die Insulinresistenz ist auch bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen ein Risikofaktor für Atherosklerose, der beseitigt werden sollte.

Vorhofflimmern ist eine häufige Komplikation bei bis zu 40 % der Patienten mit Herzinsuffizienz. Vorhofflimmern kann zu einer Verschlechterung der kardialen Hämodynamik und Funktion führen und dadurch Hospitalisierungsrate, Hospitalisierungsdauer, Morbidität und Mortalität erhöhen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Blocker reduzieren die Inzidenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit:

- akutem Myokardinfarkt und linksventrikulärer Dysfunktion
- symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
- Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie.

Die Mechanismen einer Reduktion von Vorhofflimmern durch Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems sind nicht klar. Diskutiert wird eine direkte antiarrhythmische Wirkung und/oder eine Hemmung der neurohumoralen Aktivierung mit Reduktion der kardialen Fibrose und linksatrialer Drucke sowie Senkung der Nachlast [63].

O'Brien und Mitarbeiter [64] untersuchten mittels EBCT (electron beam computed tomography) den Kalziumgehalt der Aortenklappe bei Patienten mit aortaler Sklerosierung und Stenosierung. In der retrospektiven Untersuchung hatten Patienten mit ACE-Hemmertherapie einen um etwa 70 % reduzierten Kalziumgehalt der Aortenklappe. Basis für diese Analyse war die Beobachtung einer Kolokalisation von Lipoproteinen, ACE, Angiotensin II und Kalzium bei Läsionen der Aortenklappe. Ob ACE-Hemmer auch den Kalksalzgehalt der Aortenklappe bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz reduzieren können, ist offen.

Schlussfolgerung

Eine Proteinurie ist nicht nur ein diagnostischer Marker, sondern auch ein prognosti-

scher renaler und kardialer Marker. Sartane und ACE-Hemmer senken renale Endpunkte. Das Hyperkaliämierisiko muss beachtet werden. Pleiotrope Effekte (antiinflammatorische Wirkung, Reduktion der Insulinresistenz) mancher Sartane machen diese Substanzgruppe über bisher bestehende Indikationen hinaus interessant. Generell ist die Verträglichkeit der Sartane besser als die der ACE-Hemmer.

Literatur

1. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH 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* 2005;46:821–826.
2. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281–287.
3. de Zeeuw D, Ramjit D, Zhang Z, Ribeiro AB, Kurokawa K, Lash JP, Chan J, Remuzzi G, Brenner BM, Shahinfar S: Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of RENAAL. *Kidney Int* 2006;69:1675–1682.
4. 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;329:1456–1462.
5. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878.
6. 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;345:851–860.
7. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB et al.: Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2170–2179.
8. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C: Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3038–3045.
9. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, DeFerrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Scherthauer G, Spitalowitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ: Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3027–3037.
10. Fliser D, Wagner KK, Loos A, Tsikas D, Haller H: Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1135–1140.

11. Benigni A, Corna D, Zoja C, Longaretti L, Gagliardini E, Perico N, Coffman TM, Remuzzi G: Targeted deletion of angiotensin II type 1A receptor does not protect mice from progressive nephropathy of overload proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2666–2674.
12. Zheng F, Zeng YJ, Plati AR, Elliot SJ, Berho M, Potier M, Striker LJ, Striker GE: Combined ACE inhibition and ACEi decreases the progression of established diabetic nephropathy in B6 db/db mice. *Kidney Int* 2006;70:507–514.
13. Remuzzi A, Gagliardini E, Sangalli F, Bonomelli M, Piccinelli M, Benigni A, Remuzzi G: ACE inhibition reduces glomerulosclerosis and regenerates glomerular tissue in a model of progressive renal disease. *Kidney Int* 2006;69:1124–1130.
14. Braam B, Koomans HA: Dogmas and surprises about the renin-angiotensin system and sodium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3048–3051.
15. Thomson SC, Deng A, Wead L, Richter K, Blantz RC, Vallon V: An unexpected role for angiotensin II in the link between dietary salt and proximal reabsorption. *J Clin Invest* 2006;116:1110–1116.
16. Palatini P, Mormino P, Dorigatti F, Santonastaso M, Mos L, De Toni R, Winnicki M, Dal Follo M, Biasion T, Garavelli G, Pessina AC; HARVEST Study Group: Glomerular hyperfiltration predicts the development of microalbuminuria in stage 1 hypertension: the HARVEST. *Kidney Int* 2006;70:578–584.
17. Mahmood J, Khan F, Okada S, Kumagai N, Morioka T, Oite T: Local delivery of angiotensin receptor blocker into the kidney ameliorates progression of experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006;70:1591–1598.
18. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ: Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026–2033.
19. Mann JF, McClellan WM, Kunz R, Ritz E: Progression of renal disease – can we forget about inhibition of the renin-angiotensin system? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2348–2351.
20. Strippoli GF, Craig M, Schena FP, Craig JC: Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3081–3091.
21. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS; AIPRD Study Group: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252.
22. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becker G, Himmelman A, Bannister K, Landais P, Shahinfar S, de Jong PE, de Zeeuw D, Lau J, Levey AS: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135:73–87.
23. Rossing P, Parving HH, de Zeeuw D: Renoprotection by blocking the RAAS in diabetic nephropathy – fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2354–2357.
24. Gomez-Garre D, Martin-Ventura JL, Granados R, Sancho T, Torres R, Ruano M, Garcia-Puig J, Egido J: Losartan improves resistance artery lesions and prevents CTGF and TGF-beta production in mild hypertensive patients. *Kidney Int* 2006;69:1237–1244.
25. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM et al.: Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685–1697.
26. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group: Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952–1961.
27. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Parving HH: Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000;57:601–606.
28. 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.
29. Kanno Y et al.: Add-on angiotensin receptor blocker in patients who have proteinuric chronic kidney diseases and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:730–737.
30. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH: Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 2000;26:2268–2274.
31. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM: Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;70:2051–2053.
32. Philipp T, Letzel H, Arens HJ: Dose-finding study of candesartan cilexetil plus hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1997;11(Suppl 2):S67–S68.
33. Benz JR, Black HR, Graff A, Reed A, Fitzsimmons S, Shi Y: Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy. *J Hum Hypertens* 1998;12:861–866.
34. Lacourciere Y, Poirier L, Hebert D, Assouline L, Stolt P, Rehel B, Khder Y: Antihypertensive efficacy and tolerability of two fixed-dose combinations of valsartan and hydrochlorothiazide compared with valsartan monotherapy in patients with stage 2 or 3 systolic hypertension: an 8-week, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Clin Ther* 2005;27:1013–1021.
35. Kjeldsen SE, Aksner TA, de la Sierra A, Ruilope LM: Amlodipine and valsartan: calcium channel blockers/angiotensin II receptor blockers combination for hypertension. *Therapy* 2007;4:31–40.
36. Phakdeekitcharoen B, Leelasa-nguan P: Effects of an ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker on potassium in CAPD patients. *Am J Kidney Dis* 2004;44:738–746.
37. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD: Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48:8–20.
38. Hörl MP, Hörl WH: Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 2002;39:227–244.
39. Hörl MP, Hörl WH: Drug therapy for hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2004;17:288–294.
40. Alderman CP: Adverse effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Pharmacother* 1996;30:55–61.
41. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, Seger AC, So JW, Cook EF, Fukui T, Bates DW: An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract* 2004;10:499–509.

42. Knoll GA, Sahgal A, Nair RC, Graham J, van Walraven C, Burns KD: Renin-angiotensin system blockade and the risk of hyperkalemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Med* 2002;112:110–114.
43. Zannad F, Kessler M, Leheret P, Grunfeld JP, Thuilliez C, Leizorovicz A, Lechat P: Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of foscipril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006;70:1318–1324.
44. Efrati S, Dishy V, Averbukh Z, Beberashvili I, Zaidenstein R, Golik A, Weissgarten J: ACE inhibitors and survival in dialysis patients: Effects on serum potassium? *Am J Kidney Dis* 2003;41:521 (letter).
45. de Cavanagh EM, Ferder L, Carrasquedo F, Scrivo D, Wassermann A, Fraga CG, Inserra F: Higher levels of antioxidant defenses in enalapril-treated versus non-enalapril-treated hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;34:445–455.
46. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995–1003.
47. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.
48. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362(9386):772–776.
49. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S; CHARM Investigators and Committees: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362(9386):759–766.
50. Takahashi A, Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Kurita Y, Ueda R, Dohi Y: Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis—a randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2507–2512.
51. Prasad K: C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovasc Drug Rev* 2006;24:33–50.
52. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Rolla D, Molinari S: Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis* 1997;30:659–664.
53. Strauss MH, Hall AS: Angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Circulation* 2006;114:838–854.
54. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355(9200):253–259.
55. Mittal SK, Kowalski E, Trenkle J, McDonough B, Halinski D, Devlin K, Boylan E, Flaster E, Maesaka JK: Prevalence of hypertension in a hemodialysis population. *Clin Nephrol* 1999;51:77–82.
56. Kestenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ, Seliger S, Ball A, Stehman-Breen C: Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002;61:2157–2164.
57. Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, Beberashvili I, Sharist M, Averbukh Z, Golik A, Weissgarten J: ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1023–1029.
58. Lutz J, Risch K, Liu S, Antus B, Schmaderer C, Roos M, Ouyang N, Lehmann M, Heemann U: Angiotensin type 1 and type 2 receptor blockade in chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2006;70:1080–1088.
59. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayr WC, Curhan GC, Oberbauer R: Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:889–899.
60. Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Dohler B: No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3257–3262.
61. Fliser D, Buchholz K, Haller H; EUROPEAN Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUROPIA) Investigators: Anti-inflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004;110:1103–1107.
62. Schupp M, Clemenz M, Gineste R, Witt H, Janke J, Helleboed S, Hennuyer N, Ruiz P, Unger T, Stals B, Kintscher U: Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulators with angiotensin receptor blocking activity. *Diabetes* 2005;54:3442–3452.
63. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S; CHARM Investigators: Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;152:86–92.
64. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, Nasir K, Takasu J, Shavelle DM, Wu AH, Zhao XQ, Budoff MJ: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med* 2005;165:858–862.

Verfasser

Prof. Dr. Dr. W. H. Hörl, FRCP
Med. Univ.-Klinik III
Klin. Abt. für Nephrologie und Dialyse
A-1090 Wien