

Renoprotektion durch ACE-Hemmer

Beate Egner

ACE-Hemmer finden ihren Einsatz auch in der tierärztlichen Praxis vorwiegend bei Herzerkrankungen. Durch ihren Angriffspunkt im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System leisten sie aber auch hervorragende Dienste in der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz.

Epidemiologische Untersuchungen der letzten Jahre zeigen einen deutlichen Anstieg der Häufigkeit von Nierenerkrankungen bei Hund und Katze. Bei mindestens 10% der Katzen einer Kleintierpraxis kann eine chronische Nierenerkrankung diagnostiziert werden. Diese Zahl wird in den kommenden Jahren noch deutlich zunehmen, da zur Diagnose der chronischen Niereninsuffizienz immer modernere Methoden wie neue Techniken in der Blutdruckmessung, neue Testverfahren auf Proteinurie, sowie sensiblere Grenzwerte bei der Beurteilung des Protein/Kreatinin-Quotienten zur Verfügung stehen.

Autoregulation der Niere

Entscheidend für den Erhalt einer adäquaten Nierenfunktion ist die **Glomeruläre Filtrationsrate** (GFR). Diese ist abhängig vom intraglomerulären Druck.

Je nach Herzleistung, Gesamtblutvolumen und arterieller Gefäßsituation (Vasokonstriktion oder Vasodilatation) wird Blut mit idealem, zu hohem oder zu niedrigem Druck an das Glomerulum herangeführt (normotensive, hypertensive oder hypotensive Situation). Über ihren Autoregulationsmechanismus kann die gesunde Niere solche Schwankungen des systemischen Blutdrucks in einem gewissen Rahmen ausgleichen und somit den intraglomerulären Druck und den re-

nalen Blutfluss weitestgehend konstant halten.

Hypertensive Situation

Die afferente Arteriole reagiert auf einen erhöhten Blutdruck über einen myogenen Mechanismus (Bayliss-Effekt) durch eine Kontraktion, um so den auf das Glomerulum treffenden Druck zu regulieren.

Hypotensive Situation

Neben der reflektorischen Dilatation des Vas afferens (Abb. 1) wird einer bestehenden Hypotonie (Volumenmangel, verminderte Herzleistung etc.) durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (**RAAS**) sofort begegnet. Das RAAS hat systemische und intrarenale Effekte (Abb. 1 und Abb. 2).

Die Angiotensin-II-Spiegel steigen im Gewebe deutlich stärker an als im Plasma. Dies erklärt, warum selbst bei geringer Angiotensin-II-Konzentration im Plasma mit ACE-Hemmern eine Wirkung auf Hypertonie und Proteinurie erzielt werden kann.

Pathomechanismen

Bei der insuffizienten Niere geht die Fähigkeit zur Autoregulation verloren (Abb. 3).

Glomeruläre Hypertonie

Eine chronische Aktivierung des RAAS führt über den vasokonstriktorischen Effekt von Angiotensin II zu

Grundlagenwissen aufgefrischt

Das renale **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System** (RAAS) ist maßgeblich an der Regulation von Blutdruck und dem Wasser-Elektrolyt-Haushalt beteiligt. Es besteht aus folgenden Faktoren:

Angiotensinogen

- Funktion: biologisch inaktiv
- Substanzklasse: Protein
- Bildungsort: Leber

Renin

- Funktion: Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I
- Substanzklasse: Enzym (Endopeptidase)
- Bildungsort: epitheloide Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Niere
- Freisetzung: bei Minderdurchblutung der Niere und Na-Mangel (tubuloglomerulärer Feedback, Abb. 1)

Angiotensin I

- Funktion: weitgehend biologisch inaktiv
- Substanzklasse: Protein (Dekapeptid)

ACE (Angiotensin converting enzyme)

- Funktion: Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II
- Substanzklasse: Enzym (Peptidase)
- Bildungsort: Lunge
- Kininase: Abbau von Bradykinin zu inaktiven Metaboliten

Angiotensin II

- Funktion: stark vasokonstriktorisch, antinatriuretisch, Freisetzung von Aldosteron aus der Nebenniere und Vasopressin (Adiuretin) aus der Hypophyse, negativ rückkoppelnd auf Renin bei intakter Autoregulation
Wachstumsfaktor und Aktivierung weiterer Wachstumsfaktoren
Sensibilisierung für Katecholamine arrhythmogen
- Substanzklasse: Protein (Oktapeptid)

Aldosteron

- Funktion: Natriumretention, Kaliurese, Flüssigkeitsretention
- Substanzklasse: Steroidhormon (Mineralokortikoid)
- Freisetzung: durch Angiotensin II, K⁺-Anstieg bzw. Na⁺-Abfall

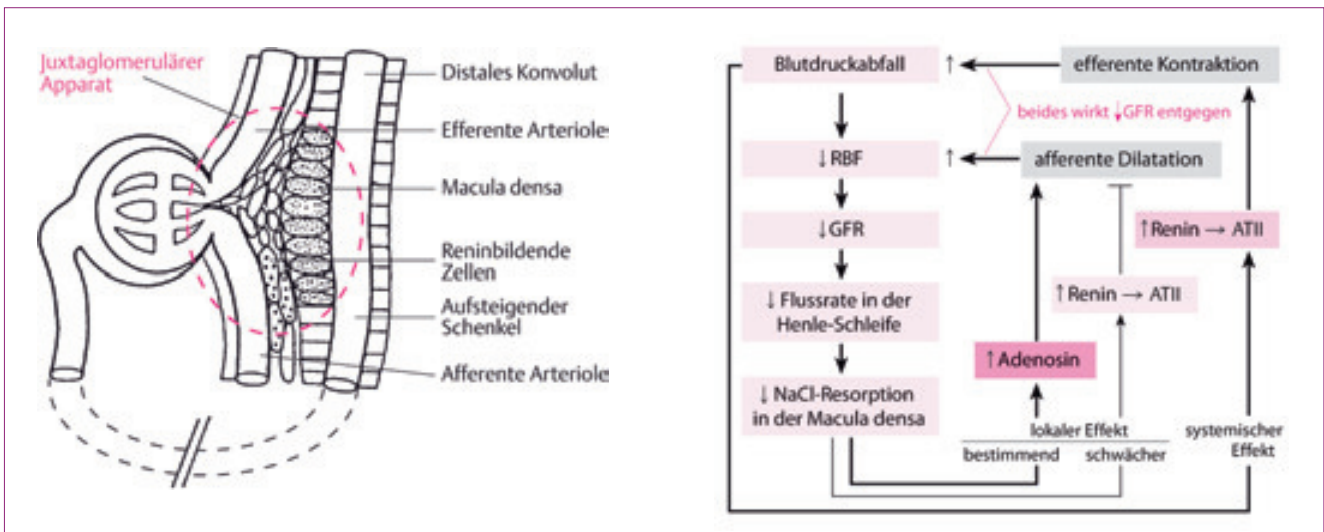


Abb. 1: Tubuloglomeruläres Feedback. AT: Angiotensin, RBF: renaler Blutfluss, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate (aus: von Engelhardt/Breves: Physiologie der Haustiere, 2. Aufl., Enke Verlag, 2005).

einer Konstriktion der efferenten Arteriole und dadurch zu einer glomerulären Hypertonie.

Systemische Hypertonie

Die Einschränkung der Nierenfunktion führt zu einem Absinken der renalen Exkretionsleistung und damit zu einer NaCl-Retention. Diese wird durch das im Rahmen der RAAS-

Aktivierung freigesetzte Aldosteron verstärkt. Es kommt es zu einem Anstieg des Extrazellulärvolumens und einer Stimulation des sympathischen Systems. Die Sensibilisierung des Gefäßsystems auf vasokonstriktive Substanzen steigt. Insbesondere Angiotensin II, Noradrenalin, Vasopressin und Endothelin bewirken eine Engstellung der Gefäße und damit

einen Anstieg des systemischen Blutdrucks. Die Bildung bzw. Wirkung vasodilatativer Substanzen (Kallikrein-Kinin-System, NO) ist gleichzeitig gestört.

Entscheidend bei der Diagnostik ist die Beurteilung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Drucks, da gerade bei der Nierenin-

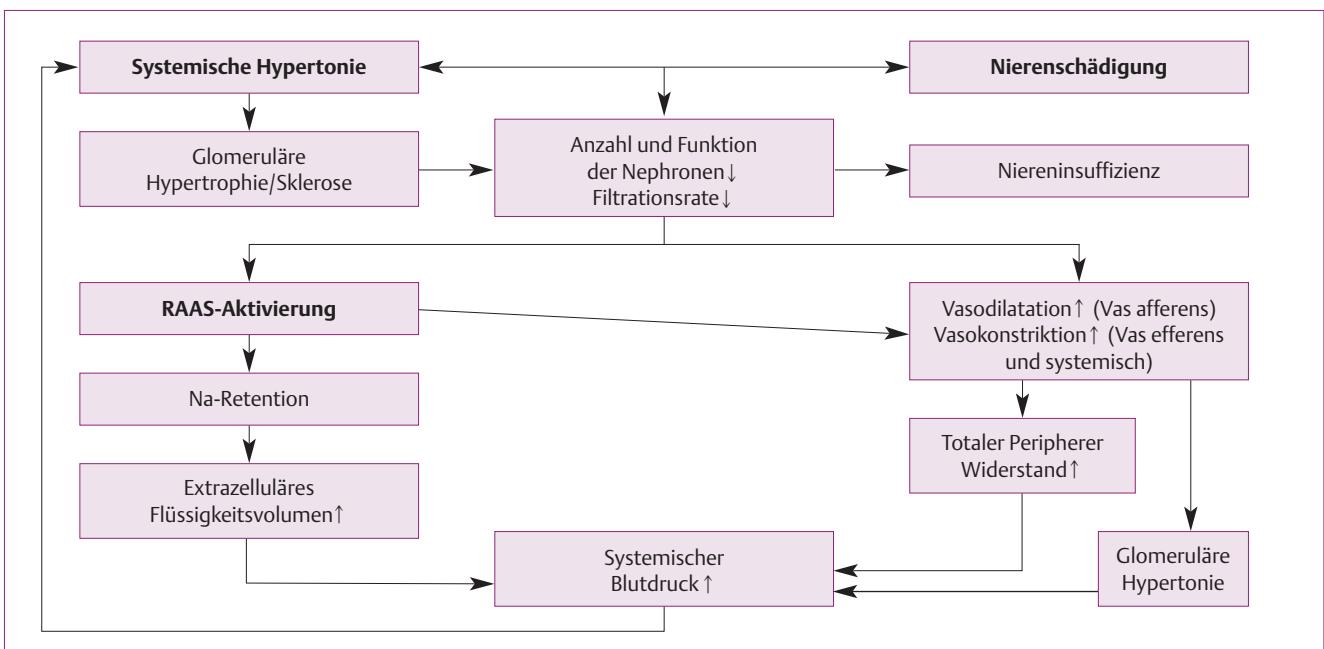


Abb. 2: Systemische und intrarenale Effekte des RAAS bei Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz (aus: Egner, Carr, Brown: Blutdruck auf den Punkt gebracht, VetVerlag 2007).



— NIERENINSUFFIZIENZ UND HYPERTONIE —

suffizienz nicht selten isoliert diastolischer Hochdruck auftreten kann. Auch isolierter diastolischer Hochdruck führt zu den genannten Schädigungen an der Niere und darf daher nicht vernachlässigt werden.

Circulus vitiosus

Nierenerkrankungen und Hypertonie bedingen sich so gegenseitig (Abb. 4). Die gestörte Nierenfunktion führt zum Bluthochdruck, der über einen gesteigerten Filtrationsdruck die GFR sicherstellen soll. Dieser wiederum führt aber zu einer Schädigung der glomerulären Strukturen, es kommt zur Proteinurie (s.u.). Dabei wirkt das Protein als Nephrotoxin, es kommt zu einer weiteren Schädigung, der zur Erhaltung der GFR benötigte Druck steigt usw.

Proteinurie

Eine Proteinurie kann zwar mehrere Ursachen haben, die Hypertonie stellt dabei allerdings die mit Abstand häufigste Ursache dar.

Kontinuierlicher Hochdruck führt zu einer endothelialen Dysfunktion, an der auch Angiotensin II beteiligt ist. Angiotensin II verursacht eine Kontraktion der Mesangiumzellen und erweitert somit die interzellulären Zwischenräume. Zusätzlich drückt die Hypertonie im arteriellen Gefäß

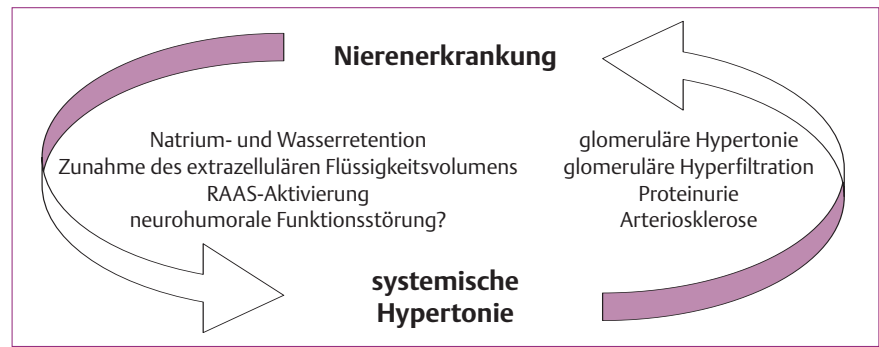


Abb. 4: Nierenerkrankungen und Hypertonie sind direkt miteinander verbunden. Beide können jeweils auslösend sein: die Hypertonie für eine Nierenerkrankung sowie die Nierenerkrankung für eine Hypertonie (aus: Egner, Carr, Brown: Blutdruck auf den Punkt gebracht, VetVerlag 2007).

entsprechend dem Druckgradienten Flüssigkeit und Proteine durch diese Zwischenräume. Es kommt zur Entstehung und Progression der Proteinurie. Eine vermehrte Proteinausscheidung führt im Tubulus zu vermehrter Proteinrückresorption, was verantwortlich gemacht wird für tubulo-interstitielle Läsionen und damit für eine Progression der Nierenerkrankung.

Eine Proteinurie liegt bei einer Eiweißkonzentration im Urin von mehr als 30 mg/dl vor. Bei einer Albuminkonzentration von 1–30 mg/dl spricht man von einer **Mikroalbuminurie**. Diese ist daher ein sensiblerer diagnostischer Indikator und sollte möglichst frühzeitig diagnosti-

ziert werden. Eine Mikroalbuminurie ist Marker für:

- chronische Nierenerkrankungen
- Hypertension unterschiedlicher Genese
- infektiöse Krankheiten
- Neoplasien

Die Blutdruckerhöhung steht damit gerade bei frühen Stadien der Nierenerkrankungen direkt in Zusammenhang mit Albuminurie/Proteinurie.

Hypertonie und Mikroalbuminurie sind nicht nur in der Humanmedizin ein negativer prognostischer Marker bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung.

Sklerose und Fibrose

Der bei der glomerulären Hypertonie kontinuierlich erhöhte Filtrationsdruck führt zu einer Aktivierung von Wachstumsfaktoren (z. B. TGF- β , PDGF). Diese wiederum resultiert langfristig in der Entstehung von Glomerulosklerosen und Mesangium- und Interstitiumfibrosen.

Renoprotektion durch ACE-Hemmer

Neben dem klassischen Einsatz der ACE-Hemmer in der Therapie der Herzinsuffizienz sind sie v.a. aufgrund ihrer renoprotektiven Eigen-

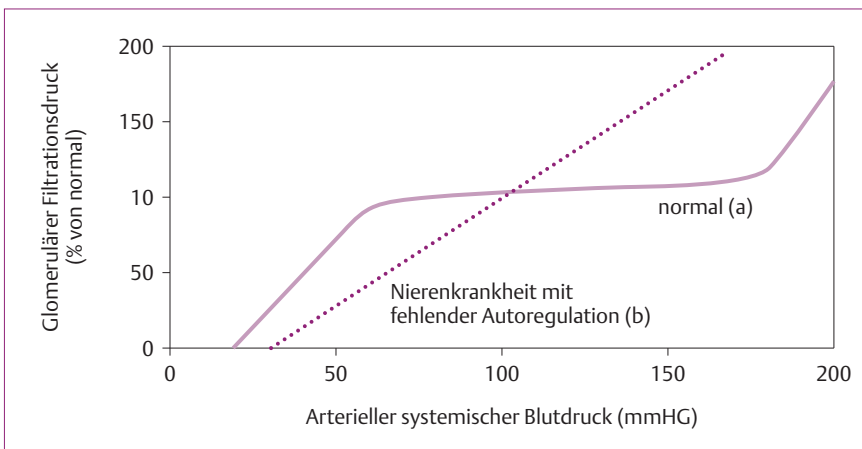


Abb. 3: Intraglomerulärer Druck bei bestehender (a) und fehlender (b) Autoregulation der Niere (aus: Brown, SA: Systemic Blood Pressure: Kidney as a Target Organ. In: Egner, Carr, Brown: Blutdruck auf den Punkt gebracht, VetVerlag, 2007).

NEU

PRAC-TIC MIT PYRIPROL.

DIE INNOVATION GEGEN
ZECKEN UND FLÖHE.



Prac-tic®, das neue Spot-on von Novartis:

- mit Pyriprol, dem neuen, speziell für die Veterinärmedizin entwickelten Wirkstoff
- hoch effektiv gegen alle relevanten Zecken und Flöhe bei Hunden
- wirksam für einen vollen Monat

Prac-tic® mit Pyriprol.

NEU für die Veterinärmedizin. **NEU** für Hunde – und vor allem: **NEU** für Zecken und Flöhe.



NEU

Prac-tic®
unbeschwerter aktiv sein

Prac-tic® 56.25 mg Lösung zum Auftropfen für sehr kleine Hunde; Prac-tic® 137.5 mg Lösung zum Auftropfen für kleine Hunde; Prac-tic® 275 mg Lösung zum Auftropfen für mittelgroße Hunde; Prac-tic® 625 mg Lösung zum Auftropfen für große Hunde; **Wirkstoff:** Pyriprol, 125 mg Pyriprol pro ml, 0,1% Butylhydroxytoluol; **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung und Vorbeugung eines Flohbefalls (*Ctenocephalides canis* und *C.felis*). Prac-tic® wirkt mindestens 4 Wochen gegen einen Neubefall mit Flöhen. Das Tierarzneimittel ist als Teil einer Behandlungsstrategie zur Kontrolle der Flohstichallergie (FAD) geeignet. Zur Behandlung und Vorbeugung eines Zeckenbefalls (*Ixodes ricinus*, *Ixodes scapularis*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor reticulatus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Amblyomma americanum*). Prac-tic® hat eine 4 Wochen anhaltende Wirkung gegen Zecken. **Gegenanzeigen:** Nicht bei Hunden anwenden, die jünger als 8 Wochen sind oder weniger als 2 kg wiegen. Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen Wirkstoff aus der Klasse der Phenylpyrazole oder gegen einen der sonstigen Bestandteile. Nicht bei kranken oder rekonvaleszenten Tieren anwenden. Dieses Tierarzneimittel wurde speziell für Hunde entwickelt. Nicht bei Katzen anwenden, da dies zu Überdosierung führen kann. Nicht bei Kaninchen anwenden. **Nebenwirkungen:** Folgende lokale Reaktionen können an der Behandlungsstelle auftreten: Fellverfärbungen, lokaler Haar- ausfall und Juckreiz. Kosmetische Effekte an der Behandlungsstelle, wie ein fettiges oder verklebtes Aussehen oder Verklebungen der Haare sind möglich. Diese Anzeichen verschwinden jedoch innerhalb von 24 Stunden nach der Applikation. Falls das Präparat direkt nach der Behandlung abgeleckt wird, kann für kurze Zeit vermehrtes Speicheln auftreten. Dies ist kein Anzeichen einer Intoxikation und verschwindet innerhalb von Minuten ohne Behandlung. Die korrekte Anwendung minimiert das Lecken an der Applikationsstelle. **Besondere Warnhinweise:** Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage. Der Kontakt von Haut, Augen und Mund mit dem Produkt ist zu vermeiden. Den direkten Kontakt mit dem behandelten Tier vermeiden, bis die Behandlungsstelle getrocknet ist. **Verschreibungspflichtig.** Novartis Tiergesundheits GmbH, Postfach 70 19 80, 81319 München; Tel.: 089/78 77-710, Fax: 089/78 77-711.



— NIERENINSUFFIZIENZ UND HYPERTONIE —

schaften auch in der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz sowie der Hypertonie bei Hund und Katze nicht mehr wegzudenken.

Im Wesentlichen kann ihr therapeutischer Erfolg auf drei Wirkungen zurückgeführt werden:

- Verminderung der systemischen und intraglomerulären Hypertonie
- anti-proteinurischer Effekt
- Verzögerung der Entstehung von Glomerulosklerose und tubulo-interstitiellen Läsionen

Diese Effekte werden erzielt durch:

- Abnahme des Filtrationsdrucks
- verbesserter Barrierefunktion der Basalmembran
- Hemmung von Wachstumsfaktoren

Effekte auf die Hypertonie

Der ACE-Hemmer verhindert die Bildung von Angiotensin II, einem sehr

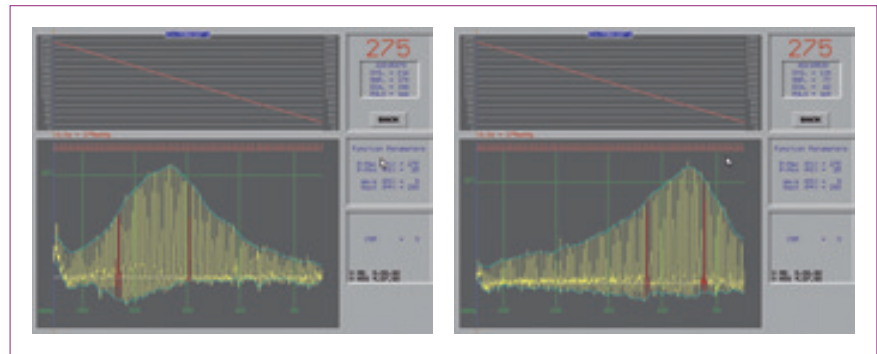


Abb. 5: Katze, 9 Jahre, 4,8 kg, Hypertonie bei normaler Pulsfrequenz, Prot/Krea Quotient 0,4
a: graphische Darstellung der HDO Blutdruckkurve vor Behandlungsbeginn: hohe Stauungsamplituden, steiles Anstiegsverhalten;
b: graphische Darstellung der HDO Blutdruckkurve 1 Woche nach Behandlungsbeginn (Amlodipin 0,625 mg/Katze + Benazepril 1,0 mg/kg): normale Stauungsamplituden, normales Anstiegsverhalten, Blutdruck im Normbereich

potenten Vasokonstriktor. Angiotensin II wirkt sowohl systemisch als auch besonders am Vas efferens des Glomerulums. Durch den ACE-Hemmer wird diese Vasokonstriktion verhindert. Der systemische Druck wie auch der intraglomeruläre Druck werden gesenkt.

Obwohl die blutdrucksenkende Komponente der ACE-Hemmer systemisch nicht zu massiver Absenkung führt, profitieren die Tiere in erheblichem Maße von dessen Gabe, was v.a. auf die Dilatation des Vas efferens und damit Öffnung des glomerulären »Ventils« zurückzuführen ist

Tab. 1: Therapie der Hypertonie.

Situation	Therapie	Kontrolle	weitere Maßnahmen
ohne Endorganschädigung Blutdruck < 180/120 mmHg	ACE-Hemmer in Normaldosierung für die Katze, z. B. <ul style="list-style-type: none"> • Benazepril, 0,5 mg/kg 1 × täglich • Enalapril 0,5 mg/kg 1 × täglich • Imidapril 0,5 mg/kg 1 × täglich • Ramipril 0,25 mg/kg 1 × täglich 	nach 4–7 Tagen	<ul style="list-style-type: none"> • Absenkung ausreichend: Fortführen der Therapie • Absenkung zu gering: Dosiserhöhung des ACE-Hemmers und Kontrolle nach weiteren 4–7 Tagen
		nach weiteren 4–7 Tagen	<ul style="list-style-type: none"> • Absenkung ausreichend: Fortführen der Therapie • Absenkung zu gering: Kombination mit Amlodipin (0,625 mg/Katze initial, ggf. verdoppeln)
mit Endorganschädigung und/oder Blutdruck > 180/120 mmHg (keine hypertensive Krise)	ACE-Hemmer (s. o.) + Amlodipin (0,625 mg/Katze)	nach 24 Stunden	<ul style="list-style-type: none"> • signifikante Absenkung erreicht (20–30 mmHg) Fortführen der Therapie • keine deutliche Absenkung erreicht: Dosiserhöhung von Amlodipin auf 1,25 mg/Katze
		nach weiteren 24 Stunden	<ul style="list-style-type: none"> • signifikante Absenkung erreicht (20–30 mmHg): Fortführen der Therapie • keine deutliche Absenkung erreicht: Dosiserhöhung des ACE-Hemmers
		nach weiteren 2 Tagen	<ul style="list-style-type: none"> • Blutdrucksenkung unter 160/100 mmHg: Fortführen der Therapie • keine ausreichende Absenkung erreicht: ggf. weitere Dosiserhöhung des ACE-Hemmer oder Aufteilen der Dosis auf 2 × täglich., ggf. zusätzlich Hydralazin



(primäre intraglomeruläre Drucksenkung). Zeitverzögert wird auch der systemische Druck gesenkt (Abb. 5).

Je nach Dosierung und Management (Monotherapie/Kombinationstherapie) kann der ACE-Hemmer effektiv zur Absenkung des erhöhten systemischen Blutdruckes unter den **Ziel-druck von 160/100 mmHg** beitragen. Dieser Druck ist anzustreben, da bisher keine Endorganschädigung bei Drücken unter 160 mm Hg systolisch bzw. 100 mm Hg diastolisch berichtet wurde.

Eine zu starke Absenkung (rassespezifischer Normaldruck oder tiefer) ist nicht wünschenswert, wenn die Hypertonie schon über einen längeren Zeitraum hinweg bestanden hat.

Effekte auf die Proteinurie

Insbesondere bei Bestehen einer Proteinurie zeigen ACE-Hemmer eine Vielzahl von positiven Effekten in der Therapie der Niereninsuffizienz. Die BENRIC-Studie zeigt eindrucksvoll, dass durch ACE-Hemmer-Gabe (Benazepril in einer Dosierung von 0,5–1,0 mg/kg 1 × täglich) sowohl die Proteinurie als auch die Überlebenszeit signifikant gegenüber der Placebogruppe verbessert werden konnte.

Die Verminderung der Proteinurie durch ACE-Hemmer wird erreicht durch:

- Senkung des systemischen und intraglomerulären Drucks
- Verbesserung der Endothelfunktion durch Vermeidung der Kontraktion von Mesangiumzellen durch Angiotensin II
- Erhöhung des Ultrafiltrationskoeffizienten bei Vergrößerung der Filtrationsfläche
- verminderte glomeruläre Filtration von Proteinen
Proteinangebot im proximalen Tubulus sinkt und damit auch

die Proteinresorptionsrate (verantwortlich für Entzündung und tubulo-interstitielle Fibrose)

Weitere Effekte

Weitere einflussnehmende Mechanismen durch Hemmung von Angiotensin II sind:

- Abnahme des Plasmavolumens
- Abnahme des Sympathikotonus
- Abnahme der Sensitivität für Katecholamine
- keine Aktivierung von Wachstumsfaktoren

Therapie mit ACE-Hemmern

Grundsätzlich ist bei der Katze eine höhere Ausgangsdosis als beim Hund erforderlich, da die Sensitivität der Katze gegenüber ACE-Hemmern etwas geringer ist als beim Hund. Eine Gabe 2 × täglich kann zudem die Wirkung noch verstärken.

Die hier gegebenen therapeutischen Empfehlungen wurden in Anlehnung an die International Renal Interest Society (IRIS) erstellt.

Therapie der Hypertonie

Die Therapie der Hypertonie zeigt Tab. 1.

Therapie der Proteinurie

Zunächst muss die Abklärung anderer möglicher Ursachen wie Neoplasie oder Infektion erfolgen. Können diese ausgeschlossen werden, sollte eine Therapie mit ACE-Hemmer und einer Protein-reduzierten Diät begonnen werden.

Die Dosis des ACE-Hemmers kann dabei bis zur optimalen Wirkung innerhalb der angegebenen Höchstdosen gesteigert werden. Mizutani et al. (2006) bestätigen eine Dosierung für Benazepril bis 1,0 mg/kg.

Während der Therapieeinstellung ist das Monitoring v.a. von Blutdruck,

Plasmakreatinin sowie Protein/Kreatinin-Quotient im Urin wichtig:

- Patient spricht gut auf die Therapie an: stabiler Plasmakreatininspiegel bei sinkendem Protein/Kreatinin-Quotient und sinkendem Blutdruck
- Zeichen der Progression: schubweiser Anstieg der Plasmakreatininkonzentration und/oder Zunahme des Protein/Kreatinin-Quotienten und/oder kein Absinken/Anstieg des Blutdrucks

Zusammenfassung

Der Einsatz von ACE-Hemmern ist ein wichtiger Bestandteil der Therapie bei chronischer Niereninsuffizienz.

Lediglich im sehr fortgeschrittenen Stadium ist der Einsatz im Sinne einer negativen Wirkung durch Absenkung der GFR kritisch abzuwägen.

ACE-Hemmer führen zu einer Weitstellung des efferenten Gefäßes am Glomerulum und damit primär zu einer intraglomerulären Druckentlastung, gefolgt von auch systemischer Blutdrucksenkung.

Durch Hemmung der Angiotensin-II-Freisetzung verhindern sie zudem das Fortschreiten der Glomerulosklerose und der tubulo-interstitiellen Fibrose, stabilisieren die Basalmembran und verringern damit die Proteinurie bei gleichzeitiger Vergrößerung der Filtrationsoberfläche und somit effektiveren Glomerulären Filtrationsrate.

Literatur bei der Autorin.

Anschrift der Autorin:

Dr. med. vet. Beate Egner
Pölser Straße 10
63533 Mainhausen
beate.egner@t-online.de