

## 4. Diskussion

### 4.1 Einfluss auf die Konzentrationen von Creatinin und Harnstoff und die Creatinin-Clearance

Betrachtet man die Retentionsparameter Creatinin und Harnstoff im Serum, so zeigt sich eindrücklich, dass alle getesteten Schleifendiuretika eine Senkung dieser Parameter bewirkten, wie es auch in anderen Studien zu finden ist (11, 49). Besonders deutlich und auch signifikant konnte diese Tendenz für beide Retentionswerte für Furosemid, gefolgt von Torasemid aufgezeigt werden. Nicht signifikant, aber mit gleicher Tendenz traf dies auch für Bumetanid zu. Für alle drei Diuretika fanden wir die bekannte negative Korrelation zwischen Creatinin und Creatinin-Clearance (58 - S. 1135), was ein gutes Zeichen für die Datenvalidität ist. Bei unter allen drei Diuretika sinkenden Werten des Serum-Creatinins tritt auch ein Anstieg der Creatinin-Clearance unter Therapie auf. Das bedeutet, dass die Niere unter Therapie mit diesen Diuretika zunehmend in der Lage ist, größere Mengen an Creatinin und Harnstoff auszuscheiden.

Auch unter Therapie mit einem Thiaziddiuretikum in Kombination (T / HCTZ) bzw. in Monotherapie (X) zeigen unsere Daten den erwünschten Anstieg der Creatinin-Clearance mit entsprechender negativer Korrelation zum Serum-Creatinin. Jedoch sind die Veränderungen der einzelnen Retentionswerte bei weitem nicht so prägnant, wie unter der Monotherapie mit einem der Schleifendiuretika. Die Kombinationstherapie vermag lediglich eine Reduktion des Creatinins zu bewirken, die nicht an das Ausmaß der Monotherapien mit einem der Schleifendiuretika heranreicht. Stattdessen steigt sogar der Serumwert für Harnstoff an. Möglicher Weise ist dabei allerdings auch eine katabole Stoffwechsellage der oft multimorbiden Patienten mitbeteiligt. Ob eine erhöhte Proteinzufuhr im Rahmen einer Diät ebenfalls eine Rolle spielen könnte, kann leider nicht beurteilt werden, da keine darauf ausgerichtete Datenerhebung erfolgte. Insgesamt liegen unseren Daten zufolge bezüglich dieser Retentionswerte entgegen den Erwartungen keine Vorteile in der Verabreichung der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit einem Schleifendiuretikum. Unter Xipamid steigt in unserer Studie sogar das Creatinin diskret an, was allerdings als passagere Nebenwirkung beschrieben wird und in gesonderter Betrachtung über einen eventuell noch längeren Zeitraum beurteilt werden müsste. Lijnen et al. (36) fanden in ihrer Studie heraus, dass unter Xipamid eine zwar nicht signifikante, jedoch diskret zunehmende Tendenz der Creatinin-Serumkonzentration erreicht wird, ebenso wie der Serum-Harnstoff-Wert leicht ansteigt.

Bezüglich der Retentionswerte im Blut haben die Schleifendiuretika in der Reihenfolge Furosemid>Torasemid>Bumetanid einen deutlich besseren Einfluss als die Thiaziddiuretika.

## 4.2 Einfluss auf die Kaliumkonzentration

Bei beiden von uns untersuchten großen Diuretikagruppen mit Angriff zum einen an der Henle-Schleife und zum anderen am frühdistalen Tubulus ist ein vermehrter Verlust von Kalium über die Niere mit drohender Hypokaliämie eine bekannte Nebenwirkung (20, 27, 30, 31, 58 - S. 2221-2225). Für die Schleifendiuretika spielen dabei zwei Mechanismen eine Rolle: a) die Wirkort-bedingte Hemmung der Resorption und b) die erhöhte distal-tubuläre Kalium-Sekretion bedingt durch ein erhöhtes Natrium-Angebot in distalen Tubulusabschnitten und die dort erhöhte Strömungsgeschwindigkeit. Auch Aldosteron hat bei chronischer Medikamentengabe seinen Teileffekt darauf, denn bei Diuretika-Dauertherapie kann ein Hyperaldosteronismus entstehen, der entsprechend der Wirkung des Aldosterons die Entstehung einer Hypokaliämie unterstützt (31, 58 - S. 439-440). Auch die Alkaloseentstehung, wie wir sie in unserer Studie bei der Behandlung mit Torasemid, Furosemid und geringfügig auch unter Xipamid ebenfalls nachweisen konnten, ist ein Stimulus für die Kaliumausscheidung über die Niere (31, 58 - S. 440-442).

In unserer Studie ist der kaliuretische Effekt bei den Schleifendiuretika geringer ausgeprägt als zu erwarten und auch geringer als bei den Thiaziden. Diese Tatsache wird auch bei Knauf (31) bzw. Knauf und Mutschler (30) beschrieben, die ebenfalls verdeutlichen, dass Thiazide (wie z.B. Hydrochlorothiazid) häufiger und ausgeprägter Hypokaliämien im Vergleich zu Schleifendiuretika verursachen. Sowohl in der Kombination T/HCTZ als auch in der Monotherapie mit Xipamid kann eine Zunahme der Kaliurie unter Therapie nachgewiesen werden. Damit einhergehend ließ sich bei Xipamid eine Abnahme des Serum-Kaliums aufzeigen. Mit einem Wert um 4,0mmol/l befindet er sich zwar im unteren Normalbereich und ist somit noch nicht als manifeste Hypokaliämie einzustufen. Tendenzen sind aber eindeutig und entsprechen dem erwarteten Wirkprofil voll, wie auch in pharmakologischen Fachinformationen (über Aquaphor) und verschiedenen Literaturquellen (44, 56) auffindbar. Bei Voltz (56) ist diesbezüglich von einem entstehenden „latenten Kaliumdefizit“ mit einem Absinken des Serum-Kaliums auf niedrig normale Werte bei deutlichem Abfall der Erythrozyten-Kalium-Konzentration die Rede. In Kombination z.B. mit Triamteren, einem

Kalium-sparenden Diuretikum, kann diese Hypokaliämie-Tendenz des Xipamids aufgehoben werden (16), während eine Kombination mit einem Schleifendiuretikum u.a. dieses Nebenwirkungsrisiko erhöhen würde (52).

HCTZ in Kombination mit Torasemid scheint unseren Daten zu folge, die eine leichte Anhebung des Serumwertes von Kalium zeigen, einen weniger stark ausgeprägten senkenden Einfluss auf den Spiegel des Serum-Kaliums zu entwickeln. Dies muss im Zusammenhang mit der Wirkung des Torasemids stehen, das in seiner Monotherapie ebenfalls einen leichten Anstieg des Kaliums im Serum verursachte. Somit scheint die Wirkung des Torasemids den senkenden Effekt der Thiazide auf das Serum-Kalium zu übertreffen. Torasemid gilt in der Literatur als relativ  $K^+$ -neutrales Schleifendiuretikum (9, 55), was es von den anderen Schleifendiuretika unterscheidet. Besonders in kleinen Dosierungen steigert es die Kaliurese nicht oder nur transient, wie auch Dunn et al. in ihrer Arbeit berichteten (9). Demnach zeigte sich dort in Dosierungen >10mg pro Tag lediglich eine transiente Kaliurese, die nach ca. 7 Tagen zurückgeht (im Unterschied zu HCTZ) und erst in Dosierungen >20 mg pro Tag über längere Zeit kommt es infolge der vermehrten Kaliurese auch zu gering messbarer Abnahme des  $K^+$ -Serumspiegels. In unserer Arbeit wurde überwiegend, d.h. in mehr als der Hälfte der Patienten dieser Gruppe, mit Torem 200<sup>®</sup> therapiert, was die durchschnittlich leicht vermehrte Kaliurie unter Torasemid erklären kann. Das Serum-Kalium steigt dennoch in unseren Untersuchungen an. Dieser leichte Anstieg des Serum-Kaliums ist auch durch folgenden Sachverhalt erklärbar:

Generell hat Aldosteron durch einen mineralokortikoiden Effekt im Sinne einer Kalium-Sekretion Einfluß auf den Kaliumhaushalt des Körpers. Es wird mehr Kalium bei Aldosteronanwesenheit über die Niere ausgeschieden, wodurch eine vermehrte Kaliurese resultiert. Wie bereits beschrieben, kann eine Diuretikatherapie einen Hyperaldosteronismus bewirken. Allerdings ist der Effekt von Aldosteron im Falle Torasemid zu relativieren, denn in der Literatur gibt es Hinweise auf einen dosisabhängigen Aldosteron-antagonistischen Effekt von Torasemid, der die geringeren Serum-Kalium-Verluste (gleichbedeutend einem höherem Serum-Spiegel) im Vergleich zu Furosemid erklären könnte (9, 55).

Unter Furosemid ließ sich, dem Wirkprofil entsprechend, ein (nicht signifikanter) Abfall des Serum- $K^+$ -Spiegels nachweisen. Die Kaliurie ist dabei unter Therapie unverändert, was in Widerspruch zu den Erwartungen und zu anderen Studien steht. Z.B. berichten Radò und Haris (46) in ihrer Arbeit von nicht signifikanten  $K^+$ -Verlusten über die Niere bei Monotherapie mit Furosemid. Bereits die Kombination mit einem Thiazid führte in dieser Studie zu signifikanten  $K^+$ -Verlusten. Unseren Daten ähnliche Veränderungen des Serum-

Kaliums und der Kaliurie sind in einem Artikel zu finden, in dem Furosemid an Pferden getestet wurde. Auch hier war eine Abnahme des Serumspiegels von Kalium bei gleichzeitig abnehmender Konzentration des Kaliums im Urin festgestellt worden (14). Dieses Verhalten der Kaliumdaten scheint widersinnig, wird jedoch verständlich, wenn man der Erklärung von Freestone et al. (14) folgt: die Hypokaliämie unter Furosemid spiegelt den Einfluss auf das Verhältnis von intra- zu extrazellulärem Kalium wieder, welches unterstützend beeinflusst wird von der sich unter Furosemid entwickelnden milden metabolischen Alkalose (wie auch in unseren Daten nachweisbar). Ein transmembranöser Übertritt von extrazellulärem Kalium in den Intrazellularraum führt so zu einer messbaren Hypokaliämie und fehlender vermehrter Ausscheidung im Harn bei Anstieg der intrazellulären Kalium-Konzentration.

Bei Betrachtung der Daten der Bumetanid-Gruppe zeigte sich wiederum eine Anhebung der Serumspiegel von Kalium sowie ein verminderte Kaliurie. Diese Tatsache ist ebenso wie bei Torasemid möglicherweise durch eine kompensatorische Reabsorption zu erklären. In der Literatur findet man kontroverse Ergebnisse. Zum einen existieren alte Studien, die keine Hinweise auf die Entstehung einer Hypokaliämie unter Bumetanid aufzeigen können, was unserer Datenlage entsprechen würde (42). Ein anderer, unsere Ergebnisse unterstützender Diskussionsansatz könnte in der gegenseitigen Beeinflussung von Chlorid-Ionen und Bumetanid liegen. Beide konkurrieren um die Bindungsstellen des Kationen-Chlorid-Co-Transporters. Ist die Chlorid-Konzentration erhöht, so lässt die Hemmwirkung des Bumetanid nach, die Kaliurie sinkt (21). Auf der anderen Seite gibt es Literatur, die eine zunehmende Kaliurese beschreibt (1, 8). Sogar Harnstoff kann in physiologischen Konzentrationen den Bumetanid-abhängigen  $K^+$ -Einstrom in die Zellen der dicken aufsteigenden Henleschleife konzentrationsabhängig hemmen, indem es die Anzahl der Bumetanid bindenden Cotransporter reduziert (26). Dieser Mechanismus würde ebenfalls in einer vermehrten Kaliurese münden.

Für die Thiazide (X>HCTZ) ist auch nach unseren Daten von einem effektiven Verlust von Kalium über die Niere auszugehen, was eine regelmäßige Kontrolle der Kaliumwerte notwendig macht. Günstig würde sich eine Kombinationstherapie mit Kalium-sparenden Diuretika, eine Kalium-reiche Kost oder die medikamentöse Substitution von Kalium auswirken. Gleiches gilt für Furosemid. Torasemid nimmt bezüglich des Kaliumhaushaltes auch in unserer Studie eine neutrale Stellung ein. Regelmäßige Laborkontrolle sollten aber, wie auch bei allen anderen Diuretika-unterstützten Therapien, erfolgen. Das Wirkprofil von Bumetanid stellt sich in unserer Studie überraschend anders, als das der anderen

Schleifendiuretika dar, wobei in einschlägiger Literatur differierende Angaben gemacht werden (26, 21, 42).

Allgemein ist zu beachten, dass bei einer Kalium-Substitution stets auch an eine Magnesium-Substitution gedacht werden muss, da bei Hypomagnesiämie eine alleinige Kaliumsubstitution wenig erfolgreich ist (31). Andererseits kann durch eine wirksame Antikaliurese auch ein unnötiger Verlust von Magnesium verhindert werden (30).

### 4.3 Einfluss auf die Natriumkonzentration

Die für Schleifen- und Thiaziddiuretika bekannte Beeinflussung des Natriumhaushaltes besteht gleichsinnig mit dem zuvor beschriebenen Kalium in einer vermehrten Natriurese und Gefahr einer Hyponatriämie.

Auffallend in unseren Untersuchungen ist die Stabilität bzw. diskrete Zunahme des Serum-Natriums unter Furosemid und Torasemid bei vergleichsweise starker Ausscheidung von  $\text{Na}^+$  in den Urin. Ursachen könnten folgende Mechanismen sein:

Wie bereits beschrieben, führen Schleifendiuretika intraluminal zu höheren  $\text{NaCl}$ -Konzentrationen im Macula densa - Bereich. Dort kommt es infolge dieser Konzentrationsanhebung zur Aktivierung der tubulo-glomerulären Rückkopplung mit Reduktion der GFR bzw. zu kompensatorisch verstärkter Rückresorption in distal gelegenen Tubulusabschnitten, wodurch die Wirksamkeit der Schleifendiuretika bezüglich Natriurese deutlich eingeschränkt ist (30). In unserer Studie kann durch diesen Mechanismus zwar die komplette Aufhebung der zuvor erreichten Natriurese nicht registriert werden, d.h. die Natriurese nimmt weiterhin unter Therapie zu, aber die Serumwerte für Natrium bleiben für Torasemid und Furosemid in unserer Untersuchung weitgehend stabil.

Bumetanid zeichnete sich in unserer Studie durch einen sinkenden Natriumgehalt im Serum sowie eine vermehrte Natriurese aus. Die Tendenz zur Hyponatriämie ist eine der bekannten Nebenwirkungen eines Schleifendiuretikums. Auch könnte eventuell eine Eigenschaft des Bumetanid dafür verantwortlich sein. Demnach führt laut Literatur - zumindest für die Bumetanid-Infusion beschrieben – Bumetanid zu einer vermehrten Natrium-Exkretion in den Urin und einer Hemmung der Natrium-Rückresorption im proximalen und distalen Tubulus (54). Entsprechend dieser Möglichkeit kann die zunehmende Natriurese unter Bumetanid erklärbar sein. Des weiteren soll gerade in den ersten acht Stunden nach Gabe von Bumetanid

die Natriurese wesentlich größer sein als unter Furosemid, was an Frühgeborenen untersucht und stundengenau getestet wurde (53).

Ebenfalls eine Hyponatriämie-Tendenz ist in unseren Untersuchungen sowohl in der Gruppe der mit der Kombinationstherapie T / HCTZ therapierten Patienten als auch besonders deutlich in der Gruppe der mit Xipamid therapierten Patienten zu erkennen. Zu beiden Diuretika HCTZ und Xipamid lässt sich im Gegensatz zu den Schleifendiuretika feststellen, dass bei diesen Diuretika schon auf Grund der Hemmung von Transportmechanismen im distalen Tubulus die Möglichkeit wirkungsaufhebender kompensatorischer Rückresorption von Natrium reduziert ist. Außerdem ist der nachgeschaltete, für kompensatorische Rückresorption verfügbare Nephronabschnitt nur noch kurz, wodurch die Effektivität ebenfalls eingeschränkt ist (30).

Gegensätzlich zum erwarteten Wirkprofil verhalten sich in unseren Auswertungen allerdings die Natriurese-Parameter unter beiden Thiaziden. Die hier gefundene Abnahme der Natriurese widerspricht Literaturangaben (33, 56). Diesem zufolge haben Thiazide wie HCTZ und auch Xipamid als Diuretika mit Angriff an den distalen Nierentubuli eine stärkere Netto-Wirkung auf Diurese und Natriurese als Schleifendiuretika. Die beschriebenen Wirkungen der Thiazide auf Natriurese und Natriämie sind eventuell auch beeinflusst durch die Zufuhr von NaCl. Bei primär bereits niedrigen Natrium-Serumspiegeln und zusätzlich salzarmer Diät wird NaCl sparsam über die Niere ausgeschieden und größtmöglich rückresorbiert. Nicht notwendiger Weise muss dadurch der niedrige Natrium-Spiegel des Serums ausgleichbar sein und dennoch kommt eine geringere Natriurese zustande. Möglicherweise spielen hier auch parenterale Natriumverluste oder verhältnismäßig größere Flüssigkeitsresorptionen im Sinne einer Verdünnungshyponatriämie eine Rolle.

Sowohl die Thiaziddiuretika als auch Bumetanid verursachen tendenziell in unseren Untersuchungen eine Hyponatriämie. Lediglich Furosemid und Torasemid zeigen laut unserer Daten trotz zunehmender Natriumverluste über die Niere einen nahezu konstanten Natrium-Serumspiegel. Dieser gewährleistet, dass ausreichend Flüssigkeit in das Gefäßsystem übertritt und somit die Gefahr einer Hypovolämie vermindert ist, was möglicherweise ein Positivum für beide Diuretika in der klinischen Anwendung ist. Andererseits könnte dadurch aber auch als unerwünschter Nebeneffekt eine Erhöhung des Blutdruckes zu verzeichnen sein. Eine Überwachung diesbezüglich ist empfehlenswert.

#### 4.4 Einfluss auf die Calciumkonzentration

Schleifendiuretika verursachen allgemein eine Hypocalcämie durch gesteigerte  $\text{Ca}^{2+}$ -Ausscheidung (19, 58 - S. 536, S. 2222): a) durch Verminderung des lumenpositiven Potentials (entspricht Lumennegativierung), wodurch das Potential, das den parazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Transport im Sinne einer Calcium-Resorption forciert, reduziert ist, und b) durch reduzierte, NaCl-unabhängige  $\text{Ca}^{2+}$ -Reabsorption. Auch in unseren Untersuchungen ist unter Torasemid- und Furosemid-Monotherapie jeweils ein leichter Verlust von Serum-Calcium erkennbar geworden. Diese Änderungen unter Therapie sind zwar nicht signifikant, aber sie zeigen das zu erwartende Wirkprofil der Schleifendiuretika und sind auch hier verursacht durch eine vermehrte tubuläre Ausscheidung von Calcium, wie wir bei Furosemid anhand sich entsprechend verändernder Werte der Calcium-Ausscheidung erkennen können. Torasemid hat offenbar einen geringeren Einfluss auf die Calciurie im Vergleich zu den anderen Schleifendiuretika (33).

Auch unter Bumetanid nimmt die Calciurie in diskretem Umfang zu. Der fehlende Abfall des Serum-Calciums unter Bumetanid kann wie folgt erklärt werden: Bumetanid führt u.a. auch zu einem Anstieg des Serum-PTH und Vitamin D (48). PTH und Vitamin D wiederum haben die Eigenschaften, durch Mobilisation von Calcium aus dem Knochen sowie durch enterale Resorption den Spiegel des Serum-Calciums zu erhöhen und die Calciurie zu senken (48). Diese Tatsache kann als ein möglicher Gegenspieler die eigentlichen Schleifendiuretika-Wirkung aufheben.

Die Tendenz der Entstehung einer Hypocalcämie durch Calciurie unter Schleifendiuretika wird im Rahmen deren Einsatzes bei hypercalcämischen Krisen genutzt (58 - S. 2234, S. 2243).

Im Gegensatz dazu bewirken die Thiaziddiuretika bei wiederholter Verabreichung eine Retention von Calcium im Serum (6, 19, 58 - S. 2224, S. 2234). Erreicht wird dies durch drei Mechanismen (19, 58 - S. 2224): a) Vermehrung des cytosolischen Calbindins, was die transzelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Absorption erleichtert, b) Reduktion der cytosolischen  $\text{Na}^+$ -Konzentration, wodurch der Austausch über den  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ -Cotransporter angetrieben wird, und c) durch Förderung der proximalen Calcium-Resorption als Reaktion auf reduziertes Extrazellulärvolumen. Die Thiazidtherapie ist eine mögliche Differentialdiagnose der medikamentös ausgelösten Hypercalcämien sowie des primären Hyperparathyreoidismus. Allerdings verursacht die relative Hypercalcämie (6) unter HCTZ in der Folge eine Verminderung des Parathormons, was als diagnostisches Mittel zur Unterscheidung eingesetzt

werden kann. Bei Betrachtung der zweiten Therapie-Gruppe mit der Kombinationstherapie aus Torasemid und HCTZ kann dieser Einfluss der Thiazid-Diuretika erkannt werden. Im Vergleich zur Mono-Therapie mit Torasemid steigt hier nämlich der Serum-Calcium-Spiegel an, was durch das Hinzunehmen des Thiazids in die Therapie erklärbar ist und für ein Überwiegen der Wirkung des Thiazids bezüglich des Serumparameters steht. Auch Thiazide und PTH beeinflussen sich gegenseitig (47, 58 - S. 2234). So stimulieren HCTZ und PTH gemeinsam die Ca-Rückresorption.

Die letztlich doch zunehmende Calciurese unter der Kombination T/HCTZ widerspricht den Erwartungen nach obigen Überlegungen. Möglicherweise konnte bei den Patienten dieser Therapiegruppe die tubuläre Calciumexkretion durch Torasemid den Calcium-retinierenden Effekt des HCTZ überdecken. Wahrscheinlich aber wird auch eine Zufallskomponente durch unsere limitierte Gruppengröße bzw. Zusatztherapien eine Rolle spielen.

Für Xipamid muss eine gesonderte Betrachtung erfolgen, denn wir fanden sinkende Calcium-Serumspiegel. Hierzu ist festzustellen, dass es in der Literatur sowohl gegensätzliche als auch unterstützende Erkenntnisse gibt. Owens et al. (44) haben in ihrer Arbeit zumindest für die Dosis von 40mg einen Anstieg des Serum-Calciums und einen Abfall des mit dem Harn ausgeschiedenen Calciums feststellen können und begründen somit einen günstigen Effekt in der Vorbeugung einer Osteoporose. Es gibt jedoch auch andere Literaturangaben, die unsere Ergebnisse bestätigen. So wird für dieses Thiazidanalogen eine anhaltende Erhöhung der Calcium-Ausscheidung unter längerer Xipamidtheapie mit daraus folgendem sinkendem Calciumspiegel im Blut beschrieben, vermutlich wegen unterschiedlicher Wirkmechanismen im Vergleich zu anderen Thiaziden (34, 35). Ursächlich könnte eine mögliche Modulation der Hauptwirkung von Thiaziddiuretika durch zusätzliche Beeinflussung basolateraler neben luminaler Transportprozesse im Sinne einer „peritubulären Kinetik“ sein (34).

Bezüglich der Calciumhomöostase findet man folgende Zusammenfassung in der Literatur (19): Schleifendiuretika führen zu einer Hypercalciurie, während Thiazide eine vermehrte Absorption von Calcium (Anticalciurese) verursachen. Auch unsere Daten der im Vergleich betrachteten Diuretika bestätigen, dass sehr wohl Unterschiede in diesem Sinne zwischen Schleifen- und Thiaziddiuretika bestehen, die eine Abwägung der einen versus der anderen Diuretikaklasse rechtfertigen. So kann, wie bereits erwähnt, ein Schleifendiuretikum positiven Einfluss im Rahmen einer hypercalcämischen Krise haben (58 - S. 2234, S. 2243). Zu bedenken ist aber auch die potentiell schädigende Wirkung von Schleifendiuretika auf Knochen i.S. einer Mobilisierung von Calcium mit einhergehender verminderter Festigkeit



des Knochens. Besonders relevant ist dies z.B. bei Frauen in der Postmenopause mit oftmals ohnehin schon reduzierter Festigkeit des Stützapparates, aber auch bei Patienten mit einer CNI, bei denen bereits der Knochen i.S. einer renalen Osteopathie (Osteomalazie bei bestehendem Vitamin D<sub>3</sub>-Mangel und Osteoklasie bei PTH-Überschuss) (62) angegriffen sein kann. Dagegen wird der Calcium-retinierende Effekt der Thiazide als vermutlich positiv diskutiert, da dadurch das Risiko osteoporotisch bedingter Knochenbrüche vermindert sein soll (58 - S. 2224, S.2243).

Xipamid wiederum kann eine Minderung der Calcium-Konzentration und eine pH-Anhebung innerhalb von Kardiozyten bewirken und sich somit positiv auf die Relaxationsfähigkeit des Myokards in der Diastole bzw. auf ischämische Prozesse im Herzen auswirken (34).

#### 4.5 Einfluss auf die Magnesiumkonzentration

Die Magnesiumausscheidung hängt gleichsinnig mit der Kaliumausscheidung zusammen, d.h. eine vermehrte Kaliurie geht mit einer Mehrausscheidung von Magnesium einher und umgekehrt.

Die Schleifendiuretika verursachen eine vermehrte Magnesiumurie mit Gefahr der Entstehung einer Hypomagnesiämie. Auch die Thiazide haben die Hypomagnesiämie in ihrem Nebenwirkungsspektrum enthalten, verursachen aber auch eine nur transiente Hypermagnesiumurie (53), die nach Langzeit-Gabe nicht mehr nachweisbar sein soll. Andere Literaturstellen (24, 38) geben an, dass der Magnesium-Verlust, der unter Thiazid-Therapie besteht und auch bei uns sichtbar wurde, zuerst das intrazelluläre Magnesium und damit die Körperspeicher betrifft, während Serum-Spiegel-Veränderungen sich anfänglich nicht nachweisen lassen. Sind aber die Serum-Spiegel erniedrigt, sind immer auch die Gewebespeicher bereits reduziert. Zur Beurteilung des gesamten Magnesium-Körperspeichers hat man Magnesium in Blutzellen oder Muskelzellen, im Knochen oder auch im Urin gemessen. Laut Cohen et al. (6) ist jedoch dabei die Messung des Knochen-Magnesiums am aussagekräftigsten.

In unserer Studie konnten wir für die Schleifendiuretika Furosemid und Bumetanid und für Xipamid ebenso wie für die Kombination T/HCTZ eine Reduktion des Serumspiegels, also einen Verlust von Magnesium nachweisen. Torasemid in Monotherapie jedoch zeigt eine diskrete Anhebung dieses Serumspiegels. Bei Summation einzelner Literaturstellen (17, 30, 33) kann vermutet werden, dass Torasemid einen ebenso sparenden Einfluss auf Magnesium

zu haben scheint wie auf Kalium. Es soll nach Gozzi et al (17) keinen Einfluss auf das gesamte Plasma-Magnesium, auf das ionisierte Plasma-Magnesium und auch nicht auf die freie Magnesium-Fraktion haben. Bezieht man diese Betrachtung in den Vergleich der Daten der beiden Gruppe mit zum einen der Kombinationstherapie mit T/HCTZ und zum anderen der Therapie mit Xipamid ein, so kann man sogar feststellen, dass der geringste Magnesiumverlust bei Patienten entstand, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, was der Wirkung des Torasemid-Anteils zuzuschreiben wäre. Eine gleichsinnige Veränderung des Serum-Magnesium-Spiegels unter Xipamidtherapie wurde von Owens et al. (44) gefunden.

Insgesamt betrachtet ist die Wirkung beider Diuretikagruppen auf Magnesium im Sinne einer Hypomagnesiämie-Entstehung recht einheitlich (58 - S. 545-546, S. 2234). Lediglich Torasemid scheint positiv im Sinne geringerer Magnesiumverluste zu agieren. Auch hier sei angemerkt, dass eine Serumspiegelveränderung den Blick auf das Kalium lenken und eine Substitution von Magnesium immer auch eine Kalium-Substitution mit einbeziehen sollte.

#### 4.6 Einfluss auf die Konzentrationen von Albumin und Gesamt-Protein im Urin

Proteinurie ist ein Zeichen für eine Störung der Integrität des glomerulären Filters, wie z.B. bei Glomerulonephritiden. Sonst nicht oder nur im geringen Maße filtrierte Proteine (v.a. das relativ kleine Albuminmolekül) werden durch diese defekte Filtermembran vermehrt ausgeschieden, können aber nicht ausreichend rückresorbiert werden und gehen in Form einer Mehrausscheidung über die Niere dem Körper verloren (Albuminurie). Eine Regredienz der Werte spricht für die positive Einflussnahme der Diuretika auf die Nierenfunktion, während eine Zunahme der Albumin- und Proteinurie für eine Progredienz der Nierenerkrankung spricht (58 - S. 1148-1150). Die Verminderung der Eiweißausscheidung über die Niere hängt sicher mit der Blutdruck-senkenden Wirkung der Diuretika zusammen. Ein niedrigerer Blutdruck bewirkt renal, dass das Blut mit weniger großem Druck durch die Kapillaren in den Glomerula fließt und so weniger Albumin / Protein durch das durchlässiger gewordene Filter gepresst wird.

In unserer Studie finden wir bei fast allen verwendeten Medikamenten (ausschließlich Xipamid) eine Senkung der Gesamt-Proteinausscheidung unter Therapie. Ebenso ist ein Abfall der Albuminurie bei Bumetanid, Torasemid und der Kombinationstherapie feststellbar

gewesen. Bezieht man in die Interpretation dieser Fakten den bekannten, verschieden ausgeprägten, senkenden Einfluss auf das Serum-Creatinin und die damit steigende Creatinin-Clearance unter allen getesteten Diuretika ein, zeigt die Senkung von Protein- und Albuminurie ebenfalls den, die Nierenfunktion verbessernden Effekt dieser Diuretika. Auch in Literaturangaben (13, 14) steigen die Serumwerte für das Gesamt-Protein an. In unserer Studie wurden zwar keine Serumwerte eruiert, aber die reduzierte Nachweisbarkeit von Serum-Proteinen im Urin unterstreicht diese Aussage.

Xipamid verursacht keine als positiv einzustufende Veränderung. Sowohl Albumin als auch das Gesamtprotein nehmen im Urin zu. Eine Beeinflussung der Nierenfunktion ist also bei diesen Parametern ebenso wenig ablesbar wie bereits am Retentionswert Creatinin.

Besonders Bumetanid, aber auch Torasemid und die Kombination mit HCTZ zeigen anhand abnehmender Proteinurie und Albuminurie ihre positive Wirkung auf die Nierenfunktion. Auch Furosemid zeigte positive Einflüsse, allerdings weniger markant. Xipamid scheint diesbezüglich weniger Bedeutung zu haben.

#### 4.7 Einfluss auf den pH-Wert von Blut und Urin

Für die Diuretika, die Kaliumverluste verursachen, kann man in der Literatur finden, dass sie eine metabolische Alkalose induzieren (31). Ursachen können in Folgendem liegen: a) Stimulation der Ammoniakgenese und  $H^+$ -Sekretion, b) vermehrte Aldosteronfreisetzung, c)  $Na^+$ -Verarmung mit Volumendepletion und folgender „Kontraktionsalkalose“, d) gesteigerte proximal-tubuläre  $HCO_3^-$ -Resorption und e) relativ stärkere  $Cl^-$ -Ausscheidung. Kaliumsparende Diuretika würden eine gegenteilige pH-Verschiebung verursachen können (31). Kaliumverlust gekoppelt mit einer für Diuretika typischen  $H^+$ -Sekretion sind also Ursache für einen sauren Urin.

In unserer Studie ist für Torasemid, Furosemid und geringfügig auch für Xipamid eine alkalisierende Tendenz nachzuweisen gewesen, wenn auch nur diskret. In der Literatur findet man z.B. bei Nakatsuka et al. (43) die Anhebung des Blut-pH unter Furosemid beschrieben. Auch bei Pferden ließ sich die Alkalisierung des Blutes unter Furosemid bestätigen (13). Torasemid verursacht ebenfalls eine Alkalose des Blutes (17).

In der Zellphysiologie gibt es eine wechselseitige Abhängigkeit von  $K^+$  und  $H^+$  in dem Sinn, dass zu wenig extrazelluläres Kalium, also eine Hypokaliämie, eine Mobilisierung von Kalium aus dem intrazellulären Raum notwendig macht und dieses im Austausch mit  $H^+$  des Extrazellulärtraumes gewinnt (Abbildung 13).

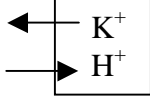
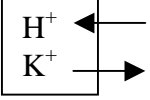
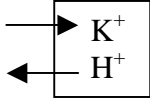
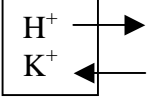
a) Ursache: Hypokaliämie Folge: metabolische Alkalose			c) Ursache: Azidose Folge: Hyperkaliämie
b) Ursache: Hyperkaliämie Folge: metaolische Azidose			d) Ursache: Alkalose Folge: Hypokaliämie

Abbildung 13: Beziehungen zwischen  $K^+$ - und  $H^+$ -Iontentransport und dem Säure-Basen-Haushalt unter Vernachlässigung anderer beteiligter Ionen (vereinfachte Darstellung nach 60).

Auf zellphysiologischer Ebene bedeutet dies für die Tubuluszelle, die z.B. von Hypokaliämie auf der Blutseite und erhöhter  $K^+$ -Konzentration auf Urinseite tangiert wird, dass als zellulärer Ausgleichsversuch der Hypokaliämie auf der Blutseite Kalium von intra- nach extrazellulär ins Blut im Austausch mit  $H^+$  sezerniert wird – eine Alkalose des Blutes resultiert - und dass auf der Lumenseite Kalium im Austausch mit  $H^+$  resorbiert wird – saurer Urin resultiert. Bei Duchin et al. (8) heißt es unterstützend, dass ein ansteigender Urin-pH im distalen Tubulus einen Anstieg der renalen K-Ausscheidung und ein abfallender Urin-pH eine abfallende K-Ausscheidung bedingt. Eine Änderung des Blut-pH um 0,1 führt nach (60) zu einer gegensinnigen Veränderung der Serum-Kaliumkonzentration von 0,4-0,5mmol/l.

In unserer Studie trifft diese Beziehung zwischen Änderung des Serum-Kaliums und des Blut-pHs sowohl für Furosemid und Xipamid (erzeugt Hypokaliämie mit folgend alkalisch werdendem Blut und sauer werdendem Urin) als auch für Bumetanid und die Kombinationstherapie aus T/HCTZ (Serum-Kalium-Anstieg mit folgend azidotisch werdenem Blut-pH) zu. Bestätigend findet man in der Literatur z.B. für die Therapie mit Furosemid Angaben über eine verstärkte Säureexkretion, die ebenfalls zu einem Abfall des Urin-pHs führt (2). Auch für Bumetanid ist unterstützende Literatur zu finden (8).

Dutchin und Hutcheon (8) haben zusätzlich in ihrer Untersuchung Bumetanid mit HCTZ verglichen und für das Thiazid herausgefunden, dass es eine pH-Anhebung im Urin

(Alkalisierung) und eine vermehrte  $\text{HCO}_3^-$ -Exkretion durch eine geringere Aktivität der Carboanhydrase (8) bedingt. Nur sehr diskret ist eine solche Tendenz auch anhand unserer Daten für die Kombinationstherapie T/HCTZ nachweisbar, wobei dieser Effekt auch der Torasemid-Teilwirkung zugeschrieben werden könnte, wie im Rückschluss aus den Daten der Therapie mit Torasemid gefolgert werden kann. Außerdem gilt für das Thiazid HCTZ, dass es ebenfalls ein Diuretikum ist, welches zu renalem Kaliumverlust führt, wie auch wir in unseren Daten nachweisen konnten und dass damit die gleiche Argumentation wie bereits beschrieben gültig sein kann. Die Anhebung des Serum-Kaliums, die nicht ganz in das Erklärungsschema passt, ist eher auf die Torasemid-Komponente zurückzuführen.

Für Torasemid gilt in unserer Studie, dass es sowohl den Blut-pH als auch den Urin-pH ins alkalische Milieu verschiebt. Da Torasemid als relativ Kalium-neutrales Diuretikum gilt, ist obige Erklärung nicht zutreffend. Zwar kommt es in unserer Therapiegruppe zu einem leichten Kaliumverlust über die Niere, dennoch nimmt der  $\text{K}^+$ - Spiegel des Serums zu. Die verstärkte Kaliurie führt vermutlich durch die in Abbildung 13 gezeigte Abhängigkeit der Ionenflüsse zu einem nach intrazellulär gerichteten  $\text{H}^+$ -Strom und ein alkalischerer Urin resultiert. Jedoch ist genügend Kalium im Serum vorhanden, sodass ein Austausch zwischen  $\text{H}^+$  und  $\text{K}^+$  nicht dringend notwendig wird und das erwartete Absinken des Blut-pHs entfällt.

Insgesamt ist also eher von einer Tendenz zu saurem Harn unter Diuretika-Therapie auszugehen, wobei lediglich Torasemid eine Ausnahme bildet.

Für Furosemid und geringfügig auch Xipamid war ein leicht ins alkalische Milieu verschobener Blut-pH aufgefallen. Bei Betrachtung beider Parameter (pH im Urin und Blut) liegt nahe, dass die Menge an sauren Valenzen im Blut weniger wird, da sie vermehrt im Urin ausgeschieden wird, was einem positiven, Säure ausschwemmenden Effekt bei Behandlung der Azidose im Rahmen einer Urämie entsprechen könnte. Unter Bumetanid kommt es zum Absinken des Blut-pHs, wobei saure Valenzen vermehrt auch ausgeschieden werden. HCTZ dagegen scheint bezüglich der pH-Werte den schlechtesten Einfluss zu haben: bei maximal diskreter Ansäuerung des Urin-pH scheint die Niere unter dieser Therapie definitiv weniger Säuren ausscheiden zu können, was sich in dem niedrigen pH des Blutes widerspiegelt.

Allgemein ist jedoch der pH-Wert ein sehr leicht zu beeinflussender Parameter, sodass bei einem klinischen Ansatz einer Studie, wie in unserem Fall, nicht alle Einflüsse erfassbar sind und somit nicht jede Änderung eindeutig erklärbar ist.

## 4.8 Zusammenfassung

Diese Arbeit hatte den Vergleich verschiedener Diuretika-Wirkungen zum Ziel. Im Rahmen eines, dem klinischen Alltag möglichst nahen Studiendesigns wurden Patienten mit unterschiedlichster Ausprägung einer zur Niereninsuffizienz führenden Erkrankung und verschiedenen Begleiterkrankungen als Studienkollektiv gewählt. Damit ist die im Alltag typische Inhomogenität der Patientenpopulation versucht worden zu präsentieren. Fünf verschiedene Therapieschemata mit Torasemid-Mono-Therapie, Kombinationstherapie aus Torasemid und HCTZ, Therapie durch Bumetanid, Furosemid und schließlich Xipamid in den Gruppen 1-5 wurden verglichen. Somit sind sowohl die Schleifendiuretika (vertreten durch Furosemid, Bumetanid und Torasemid) als auch die Thiazide (vertreten durch HCTZ und Xipamid) in die Betrachtungen einbezogen gewesen.

**Torasemid** weist auch in unseren Untersuchungen sehr positiv zu bemerkende Eigenschaften auf. Einen, die Nierenfunktion verbessernden Effekt konnten wir anhand der signifikanten Senkung der Serum-Creatinin- und Serum-Harnstoffspiegel genauso nachweisen, wie anhand des Rückganges von Gesamt-Proteinurie und Albuminurie. Ferner bestätigt sich auch bei uns, dass unter Torasemid die Kalium-Konzentration im Serum kaum beeinflusst wird und damit die Hypokaliämiegefahr im Vergleich zu den anderen Diuretika deutlich geringer ist. Gerade dieser Punkt stellt einen Vorteil dieses Diuretikums dar. Auch eine Hypomagnesiämie ist unter Torasemid weniger wahrscheinlich. Trotz zunehmender Natriumverluste über die Niere bleibt unter Torasemid der Serumspiegel stabil. Insgesamt ist Torasemid als günstig im Einfluss auf die Nierenfunktion und bezüglich der Elektrolytverschiebungen einzuschätzen. Der pH-Wert wird sowohl im Blut, als auch im Harn ins alkalische Milieu verschoben, was günstig für den Urämiker ist.

In der **Kombination mit HCTZ** kann der u.a. auch für Thiazide typische Kaliumverlust unter Therapie durch das Hinzunehmen des Kalium-neutralen Diuretikums Torasemid günstig beeinflusst werden. Zwar wird Kalium vermehrt ausgeschieden, jedoch kommt es nicht zu einer Hypokaliämie. Auch die Albumin- und Proteinurie werden positiv beeinflusst, d.h. sie nehmen ab. Allerdings ist kein senkender Effekt auf die Serumspiegel von Creatinin und Harnstoff erkennbar. Unter der Kombination kam es zum Absinken von Serum-Natrium und -Magnesium, während trotz Calciurese keine Hypocalcämie resultierte. Saure Valenzen werden unter dieser Therapie nicht ausgeschieden und führen so zur Verschiebung des Blut-pHs ins saure Milieu, was ein eher weniger günstiger Einfluss dieser Kombinationstherapie gerade auch für Urämiker ist.

**Bumetanid** zeichnet sich durch signifikante Senkung von Protein- und Albuminurie, sowie durch Reduktion der Serum-Retentionswerte bei steigender Creatinin-Clearance aus. Das Serum-Kalium wird nicht in Richtung Hypokaliämie verändert bei gleichzeitiger Abnahme der Kaliurie, was dem Effekt von Torasemid gleicht. Auch der Serum-Calciumspiegel bleibt unter Therapie stabil. Es kommt zu Natrium- und Magnesiumverlust. Bumetanid ist auch in der Lage, eine Mehrausscheidung von sauren Valenzen bei nahezu unverändertem Blut-pH zu bewirken.

Zu den positiv zu bemerkenden Seiten des Schleifendiuretikums **Furosemid** lässt sich feststellen, dass es die Serumwerte für Creatinin und Harnstoff signifikant und die Proteinurie nicht signifikant senkt, deutliche Merkmale für einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion. Die Albuminurie jedoch nimmt eher zu. Gesteigert wird die Creatinin-Clearance durch dieses Medikament ebenso wie dies unter Bumetanid beobachtet werden konnte. Bezüglich der Serumelektrolyte jedoch müssen Abstriche hingenommen werden, da es sowohl für Kalium, als auch für Calcium und Magnesium im Serum zu Verlusten kommt, die eine gute Überwachung der Serumelektrolyte oder aber die Bevorzugung z.B. von Torasemid bedeuten müssen.

Für **Xipamid** konnten keine signifikanten Wirkungen eruiert werden. In geringem Maße senkt es den Harnstoff-Spiegel im Blut, ohne jedoch senkenden und damit positiv zu wertenden Einfluss auf Creatinin zu haben. Die Creatinin-Clearance wird jedoch geringfügig verbessert. Auf die Protein- und Albuminurie wirkt sich die Therapie mit diesem Medikament eher negativ aus, indem es beide Parameter erhöht. V.a. Natrium, aber auch Kalium, Calcium und Magnesium gehen dem Körper durch Xipamid-Therapie verloren. Eine vermehrte Ausscheidung saurer Valenzen ist jedoch erreichbar.

Zusammenfassend ist sicher Torasemid als günstigstes Diuretikum bezüglich des Einflusses auf Nierenfunktion und –protektion, aber auch auf den Ionenhaushalt des Körpers zu werten, gefolgt von Bumetanid, dessen Vorteil im Vergleich dazu in der Anhebung des Serum-Calciumspiegels und der effektiveren Ausscheidung saurer Valenzen liegt. Furosemid ist sicher renoprotektiv, muss jedoch kritisch wegen der ausgeprägten Verluste von Kalium, Calcium und Magnesium betrachtet werden. HCTZ hat weniger positive Einflüsse auf die pH-Werte, aber auch andere Serumparameter, wobei jedoch die Kombination mit Torasemid den Kaliumverlust auszugleichen vermag und auch Protein- und Albuminurie sinken. Die geringsten positiven Einflüsse sind unter Xipamid in dieser Studie zu verzeichnen gewesen, was dazu führt, den Einsatz dieses Diuretikums nicht zu favorisieren.