

DOI 10.2377/0023-2076-61-245

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Germany¹, Department of Comparative Biomedical Sciences, Royal Veterinary College, London, UK², Department of Clinical Sciences and Services, Royal Veterinary College, Herts, UK³,
Boehringer Ingelheim Animal Health GmbH, Ingelheim, Germany⁴

Gegenüberstellung der Wirksamkeit einer oralen Langzeitbehandlung mit Telmisartan und Benazepril bei Katzen mit chronischer Nierenerkrankung

Ulrike Sent¹, Rüdiger Gössl¹, Jonathan Elliott², Harriet Syme³, Tanja Zimmering⁴

Zusammenfassung

Hintergrund: Wirksamkeit und Vorteile von Telmisartan bei Katzen mit chronischer Nierenerkrankung (CNE) wurden bislang nicht beschrieben.

Hypothese: Eine Langzeitbehandlung von Katzen mit CNE mit Telmisartan senkt das Protein/Kreatinin-Verhältnis im Harn (UP/C) in ähnlichem Maße wie Benazepril.

Tiere: 224 adulte Katzen mit CNE aus privater Haltung.

Methoden: Prospektive, multizentrische, kontrollierte, randomisierte, verblindete, klinische Parallelgruppenstudie mit Nichtunterlegenheitsdesign. Die Katzen wurden im Verhältnis 1:1 entweder der Telmisartan-Gruppe (1 mg/kg p. o. alle 24 Stunden; n = 112) oder der Benazepril-Gruppe (0,5–1,0 mg/kg p. o. alle 24 Stunden; n = 112) zugeteilt. Der primäre Endpunkt wurde prospektiv definiert als die Veränderung der Proteinurie (Benazepril:Telmisartan), basierend auf einem logarithmisch transformierten gewichteten Durchschnitt der UP/C-Veränderung in Bezug zum Ausgangswert ($AUC\ 0 \rightarrow t/t$) als vergleichender prozentualer Anteil unter Verwendung einer Konfidenzintervall-(KI-)Methode. Die Veränderungen des UP/C in Relation zu den Ausgangswerten wurden an sämtlichen Studientagen beurteilt und für multiple Vergleiche korrigiert.

Ergebnisse: Telmisartan erwies sich als nicht unterlegen gegenüber Benazepril für die Kontrolle der Proteinurie (KI $-0,035$ bis $0,268$). An Tag 180 war das UP/C im Vergleich zu den Ausgangswerten in der Telmisartan-Gruppe signifikant niedriger ($-0,05 \pm 0,31$; $p = 0,016$), während die Veränderung in der Benazepril-Gruppe ($-0,02 \pm 0,48$) nicht statistisch signifikant war ($p = 0,136$). Ähnliche Ergebnisse wurden an sämtlichen Beurteilungszeitpunkten erreicht mit einer signifikanten Abnahme des UP/C bei Telmisartan, aber nicht bei Benazepril.

Schlussfolgerung und klinische Bedeutung: Sowohl Telmisartan als auch Benazepril waren gut verträglich und sicher. Telmisartan erwies sich als nicht unterlegen gegenüber Benazepril und reduzierte die Proteinurie signifikant in Relation zu den Ausgangswerten an sämtlichen Beurteilungszeitpunkten, während dies bei Benazepril nicht der Fall war.

Schlüsselwörter:

ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, Benazepril, Proteinurie

Summary

Comparison of Efficacy of Long-term Oral Treatment with Telmisartan and Benazepril in Cats with Chronic Kidney Disease

Background: The efficacy and benefits of telmisartan in cats with chronic kidney disease (CKD) have not previously been reported.

Hypothesis: Long-term treatment of cats with CKD using telmisartan decreases urine protein-to-creatinine ratio (UP/C) similar to benazepril.

Animals: Two-hundred and twenty-four client-owned adult cats with CKD.

Methods: Prospective, multicenter, controlled, randomized, parallel group, blinded clinical trial with noninferiority design. Cats were allocated in a 1 : 1 ratio to either telmisartan (1 mg/kg; n = 112) or benazepril (0.5–1.0 mg/kg; n = 112) PO q24 h. The primary endpoint was prospectively defined as the change in proteinuria (benazepril:telmisartan) based on a log transformed weighted average of UP/C change from baseline ($AUC\ 0 \rightarrow t/t$) as a percentage compared using a confidence interval (CI) approach. Changes of UP/C from baseline were assessed on all study days and corrected for multiple comparisons.

Results: Telmisartan proved noninferior to benazepril in controlling proteinuria (CI, -0.035 to 0.268). At Day 180, UP/C compared to baseline in the telmisartan group was significantly lower (-0.05 ± 0.31 ; $P = .016$), whereas in the benazepril group the change (-0.02 ± 0.48) was not statistically significant ($P = .136$). Similar results were obtained at all assessment points with significant decrease in UP/C occurring with telmisartan but not benazepril.

Conclusion and Clinical Importance: Both telmisartan and benazepril were well tolerated and safe. Telmisartan proved to be noninferior to benazepril and significantly decreased proteinuria relative to baseline at all assessment points whereas benazepril did not.

Keywords:

ACE inhibitor, Angiotensin II receptor blocker, Benazepril, proteinuria

Dieser Beitrag wurde mit freundlicher Genehmigung des Rechteinhabers Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA aus dem Englischen übersetzt. Originalpublikation: Sent et al. (2015): Comparison of Efficacy of Long-term Oral Treatment with Telmisartan and Benazepril in Cats with Chronic Kidney Disease. J Vet Intern Med 29(6): 1479–1487, DOI 10.1111/jvim.13639.

Einleitung

Die chronische Nierenerkrankung (CNE) ist eine irreversible, progressive Erkrankung und einer der häufigsten medizinischen Gründe, aus denen ältere Katzen zur klinischen Untersuchung in der Tierarztpraxis vorgestellt werden. Die Prävalenz der CNE steigt mit dem Alter; in der geriatrischen Katzenpopulation sind bis zu 35 % aller Katzen betroffen (Polzin und Osborne, 1986; Polzin, 2010). Klinische Symptome wie Polyurie und Polydipsie, Lethargie, vermindertes Appetit und Gewichtsverlust werden häufig beschrieben und eine erhebliche Auswirkung der CNE auf die Lebensqualität wird vermutet (DiBartola et al., 1987). Darüber hinaus hat die CNE einen negativen Einfluss auf das Überleben mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von ein bis drei Jahren ab dem Auftreten der ersten klinisch apparenten Symptome (Syme et al., 2006; Boyd et al., 2008). Eine frühzeitige Behandlung kann die Lebensqualität und die Prognose verbessern (Polzin und Osborne, 1986; Polzin et al., 2009). Die kompensatorische chronische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bei CNE zur Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) führt zu einer Steigerung der Produktion von Angiotensin II (AT-II), dessen renale Konzentration die Plasmakonzentration übersteigt (Siragy und Carey, 2010; Navar, 2014). Angiotensin II ist aufgrund seiner Fähigkeit zur Induzierung einer glomerulären Hypertonie, die wiederum zu glomerulären Schäden, Proteinurie und Aktivierung proinflammatorischer und profibrotischer Pathways führt, ein zentraler Mediator von Nierenschäden (Ruester und Wolf, 2006; Mitani et al., 2013). Darüber hinaus ist selbst eine geringgradige Proteinurie in hohem Maße assoziiert mit Azotämie und ein prädiktiver Indikator für das Einsetzen von Azotämie (Jepson et al., 2009), für das Fortschreiten der CNE (Chakrabarti et al., 2012) und für das Überleben sowohl bei Menschen als auch bei Katzen (Syme et al.,

2006; King et al., 2007). Es wurden mehrere Subtypen von AT-II-Rezeptoren identifiziert (Siragy, 2010). Die wichtigsten der oben beschriebenen destruktiven renalen Effekte von AT-II werden über AT₁-Rezeptoren vermittelt. AT₂-Rezeptoren modulieren renoprotektive Wirkungen von AT-II, namentlich Vasodilatation, Natriurese, Hemmung der Reninsekretion sowie antiinflammatorische, antiischämische und antifibrotische Effekte. Die Expression von AT₂-Rezeptoren ist in pathologischen Situationen erhöht (Danyel et al., 2013; Padia und Carey, 2013).

Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Inhibitoren hemmen die enzymatische Umwandlung von Angiotensin I und senken auf diesem Weg die AT-II-Konzentrationen. Bei Säugetieren, einschließlich der Katze, gibt es jedoch alternative Pathways für die AT-II-Bildung (ACE-Escape [Angiotensin-II-Escape-Phänomen]) (Akasu et al., 1998; Ennezat et al., 2000; Aramaki et al., 2003). Beim Menschen wird unter der Behandlung mit Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARBs) darüber hinaus auch eine erhöhte Reninaktivität im Plasma beschrieben, ein Phänomen also, das die kompetitive Rezeptorblockade teilweise überwinden könnte, unter klinischen Gesichtspunkten aber ohne Relevanz zu sein scheint (Aoki et al., 2010).

ARBs wie Telmisartan^a blockieren den AT₁-Rezeptor selektiv mit hoher Affinität und verdrängen AT-II, während gleichzeitig die vorteilhaften Effekte der AT₂-Rezeptor-Aktivierung unbeeinflusst bleiben. Zudem wird die Wirksamkeit von ARBs nicht durch ACE-Escape-Mechanismen [Angiotensin-II-Escape-Mechanismen] beeinflusst. Die renoprotektiven Eigenschaften von Telmisartan wurden in Ex-vivo-Modellen und in In-vivo-Studien bei Menschen mit diabetischen und nicht-diabetischen Nephropathien gezeigt (Balakumar et al., 2012; Fukami et al., 2013; Matsuo et al., 2013; Noone und Licht, 2014). Im Unterschied zu anderen ARBs wirkt Telmisartan auch als partieller Agonist am Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor des Gamma-Subtyps (PPAR-γ) und übt damit eine duale Wirkung aus, die seine renoprotektiven Eigenschaften zusätzlich verstärken (Balakumar et al., 2012; Michel et al., 2013; Noone und Licht, 2014).

Bislang liegen keine veröffentlichten Studien über Telmisartan oder andere ARBs bei Katzen mit spontaner, natürlich aufgetretener CNE vor. Dagegen ist durch Studien belegt, dass Benazepril das zeitlich gemittelte Protein/Kreatinin-Verhältnis im Harn (UP/C) bei Katzen im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung senkt (King et al., 2006). Das primäre Ziel der vorliegenden Studie war die Gegenüberstellung der antiproteinurischen Wirkung von Telmisartan und Benazepril bei Katzen mit spontaner CNE. Weitere Variablen wurden evaluiert, um den Effekt der Behandlung auf die Lebensqualität behandelter Katzen zu beurteilen.

Material und Methoden

Tiere

Im Besitz privater Halter befindliche adulte Katzen mit CNE-Verdacht wurden in 48 Zentren in Europa auf CNE gescreent: Deutschland (15), Frankreich (12), Großbritannien (11), Niederlande (4), Belgien (4) und Italien (2).

Abkürzungen

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AE	Unerwünschtes Ereignis
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
AT-II	Angiotensin II
AT ₁	Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1
AT ₂	Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 2
AUC	Area under Curve
CNE	Chronische Nierenerkrankung
CP	Kontrollprodukt (Benazepril)
GCP	Good clinical practice
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ITT	Intention-to-Treat Population
IVP	Prüfprodukt (Telmisartan)
IRIS	International Renal Interest Society
KBE	Kolonie-bildende Einheiten
KI	Konfidenzintervall
NYHA	New York Heart Association
PPAR-γ	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor Gamma
PPS	Per-Protokoll-Population
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SBP	Systolischer Blutdruck
UP/C	Protein/Kreatinin-Verhältnis im Harn

a Semintra, orale Lösung für Katzen (Telmisartan 4 mg/ml), Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim, Deutschland

Einschlusskriterien

Für die Aufnahme in die Studie kamen Katzen nur dann infrage, wenn eine Einverständniserklärung des Besitzers vorlag, wenn sie ein Körpergewicht > 2,0 kg aufwiesen und wenn die Diagnose einer klinisch stabilen CNE im Stadium 2–3 nach den Kriterien der International Renal Interest Society (IRIS) (IRIS Guidelines, 2015) gestellt worden war. Die Diagnose der CNE basierte auf dem Vorbericht, der klinischen Untersuchung und den Laborergebnissen. Dabei mussten folgende Kriterien erfüllt sein: Kreatininkonzentration im Plasma oder Serum $\geq 1,6$ und < 5,0 mg/dl, spezifisches Harngewicht < 1,035, UP/C $\geq 0,2$ und < 2,0, T4-Konzentrationen im Plasma oder Serum $\leq 3,1$ $\mu\text{g/dl}$ und systolischer Blutdruck (SBP) ≤ 170 mmHg. Katzen mit einem SBP > 170 und < 180 mmHg waren für eine Teilnahme an der Studie geeignet, wenn sie unter einer ≥ 4 Wochen andauernden Behandlung mit Amlodipin stabil gewesen waren.

Katzen, die eine Nierendiät bekamen, waren geeignet, wenn sie diese Diät seit ≥ 4 Wochen erhalten hatten.

Ausschlusskriterien

Katzen waren nicht geeignet für die Aufnahme in die Studie, wenn sie innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening mit ACE-Hemmern, ARBs oder anderen vasodilatatorisch wirksamen Arzneimitteln oder Diuretika (z. B. Furosemid) behandelt worden waren oder wenn ihre Ernährung innerhalb der vier Wochen vor dem Screening verändert worden war. Ausgeschlossen wurden darüber hinaus Katzen mit einer mittels Harnzytologie und Harnkultur (> 1000 KBE/ml) diagnostizierten Harnwegsinfektion sowie Katzen mit palpierbarer Nierenvergrößerung, Nierentumor, prä- oder postrenaler Azotämie, Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] Klassen II, III, IV), akuter Nierenerkrankung, Gravidität oder Laktation.

Studiendesign

Es handelt sich um ein prospektives, randomisiertes multizentrisches, für den Prüftierarzt verblindetes positivkontrolliertes Parallelgruppendesign. Die Verblindung des Prüftierarztes an jedem Studienzentrum erfolgte durch den Einsatz eines Studienleiters, der ausschließlich für die Zuteilung und Dispensierung der Medikation und deren Rückgabe verantwortlich war. Die äußere Verpackung beider Tierarzneimittel war optisch identisch und das Gewicht der Packungen wurde so angepasst, dass eine Differenzierung der Arzneimittel auf diesem Weg nicht möglich war. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass sämtliche an der Evaluation beteiligte Personen nicht wissen konnten, um welches Arzneimittel es sich handelt.

Die im Besitz privater Halter befindlichen Katzen wurden im Verhältnis 1:1 einer Gruppe zur Behandlung mit Telmisartan^a und einer Gruppe zur Behandlung mit Benazepril^b zugeteilt. Das Studienprotokoll wurde in Zusammenarbeit mit unabhängigen Experten für feline CNE vorbereitet und an allen Studienorten, wo dies erforderlich war, von europäischen Kontrollbehörden und zuständigen Ethikkommissionen genehmigt. Die Studie wurde gepowert, um die Nichtunterlegenheit bezüglich des primären Endpunktes, also der UP/C-Änderung in Relation zu den Ausgangswerten durch Telmisartan gegenüber Benaze-

pril, zu beurteilen. Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß der Richtlinie der Good Clinical Practice (GCP)^c (VICH GL9).

Es wurde eine Randomisierungsliste erstellt, die von einem Zentrum verwaltet wurde, das kein Studienzentrum war.

Es gab festgelegte Verfahren zur Aufhebung der Verblindung im Falle eines klinischen Notfalles.

Eine Lösung von Telmisartan^a wurde durch den Katzenbesitzer oral in einer Dosierung von 1 mg/kg (0,25 ml/kg) alle 24 Stunden verabreicht. Benazepril^b wurde in einer Dosierung von 0,5–1,0 mg/kg p. o. alle 24 Stunden in Form einer aromatisierten 2,5-mg-Tablette gemäß den Angaben der Produktinformationen verabreicht. Katzen mit einem Körpergewicht > 2 kg und < 5 kg erhielten eine Tablette, Katzen > 5 kg und < 10 kg erhielten zwei Tabletten.

Routinemäßige Behandlungen ohne Einfluss auf die CNE (z. B. Impfungen, antiparasitäre Behandlungen) waren zulässig. Jede begleitende Behandlung wurde dokumentiert. Amlodipin (0,625–1,25 mg p. o. alle 24 Stunden) war zulässig, wenn Katzen über einen Zeitraum von ≥ 4 Wochen vor der Aufnahme in die Studie stabil waren und es sich um eine kontinuierliche Behandlung handelte. Nicht zulässig waren antibiotische Behandlungen in den sieben Tagen (kurzzeitwirksame Antibiotika) bzw. 21 Tagen (langzeitwirksame Antibiotika) vor der Aufnahme in die Studie. Wenn eine Katze während der Studie für eine diagnostische Maßnahme sediert werden musste, wurde ein Standardprotokoll für die Sedation eingesetzt. Antiinflammatorische oder antiinfektive Behandlungen waren ausschließlich als akute Behandlungen zulässig.

Ablaufplan

Katzen mit einem für CNE typischen Vorbericht oder Katzen im Alter von über sieben Jahren, bei denen im Rahmen einer routinemäßigen Untersuchung die Verdachtsdiagnose einer CNE gestellt worden war, wurden weiterführenden Untersuchungen unterzogen, um die CNE-Diagnose zu bestätigen und das CNE-Stadium nach den IRIS-Richtlinien festzustellen (IRIS Guidelines, 2015). Die Kreatininkonzentrationen im Serum gefasteter Katzen wurden bei gut hydrierten Tieren mindestens zweimal gemessen (Screening und Tag 0). Wenn möglich, wurde eine Zystozentese zur Entnahme einer Harnprobe durchgeführt. Die Harnanalyse wurde am Studienort durchgeführt. Laboruntersuchungen erfolgten bei IDEXX Vet Med Labor Deutschland, mit Ausnahme der Untersuchungen in Großbritannien, die bei IDEXX Laboratory United Kingdom durchgeführt wurden. Eine Kreuzvalidierung der beiden IDEXX-Labore bestätigte ihre Vergleichbarkeit.

Bei entsprechender Indikation wurde der systolische Blutdruck gemessen. Aus Sicherheitsgründen erfolgte die Blutdruckmessung mit einer indirekten Methode, wobei sämtliche Messungen bei einer individuellen Katze stets mit demselben Verfahren durchgeführt wurden (in der Regel Doppler-Ultraschall-Methode).

Als Tag der Aufnahme (Tag 0) wurde der Tag definiert, an dem die Katze erstmals Telmisartan oder Benazepril erhielt. Ausführliche klinische Kontrolluntersuchungen und Harnanalysen wurden für die Tage 7, 30, 60, 90, 120 und 180 anberaumt. Die routinemäßigen hämatologischen und blutbiochemischen Untersuchungen wurden an den Tagen 30, 90 und 180 wiederholt. Zusätzliche diagnostische Tests konnten durchgeführt werden, wenn dies vom Prüf-

^b Fortekor 2,5, palatable Tabletten (Benazepril 2,5 mg), Novartis Santé Animale S.A.S. Huningue Cedex, Frankreich

^c VICH GL9 (GCP), London, Großbritannien, 1. Juli 2001

tierarzt im Einzelfall als notwendig erachtet wurde. Sämtliche unerwünschten Ereignisse wurden gemäß den lokalen Bestimmungen dokumentiert und gemeldet.

Ergebnisse hinsichtlich des primären Endpunktes

Der primäre Endpunkt der Studie war prospektiv definiert worden als die Abnahme der Proteinurie, gemessen als UP/C, im Vergleich zu den Ausgangswerten. Die Hypothese lautete, dass Telmisartan diesbezüglich ebenso wirksam ist wie Benazepril. Als sekundäre Wirksamkeitsvariablen wurden die Veränderungen des Allgemeinbefindens und des Appetits im Vergleich zu den Ausgangswerten als Surrogate für Parameter der Lebensqualität aufgezeichnet. Diese Variablen wurden von den Besitzern beurteilt, die den Appetit ihrer Katze als „normal“, „gesteigert“, „vermindert“ oder „keine Nahrungsaufnahme“ bewerteten und das Allgemeinbefinden als „normal“, „aufmerksam“, „lustlos“ oder „lethargisch“.

Dokumentiert wurde die Anzahl der Fälle mit Therapieversagen, definiert als Todesfälle oder Euthanasie jeglicher Ursache, fehlende Besitzercompliance oder eine Verschlechterung der klinischen Symptome, die eine stationäre Aufnahme erforderlich machte. In Übereinstimmung mit den Prinzipien der GCP wurden zudem jegliche unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Als unerwünschtes Ereignis galt definitionsgemäß „jedes ungünstige oder unbeabsichtigte Ereignis bei Tieren, das nach der Anwendung eines Tierarzneimittels oder eines Prüftierarzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dieser Behandlung vermutet wird“.

Statistische Methoden

Katzen, die in die Wirksamkeitsanalyse aufgenommen wurden, mussten bis Tag 90 für die Follow-up-Untersuchungen zur Verfügung stehen (Per-Protokoll-Population [PPS]; Abb. 1), während in die Sicherheitsanalyse sämtliche behandelten Katzen (Intention-to-treat (ITT)-Population) aufgenommen wurden. Die Ausgangscharakteristika der beiden Gruppen wurden vergleichend auf Homogenität geprüft.

Es wurde dieselbe Vorgehensweise angewendet wie in der Referenzstudie (King et al., 2006), in der gezeigt wurde, dass Benazepril in einer randomisierten, kontrollierten Studie zur Beurteilung der Wirkung der Behandlung auf die zeitlich gemittelte Proteinurie (Area under the Curve [AUC] UP/C) wirksamer war als ein Placebo. Da interne Pilotdaten und veröffentlichte Daten (Syme et al., 2006) eine

schiefe Verteilung der berechneten AUC UP/C-Werte zeigten, basierten die Probengrößenbestimmung und die statistische Analyse der primären Wirksamkeitsvariablen auf den logarithmisch transformierten AUC UP/C-Werten. Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde ein zusammenfassender Wert berechnet, basierend auf einem logarithmisch transformierten gewichteten Mittelwert der UP/C-Veränderung in Bezug zum Ausgangswert (AUC UP/C 0 → t/t) in Prozent jeder Katze über die Zeit (Tag 0 = 100 %). Ebenso wie in der Referenzstudie (King et al., 2006) wurde auch in der vorliegenden Studie das AUC-Prinzip angewendet, um den progressiven Verlust von Katzen für die Follow-up-Untersuchungen zu berücksichtigen. Die Nichtunterlegenheit gegenüber Benazepril basierte auf einem Konfidenzintervall (KI)-Ansatz unter Verwendung der Normal-Approximation (Wellek, 2010). Die Nullhypothese „Unterlegenheit der Behandlung gegenüber

der Positivkontrolle“ wurde widerlegt, wenn das zweiseitige 95%-KI der logarithmischen (AUC UP/C \rightarrow t/t) Differenz vollständig oberhalb der Nichtunterlegenheitsmarge Δ ($-0,108$ bis $0,116$) lag. Eine Nichtunterlegenheitsmarge von $\Delta = 0,108$ auf einer logarithmischen Skala, die einem Quotienten AUC(IVP)/AUC(CP) von etwa 1,11 entsprach, wurde angenommen und anhand einer internen Pilotstudie mit 37 Tieren über acht bis zwölf Wochen bestimmt, in der ein durchschnittlicher AUC \rightarrow t/t-Wert von 106,83 % mit einer Standardabweichung (SD) von 28,28 % beobachtet wurde. Auf der Grundlage dieser Daten wurde eine absolute Marge von 119 %, entsprechend einer relativen Marge von 1,11, a priori definiert und von der Zulassungsbehörde als klinisch aussagekräftig akzeptiert.

Zusätzlich wurde die absolute Veränderung der UP/C gegenüber dem Ausgangswert innerhalb jeder Gruppe mithilfe eines Rang-Tests mit Vorzeichen bei einer Stichprobe analysiert. Die p-Werte wurden mittels Bonferroni-Holm-Verfahren bezüglich der Multiplizität adjustiert (Westfall, 2011).

Weitere sekundäre Wirksamkeitsvariablen wie Verhaltensänderungen und die Anzahl der Fälle mit Therapieversagen

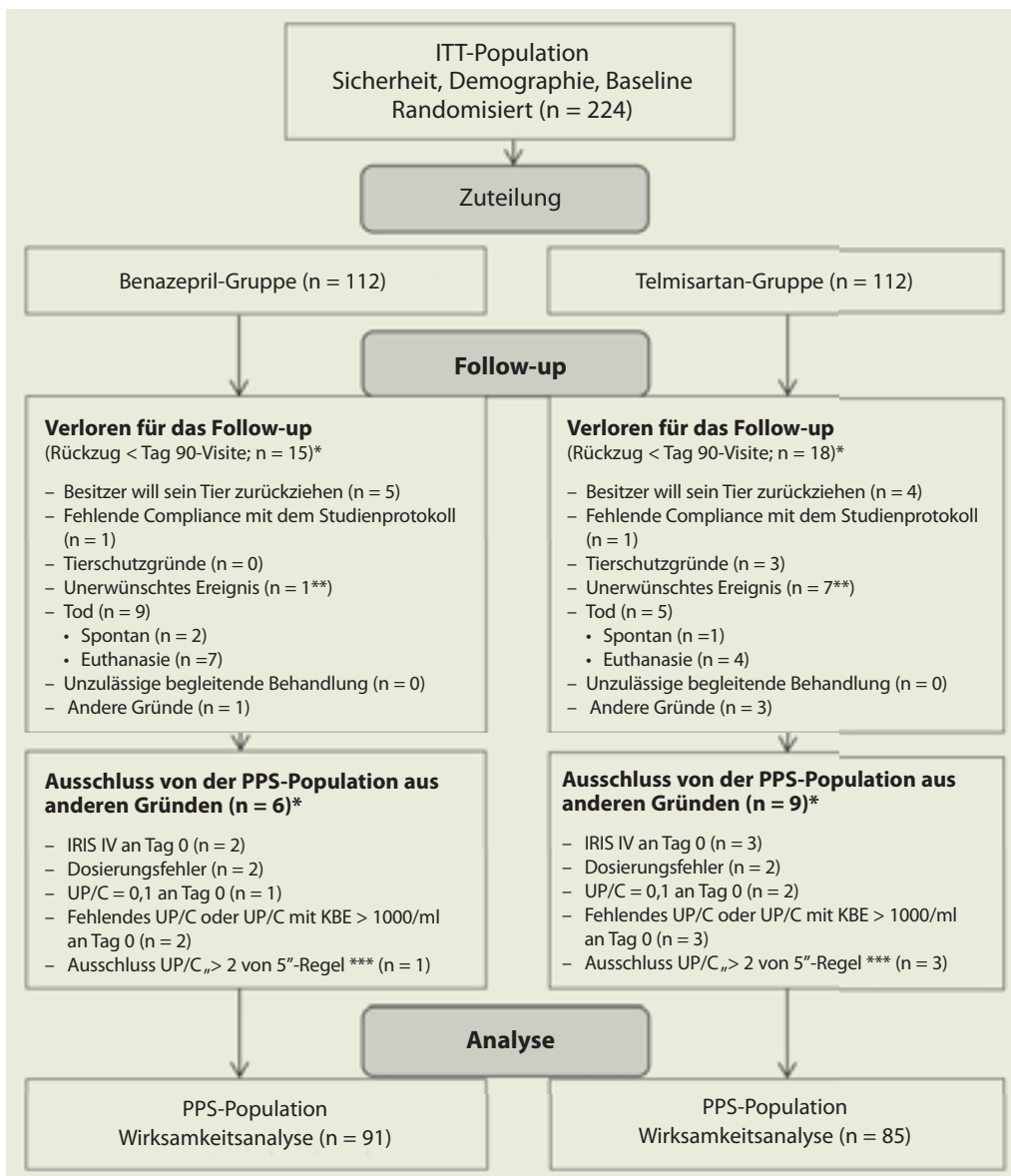
wurden für die PPS-Population statistisch zusammengefasst. Die sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden zwischen den Gruppen nicht statistisch verglichen.

In Übereinstimmung mit den Empfehlungen von CONSORT (Moher et al., 2012) erfolgte eine valide Beurteilung dieser Nichtunterlegenheitsstudie. Die statistischen Analysen erfolgten mit dem SAS-System Version 9,2.^d Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

Die Katzen wurden zwischen März 2008 und August 2010 rekrutiert, die Follow-up-Untersuchungen waren im Januar 2011 abgeschlossen. Mehr als 2000 Katzen wurden gescreent, wovon schließlich 224 Katzen (ITT-Population) für die Studie rekrutiert und randomisiert in die beiden Gruppen zu je 112 Tieren (Abb. 1) aufgeteilt wurden. Die CNE-verdächtigen klinischen Symptome hatten bei den meisten Katzen über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten vor der Aufnahme in die Studie bestanden. Die demografischen, klinischen und labordiagnostischen Ausgangscharakteristika waren zwischen den Gruppen homogen verteilt (Tab. 1).

Katzen im Alter von über elf Jahren dominierten in beiden Gruppen und beide Gruppen wiesen ein ähnliches mittleres und medianes Alter auf (Tab. 1). Bei den meisten Katzen (etwa 80 %) wurde die Nierenerkrankung als CNE im IRIS-Stadium 2 klassifiziert (84/112 in der Telmisartan-Gruppe, 91/112 in der Benazepril-Gruppe). Vier Katzen mit CNE im IRIS-Stadium 4



^d SAS Institute Inc., Cary, NC

ABBILDUNG 1:

Flow-Chart der Probanden.

* Mehr als ein Ausschlussgrund möglich.

** Benazepril-Gruppe: Anämie; Telmisartan-Gruppe: Anstieg von Nierenparametern (2 Katzen), urämische Krise, Anorexie, zerebelläre Zubildung im MRT, intraabdominale Neoplasie, Ataxie der Beckengliedmaßen (je eine Katze).

*** Ausschluss nach der UP/C „> 2 von 5“-Regel: UP/C-Werte gelten als akzeptabel, um zuverlässige AUC-Werte hervorzubringen, wenn an den ersten fünf Studientagen höchstens 2 fehlende oder ausgeschlossene aufgrund bakterieller Kontamination (KBE > 1000/ml).

wurden unter Verletzung des Protokolls in die Studie aufgenommen (Tab. 2), die restlichen Katzen wiesen CNE im IRIS-Stadium 3 auf. Die meisten aufgenommenen Katzen hatten eine fragliche/grenzwertige Proteinurie (UP/C 0,2–0,4) mit ähnlicher zahlenmäßiger Verteilung in beiden Gruppen. Drei Katzen mit UP/C < 0,2 wurden unter Protokollverletzung in die Studie aufgenommen, weil bei diesen Tieren alle anderen Kriterien für CNE erfüllt waren (Tab. 2). Einundfünfzig Prozent der Katzen hatten

systolische Blutdruckwerte im Bereich einer gering- bis mittelgradigen Hypertonie (gemäß IRIS-Klassifikation; 150–179 mmHg; Tab. 2). Eine geringe Anzahl von Katzen mit einem systolischen Blutdruck > 170, aber < 180 mmHg, die vor Tag 0 mit Amlodipin stabilisiert worden waren, wurde in beiden Gruppen aufgenommen (Tab. 1). In beiden Gruppen erhielten etwa 30 % der Katzen zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Nierendät (Tab. 1). Abweichungen vom vorgegebenen Zeitplan waren unter den herrschenden Feldbedingungen unvermeidbar. Die zeitlichen Abweichungen betragen maximal zwölf Tage und wurden als einflusslos auf das allgemeine Studienergebnis betrachtet.

Die primäre logarithmische Variable (AUC UP/C 0 → t/t), basierend auf dem KI-Ansatz, zeigte eine Nichtunterlegenheit von Telmisartan gegenüber Benazepril in der PPS-Population (n = 176) und in der ITT-Population (n = 224). Obgleich die Studie als Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert war, erreichte Telmisartan Werte, die nahe an der Überlegenheit gegenüber Benazepril lagen (Abb. 2).

Die Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten über die Zeit sind in Tabelle 3 dargestellt. An Tag 180 waren die mittleren UP/C-Gesamtwerte in beiden Gruppen numerisch niedriger als die Ausgangswerte. In der Telmisartan-Gruppe war die mittlere Abnahme (–0,05 ± 0,31) signifikant unterschiedlich zum Ausgangswert (p = 0,016). In der Benazepril-Gruppe war die mittlere Abnahme (–0,02 ± 0,48) nicht signifikant unterschiedlich zum Ausgangswert (p = 0,136). Darüber hinaus wurden in der Telmisartan-Gruppe statistisch signifikante Abnahmen des UP/C an allen Beurteilungszeitpunkten festgestellt, während in der Benazepril-Gruppe statistisch signifikante Veränderungen des UP/C im Vergleich zu den Ausgangswerten zu keinem Beurteilungszeitpunkt gefunden wurden. Diese Befunde spiegeln sich auch wider in der Anzahl der Katzen,

TABELLE 1: Ausgangswerte bei Aufnahme (Intention-to-Treat-Population)

Variable	Benazepril (n = 112)		Telmisartan (n = 112)	
	Mittelwert (min–max)	No (%)	Mittelwert (min–max)	No (%)
Alter (Jahre)	12,8 (2–22)		13,6 (3–21)	
Gewicht (kg)	4,3 (2–11)		4,4 (2–9)	
Geschlecht				
Weiblich		58 (51,8)		55 (49,1)
Männlich		54 (48,2)		57 (50,9)
Kastriert		104 (92,9)		106 (94,6)
Rasse				
DLH		6 (5,4)		9 (8,0)
DSH		72 (64,3)		75 (67,0)
Mischling		9 (8,0)		4 (3,6)
Andere		20 (17,9)		16 (14,3)
Perser		5 (4,5)		8 (7,1)
Serumbiochemie				
		% > ORL		% > ORL
TT4 (µg/dl)	1,9 (0,3–5,4)	0,9	1,8 (0,3–4,3)	0,0
Kreatinin (mg/dl) ^a	2,4 (1,6–6,6)	58	2,5 (1,1–6,6)	64,3
Harnstoff (BUN) (mg/dl)	48,7 (21,3–139,8)	84,8	52,1 (23,3–299,4)	79,5
Natrium (mEq/l)	154,9 (147,0–167,0)	0,9	155,3 (147,6–174,0)	1,8
Kalium (mEq/l)	4,5 (3,0–6,4)	7,1	4,5 (3,0–8,1 ^b)	3,6
Calcium (mg/dl)	10,4 (7,6–13,2)	6,3	10,4 (8,0–13,2)	2,7
Phosphat (mg/dl)	5,0 (2,2–10,2)	7,1	5,0 (2,2–15,8)	6,3
Albumin (mg/dl)	3,4 (2,2–4,6)	0,0	3,4 (2,6–4,5)	0,0
ALT (U/l)	65,2 (22,0–210,8)	1,8	65,1 (21,4–279,4)	1,8
ALP (U/l)	32,8 (10,0–111,8)	0,9	30,4 (12,0–129,0)	0,9
Blutbild				
		% < URL, > ORL		% < URL, > ORL
RBC ^c 10 ¹² /l	7,5 (3,4–10,9)	< 3,6, > 6,3	8,0 (3,9–14,6)	< 2,7, > 10,7
HGB g/l	108,2 (55–170)	< 17,3, > 1,2	113,4 (67–170)	< 11,5, > 2,6
HCT %	34,9 (19,0–54,0)	< 10,8, > 1,8	37,3 (21,0–69,8)	< 5,4, > 3,6
WBC ^c G/l	10,7 (1,9–28,9)	< 17,1, > 18,9	9,6 (2,8–49,2)	< 17,0, > 8,0
Harnparameter				
Spezifisches Gewicht ^c	1,022		1,022	
UP/C	0,41 (0,1–2,2)		0,41 (0,1–3,0)	
Systolischer BD (mmHg)	147,7 (95–180)		146,2 (98–176)	
Amlodipin-Behandlung ^c		6 (5,4)		10 (8,9)
Nierendät		36 (32,1)		39 (34,8)
Vorbericht				
	Mittlere Dauer (Jahre)		Mittlere Dauer (Jahre)	
PU/PD	0,66	63 (56,3)	0,56	71 (63,4)
Verminderter Appetit	0,41	28 (25,0)	0,36	33 (29,5)
Gewichtsverlust	0,53	48 ^c (42,9)	0,52	56 (50,0)
Palpierbar kleine Nieren		21 (18,8)		18 (16,1)

^a oberes Referenzlimit (ORL) Labor 2,0 mg/dl

^b Verdacht auf Laborfehler an Tag 0, bei den Wiederholungsuntersuchungen lagen die Kaliumwerte gut innerhalb des Referenzbereiches

^c ein fehlender Wert, URL/ORL = unteres/oberes Referenzlimit

die an Tag 0 als proteinurisch beurteilt worden waren und an Tag 180 als fraglich/grenzwertig proteinurisch oder nicht-proteinurisch klassifiziert wurden. In der Benazepril-Gruppe lag dieser Anteil bei 30,8 % (4/13), in der Telmisartan-Gruppe bei 57,2 % (8/14). Bei Katzen, die an Tag 0 als fraglich/grenzwertig proteinurisch klassifiziert worden waren, war die Anzahl der Tiere, die an Tag 180 entweder in die nicht-proteinurische Klasse gewechselt (etwa 33 %) oder in der Kategorie fraglich/grenzwertig proteinurisch geblieben waren (etwa 50 %), in beiden Gruppen mit 85,7 % (54/63) in der Benazepril-Gruppe und 87,9 % (51/58) in der Telmisartan-Gruppe vergleichbar hoch.

Die meisten teilnehmenden Katzen beendeten die Studie und die Anzahl der aus der Studie ausgeschiedenen Tiere war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich hoch (Abb. 1). Der prozentuale Anteil der Fälle mit Therapieversagen lag in der PPS-Population bei 15,3 % (13/85) in der Telmisartan-Gruppe und bei 19,8 % (18/91) in der Benazepril-Gruppe. Die Anzahl der Todesfälle betrug in der Telmisartan-Gruppe (ITT-Population) 13/112 und in der Benazepril-Gruppe 22/112. Die Veränderungen des allgemeinen Verhaltens als Indikatoren der Lebensqualität bei behandelten Katzen wurden in Relation zu den Ausgangswerten beurteilt, um die klinischen Vorteile der Behandlung zu beschreiben. Die Katzenbesitzer beschrieben die am deutlichsten erkennbaren Verhaltensänderungen während der ersten 60 Tage, wobei ein geringer Anstieg der Anzahl aktiver Katzen in beiden Gruppen zu verzeichnen war. Die meisten teilnehmenden Katzen (etwa 80 %) hatten einen normalen Appetit und im Verlauf der Studie wurden nur geringgradige Veränderungen des Appetits beobachtet.

Telmisartan und Benazepril zeigten eine gute Verträglichkeit. Bei den meisten dokumentierten unerwünschten Ereignissen handelte es sich um die typischen Symptome der CNE und bei der Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse wurde ein Zusammenhang mit der Behandlung als unwahrscheinlich angenommen. Unerwünschte Ereignisse, die in beiden Gruppen beschrieben wurden (Benazepril: 65 Katzen und Telmisartan 61 Katzen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis), umfassten klinische Symptome einer Verstärkung des Grades der CNE, gastrointestinale Störungen und in sehr wenigen Fällen Harnwegsinfektionen, Herzerkrankungen, Erkrankungen der Maulhöhle, Hauterkrankungen, Atemwegserkrankungen, neurologische Symptome oder Neoplasien. Abbildung 1 listet unerwünschte Ereignisse auf, die zu einem Ausscheiden von Probanden aus der Studie vor Tag 90 geführt hatten.

Am Ende der Studie waren die mittleren Werte für die Erythrozytenzahl (RBC), Hämoglobin (HGB) und Hämatokrit (HCT) zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Klinische Evidenzen einer Anämie wurden bei zwei Katzen mit CNE dokumentiert (eine Katze in jeder Gruppe). Beide betroffenen Katzen hatten zusätzlich Amlodipin erhalten. Klinisch relevante Veränderungen der Serumkonzentrationen von Kalzium, Kalium, Natrium oder Phosphat wurden in keiner der beiden Gruppen beobachtet.

Diskussion

Das Ziel unserer Studie war eine Gegenüberstellung der Wirksamkeit von Telmisartan und Benazepril hinsichtlich der als primärer Endpunkt definierten Veränderung des Protein-Kreatinin-Verhältnisses im Harn (UP/C) im Vergleich zu den Ausgangswerten. Obgleich die Studie a priori als Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert worden

TABELLE 2: IRIS-Stadium nach Klassifikation und Subklassifikation an Tag 0: Telmisartan- und Benazepril-Gruppe (Intention-to-Treat-Population, n = 112 pro Gruppe)

Telmisartan (n = 112) ^a	IRIS-Stadium 2a (n = 36)	IRIS-Stadium 2b (n = 48)	IRIS-Stadium 3 (n = 21)	IRIS-Stadium 4 (n = 3) ^b
Unterklassifikation nach SBP				
< 150 mmHg	17	30	6	1
150–159 mmHg	11	5	5	1
160–179 mmHg	8	13	10	0
≥ 180 mmHg	0	0	0	0
Unterklassifikation nach UP/C ^a				
< 0,2	1	1	0	0
0,2–0,4	26	40	13	0
> 0,4	9		8	2
Benazepril (n = 112)	IRIS-Stadium 2a (n = 47)	IRIS-Stadium 2b (n = 44)	IRIS-Stadium 3 (n = 19)	IRIS-Stadium 4 (n = 2)
Unterklassifikation nach SBP				
< 150 mmHg	24	18	8	1
150–159 mmHg	7	9	5	1
160–179 mmHg	16	16	6	0
≥ 180 mmHg	0	1	0	0
Unterklassifikation nach UP/C				
< 0,2	0	1	0	0
0,2–0,4	42	31	15	1
> 0,4	5	12	4	1

^a IRIS-Stadium 1 (n = 4) nicht dargestellt^b ein fehlender Wert für IRIS 4

war, war Telmisartan nahe daran, das zuvor übereinstimmend akzeptierte Kriterium für Überlegenheit gegenüber Benazepril zu erfüllen.

Das UP/C war bei den mit Telmisartan behandelten Katzen an sämtlichen Beurteilungszeitpunkten im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant gesunken, während bei den mit Benazepril behandelten Katzen diesbezüglich keine statistische Signifikanz erreicht wurde.

Telmisartan^a, ein selektiver AT₁-Rezeptor-Antagonist, bindet in therapeutischen Konzentrationen nicht an AT₂-Rezeptoren oder andere physiologisch wichtige Schlüsselrezeptoren oder -enzyme (Wienen et al., 2000). Diese selektive Blockade von AT₁-Rezeptoren bietet einen alternativen Ansatz für die Modulation des RAAS. Bei adulten Menschen ist Telmisartan für zwei Indikationen zugelassen: die Behandlung der essenziellen Hypertonie und die Reduzierung der kardiovaskulären Morbidität (kardiovaskuläre Prävention) bei Patienten mit atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus Typ 2 mit Zielorganschädigung. Die renoprotektiven Eigenschaften von Telmisartan beim Menschen sollen mit der selektiven Blockade von AT₁-Rezeptoren und dem partiellen Agonismus an PPAR- γ -Rezeptoren zusammenhängen (Ladino und Schulman, 2010; Balakumar et al., 2012). Der offensichtlich stärker ausgeprägte Rückgang der Proteinurie bei Katzen in der vorliegenden Studie könnte mit diesem dualen Wirkungsmechanismus von Telmisartan erklärt werden oder mit einer Umgehung potenzieller ACE-Escape-Mechanismen [Angiotensin-II-Escape-Mechanismen].

Um für eine Aufnahme in die Studie geeignete Katzen mit CNE zu finden, musste eine große Zahl von Katzen gescreent werden. Die ausgewählte Studienpopulation (überwiegend Katzen mit CNE im IRIS-Stadium 2) wurde

als repräsentativ für die beabsichtigte Zielpopulation betrachtet, da eine frühzeitige Behandlung ein logisches Vorgehen ist, wenn das therapeutische Ziel eine Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung ist. In der vorliegenden Studie waren die Katzen älter und hatten ein geringgradig höheres Körpergewicht als die Katzen in der Referenzstudie (King et al., 2006). Diese Befunde sind wahrscheinlich Ausdruck der jüngsten demografischen Veränderungen in der Katzenpopulation.

Die Wirksamkeit der Referenzbehandlung war gemäß den Empfehlungen von CONSORT (Moher et al., 2012) im Rahmen einer randomisierten placebokontrollierten Studie etabliert worden (King et al., 2006). Die Voraussetzung für eine valide Beurteilung der Nichtunterlegenheit in der vorliegenden Studie ist, dass die Studienteilnehmer, der Studienablauf und die Ergebnismessungen denen der Referenzstudie entsprechen (King et al., 2006). Bezüglich Studiendesign, Zielpopulation und Ergebnismessungen war die vorliegende Studie

in hohem Maße übereinstimmend mit der Referenzstudie. Die primäre Zielgröße der Studie, also die Abnahme der Proteinurie, berechnet anhand der Veränderung des UP/C in Relation zu den Ausgangswerten (beurteilt durch AUC UP/C 0 \rightarrow t/t), wurde gewählt, weil sie auch in der genannten Referenzstudie berücksichtigt worden war. Zudem konnte bereits in früheren Studien nachgewiesen werden, dass Proteinurie ein unabhängiger Prädiktor des Fortschreitens der Erkrankung und des Überlebens von Katzen mit CNE ist (Syme et al., 2006; King et al., 2007; Jepson et al., 2009; Chakrabarti et al., 2012).

Die bereits in der Referenzstudie beschriebenen Einschränkungen (King et al., 2006) wurden berücksichtigt, um in der vorliegenden Studie eine unverzerrte Beurteilung des Ergebnisses zu ermöglichen. Vor der Aufnahme wurden deshalb bei jedem Probanden eine Harnkultur und ein Screening auf Hyperthyreose durchgeführt. Bei der Hyperthyreose handelt es sich um eine bekannte Komorbidität bei Katzen mit CNE, die sowohl die Proteinurie als auch Leberenzymaktivitäten beeinflussen kann (Williams et al., 2010). Um die Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit und Sicherheit nicht zu verfälschen, wurden Katzen mit einer T4-Konzentration > 3,1 μ g/dl, also einem T4-Wert im oberen Drittel des Referenzbereiches, von der Studie ausgeschlossen. Das Ziel dieser Maßnahme war der Ausschluss von Katzen mit Hyperthyreose und begleitender CNE, bei der supprimierte T4-Konzentrationen die Diagnose einer Hyperthyreose erschweren könnten (Wakeling et al., 2008).

Mehr als 90 % der in dieser Studie gesammelten Harnproben wurden auf dem Wege der Zystozentese gewonnen, während in der Referenzstudie nur 60 % der Proben mit dieser Methode gewonnen wurden (King et al., 2006). In der vorliegenden Studie führte der Befund eines

abnormen Harnsediments zur Einleitung einer Harnkultur. Bei 14 Katzen (fünf Katzen in der Benazepril-Gruppe und neun Katzen in der Telmisartan-Gruppe) wurden bakterielle Harnwegsinfektionen bestätigt und führten zum Ausschluss der Tiere aus der Wirksamkeitsanalyse.

Früheren Untersuchungen zufolge führt Benazepril im Vergleich zu einem Placebo nachweislich zu einer Abnahme der Proteinurie bei Katzen mit CNE bei Beurteilung über eine variable Follow-up-Periode, Benazepril führt aber nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit (King et al., 2006) oder zu einer signifikanten Verlangsamung des Fortschreitens der CNE (Mizutani et al., 2006). Die Referenzstudie zeigt, dass das zeitlich gemittelte UP/C in der Placebo-Gruppe über die Ausgangswerte anstieg und Benazepril diesen Anstieg zu verhindern schien. Ähnlich wie in der Referenzstudie (King et al., 2006) verhinderte Benazepril auch in der vorliegenden Studie einen Anstieg der Proteinurie, während ein Rückgang der Proteinurie in Relation zu den Ausgangswerten nach 180 Tagen ausschließlich bei den mit Telmisartan behandelten Katzen zu verzeichnen war. Da die vorliegende Studie 180 Tage dauerte, konnte die Wirkung von Telmisartan auf das Überleben von Katzen mit CNE nicht evaluiert werden. Zusätzliche Studien sind erforderlich, um die Wirkung von Telmisartan auf die Überlebenszeit von Katzen mit CNE zu beurteilen.

Man könnte infrage stellen, ob die in der vorliegenden Studie beobachtete Abnahme des UP/C in Relation zu den Ausgangswerten eine klinische Relevanz besitzt. Eine frühere Studie zeigt, dass hohe UP/C-Werte (Medianwert von 0,26 in progressiven gegenüber 0,15 in nicht progressiven Fällen) und hohe Plasmaphosphatkonzentrationen zum Zeitpunkt der Diagnose signifikante unabhängige Risikofaktoren für das Fortschreiten der Azotämie bei Katzen mit CNE sind und dass bereits kleine Unterschiede des UP/C zum Zeitpunkt der Diagnose klinisch relevant sind (Chakrabarti et al., 2012). In einer Post-mortem-Studie wurde ein Zusammenhang zwischen Proteinurie und interstitieller Fibrose sowie glomerulärer Hypertrophie festgestellt (Chakrabarti et al., 2013). Diese Zusammenhänge zwischen Proteinurie und negativen Outcomes bei CNE beweisen zwar keine Kausalität, sie liefern aber das Rationale für eine weitergehende Untersuchung der Auswirkungen von Telmisartan auf das Fortschreiten der CNE oder die Überlebenszeit bei Katzen, zumal die vorliegende Studie eine wirksame Abnahme der Proteinurie durch Telmisartan demonstriert. Unter der Voraussetzung, dass eine Abnahme der Proteinurie renoprotektiv ist und das Überleben von Katzen mit CNE verlängert (was noch nachzuweisen ist), stützen die genannten Zusammenhänge die Behauptung, dass bereits relativ geringgradige Abnahmen des UP/C (z. B. von „Proteinurie“ zu „fragliche/grenzwertige Proteinurie“ oder von „fragliche/grenzwertige Proteinurie“ zu „keine Proteinurie“) oder die Prävention eines Anstiegs des UP/C über die Zeit klinische Relevanz besitzen können.

TABELLE 3: UP/C-Veränderungen zu den Ausgangswerten nach Behandlung und Studientag für die PPS-Population

Behandlung	Tag	n	Mittelwert	SD	Medianwert	Range	IQ Range	p-Wert
Benazepril	7	87	-0,06	0,25	0,0	-1,4 bis 1,0	0,10	0,040
	30	88	-0,06	0,28	0,0	-1,5 bis 0,5	0,15	0,023
	60	87	-0,07	0,38	0,0	-1,6 bis 1,1	0,10	0,046
	90	86	+0,06	0,61	0,0	-1,5 bis 3,5	0,20	0,072
	120	85	+0,06	0,77	-0,1	-1,6 bis 5,2	0,20	0,143
	180	76	-0,02	0,48	0,0	-1,5 bis 2,3	0,20	0,136
Telmisartan	7	80	-0,07	0,28	-0,1	-1,7 bis 1,0	0,10	< 0,0001 ^a
	30	83	-0,08	0,26	-0,1	-1,6 bis 0,5	0,10	< 0,0001 ^a
	60	82	-0,09	0,33	-0,1	-1,7 bis 0,8	0,10	0,0002 ^a
	90	83	-0,08	0,31	-0,1	-1,4 bis 1,3	0,20	< 0,0001 ^a
	120	75	-0,02	0,51	-0,1	-1,6 bis 2,4	0,20	0,002 ^a
	180	72	-0,05	0,31	0,0	-1,1 bis 1,1	0,10	0,016 ^a

Die p-Werte sind nach dem Bonferroni-Holm-Verfahren für Multiplizität adjustiert (p-Werte geordnet vom niedrigsten bis zum höchsten und verglichen mit den adjustierten p-Werten, d. h. 0,0083; 0,01; 0,0125; 0,016; 0,025; 0,05).

^a signifikanter Unterschied zum Ausgangswert

Im Unterschied zur Referenzstudie (King et al., 2006) wurde der systolische Blutdruck bei den Probanden in unserer Studie bei der Aufnahme und bei Studienende gemessen, da Bluthochdruck bei Katzen bekanntermaßen mit CNE und Proteinurie assoziiert ist (Syme et al., 2006). In beiden Gruppen war der systolische Blutdruck der PPS-Population am Ende der Studie vergleichbar mit den Ausgangswerten. Unsere Studie war nicht darauf ausgelegt, die blutdrucksenkende Wirksamkeit zu beurteilen. Weitere Studien sind erforderlich, um die Effekte der Behandlung auf den Blutdruck zu evaluieren. In der ITT-Population wurden 16 Katzen (Tab. 1) und in der PPS-Population wurden elf Katzen mit Amlodipin vorbehandelt (drei Katzen in der Benazepril-Gruppe und acht Katzen in der Telmisartan-Gruppe). Um einen potenziellen Effekt von Amlodipin auf die primäre Wirksamkeitsvariable in beiden Gruppen auszuschließen, wurde dieselbe Analyse ohne Amlodipin-behandelte Katzen durchgeführt und ergab nahezu dieselben Ergebnisse: beobachteter Behandlungsunterschied für die primäre logarithmische Variable AUC → t/t: 0,112 und signifikante Veränderung des mittleren UP/C-Gesamtwertes (p = 0,013) in der Telmisartan-

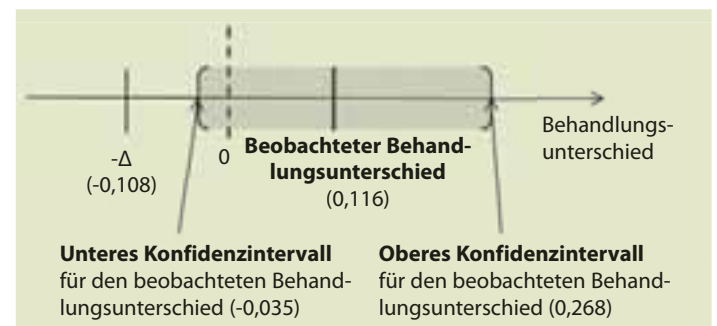


ABBILDUNG 2: Ergebnisse der Nichtunterlegenheits- und Überlegenheitsanalyse für die primäre logarithmische Variable AUC 0 → t/t in der PPS-Population. Das Delta (-Δ) zeigt die Nichtunterlegenheitsgrenze an. Die beobachteten 95%-Konfidenzintervallgrenzen für den Behandlungsunterschied sind als verschatteter Bereich dargestellt.

Gruppe, aber nicht in der Benazepril-Gruppe ($p = 0,16$). Darüber hinaus waren auch die prozentualen Anteile der als proteinurisch, fraglich/grenzwertig proteinurisch oder nicht proteinurisch klassifizierten Katzen am Tag 180 sehr ähnlich wie am Tag 0, wenn die mit Amlodipin behandelten Katzen ausgeschlossen wurden.

Die hämatologischen Parameter wurden überwacht, um Veränderungen der Erythrozytenzahl zu beurteilen, die entweder auf ein Fortschreiten der CNE oder auf Arzneimittelinteraktionen mit dem RAAS zurückzuführen sein könnten. An Tag 0 wiesen etwa 3 % der Katzen Erythrozytenzahlen unterhalb des Referenzbereiches ($5,0 \times 10^{12}/l$) auf. In der Referenzstudie (King et al., 2006) hatten etwa 10 % der Katzen zu Studienbeginn Erythrozytenzahlen unterhalb des Referenzbereiches. Zwischen den Gruppen war die mittlere Erythrozytenzahl vergleichbar und lag am Ende der Studie innerhalb des Referenzbereiches. Der Anteil der Katzen mit Erythrozytenzahlen unterhalb des Referenzbereiches war in beiden Gruppen am Studienende geringfügig angestiegen. Eine klinische Anämie wurde bei zwei Katzen beschrieben (eine Katze in jeder Gruppe). Beide betroffenen Katzen hatten begleitend Amlodipin erhalten, sodass die diesbezügliche Rolle der Prüfbehandlung nicht abschließend beurteilt werden konnte. Arzneimittel, die das RAAS hemmen, können die Erythrozytenmasse durch eine Blockierung des Effektes von AT-II auf die Erythropoese reduzieren (Pratt et al., 1992; Robles et al., 2004). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass diese potenzielle Abnahme der Erythrozytenzahl keine klinische Relevanz besitzt. Hypokaliämie tritt bei 20–25 % der Katzen mit CNE auf (Dow und Fettman, 1992; Elliott und Barber, 1998). In der vorliegenden Studie war während der gesamten Studienperiode bei keiner Katze eine Hypokaliämie oder eine Hyperkaliämie festgestellt worden.

Da die Sicherheit der Behandlung eine der primären Anforderungen an jegliche Medikation ist, sammeln und dokumentierten wir in unserer Studie auch Daten über unerwünschte Ereignisse. Die Anzahl der Todesfälle und der aus der Studie zurückgezogenen Probanden war in beiden Gruppen gering. Bei den in beiden Gruppen dokumentierten unerwünschten Ereignissen handelte es sich um Ereignisse, die bei Katzen mit CNE zu erwarten sind. In den meisten Fällen wurde ein Zusammenhang mit der Prüfbehandlung als unwahrscheinlich eingeschätzt.

Zusammenfassend betrachtet führte Telmisartan bei Katzen mit CNE zu einer wirksamen und sicheren Redu-

zierung der Proteinurie. Bezüglich der primären Variablen war Telmisartan mindestens genauso wirksam wie Benazepril. In der Tat schien der antiproteinurische Effekt von Telmisartan deutlicher ausgeprägt zu sein, da in der Telmisartan-Gruppe signifikante Abnahmen der Proteinurie in Relation zu den Ausgangswerten zu verzeichnen waren, während dies in der Benazepril-Gruppe nicht der Fall war. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass Telmisartan eine sichere und wirksame Behandlungsoption zur Reduzierung von Proteinurie bei Katzen mit CNE ist.

Danksagung

Die Autoren danken folgenden Tierärzten für ihre Beiträge und ihre Unterstützung: Luc Beco, Peggy Binaut, Frédéric Blouin, Evert-Jan de Boer, Laurent Bourdenx, Laura Broschek, Martha Cannon, Michael Deinert, Nicolas Delamarche, Christel Delprat, Oriol Domenech, Roswitha Dorsch, Mark Evans, Alwyn Evans, Bernard Flasse, Alain Le Garreres, Peter Hettling, David Hodges, Barbara Kohn, Caroline Léger, Josh Lida, Francois Mens, Nicolas Mourlan, Ruth Negatsch, Isabelle Papadopulo, Nick Park, Wolfgang Paulenz, Félix Pradies, Sally Rackham, Boris Radicke, Stefan Reindl, Kathrin Reuter, Brice Reynolds, Bernhard Sörensen, Annetta Steger, Tiekie von Tonder und Emil Visnjacic.

Ein besonderer Dank der Autoren gilt den Besitzern der teilnehmenden Katzen, die diese Studie möglich machten.

Conflict of interest

Dieses Projekt wurde finanziert von Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, ein Vertreter des Unternehmens hat die finale Version gelesen und genehmigt. Ulrike Sent, Rüdiger Gössl und Tanja Zimmering sind Mitarbeiter der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG bzw. Vetmedica GmbH. Prof. Elliott fungierte als bezahlter unabhängiger Berater für Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, gab Empfehlungen zum Studiendesign und führte eine kritische Evaluation der Studienergebnisse zu Zulassungszwecken durch.

Erklärung zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Antibiotika: Die Autoren erklären, dass kein zulassungsüberschreitender Einsatz von Antibiotika erfolgt ist.

Literatur

- Akaso M, Urata H, Kinoshita A, Sasaguri M, Ideishi M, Arakawa K (1998):** Differences in tissue angiotensin II-forming pathways by species and organs in vitro. *Hypertension* 32: 514–520.
- Aoki A, Ogawa T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Nitta K (2010):** Long-term effects of telmisartan on blood pressure, the renin-angiotensin-aldosterone system, and lipids in hypertensive patients. *Heart Vessels* 25: 195–202.
- Aramaki Y, Uechi M, Takase K (2003):** Angiotensin converting enzyme and chymase activity in the feline heart and serum. *J Vet Med Sci* 65: 1115–1118.
- Balakumar P, Bishnoi HK, Mahadevan N (2012):** Telmisartan in the management of diabetic nephropathy: a contemporary view. *Curr Diabetes Rev* 8: 183–190.
- Boyd LM, Langston C, Thompson K, Zivin K, Imanishi M (2008):** Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000–2002). *J Vet Intern Med* 22: 1111–1117.
- Chakrabarti S, Syme HM, Elliott J (2012):** Clinicopathological variables predicting progression of azotemia in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 26: 275–281.
- Chakrabarti S, Syme HM, Brown CA, Elliott J (2013):** Histomorphometry of feline chronic kidney disease and correlation with markers of renal dysfunction. *Vet Pathol* 50: 147–155.
- Danyel LA, Schmerler P, Paulis L, Unger T, Steckelings UM (2013):** Impact of AT₂-receptor stimulation on vascular biology, kidney function, and blood pressure. *Integr Blood Press Control* 6: 153–161.
- DiBartola SP, Rutgers HC, Zack PM, Tarr MJ (1987):** Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973–1984). *J Am Vet Med Assoc* 190: 1196–1202.
- Dow SW, Fettman MJ (1992):** Chronic renal disease and potassium depletion in cats. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 7: 198–201.
- Elliott J, Barber PJ (1998):** Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract* 39: 78–85.
- Ennezat PV, Berlowitz M, Sonnenblick EH, Le Jemtel TH (2000):** Therapeutic implications of escape from angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2: 258–262.
- Fukami K, Yamagishi SI, Kaifu K, Matsui T, Kaida Y, Ueda S, Takeuchi M, Asanuma K, Okuda S (2013):** Telmisartan inhibits AGE-induced podocyte damage and detachment. *Microvasc Res* 88: 79–83.
- IRIS (2015):** IRIS Guidelines. Available at: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.shtml>. Accessed 21 January 2015.
- Jepson RE, Brodbelt D, Vallance C, Syme HM, Elliott J (2009):** Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *J Vet Intern Med* 23: 806–813.
- King JN, Gunn-Moore DA, Tasker S, Gleadhil A, Strehlau G; Benazepril in Renal Insufficiency in Cats Study Group (2006):** Tolerability and efficacy of benazepril in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 20: 1054–1064.
- King JN, Tasker S, Gunn-Moore DA, Strehlau G (2007):** Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 21: 906–916.
- Ladino M, Schulman IH (2010):** Renovascular and renoprotective properties of telmisartan: clinical utility. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 3: 33–38.
- Matsuo T, Miyata Y, Sagara Y, Higami Y, Tobu S, Matsuo M, Noguchi M, Shimokawa I, Kanetake H, Sakai H (2013):** Renoprotective effects of telmisartan after unilateral renal ablation in rats. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 6: 207–214.
- Michel MC, Foster C, Brunner HR, Liu L (2013):** A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 65: 809–848.
- Mitani S, Yabuki A, Taniguchi K, Yamato O (2013):** Association between the intrarenal renin-angiotensin system and renal injury in chronic kidney disease of dogs and cats. *J Vet Med Sci* 75: 127–133.
- Mizutani H, Koyama H, Watanabe T, Kitagawa H, Nakano M, Kajiwara K, King JN (2006):** Evaluation of the clinical efficacy of benazepril in the treatment of chronic renal insufficiency in cats. *J Vet Intern Med* 20: 1074–1079.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG (2012):** CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* 10: 28–55.
- Navar LG (2014):** Intrarenal renin-angiotensin system in regulation of glomerular function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 23: 38–45.
- Noone D, Licht C (2014):** Chronic kidney disease: a new look at pathogenetic mechanisms and treatment options. *Pediatr Nephrol* 29: 779–792.
- Padia SH, Carey RM (2013):** AT₂ receptors: Beneficial counter-regulatory role in cardiovascular and renal function. *Pflugers Arch* 465: 99–110.
- Polzin DJ (2010):** Chronic kidney disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Saunders, Missouri, 1990–2021.
- Polzin DJ, Osborne CA (1986):** Update – Conservative medical management of chronic renal failure. In: Kirk RW (ed.), *Current Veterinary Therapy IX*. Saunders, Philadelphia, PA, 1167–1173.
- Polzin DJ, Osborne CA, Ross S (2009):** Evidence-based management of chronic kidney disease. In: Bonagura JD, Twedt DC (eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. Saunders, Philadelphia, PA, 872–879.
- Pratt MC, Lewis-Barned NJ, Walker RJ, Bailey RR, Shand BI, Livesey J (1992):** Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on erythropoietin concentrations in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 34: 363–365.
- Robles NR, Angulo E, Grois J, Barquero A (2004):** Comparative effects of fosinopril and irbesartan on hematopoiesis in essential hypertensives. *Ren Fail* 26: 399–404.
- Ruester C, Wolf G (2006):** Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 17: 2985–2991.
- Siragy HM (2010):** The angiotensin II type 2 receptor and the kidney. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 11: 33–36.
- Siragy HM, Carey RM (2010):** Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 31: 541–550.
- Syme HM, Markwell PJ, Pfeiffer D, Elliott J (2006):** Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *J Vet Intern Med* 20: 528–535.
- Wakeling J, Moore K, Elliott J, Syme H (2008):** Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. *J Small Anim Pract* 49: 287–294.
- Wellek S (2010):** Testing Statistical Hypotheses of Equivalence and Noninferiority. Chapman & Hall/CRC, 2nd ed., Boca Raton.
- Westfall PTRaWR (2011):** Multiple Comparisons and Multiple Tests Using SAS. SAS® Press, Cary, NC.
- Wienen W, Entzeroth M, Van Meel JCA, Stangier J, Busch U, Ebner T, Schmid J, Lehmann H, Matzek K, Kempthorne-Rawson J, Gladigau V, Huel NH (2000):** A review on telmisartan: A novel, long-acting angiotensin II-receptor antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 18: 127–156.
- Williams TL, Peak KJ, Brodbelt D, Elliott J, Syme HM (2010):** Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med* 24: 863–869.

Korrespondenzadresse:

Tanja Zimmering
Boehringer Ingelheim Animal Health GmbH
Bingerstr. 173
55216 Ingelheim
tanja.zimmering@boehringer-ingelheim.com