

MEHR SICHERHEIT BEI RAAS-INHIBITOREN

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) bietet Angriffspunkte für verschiedene blutdrucksenkende Arzneistoffe. Vor allem ACE-Hemmer, aber auch AT₁-Blocker werden aufgrund der überzeugenden Datenlage und ihrer guten Verträglichkeit seit vielen Jahren erfolgreich zur Therapie von Hypertonie oder Herzinsuffizienz eingesetzt.



Über das RAAS werden der Salz- und Wasserhaushalt des Körpers und auch der Blutdruck reguliert. Hypovolämie, Hyponatriämie oder ein akuter Blutdruckabfall bewirken die Ausschüttung von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere. Diese Protease spaltet Angiotensinogen in Angiotensin I, das wiederum durch das Angiotensin-I-Conversions-Enzym (ACE) in seine Wirkform, das Angiotensin II, umgewandelt wird.

Angiotensin II gehört zu einen zu den stärksten vasokonstriktorisches Substanzen des Körpers und führt durch die Wirkung am Angiotensin-II-Rezeptor AT₁ an peripheren Gefäßen zu einem Blutdruckanstieg. Zum anderen bewirkt es eine Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde, das wiederum die renale Rückresorption von Natriumionen, die Retention von Wasser und die Ausscheidung von Kaliumionen fördert. Wird das RAAS durch Arzneistoffe wie ACE-Hemmer (zum Beispiel Ramipril), AT₁-Antagonisten (zum Beispiel Valsartan) oder Renin-Inhibitoren (Aliskiren) blockiert, kommt es im Folgenden neben einer erhöhten Ausscheidung von Na⁺ und Wasser auch zu einer gesteigerten K⁺-Retention und der gewünschten Blutdrucksenkung.

Nach derzeitiger Studienlage gilt der Renin-Inhibitor Aliskiren den anderen RAAS-Hemmern gegenüber als nicht überlegen [1]. Eine Metaanalyse [2] über mehr als 150.000 Patienten verglich die Wirkung von ACE-Hemmern und/oder AT₁-Blockern gegenüber anderen Antihypertensiva [3]. Es zeigte sich, dass unter ACE-Inhibitoren oder AT₁-Antagonisten als Gruppe eine nur grenzwertig signifikante Reduktion der Gesamtmortalität gegenüber anderen Antihypertensiva erzielt werden konnte (HR = 0,95, 95% CI: 0,91–1,00, P = 0.032). Betrachtete man die Effekte der einzelnen Wirkstoffgruppen getrennt, ergab sich unter ACE-Hemmern eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit gegenüber den anderen Antihypertensiva (HR = 0,90, 95% CI: 0,84–0,97, P = 0.004). Unter AT₁-Blockern konnte eine solche nicht gezeigt werden. ACE-Hemmer stellen dementsprechend aktuell das Mittel der Wahl unter den RAAS-Inhibitoren dar.

Risiken unter kombinierter RAAS-Hemmung

Vor allem bei Risikopatienten, beispielsweise mit verminderter Nierenfunktion oder chronischer Herzinsuffizienz, kann es unter RAAS-Hemmern zu Nierenfunktionsstö-

rungen kommen. Gleichzeitig kann eine RAAS-Inhibition aber auch die Progression von Proteinurien senken und das Fortschreiten von Niereninsuffizienzen verlangsamen. Dementsprechend lag die Vermutung nahe, dass durch eine zweifache RAAS-Hemmung (Kombination aus ACE-Hemmer und AT₁-Blocker) das Proteinurie-Risiko und so auch die Progression einer Niereninsuffizienz noch effektiver gesenkt werden könnte. Erste klinische Studien bewiesen, dass unter kombinierter RAAS-Blockade das Proteinurie-Risiko tatsächlich stärker reduziert wurde als unter der Monotherapie. Die klinische Bedeutung dieses Surrogatparameters, insbesondere in Bezug auf harte Endpunkte wie akutem Nierenversagen oder Mortalität wurde kontrovers diskutiert.

Schon in der ONTARGET-Studie [4] wurde unter der kombinierten Gabe von Ramipril und Telmisartan ein im Vergleich zur Monotherapie signifikant erhöhtes Risiko für Synkopen und Nierenfunktionsstörungen beobachtet. In einer aktuellen Studie [5] wurden Patienten mit diabetischer Nephropathie randomisiert mit Losartan und Lisinopril beziehungsweise Losartan und Placebo behandelt. Im primären Endpunkt (Aufreten einer deutli-

chen GFR-Reduktion, terminale Niereninsuffizienz oder Tod) wurde kein Unterschied zwischen der Mono- und der Kombinationstherapie festgestellt. Dafür musste die Studie aufgrund eines unter der Kombination signifikant gehäuften Auftretens ($P < 0.001$) von Hyperkaliämien und akutem Nierenversagen vorzeitig abgebrochen werden. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und AT_1 -Blockern wird daher nicht empfohlen.

Auch bei Aliskiren wurde deutlich, wie schnell Surrogatparameter zu falschen Schlüssen führen können. Die in der AVOID-Studie [6] unter „Aliskiren plus Losartan“ erzielte Senkung des Albumin-Kreatinin-Quotienten ließ zunächst auf eine potenziell nephroprotektive Wirkung dieser Kombination schließen. Im Folgenden wurde in der ALTITUDE-Studie [7] bei Risikopatienten mit Typ-2-Diabetes der Effekt einer gleichzeitigen Gabe von Aliskiren und ACE-Hemmer/ AT_1 -Blocker auf harte klinische Endpunkte untersucht. Aufgrund einer erhöhten Inzidenz nicht-tödlicher Schlaganfälle, Hypotonien, renaler Komplikationen und Hyperkaliämien musste auch diese Studie vorzeitig abgebrochen werden. Ein Rote-Hand-Brief warnte daraufhin vor dem kombinierten Einsatz von Aliskiren mit ACE-Hemmern oder AT_1 -Blockern, insbesondere bei Diabetikern.

Hyperkaliämie-Risiko

Durch die gesteigerte renale K^+ -Retention kommt es unter RAAS-Blockade häufig zu einer Hyperkaliämie, die wiederum einen Risikofaktor für Herzrhythmusstörungen darstellt. Die gleichzeitige Gabe weiterer Arzneistoffe, die zum Beispiel durch eine verminderte renale K^+ -Elimination den Kaliumspiegel erhöhen (siehe Tabelle), sollte daher unbedingt unter engmaschiger Überwachung des Serumkaliumspiegels erfolgen. Hyperkaliämien können zudem durch eine vermehrte Kaliumfreisetzung aus Zellen (zum Beispiel bei metabolischer Azidose) oder aufgrund von Niereninsuffizienz-bedingter K^+ -Retention auftreten.

Kombination mit nicht-steroidalen Antirheumatika

Die gleichzeitige Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) führt durch die Prostaglandinsynthese-Hemmung unter anderem zu einer reduzierten renalen Na^+ -Ausscheidung und einer erhöhten Wasserretention. Auf diese Weise können NSAR die blutdrucksenkende Wirkung von RAAS-Inhibitoren abschwächen. Zusätzlich kann der kombinierte Einsatz insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion

führen. Das Risiko ansteigender Kaliumspiegel und eines akuten Nierenversagens sollte hier beachtet werden. Besonders bei älteren Patienten oder höheren NSAR-Dosierungen sollte diese Kombination nur mit Vorsicht und unter Überwachung der Nierenfunktion eingesetzt werden.

Fazit

Aufgrund der in Studien gezeigten Reduktion der Gesamtmortalität stellen ACE-Hemmer das Mittel der Wahl unter den RAAS-Inhibitoren dar. Tritt anhaltender trockener Husten auf, der bei ein bis zehn Prozent der Patienten unter ACE-Hemmern beobachtet wird, können AT_1 -Blocker eine mögliche Alternative sein. Kombinationen mit RAAS-Hemmern sollten – wenn möglich – vermieden, in medizinisch begründeten Fällen jedoch nur unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und gegebenenfalls unter engmaschiger Kontrolle der Nierenfunktion und/oder des Kaliumspiegels eingesetzt werden. Werden diese Vorsichtsmaßnahmen beachtet, stellen RAAS-Inhibitoren eine gut verträgliche, zuverlässige Möglichkeit für die Behandlung der Herzinsuffizienz oder Hypertonie dar.

Katharina Kreitmeyr (KVB)

Arzneistoffe, die den Serumkaliumspiegel erhöhen	
Arzneistoff-Gruppe	Beispiele
ACE-Hemmer	Ramipril, Enalapril
AT_1 -Blocker	Valsartan, Candesartan
Renin-Inhibitoren	Aliskiren
Aldosteron-Antagonisten	Spironolacton, Eplerenon
K^+ -sparende Diuretika	Triamteren, Amilorid
Antithrombotika	Heparine
Antiinfektiva	Trimethoprim
Immunsuppressiva	Ciclosporin, Tacrolimus
Kaliumverbindungen	Kaliumcitrat, Kaliumchlorid

Tabelle 1

Quelle: KVB

[1] siehe Therapiehinweis des G-BA
 [2] van Vark et al., ACE inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of RAAS inhibitors. European Heart Journal 2012
 [3] siehe KVB Verordnung Aktuell vom 22. November 2012
 [4] ONTARGET Investigators, Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events, NEJM 2008
 [5] Fried et al., Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. NEJM 2013
 [6] Parving et al., Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy, NEJM 2008
 [7] Parving et al., Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes, NEJM 2012