



► **Sonderdruck**

Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlages

► **Duale RAS-Blockade in der antihypertensiven Therapie – pro**

Dual blockade of the renin-angiotensin system
in hypertensive treatment: yes

M. Middeke

Duale RAS-Blockade in der antihypertensiven Therapie – pro



M. Middeke

Hypertensiologie

Schlüsselwörter

- ▶ arterielle Hypertonie
- ▶ Renin-Angiotensin-System
- ▶ ONTARGET
- ▶ ALTITUDE

Keywords

- ▶ arterial hypertension
- ▶ renin-angiotensin systeme
- ▶ ONTARGET
- ▶ ALTITUDE

Institut

Hypertoniezentrum München

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0032-1327303
Dtsch Med Wochenschr 2012;
137: 2498 · © Georg Thieme
Verlag KG · Stuttgart · New York
· ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Martin Middeke
Hypertoniezentrum München,
Hypertension Excellence
Centre of the European Society
of Hypertension (ESH)
Dienerstr. 12
80331 München
Tel. 089-36103947
eMail
info@hypertoniezentrum.de
www.hypertoniezentrum.de

Interessenkonflikte

Der Autor hat Vortragshonorare von Novartis, Bayer Vital, Takeda, Berlin-Chemie, GlaxoSmith-Kline sowie Honorare als Studienleiter von Novartis erhalten.

Die antihypertensive Wirkung einer dualen oder multiplen Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) ist an den hierfür als geeignet erscheinenden Patienten z.B. mit schwer einstellbarer oder resistenter Hypertonie in entsprechenden Interventionsstudien noch nicht untersucht worden. Die Ablehnung einer Kombination z.B. eines ACE-Hemmers (ACEI) mit einem Angiotensin-1-Blocker (ARB) oder mit dem Renininhibitor Aliskiren basiert auf Studien an Patienten mit bereits gut eingestellter Hypertonie unter der Therapie mit einem RAS-Hemmer [4, 5, 6] und kann daher nur für diese Patienten-Gruppe gelten. Der Abbruch der ALTITUDE-Studie [5], gefolgt von zwei „Rote Hand Briefen“ Anfang 2012, war ein Schock für die Firma, aber sicher auch für die an der Studie beteiligten Ärzte. Bei der ALTITUDE-Studie ging es um die Frage, ob Aliskiren (300 mg) zusätzlich (add on) zur Standardtherapie mit einem anderen Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Aldosterin-Systems, also einem ACE-Hemmer oder ARB, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erzielen kann? Der Haken an dem Projekt: die Patienten hatten bereits einen gut eingestellten Blutdruck. Der Ausgangsblutdruck zu Beginn der Studie betrug 137/74 mmHg! Es ist daher nicht verwunderlich, dass Aliskiren in maximaler Dosis in der Kombination mit einem RAS-Hemmer u.a. zu hypotensiven Ereignissen führte: Es wurde eine höhere Inzidenz unerwünschter Ereignisse in Bezug auf nicht-tödlichen Schlaganfall, renale Komplikationen, Hyperkaliämie und Hypotonie beobachtet (Zitat aus der Arzneimittelwarnung von Novartis). In einem zweiten Warnbrief wird in Zusammenarbeit mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für Aliskiren-haltige Arzneimittel in Kombination mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-1-Blockern eine Kontraindikation formuliert für Patienten mit Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2) oder Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min). Man wundert sich, dass der Zusatz fehlt „bei Patienten mit normalem Blutdruck bzw. gut eingestellter Hypertonie“. Das ist ja sehr wahrscheinlich das entscheidende Kriterium, das über Wohl oder Wehe entscheidet.

In der ONTARGET-Studie [4, 6] lag der Eingangsblutdruck im Mittel bei 142/82 mmHg. Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hypertonie waren ausgeschlossen. Ein Drittel der Patienten hatte keine Hypertonie. Die Kombination des ARB Telmisartan (80 mg) mit dem ACE-Hemmer Ramipril (10 mg) führte zu gehäuftem hypotensiven Episoden, Synkopen, akutem Nierenversagen und einem beschleunigten Abfall der GFR. Auch die Ergebnisse der ROADMAP-Studie [2] zeigen, dass eine zu starke Blutdrucksenkung ungünstig ist: Unter der Therapie

mit 40 mg Olmesartan bei Patienten mit Typ-2-Diabetes konnte im Vergleich zu Placebo zwar die Mikroalbuminurie signifikant vermindert werden, aber es traten bei einem Zielblutdruck < 130/80 mmHg als Folge hypotensiver Episoden mehr tödliche kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit KHK auf.

Antihypertensiva sind in erster Linie Blutdrucksenker – wie es der Name nahe legt. Daher sollte bei der Planung einer Add-on-Studie der Ausgangsblutdruck, der Schweregrad der Hypertonie und die potenzielle Blutdrucksenkung nicht außer Acht gelassen werden. Spätestens seit der ACCORD-Studie [1] ist der Zielblutdruck insbesondere bei Risikopatienten wie z.B. Diabetiker oder KHK neu zu definieren, um eine riskante Überbehandlung zu vermeiden. Die Korrektur der Europäischen Leitlinien hinsichtlich der Zielblutdruckwerte spricht für sich.

ALTITUDE steht somit in einer Reihe weiterer Studien mit antihypertensiven Substanzen mit fragwürdigem Design, die an der tatsächlichen Versorgungsrealität und den klinischen Bedürfnissen vorbei geplant werden, und letztlich gute Substanzen und sinnvolle Kombinationen unnötigerweise in Misskredit bringen. Das ist sehr bedauerlich, zumal es Hinweise aus einer sehr großen männlichen Kohorte (über 800 000 Patienten > 65 Jahre) der „US Veteran Affairs“ gibt, dass insbesondere die Kombination aus ACE-Hemmern mit ARB das Risiko für Demenz und Alzheimer im Vergleich mit anderen Antihypertensiva senken kann [3].

Fazit: Die duale RAS-Blockade sollte unbedingt bei Patienten mit schwer einstellbarer und resistenter Hypertonie in Studien mit adäquatem Design untersucht werden und in niedrigerer Dosierung auch bei anderen Indikationen.

Literatur

- 1 ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 17 1575–1585
- 2 Haller H, Ito S, Izzo JL Jr et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907–917
- 3 Li NC, Lee A, Whitmer RA et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population. *BMJ* 2010; 340: b5465
- 4 Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study). *Lancet* 2008; 372: 547–553
- 5 Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; DOI: 10.1056/NEJMoa1208799
- 6 Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559