



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

Vorsicht beim Kombinieren von ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptor-Blocker

Markun, Stefan

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001302>

Other titles: Be careful when combining ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-90682>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Markun, Stefan (2013). Vorsicht beim Kombinieren von ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptor-Blocker. *Praxis*, 102(11):689-690.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001302>

Vorsicht beim Kombinieren von ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptor-Blocker

Frage:

Ist die Kombination aus zwei RAS-Blockern sicher und effektiv bezüglich des Überlebens der Patienten?

Hintergrund:

Die Blockierung des Renin-Angiotensin Systems (RAS) ist ein Eckpfeiler der Behandlung vieler Herz-Kreislaufkrankheiten, insbesondere bei der arteriellen Hypertonie und auch der Herzinsuffizienz. Zu diesem Zweck stehen aus den Klassen der ACE-Hemmer, Angiotensin II Rezeptor-Blocker (ARB) und Renin-Antagonisten dutzende unterschiedlicher Substanzen zur Verfügung. Für Parameter, wie arterieller Blutdruck oder Proteinurie konnte die Effektivität von Kombinationstherapien bereits gezeigt werden. Daten bezüglich der Sicherheit und effektivem Überlebensvorteil unter zweifach blockiertem RAS wurden bisher noch nicht zusammengetragen.

Einschlusskriterien:

- Randomisierte Studien, Pubmed, Embase und Cochrane referenziert zwischen 1990 und 2012
- Identifiziert durch Suche nach Schlüsselwörter: „ACE-Inhibitors“, „angiotensin receptor blockers“, „direct renin inhibitors“, sowie durch Suche nach individuellen Arzneimittelnamen
- Studien, die einzelne RAS Blocker mit Kombinationen von RAS Blockern verglichen
- Studien, die die Langzeitwirksamkeit (≥ 1 Jahr) oder die Arzneimittelsicherheit über mindestens vier Wochen untersuchten.

Ausschlusskriterien:

- Studien mit weniger als 50 Patienten

Studiendesign und Methode:

Systematic Review und Metaanalyse

Interventionen:

- RAS Blockade mit einer einzelnen Substanz
- RAS Blockade mit einer Kombination aus zwei Substanzen

Outcomes:

- Gesamte Mortalität
- Kardiovaskulär bedingte Mortalität
- Hospitalisierungsrate
- Komplikationsrate (Hyperkaliämie, Hypotension, Nierenversagen)
- Abbruchrate der Behandlung aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen

Resultat:

- 138 Studien wurden identifiziert, 33 Studien erfüllten die Einschlusskriterien. In diesen Studien wurden insgesamt 68405 Patienten eingeschlossen, die durchschnittlich 61 Jahre alt waren, zu 71% Männer waren und während durchschnittlich 52 Wochen in den Studien verfolgt wurden.

- In 22 Studien wurde eine Kombination aus ACE-Hemmer und ARB untersucht, in sieben Studien eine Kombination aus einem ARB und einem Renin-Antagonisten, in drei Studien eine Kombination aus ACE-Hemmer und Renin-Antagonisten und in einer Studie eine Kombination aus einem ACE-Hemmer oder einem ARB mit einem Renin-Antagonisten.
- Bezüglich gesamter Mortalität konnten Daten von 56824 Patienten analysiert werden. Es fand sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen einfacher und doppelter RAS Blockade. Auch in der Subgruppe der Herzinsuffizienten zeigte sich die Doppel-Therapie nicht überlegen, bei nicht herzinsuffizienten Patienten zeigte sich sogar eine signifikant erhöhte Mortalität unter doppelter RAS Blockade.
- Für die rein kardiovaskuläre Mortalität gab es zwischen den Gruppen keine Unterschiede auch nicht bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz.
- Die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz nahm unter doppelter RAS Blockade um 18% ab. Höchst Signifikant war dieser Effekt bei Patienten mit bereits bekannter Herzinsuffizienz, ein Trend fand sich bei Patienten ohne vorherig bekannte Herzinsuffizienz.
- Im Vergleich zur Einfachtherapie erhöhte die doppelte RAS Blockade das Risiko einer Hyperkaliämie um 55%, das Risiko von Hypotension um 66% und das Risiko eines Nierenversagens um 41%. Das Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen war um 27% erhöht.

Kommentar:

- Bezüglich des Überlebens der Patienten konnte in dieser Analyse kein Vorteil einer Mehrfachblockade des RAS Systems gefunden werden. Ein tatsächlicher Nutzen der Mehrfachblockade fand sich in der verminderten Rate von Herzinsuffizienz bedingten Hospitalisierungen. Dieser Effekt war nachvollziehbarerweise am stärksten bei Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz bereits vorgängig bekannt war. Gegenüber der einfachen RAS Blockade fanden sich allerdings auch deutlich erhöhte Risiken für die Komplikationen Hyperkaliämie, Hypotension und Nierenversagen. Zudem war die Mehrfachblockade bei Patienten ohne Herzinsuffizienz mit einer höheren Mortalität assoziiert.
- Die Autoren konkludieren, dass eine Mehrfachblockade des RAS zwar günstige Effekte auf Surrogatparameter, wie die Proteinurie bewirken kann, die Prognose der Patienten aber vermutlich nicht verbessert, und diese zudem unnötigen Behandlungsrisiken aussetzt. Insgesamt wird von Kombinationstherapien abgeraten, wobei als möglicher Anwendungsbereich herzinsuffiziente Patienten infrage kommen, bei denen eine konventionelle Behandlung nicht ausreichend oder nicht möglich ist.
- Bemerkenswert für diese Meta-Analyse ist auch ihr Hintergrund: Die Effektivität der RAS-Mehrfachblockade wurde 2003 durch die COOPERATE Studie auf aufsehenerregende Art und Weise nahegelegt. Die im Lancet publizierte Studie zeigte einen direkten Zusammenhang zwischen verminderter Proteinurie und dem deutlichen Hinausschieben der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz unter RAS-Mehrfachblockade. Die Studie sorgte damit für eine verbesserte Akzeptanz der mehrfachen RAS Blockade. Die Resultate der COOPERATE Studie konnten im Verlauf jedoch nicht reproduziert werden, 2009 wurde die Studie aufgrund schwerer methodischer Mängel von der Zeitschrift zurückgezogen.

Literatur:

Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f360.

Verfasser:

Stefan Markun