

Renin-Angiotensin-Blockade als sinnvolle Begleitung von Kalziumantagonisten

Kombination verhindert periphere Ödeme

Periphere Ödeme treten als unerwünschte Arzneimittelwirkung recht häufig bei Kalziumantagonisten auf und behindern so ihren Einsatz als beliebtes Antihypertensivum. Während die Kombination mit einem Diuretikum die Ödeme nicht zum Verschwinden bringt, ist dies bei Wirkstoffen, die das Renin-Angiotensin-System blockieren, anders.

THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE

Bei einer Mehrzahl der Hypertoniker reicht ein einzelner Wirkstoff zur Blutdrucksenkung nicht aus, mit steigender Zahl der Antihypertensiva nimmt jedoch die Therapietreue erfahrungsgemäss deutlich ab. Dem tragen Kombinationen mit fixer Dosierung Rechnung, wobei die gleichzeitige Anwendung verschiedener antihypertensiver Wirkmechanismen zusätzliche Vorteile bei der Erreichung des Blutdruckziels bietet. Ausserdem können die

einzelnen Komponenten so tiefer dosiert werden, was die unerwünschten Arzneimittelwirkungen reduziert.

Kalziumantagonisten gehören zu den am häufigsten verschriebenen Antihypertensiva, eine häufige Nebenwirkung sind jedoch dosisabhängig auftretende periphere Ödeme. Als Ursache dieses unerwünschten Phänomens gilt eine bevorzugt arterioläre Gefässdilatation, die den Druckgradienten zwischen arteriolären und venösen Kapillaren erhöht, was zum Austritt intravaskulärer Flüssigkeit ins umgebende Gewebe führt. Die entstehenden Ödeme sind eine wichtige Ursache für Therapieabbrüche bei den sonst gut tolerierten Kalziumantagonisten.

Eine Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) in Kombination mit einem Kalziumantagonisten findet heute in der Behandlung der Hypertonie zunehmend Verwendung. Neben der besseren antihypertensiven Wirkung wird so auch der postkapilläre Widerstand verringert, was den intrakapillären Druck normalisiert und den Flüssigkeitsaustritt ins Gewebe reduziert. Zudem ist für solche Kombinationen eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos dokumentiert.

Diese Studie wollte das Risiko für periphere Ödeme und dadurch verursachte Therapieabbrüche für die Kalziumantagonistenmonotherapie und für die Kombination von Kalziumantagonist und RAS-Blockade mit ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker (ARB) oder direktem Reninhemmer untersuchen.

Methodik

Die Autoren suchten randomisierte kontrollierte Studien (RCT), in denen ein Kalziumantagonist allein mit einem Kalziumantagonisten plus RAS-Blocker (ACE-Hemmer, ARB, Reninhemmer [Aliskiren]) verglichen wurden. Wei-

tere Einschlusskriterien waren Angaben zu Ödemen und ödembedingten Therapieabbrüchen, Mindestbeobachtungsdauer von 4 Wochen und mindestens 100 Teilnehmer sowie Hypertonie als Behandlungsgrund.

Ergebnisse

Die Autoren fanden 36 Studien, von denen 25 den Einschlusskriterien entsprachen und für die Analyse berücksichtigt wurden. Die Studien schlossen 17 206 Patienten (mittleres Alter 56 Jahre, 55% Männer) ein und wiesen eine mittlere Beobachtungsdauer von 9,2 Wochen auf. 15 Studien (n = 9437) verglichen den Kalziumantagonisten jeweils mit der Kombination Kalziumantagonist plus ACE-Hemmer, 9 Studien (n = 7224) mit der Kombination Kalziumantagonist plus ARB sowie eine Studie (n = 545) mit der Kombination Kalziumantagonist plus Aliskiren. Alle Studien rapportierten die Inzidenz peripherer Ödeme, aber nur 7 diejenige der ödembedingten Therapieabbrüche. Die Beurteilung der Studienqualität ergab, dass 8 der 25 Studien als «low bias» gelten durften, die restlichen aber ein hohes Störrisiko hatten.

Die Inzidenz peripherer Ödeme war unter dem Kalziumantagonisten plus RAS-Blocker gegenüber der Kalziumantagonistenmonotherapie um 38 Prozent geringer (relatives Risiko [RR] = 0,62; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,53–0,74; $p < 0,00001$). Ähnlich war auch das Risiko für einen Therapieabbruch wegen peripheren Ödemen unter der Kombination Kalziumantagonist plus RAS-Blocker gegenüber der Kalziumantagonistenmonotherapie mit einer 62-prozentigen Therapieabbruchrate (RR 0,38, 95%-KI 0,22–0,66, $p < 0,002$). ACE-Hemmer waren den ARB bei der Verhinderung peripherer Ödeme im allerdings indirekten Vergleich signifikant überlegen (Verhältnis der RR 0,74; 95%-KI 0,64–0,84; $p < 0,0001$).

Diskussion

«Sowohl die Inzidenzraten für periphere Ödeme als auch die Abbruchraten waren mit den Kalziumantagonist/RAS-Blocker-Kombinationen im Vergleich zur Kalziumantagonistenmonotherapie bei vergleichbaren Kalziumantagonistendosierungen in den beiden Therapiearmen signifikant tiefer», schreiben die Autoren und merken an,

Merksätze

- ❖ Periphere Ödeme entstehen als Nebenwirkung vermutlich wegen einer durch die Kalziumantagonisten verursachten Dilatation der Arteriolen.
- ❖ Die Kombination von Kalziumantagonisten mit ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern reduziert die Inzidenz um 38 Prozent und die Abbruchrate wegen peripherer Ödeme um 62 Prozent im Vergleich zur Kalziumantagonistenmonotherapie.

Kasten:

Beispiele für Antihypertensiva mit der Kombination Kalziumantagonist plus Renin-Angiotensin-Blocker

Kalziumantagonist plus ACE-Hemmer:

Amlodipin plus Perindopril	Coveram®
Felodipin plus Ramipril	Unimax®
Lercanidipin plus Enalapril	Zanipress®

Kalziumantagonist plus Angiotensinrezeptorblocker (ARB):

Amlodipin plus Olmesartan	Sevikar®, Vascord®
Amlodipin plus Telmisartan	Micardis® Amlo
Amlodipin plus Valsartan	Exforge®

Kalziumantagonist plus direkter Renininhibitor:

Amlodipin plus Aliskiren	Rasilamlo®
--------------------------	------------

dass ACE-Hemmer gegenüber den ARB und Aliskiren in der Ödemverhütung signifikant wirksamer waren. «Es scheinen also nicht alle RAS-Blocker hinsichtlich durch Kalziumantagonisten bedingter peripherer Ödeme gleichwertig zu sein – diese Aussage muss aber im Licht fehlender Direktvergleiche zwischen ACE-Hemmern und ARB gesehen werden.» Einschränkend halten sie auch fest, dass alle mit ACE-Hemmern durchgeführten Studien gegenüber den ARB-Studien rund ein Jahrzehnt früher durchgeführt wurden, hier also nur historische Vergleiche mit eindeutig beschränkter Validität stattfinden konnten.

Periphere Ödeme sind mit allen Dihydropyridin-Kalziumantagonisten beobachtet worden und scheinen unter Verapamil und Diltiazem weniger oft aufzutreten. Die Inzidenz peripherer Ödeme ist eindeutig dosisabhängig und kann unter sehr hoch dosierten Dihydropyridinen 80 Prozent überschreiten. Bei Anfangsdosierungen gängiger Kalziumantagonisten wie Amlodipin oder Felodipin berichten etwa 5 Prozent der Patienten über geschwollene Füße oder Sprung-

gelenke. Diese Art von Ödemen ist nicht mit einer Salz- und Flüssigkeitsretention verbunden, da Dihydropyridine natriuretisch wirken. Deshalb sprechen sie auf Diuretika nicht gut an. Bei besonders empfindlichen Patienten kann die Kapillardurchlässigkeit so stark gesteigert sein, dass auch Erythrozyten ins Interstitium gelangen und petechiale Exantheme mit konsekutiver Hyperpigmentierung und Hautverfärbungen im Bereich der Ödeme entstehen.

Die vier Hauptdeterminanten der kapillären Homöostase sind intrakapillärer Druck, interstitieller onkotischer Druck, Kapillarpermeabilität und Lymphdrainage. Beim Wechsel vom Liegen zum Stehen spielt ein venoarterieller Reflex, der sowohl im arteriellen als auch im venösen Schenkel zu einer Vasokonstriktion führt. Dieser Mechanismus wird durch die unter Kalziumantagonisten geringere präarteriolenäre Verengung behindert, was unter Einfluss der Gravitation zum interstitiellen Flüssigkeitsaustritt führt.

Kalziumantagonisten verursachen auch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angio-

tensin-Systems, was ihre antihypertensiven Effekte abschwächen kann. Auch in dieser Hinsicht ist also die Kombination mit einem RAS-Blocker günstig. Umgekehrt wird der antihypertensive Effekt einer RAS-Blockade durch die diuretischen und natriuretischen Eigenschaften eines Kalziumantagonisten verstärkt.

Der Grund für die hier beobachtete bessere Beeinflussung peripherer Ödeme durch ACE-Hemmer im Vergleich zu ARB bleibt unklar, könnte aber in der stärkeren Aktivierung des Bradykinin/Prostaglandin-Systems unter ACE-Hemmern liegen (die teilweise für deren Nebenwirkungen verantwortlich gemacht werden).

Neuere membranophile Kalziumantagonisten wie Manidipin, Lacidipin und Lercanidipin weisen eine geringere Häufigkeit peripherer Ödeme auf als konventionelle Dihydropyridine wie Nifedipin oder Amlodipin, ihre Kombination mit RAS-Blockern könnte die Ödeminzidenz noch weiter senken, glauben die Autoren.

Schlussfolgerung

Bei Patienten mit Hypertonie reduziert die Kombination eines RAS-Blockers mit einem Kalziumantagonisten im Vergleich zur Kalziumantagonistenmonotherapie das Risiko für periphere Ödeme signifikant. ACE-Hemmer scheinen gegenüber ARB in dieser Hinsicht wirksamer, dies muss aber noch durch direkte Vergleichsstudien bewiesen werden. ❖

Halid Bas

Harikrishna Makani et al.: Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. American Journal of Medicine 2011; 124: 128–135.

Interessenlage: Die Autoren deklarieren Beraterhonorare und Forschungsgelder aller grossen Pharmafirmen mit Interessen auf dem Gebiet der Antihypertensiva.