

## Eingriff ins Renin-Angiotensin-Aldosteron-System: Erfolge und Grenzen



Prof. Dr. med. Thomas Unger  
Center for Cardiovascular Research (CCR) /  
Institut für Pharmakologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

14

**D**ie medikamentöse Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen hat in den letzten Jahrzehnten enorme Fortschritte gemacht. Neben anderen pharmakologischen Ansätzen ist dies besonders den Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zu verdanken.

Das RAAS ist ein entwicklungsgeschichtlich sehr altes System, das sich in seinen wichtigsten Komponenten in allen Spezies seit Urzeiten konserviert hat. In der Tat hat nicht zuletzt das RAAS durch seine physiologischen Effekte der Erhaltung des Salz- und Wasserhaushalts sowie der Perfusion wichtiger Organe unseren Vorfahren unter Stressbedingungen des Salz- und Wassermangels das Überleben ermöglicht. Heute, bei – zumindest in unseren Breiten – ausreichendem bis übermäßigem Salzkonsum und regelmäßiger Flüssigkeitsversorgung hat sich die Rolle des RAAS gewandelt: Seine physiologischen sind zugunsten seiner pathophysiologischen Eigenschaften zurückgetreten. So vermittelt das Angiotensin II (Ang II) über seinen  $AT_1$ -Rezeptor Vasokonstriktion und, mit Hilfe des Aldosterons, renale Salz- und Wasserretention, die beide zur Entstehung und Aufrechterhaltung des Bluthochdrucks beitragen. Über die gleichen Rezeptoren führt Ang II zu pathologischen Wachstumseffekten im Herzen, in den Blutgefäßen und in der Niere mit den Folgen der Linksherz- und vaskulären Hypertrophie und Nierenfibrose. Auch die Mikroangiopathie des Diabetikers,

wie auch die Entstehung des Diabetes Typ 2 überhaupt, werden durch Ang II via  $AT_1$ -Rezeptoren gefördert. Schließlich kommt es unter dem Einfluss dieses Systems zu akuten und chronischen inflammatorischen Reaktionen, welche, zusammen mit der Produktion von freien Sauerstoffradikalen, zur Gewebsschädigung nach Myokardinfarkt und Schlaganfall und zum Prozess der Atherosklerose beitragen. Zusammen genommen eine komplexe durch das RAAS vermittelte Pathophysiologie, die eine therapeutische Intervention nahelegt.

**D**ie erste klinisch erfolgreiche Hemmung des RAAS wurde durch die Entwicklung der Angiotensinkonversionsenzymhemmer (ACE-Hemmer) vor 30 Jahren erzielt. 15 Jahre später kamen die  $AT_1$ -Rezeptor-Blocker (ARB) dazu; und vor zwei Jahren gelang es erstmalig auch, das seit langem erfolglos betriebene Prinzip der direkten Reninhemmung in einen Arzneistoff umzusetzen. Die ACE-Hemmer und ARB haben sich in zahlreichen klinischen Studien weit über das engere Indikationsgebiet des hohen Blutdrucks hinaus, für das sie ursprünglich konzipiert waren, als unentbehrliche Arzneimittel im kardiovaskulär-metabolischen Bereich etabliert. Neben der arteriellen Hypertonie ist eine Pharmakotherapie des Herzinfarktes, der Herzinsuffizienz, aber auch der Nierenerkrankung des (hypertonen) Diabetikers ohne diese Substanzen heute nicht mehr denkbar. Zum ersten Mal in der Geschichte der Herzinsuffizienzbehandlung konnte durch einen ACE-Hemmer, das Enalapril, die Mortalität dieser Krankheit signifikant verringert werden (CONSENSUS I), eine Leistung, die mit anderen ACE-Hemmern und auch mit ARB und Aldosteronantagonisten vielfach wiederholt (z.B. SOLVD, CHARM, Val-HeFT, RALES), aber durch herkömmliche Behandlung durch Digitalisglykoside und Diuretika bis zum heutigen Tage nicht erbracht wurde. Auch die unbestreitbaren klinischen Erfolge der  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker bei der Herzinsuffizienz sind zumindest teilweise auf ihre hemmende Wirkung auf die renale Reninfreisetzung zurückzuführen.

**W**eitere Meilensteine dieser Erfolgsgeschichte der Mortalitäts- und Morbiditätsreduktion durch Hemmstoffe des RAAS betreffen die diabetische Nephropathie (IDNT, RENAAL), die Postinfarktbehandlung (AIRE, VALIANT u.a.), die Therapie von Hypertonikern mit zusätzlichen Risikofaktoren, wie z.B. die linksventrikuläre Hypertrophie (LIFE), die Sekundärprävention bei Schlaganfallpatienten (MOSES) und, wie kürzlich gezeigt, auch die diabetische Retinopathie (DIRECT). Auch bei Patienten, die ein durch unterschiedliche Faktoren (Hypertonie, KHK, Herzinfarkt, Schlaganfall, Diabetes mellitus) bedingtes hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, hat sich das therapeutische Prinzip der RAAS-Blockade in großen klinischen Endpunktstudien bewährt (HOPE, ONTARGET).

**J**edoch gerade die im Prinzip erfolgreiche multizentrische ONTARGET/TRANSCEND-Studie (der ARB Telmisartan erwies sich Ramipril, dem „Goldenen Standard“ der ACE-Hemmer, nicht unterlegen bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit) mit weltweit über 32000 Patienten hat uns auch die Grenzen der gegenwärtigen medikamentösen Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, auch mit den Hemmstoffen des RAAS, aufgezeigt: Gegenüber einer „ausgereizten“ Hintergrundtherapie mit allen erdenklichen kardiovaskulären Substanzgruppen inklusive Statinen und Gerinnungshemmern kann unter gegenwärtigen Studienbedingungen ein zu testendes zusätzliches Medikament keine Wunder mehr vollbringen. Eine relative Risikoreduktion von 15% ist da schon viel, die absoluten Zahlen liegen natürlich noch darunter. Auch die so eindrucksvollen ARB-Studien bei hypertensiven Patienten mit diabetischer Nephropathie (IDNT, REN-AAL) haben zwar signifikante Ereignisreduktionen gegenüber „Plazebo“ oder anderen Antihypertensiva erbracht, aber in absoluten Zahlen ausgedrückt heißt dies lediglich Monate, aber nicht Jahre des Hinausschiebens der Dialysepflichtigkeit. Das Gleiche gilt für das bahnbrechende Ergebnis der CONSENSUS-I-Studie: Der ACE-Hemmer hat die Mortalität im Beobachtungszeitraum zwar erstmalig senken, aber den Tod nicht um Jahre, sondern nur um Monate hinauszögern können.

**W**ir werden uns damit anfreunden müssen, dass wir mit unseren besten medikamentös-therapeutischen Möglichkeiten – und dazu zählen ohne Zweifel die Hemmstoffe des RAAS – gegenwärtig an einem Punkt der Erfolgskurve angekommen sind, an dem diese sich abflacht, so dass wir auch mit Hilfe von „ereignisgetriebenen“ Großstudien nur noch bedingt die Evidenz generieren können, die wir für unsere Entscheidungen eigentlich brauchen. Dafür gibt es mehrere Gründe: Einmal die Abundanz der kardiovaskulären Regelsysteme, die aus Gründen der lebenserhaltenden Absicherung wirksam sind. Trotz einer Fülle von Einzelkenntnissen ist uns das meiste über die Interaktion dieser Regelsysteme, auch hinsichtlich des RAAS, noch weitgehend verschlossen. Wir greifen an manchen Stellen pharmakologisch ein und sind glücklich, wenn es zu erwünschten und nur in beschränktem Umfang zu unerwünschten

Reaktionen kommt, ohne den Gesamtkontext wirklich zu verstehen. Ohne tiefgreifendere und umfassendere Kenntnisse des Regelwerks gelangen wir jedoch pharmakotherapeutisch an die gegenwärtigen Grenzen. Zweitens beschäftigen sich unsere evidenzgenerierenden klinischen Studien, an Ereignissen wie Schlaganfall, Herzinfarkt, Herz- oder Nierenversagen orientiert, mit einem Krankheitszustand, der in der Regel schon zu weit avanciert ist, um noch tiefgreifende therapeutische Effekte zu erlauben. So müsste zum Beispiel ein Eingriff in das RAAS nach allen unseren Kenntnissen nicht erst bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz erfolgen, sondern weit davor im Stadium der Bekämpfung von Risikofaktoren. Ohne Ereignisse können wir jedoch keine Evidenz mit „harten“ Endpunkten generieren. Hier stehen wir vor einem gegenwärtig noch nicht lösbaren Dilemma.

**D**rittens berücksichtigen, wie wir jetzt mühsam lernen, globale Endpunktstudien an zigtausend Patienten zu wenig die Unterschiede zwischen Ethnien, Geschlechtern oder auch lokalen Behandlungsgewohnheiten; sie gehen auch nicht gezielt genug auf definierte Krankheitszustände und Patientenpopulationen ein. Außerdem verwenden die Studien häufig – aus Gründen der Machbarkeit in einer vernünftigen Zeitspanne mit einer letztlich doch begrenzten Patientenzahl – Endpunktkombinationen, die sich oft im Nachhinein als nicht zielführend erweisen. Alle diese Faktoren können zu einer Verwässerung oder einseitigen Verschiebung der Studienergebnisse führen, die Fehlinterpretationen Tür und Tor öffnen.

## Was können wir daraus lernen ?

**1.** Bisherige medikamentöse Entwicklungen im Herz-Kreislauf-Bereich, insbesondere die Hemmstoffe des RAAS, haben ohne Zweifel Großes vollbracht; dennoch sind wir noch lange nicht am Ende der Fahnenstange: Ein tieferes Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge ist vonnöten, um uns in Zukunft neue pharmakologische Ansätze mit größerem „Rettungspotential“ zu ermöglichen.

**2.** Es scheint, dass multizentrische, an Ereignissen orientierte „Megatrials“ wegen beschränkter Aussagekraft nur noch eine begrenzte Zukunft haben. Künftige Studien werden sich gezielt definierten, kleineren Patientenpopulationen zuwenden müssen, um dadurch Spezifität und Aussagekraft gewinnen. Gleichzeitig werden wir lernen müssen, dass solche Studien eher therapeutische Tendenzen aufzeigen und weitere Hypothesen generieren können, als im Sinne herkömmlicher Evidenzgenerierung endgültige Wahrheiten zu verkünden.

**3.** Ereignisgetriebene Studien können zwar im Bestfall signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Therapieprinzipien erzielen, kommen aber in vielen Fällen zu spät im Krankheitsverlauf, um das eigentliche Potential dieser Ansätze auszuschöpfen. Wir werden also verstärkt an der prognostischen Aussagekraft sogenannter Intermediärfaktoren arbeiten müssen, um daraufhin klinisch relevante Studien zu definieren, die den jeweiligen Therapienutzen schon in frühen Stadien kardiovaskulärer Erkrankungen ermitteln können, und damit therapeutischen Eingriffen, z.B. denjenigen in das RAAS, weit größere Möglichkeiten ihrer Potentialentfaltung zu geben.

**4.** Wenn wir uns vor Augen halten, wie groß die Lücke noch ist, die zwischen pharmakotherapeutischem Anspruch und bereits erbrachter Leistung klafft, dann müssen wir auch auf dem Gebiet der Herz-Kreislauf-Erkrankungen alle Anstrengungen unternehmen, in Forschung und Medikamententwicklung weitere Fortschritte zu erzielen. Sogar im Bereich des RAAS gibt es da noch Spielraum für neue, unkonventionelle Ansätze.

**P**rof. Dr. Thomas Unger hat den Lehrstuhl für Pharmakologie inne und ist Direktor des Institutes für Pharmakologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Er ist außerdem Direktor des Center for Cardiovascular Research (CCR) an der Charité, Berlin, und Vorsitzender des Deutschen Institutes für Bluthochdruckforschung (DIB e.V.) in Heidelberg. Zwischen 1994 und 2001 war er Direktor des Pharmakologischen Institutes der Universität Kiel. Professor Unger hat Medizin in München, Leeds (UK) und Heidelberg studiert und erlangte seinen Doktor der Medizin 1975 an der Universität Heidelberg. Danach forschte er am Clinical Research Institute in Montreal, Kanada, und am Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg, wo er sich 1982 im Fach Pharmakologie habilitierte. Bis 1994 war er Professor für Pharmakologie und Bluthochdruckforschung an der Universität Heidelberg. In Anerkennung für seine Arbeit wurde Professor Unger u.a. mit dem Franz Gross Award für Bluthochdruckforschung der Deutschen Hochdruckliga/Deutsche Hypertoniegesellschaft, dem Björn Folkow Award der European Society of Hypertension (ESH) und dem Robert Tigerstedt Award der Finnish Hypertension Society ausgezeichnet. Er ist Mitglied der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGTP), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Hochdruckliga e.V. (DHL) Deutschen Hypertoniegesellschaft (Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats), der International Society of Hypertension (ISH), der European Society of Hypertension (ESC; Vorstandsmitglied 1989–1997), des European Council for Cardiovascular Research (ECCR; Präsident 2000–2002) und der Inter-American Society of Hypertension. Außerdem ist er Fellow der American Heart Association. Professor Unger hat über 700 wissenschaftliche Publikationen veröffentlicht.

**P**rofessor Unger war und ist Mitglied der Editorial Boards von American Journal of Physiology, American Journal of Hypertension, Biochemical Pharmacology, Blood Pressure, Cardiovascular Drugs und Therapy, Clinical und Experimental Hypertension, Hypertension, Hypertension Research, Journal of Hypertension, Fundamental und Clinical Pharmacology, Physiological Genomics, Regulatory Peptides, High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.