

Anstieg des Kreatinins nach Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Sartan – Indikator für ein höheres Risiko für kardiorenale Erkrankungen?

Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer) und Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (Sartane) gehören als Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zu den am häufigsten angewendeten Wirkstoffen in Deutschland (1). Sie haben sich bewährt. Über ihr ursprüngliches Indikationsgebiet Hypertonie hinaus werden sie auch bei Herzinsuffizienz, diabetischer Nephropathie und koronarer Herzkrankheit eingesetzt.

Nach Beginn einer Therapie mit RAAS-Hemmern kann sich die Nierenfunktion verschlechtern und nach Absetzen dieser Wirkstoffe wieder verbessern (2) – das ist lange bekannt. Ursache ist eine Dilatation des Vas efferens des Glomerulus, die zu einer Abnahme des Filtrationsdrucks im Glomerulus und zur Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) führen kann mit einem Anstieg des Kreatinins im Serum. Nach Beginn der Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder Sartan wird deshalb eine Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen. Laut einer Leitlinie des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ist ein Anstieg des Kreatinins von 30% des Ausgangswerts und eine Abnahme der GFR von 25% zu tolerieren (3). Nach einer Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) ist sogar ein Anstieg des Kreatinins um bis zu 50% des Ausgangswerts akzeptabel (4). Gute Evidenz für die Festlegung solcher Grenzwerte gibt es allerdings nicht (5, 6). Die Bedeutung dieses Kreatininanstiegs für den Verlauf kardialer und renaler Erkrankungen ist bisher nicht gut bekannt. Nun wurde in einer retrospektiven populationsbasierten Kohortenstudie mit Daten aus Großbritannien untersucht, ob es zu dieser Frage statistische Korrelationen gibt (5).

Durch Zusammenfügen von zwei Datenbanken wurden Patientendaten aus dem hausärztlichen Bereich mit Krankenhausdaten verbunden. Von den insgesamt 303.451 Patienten, die zwischen dem 1.4.1997 und 31.3.2014 eine Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Sartan neu begonnen hatten, konnten 122.363 Patienten protokollgemäß eingeschlossen werden, weil bei ihnen Kreatininwerte innerhalb von 12 Monaten vor und zwei Monaten nach Therapiebeginn vorlagen. Zu den Endpunkten dieser statistischen Auswertung gehörten terminale (d.h. dialysepflichtige) Niereninsuffizienz, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und die Letalität.

Ergebnisse: Nur bei relativ wenigen Patienten stieg das Kreatinin um $\geq 30\%$ an (2.078 von 122.363 = 1,7%). Im Vergleich zu Patienten mit einem Kreatininanstieg von 30% betraf dies häufiger Frauen (56,1% vs. 46,1%) und ältere Patienten (medianes Alter 68 vs. 63 Jahre). Sie hatten außerdem häufiger kardiorenale Begleiterkrankungen, wie Niereninsuffizienz im Stadium 3 oder 4 (8,9% vs. 4,3%) oder Herzinsuffizienz (19,0% vs. 4,8%) und nahmen auch häufiger nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)

und Diuretika ein. Ein Kreatininanstieg von $\geq 30\%$ war mit einer erhöhten Inzidenzrate aller Endpunkte verbunden: Sie betrug für terminale Niereninsuffizienz 3,43 (95%-Konfidenzintervall = CI: 2,40-4,91), für Myokardinfarkt 1,46 (CI: 1,16-1,84), für Herzinsuffizienz 1,37 (CI: 1,14-1,65) und für Tod 1,84 (CI: 1,65-2,05). Die Berechnung war auf mehrere Faktoren adjustiert, darunter Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und Begleitmedikation. Die Risiken waren im ersten Jahr der Behandlung am höchsten, aber auch nach 10 Jahren noch höher als bei solchen Patienten ohne Kreatininanstieg.

Weitere Analysen ergaben, dass auch ein Kreatininanstieg von 30% mit einem erhöhten Risiko für alle Endpunkte assoziiert war. Mit der Höhe des Kreatininanstiegs stieg auch die Assoziation mit negativen Ergebnissen („Dosis-Wirkungs-Beziehung“).

Diskussion:Die Aussagekraft der Studie ist – wie bei allen populationsbasierten Kohortenstudien – aus verschiedenen Gründen begrenzt. Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem RAAS-Hemmer-induzierten Kreatininanstieg und dem Erreichen der kardioresalen Endpunkte kann natürlich nicht abgeleitet werden. Dennoch identifiziert der Kreatininanstieg möglicherweise Patienten, die enger überwacht werden sollten hinsichtlich kardioresaler Erkrankungen. So sehen es die Autoren der Studie (5) und eines begleitenden Editorials (6). Die Kohorte war außerdem begrenzt auf die Patienten, bei denen Kreatininwerte vorlagen; dadurch wurden möglicherweise Patienten mit einem höheren Risiko für kardioresale Erkrankungen selektiert. Außerdem fehlte naturgemäß eine unbehandelte Kontrollgruppe, die Indikation für die RAAS-Hemmer-Therapie wurde nicht analysiert, ein Drittel der Kreatininwerte vor Beginn der Therapie waren älter als sechs Monate, und ungefähr ein Viertel der Patienten erhielt mit NSAID eine Komedikation, die das Risiko für eine Nierenfunktionsstörung und kardiale Nebenwirkungen erhöht.

Fazit:Das Ergebnis einer retrospektiven populationsbasierten Kohortenstudie zeigte, dass schon ein leichter Anstieg des Kreatinins nach Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Sartan statistisch mit einem erhöhten Risiko für terminales Nierenversagen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Tod assoziiert ist. Das Erreichen dieser Endpunkte ist natürlich nicht Folge des Kreatininanstiegs. Möglicherweise identifiziert er aber Risikopatienten, die besonders eng überwacht werden sollten.

Literatur

1. Anlauf, M., und Weber, F. in: Schwabe, U., und Paffrath, D. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2016. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2016. S. 209.
2. AMB 2011, **45**, 31. [Link zur Quelle](#)
3. <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG182> [Link zur Quelle](#)
4. http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/ehw128_Addenda.pdf [Link zur Quelle](#)

5. Schmidt, M., et al.: BMJ 2017, **356**, j791. [Link zur Quelle](#)

6. Valente, M., und Bhandari, S.: BMJ 2017, **356**, j1122. [Link zur Quelle](#)