

## Fix-Kombination Amlodipin plus RAS-Hemmer

# Hohen Blutdruck bei Diabetikern effizient senken

**DAVOS – Eine zusätzlich vorhandene Hypertonie begünstigt beim Diabetiker das ohnehin schon erhöhte Risiko für KHK, Retinopathie und diabetische Nephropathie noch weiter. Dass die Blutdrucksenkung den Diabetikern einen Nutzen bringt, ist unbestritten. Mittlerweile geht es nicht mehr um die Frage, ob ein hoher Blutdruck gesenkt wird, sondern mit welcher Strategie dies effizient geht.**



Professor Dr. Georg Noll

Hypertone Diabetiker haben ein zweieinhalbfach höheres Risiko, an einer Herzerkrankung zu versterben als Hypertone ohne Diabetes. „Etwa 70 % der Typ-2-Diabetiker haben einen Blutdruck über 140/90 mmHg“, illustrierte **Professor Dr. Georg Noll**, Universitätsspital Zürich, am *Satellitensymposium* von Novartis anlässlich des Cardiology Update, das Problem.

Weil die meisten Hypertoniker eine Kombinationstherapie brauchen, um ihren erhöhten Blutdruck zu senken, lautet die Frage, welche

Kombitherapie sich am besten eignet. Die kürzlich publizierte fünf Jahre dauernde ACCOMPLISH-Studie<sup>1</sup> widmete sich zwei Fragen: Soll man bei Hoch-Risiko-Patienten gleich mit einer Fix-Kombi beginnen und muss diese zwingend ein Diuretikum enthalten? In der Studie wurde 11 462 Hochrisikopatienten doppelblind randomisiert entweder die Kombination Benazepril 20 mg/HCTZ 12,5 mg oder Benazepril 20 mg/Amlodipin 5 mg verabreicht. Nach einem Monat wurden die Kombinationen, wenn nötig, aufgetitriert: Der ACE-Hemmer auf 40 mg, das Diuretikum auf 25 mg und der Kalziumantagonist auf 10 mg. Die Patienten waren durchschnittlich 68 Jahre alt, hatten eingangs entweder einen systolischen Blutdruck von über 160 mmHg oder bereits eine antihypertensive Therapie und zusätzlich eine Herz- oder Nierenerkrankung oder einen

dokumentierten Zielorganschaden. 50 % der Patienten waren adipös, 60 % Diabetiker, und obwohl 74 % mit mindestens zwei Antihypertensiva behandelt waren, hatten nur 37 % einen kontrollierten Blutdruck unter 140/90 mmHg. Primärer Endpunkt war kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Hirnschlag, Hospitalisation infolge instabiler Angina pectoris, koronare Revaskularisierung und Wiederbelebung. Die Studie wurde nach 39 Monaten vorzeitig abgebrochen, weil die Ergebnisse im Amlodipin-Arm soviel besser waren. Das Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität war unter der Kalziumantagonisten-Fixkombi um 20 % reduziert, jenes für die harten Endpunkte wie kardiovaskulärer Tod, Hirnschlag und Myokardinfarkt ebenfalls signifikant um 20 %.

Der systolische Blutdruck lag im Amlodipin-Arm signifikant tiefer als im Diuretikum-Arm, und die Rate an kontrollierten Blutdrücken kletterte unter der Amlodipin-Fixkombi von 37 auf 81 %, und 50 % der Patienten schafften das mit nur einer Tablette. „Das ist dramatisch“, findet Prof. Noll. „Das ist eigentlich die erste praxisrelevante Studie, denn in

der täglichen Praxis behandeln auch wir die Patienten von Anfang an mit Kombinationen. Gemäss dieser Studie ist somit eine Kombination von Amlodipin mit einem Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems besser als die Kombination von Diuretikum/ACE-Hemmer“, zieht der Kardiologe das Fazit.<sup>2</sup>

Eine solche Fixkombination ist auch Amlodipin/Valsartan (Exforge®), die in Abhängigkeit vom Ausgangsblutdruck bei allen Schweregraden zwischen 20/17

(Grad 1) und 43/26 mmHg (Grad 3) Reduktion erreicht hat.<sup>3</sup> Auch mit dieser Fixkombi unterschreiten 80 % der Patienten nach acht Wochen die 140/90 mmHg-Marke.<sup>4</sup>

**Referenzen:**

- <sup>1</sup> Jamerson K et al., N Engl J Med 2008; 359: 2417–2428
- <sup>2</sup> Prof. Dr. Georg Noll, Aussage am Satellitensymposium von Novartis, 17.2.2009, Pisch/Davos, anlässlich des Cardiology Update 2009
- <sup>3</sup> Data from Smith et al. J Clin Hypertens 2007;9:355–364. Dose 10/160 mg, Data from Poldermans et al. Clin Ther 2007; 29: 279–289. Dose 5–10/160 mg
- <sup>4</sup> Allemann Y et al. J Clin Hypertens, March 2008, Vol. 10, No 3

## Diabetes: Hypoglykämien vermeiden

# Gliptine früh einsetzen

**DAVOS – Je länger Diabetiker über die Krankheitsdauer gesehen normoglykämisch sind, desto besser für ihr Herz. Und: Ein tiefer Blutzucker ist herzföhrlicher als ein hoher. Zu bevorzugen sind demnach Antidiabetika, die auf die Krankheitsdauer verteilt möglichst wenig Hypoglykämien provozieren.**

Sitagliptin, Glitazone oder GLP-1-Analoga gegeben werden.

Gemäss der kürzlich erschienenen Auswertung der Steno-2-Studie<sup>3</sup> haben von zehn 55-jährigen Typ-2-Diabetikern mit Mikroalbuminurie innerhalb der nächsten 13 Jahre zwei einen Hirnschlag, zwei einen Herzinfarkt, einer eine Amputation und zwei werden verstorben sein, falls nicht früh genug multifaktoriell intensiv behandelt wird.

Die Empfehlung von **Professor Dr. Roger Lehmann**, Universitätsspital Zürich, lautet deshalb, den Blutdruck, das Cholesterin und die Plättchenaggregation anzugehen (s. Kasten). Und was die ungelösten Probleme beim Typ-2-Diabetes wie z.B. das HbA<sub>1c</sub>, das Hypoglykämierisiko und die Gewichtszunahme angeht, soll man mit Medikamenten behandeln, die diese Problematiken angehen, wie z.B. mit Gliptinen und GLP-1-Analoga in Kombination mit Metformin.<sup>4</sup>

Dies ist die heutige Erkenntnislage, wenn die Mortalitätsrate in Zusammenhang mit der Blutzuckersenkungsstärke gestellt wird. Das Risiko, beispielsweise bei akutem Herzinfarkt zu versterben, nimmt bei einem Blutzucker unter 4 mmol/l mit jeder 0,5 mmol/l-Abnahme um das Sechsfache zu, wie eine Studie bei über 16 000 Herzinfarktpatienten ergab.<sup>1</sup>

### Glukosegedächtnis ist nachtragend

Dem neuen Konzept des Glukosegedächtnisses entsprechend, kommt es auch darauf an, wie viel Zeit der gesamten Diabetesdauer der HbA<sub>1c</sub> kumulativ über 6 % lag. Bei Diagnosestellung sind in der Regel bereits zehn Jahre kontinuierlicher HbA<sub>1c</sub>-Anstieg auf dem Konto. Nach der Diagnose erreichen schlecht eingestellte Patienten somit mehr HbA<sub>1c</sub>-Jahre (mit einem HbA<sub>1c</sub> >6 %) als die gut eingestellten, und die von Anfang an gut eingestellten schneiden kardiovaskulär am besten ab.

Die neuen Empfehlungen<sup>2</sup> der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie empfehlen einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von <7 % via Lebensstilmodifikation plus Metformin anzustreben. Bringt das zu wenig, können in zweiter Stufe zusätzlich Sulfonylharnstoffe oder bei eingeschränkter Nierenfunktion auch Glinide dazugegeben werden. In ausgewählten Situationen, wo Hypoglykämien oder Gewichtszunahmen vermieden werden sollen, können alternativ Gliptine wie z.B. Vildagliptin (Galvus®) oder

## Reninhemmung bei diabetischer Nephropathie Nierenschutz inklusive

**DAVOS – Beim hypertonen Diabetiker gilt es zusätzlich zur Blutdrucksenkung die Nephropathie zu vermeiden oder aufzuhalten. Wie sich bereits in früheren Studien zeigte, profitieren diese Patienten besonders von einem Eingriff ins Renin-Angiotensin-System. Dieser Nieren schützende Effekt kann mit dem direkten Renin-Inhibitor Aliskiren deutlich verstärkt werden, unabhängig von der Blutdrucksenkung, wie die kürzlich publizierte doppelblind randomisierte AVOID-Studie<sup>1</sup> zeigt.**

Dabei erhielten 599 hypertone 18 bis 85-jährige Typ-2-Diabetiker mit bereits bestehender Nephropathie während der ersten drei Monate erstmal 100 mg des Angiotensin-

II-Antagonisten Losartan. Um die Zielwerte zu erreichen, konnten weitere Antihypertensiva (ausser RAS-Hemmer) eingesetzt werden. Anschliessend erhielten die

Patienten zusätzlich randomisiert entweder 150 mg Aliskiren oder Plazebo. Nach weiteren drei Monaten wurde die Aliskiren-Dosis auf 300 mg erhöht.

### Erwartungen erfüllt

Die Patienten erreichten unter Aliskiren verglichen mit der Plazebogruppe eine um 20 % signifikant tiefere Albumin/Kreatinin-Rate (UACR). Die Wirkung setzte bereits nach vier Wochen ein. Eine mindestens 50 %ige Reduktion der UACR gelang mit 300 mg Aliskiren doppelt so oft wie unter Plazebo (24,7 vs. 12,5 %; p<0,001). Die Nebenwirkungsrate lag in beiden Gruppen etwa gleich hoch (66,8 vs. 67,1 % Plazebo); bezüglich Hyperkaliämien gab es keine wesentlichen Unterschiede (5 vs. 5,7 % Plazebo). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass mit dem zusätzlichen Renin-Hemmer auch in der höheren Dosierung nicht mit mehr Nebenwirkungen zu rechnen ist. Für hypertone Diabetiker, die per se schon etliche Medikamente zu nehmen haben, ist das eine gute Nachricht.

Die positiven Resultate geben Anlass für weitere Studien (siehe Kasten) wie z.B. ALTITUDE, deren Ziel es ist, zu klären, ob Aliskiren zusätzlich zu ACE-Hemmern oder Sartanen bei 8600 Hochrisiko-Patienten mit Typ-2-Diabetes die kardioresnale Morbidität und Mortalität senkt. Die Resultate dazu werden in etwa vier Jahren vorliegen.

**Referenz:**  
<sup>1</sup> Parving HH et al., N Engl J Med 2008; 358: 2433–2446

Therapieziele beim Typ-2-Diabetes
Multifaktorielle Therapie
Nikotinstopp
Plättchenaggregationshemmer
Blutdruck <130/80 mmHg
Statintherapie unabhängig vom Cholesterinspiegel
HbA <sub>1c</sub> <7 %, bei kurzer Diabetesdauer <6,5 %
Hypoglykämien vermeiden, v.a. bei langer Diabetesdauer
Nach Prof. Roger Lehmann, Universitätsspital Zürich

**Referenzen:**

- <sup>1</sup> Kosiborod M et al., Circulation 2008; 117: 1018–1027
- <sup>2</sup> Schweiz.Med.Forum 2009; 3: 50–55
- <sup>3</sup> Gaede et al., N Engl J Med 2008; 358: 580–591
- <sup>4</sup> Aussage Prof. Lehmann am Satellitensymposium von Novartis, 17. Februar 2009, Pisch/Davos, anlässlich des Cardiology Update 2009

Die gekürzte Fachinformation finden Sie auf der Indexseite in dieser Ausgabe

IMPRESSUM
<b>Idee und Konzeption:</b> INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4020 Basel
<b>Information:</b> Novartis Pharma AG
<b>Objektleitung:</b> Dr. med. Christine Mücke
<b>Redaktion:</b> Valérie Herzog, Winfried Powollik
<b>Layout:</b> Patrik Brunner, Manuela Fuchs
<b>Produktion:</b> Patrik Brunner
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

Aliskiren Studienprogramm
<b>Mortalitäts- u. Morbiditätsstudien</b> ALTITUDE: Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Disease Endpoints ATMOSPHERE: Aliskiren Trial to Minimize Outcomes in Patients with Heart Failure ASTRONAUT: Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes APOLLO: Aliskiren in Prevention of Later Life Outcomes
<b>Kardioprotektion</b> ALOF: Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment ASPIRE: Aliskiren in Post-MI patients to Reduce Remodelling AVANT-GARDE: Aliskiren and Valsartan to reduce NT-BNP via Renin-Angiotensin-Aldosterone-Blockade ALLAY: Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy AQUARIUS: Aliskiren Quantitative Atherosclerosis Regression Intravascular Ultrasound Study
<b>Nierenprotektion</b> AVOID: Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes
<b>Hypertonie</b> AGELESS: Aliskiren for Geriatric Lowering of Systolic Hypertension ACCELERATE TARGET HIGHER