

### Diabetische Nephropathie

# Direkte Reninhemmung bietet der Niere zusätzlichen Schutz

**KOPENHAGEN – Typ-2-Diabetiker mit Nephropathie profitieren von einem Eingriff ins Renin-Angiotensin-System mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten. Der Benefit kann durch die zusätzliche direkte Reninhemmung erhöht werden. Dabei funktioniert der Nierenschutz unabhängig von der Blutdrucksenkung. Das ist das Ergebnis der AVOID-Studie\*.**

Neben einer optimalen Blutdruckeinstellung gilt es bei hypertonen Typ-2-Diabetikern, eine Nephropathie zu verhindern oder aufzuhalten. Kennzeichnend für die Folgeerkrankung ist die Proteinurie, und der Grad der Eiweissausscheidung korreliert mit den Raten an renalen und kardiovaskulären Ereignissen. In der Pathogenese der Nephropathie spielt das Renin-Angiotensin-System (RAS) eine wesentliche Rolle. Zum Schutz der Niere werden daher bei hypertonen Diabetikern vorwiegend Substanzen eingesetzt, die das RAS unterbrechen, also ACE („angiotensin-converting enzyme“-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (A-II-A). Beide Substanzklassen führen aber auf lange Sicht zu einem reaktiven Reninanstieg, was die Wirkung beeinträchtigen kann. Einen Ausweg aus diesem Dilemma bietet der direkte Renininhibitor Aliskiren\*\*, der im vergangenen Jahr als erster Vertreter dieser Gattung zugelassen wurde. Die AVOID-Studie<sup>1</sup> hat nun die eigenständige renoprotektive Wirkung des Arzneimittels bei Patienten überprüft, die bereits auf die maximal nierenschützende Dosis des A-II-A Losartan (100 mg/Tag) eingestellt waren. An der randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie, die sechs Monate dauerte, waren 150 Zentren aus 15 Ländern beteiligt. 599 Typ-2-Diabetiker im Alter von 18 bis 85 Jahren mit Hypertonus und bereits bestehender Nephropathie nahmen da-

ran teil. Die Nierenschädigung war durch eine frühmorgendliche Albumin/Kreatinin-Rate im Urin (UACR) von mehr als 300 mg/g bzw. 200 mg/g bei Patienten, die bereits RAS-Blocker einnahmen, definiert. In einer dreimonatigen Run-in-Phase erhielten alle Teilnehmer die maximal empfohlene Dosis Losartan von 100 mg. Alle weiteren Substanzen mit Einfluss auf das RAS (ausser Betablockern) wurden abgesetzt, andere Hypertensiva und Komedikationen dagegen blieben erhalten. Der Zielblutdruck lag unterhalb 130/80 mmHg. Nach der zwölfwöchigen Vorlaufzeit bekamen die Patienten randomisiert entweder 150 mg Aliskiren oder Plazebo. Die Dosis des Reninhemmers wurde nach weiteren drei Monaten für das letzte Vierteljahr auf 300 mg erhöht.

#### Der nephroprotective Effekt ist signifikant

Das Ergebnis fiel eindeutig aus: Verglichen mit Plazebo sank die UACR unter Aliskiren um 20 % (p<0,001). Dabei liess sich eine Reduktion der Rate auf 50 % und mehr bei 24,7 % der Patienten aus der Verumgruppe nachweisen, im Plazebokollektiv waren es 12,5 % (p<0,001). Bereits vier Wochen nach Beginn der Therapie war der Effekt deutlich erkennbar, die Dosiserhöhung verstärkte ihn weiter (s. Grafik). Bezüglich des Blutdrucks gab es kaum Unterschiede. Nach Studienende lag er unter Aliskiren

2/1 mmHg niedriger gegenüber Plazebo. Während die Mehrheit aller Patienten in beiden Gruppen den angestrebten diastolischen Zielbereich von weniger als 80 mmHg erreichte, gelang die Senkung des systolischen Blutdrucks auf Werte unter 130 mmHg insgesamt bei weniger als der Hälfte. Allerdings blieben alle Teilnehmer unter 140 mmHg, wobei 60 % von ihnen drei oder mehr Antihypertensiva einnahmen. Nach Ansicht der Studienleiter spiegelt dieses Ergebnis die Erkenntnis aus früheren Untersuchungen wider, dass die optimale Kontrolle der Systole bei Diabetikern sehr schwierig ist. Ein möglicher Grund könnte die vorliegende diabetische Makroangiopathie sein. Die vergleichbaren Resultate beim Blutdruck lieferten die wichtige Erkenntnis, dass Aliskiren seine nephroprotectiven Effekte unab-

#### AVOID im Überblick

- 599 hypertone Typ-2-Diabetiker mit Nephropathie aus 15 Ländern waren eingeschlossen.
- Alle Patienten standen zu Studienbeginn bereits drei Monate unter Nierenschutz mit 100 mg Losartan.
- Der Blutdruck lag zum Zeitpunkt der Randomisierung bei allen Teilnehmern bei Werten unter 140/80 mmHg.
- Die Albumin/Kreatinin-Rate im Urin (UACR) sank unter Aliskiren um 20% gegenüber Plazebo (p<0,001).
- Eine mindestens 50%ige Reduktion der UACR gelang mit 300 mg Aliskiren doppelt so oft wie mit Plazebo (24,7% vs. 12,5%; p<0,001).
- Die Wirkung setzte bereits nach vier Wochen ein.
- Die Effekte auf den Blutdruck differierten nur unwesentlich.
- Die Nebenwirkungsrate lag in beiden Gruppen etwa gleich hoch (66,8% Verum vs. 67,1% Plazebo).
- Es gab keine wesentlichen Unterschiede bezüglich Hyperkaliämien; unter dem direkten Reninhemmer traten sie bei 5,0% der Patienten auf, im Vergleichskollektiv bei 5,7%.

hängig von der antihypertensiven Wirkung entfaltet – und das bei Patienten, die bereits die maximal nierenschützende Dosis eines A-II-A erhalten.

\*AVOID = Aliskiren in the evaluation of Proteinuria in Diabetes  
\*\*Rasilez®  
Referenz:  
<sup>1</sup> Parving HH et al., Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy, NEJM 2008; 358:2433–2446

### Aliskiren überzeugt auch bei der Verträglichkeit

## Doppelte Blockade bleibt ohne vermehrte Nebenwirkungen

**KOPENHAGEN – Mehr Medikamente bedeuten mehr Nebenwirkungen – diese Befürchtung mag oft richtig sein. Doch bei Zusatzgabe des direkten Reninhemmers zum Angiotensin-II-Antagonisten ist sie auch bei Patienten, die noch eine Reihe weiterer Medikamente einnehmen müssen, unbegründet.**

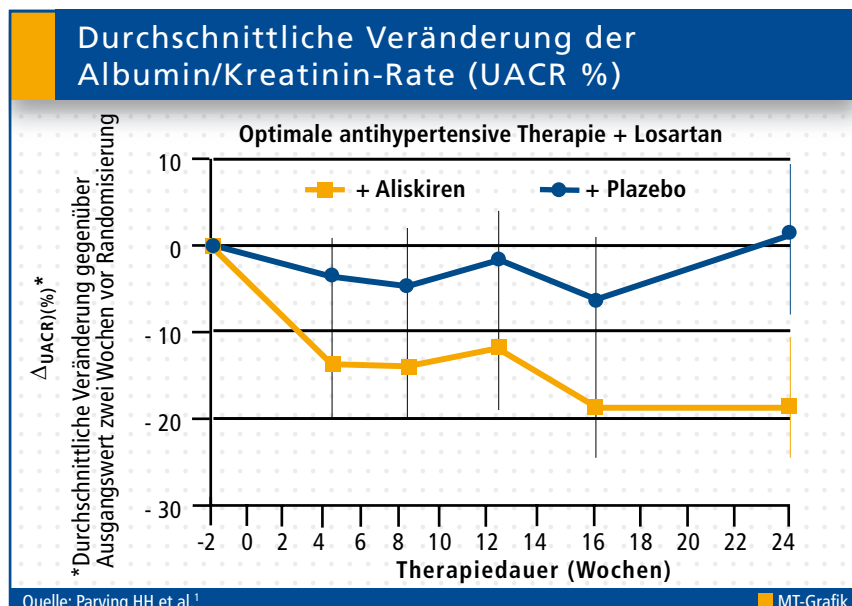
Die Betrachtung der Resultate der AVOID-Studie zeigt, dass die Rate an Nebenwirkungen in beiden Gruppen annähernd gleich hoch ist. Unter Aliskiren traten insgesamt bei 66,8% der Teilnehmer unerwünschte Effekte ein, im Plazebokollektiv war dies bei 67,1% der Fall (s. Tabelle). Am häufigsten handelte es sich beim Verum um Kopfschmerzen, Nasopharyngitiden oder Schwindel; die Vergleichsgruppe litt vor allem an peripheren Ödemen, Rückenschmerzen oder ebenfalls an Entzündungen von Nase und Rachen. Schwere Nebenwirkungen wie z.B. Pneumonien, Herzinsuffizienz, ausgeprägte Ödeme oder Nierenversagen zeigten sich insgesamt bei 9,0 vs. 9,4%. Die Rate an Studienabbrüchen betrug beim Reninhemmer

Nebenwirkungen		
	Aliskiren-Gruppe (n=301)	Plazebogruppe (n=298)
Alle Nebenwirkungen	201 (66,8%)	200 (67,1%)
Schwere Nebenwirkungen	27 (9,0%)	28 (9,4%)
- Pneumonie	2 (0,7%)	3 (1,0%)
- periphere Ödeme	2 (0,7%)	1 (0,3%)
- kongestive Herzinsuffizienz	2 (0,7%)	1 (0,3%)
- Nierenversagen	2 (0,7%)	0
Studienabbrüche	17 (5,6%)	19 (6,4%)
Leichtere Nebenwirkungen		
- Kopfschmerzen	18 (6,0%)	11 (3,7%)
- Nasopharyngitis	18 (6,0%)	15 (5,0%)
- Schwindel	15 (5,0%)	10 (3,4%)
- Hyperkaliämie	15 (5,0%)	17 (5,7%)
- periphere Ödeme	13 (4,3%)	23 (7,7%)
- Rückenschmerzen	13 (4,3%)	12 (4,0%)

5,6%, bei Plazebo 6,4%. Auch im Hinblick auf Hyperkaliämien gab es nur wenig Unterschiede (5% vs. 5,7%). Zwar stiegen unter dem Verum die Kaliumwerte häufiger auf mehr als 6 mmol/l an, allerdings lagen bei den meisten dieser Patienten bereits die Ausgangswerte oberhalb von 5 mmol/l.

Alle Ergebnisse weisen darauf hin, dass die zusätzliche Gabe von Aliskiren zur Maximaldosis von Losartan keine vermehrten Neben-

wirkungen mit sich bringt. Dies ist umso bedeutsamer, da ein Grossteil des Patientenkollektivs wegen des Typ-2-Diabetes und der Hypertonie unabhängig vom Studiendesign bereits eine ganze Reihe anderer Medikamente einnehmen musste.



Rasilez®: Z: Filmtabletten zu 150 mg und 300 mg Aliskiren I: Essentielle Hypertonie D: Empfohlene Anfangsdosis 150 mg einmal täglich. Bei unzureichender Blutdrucksenkung Erhöhung auf 300 mg einmal täglich möglich. KI: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einer der Hilfsstoffe. Schwangerschaft, Stillzeit. VM: Natrium- und/oder Volumenmangel, schwere Niereninsuffizienz. Patienten mit Dialyse, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie in der Anamnese, Nierenarterienstenose IA: Furosemid Valsartan, Metformin, Amlodipin, Cimetidin, Atorvastatin oder Ketoconazol bewirken eine Änderung von C<sub>max</sub> oder AUC von Aliskiren. Es ist keine Dosisanpassung notwendig. Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung mit K-sparenden Diuretika, K-Präparaten od. K-haltigen Salzersatzmitteln. UW: Häufig: Diarrhoe Gelegentlich: Ausschlag P: Kalenderpackung mit 28\* u. 98\* Filmtabl. zu 150 mg und 300 mg Aliskiren Verkaufskategorie: B \*kassenzulässig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Novartis Pharma Schweiz AG, Monbijoustrasse 118, Postfach, 3001 Bern, Tel.031/377 51 11

#### IMPRESSUM

Idee und Konzeption:  
INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,  
Postfach, 4002 Basel  
Information: Novartis Pharma Schweiz AG  
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke  
Redaktion: Dr. med. Anja Braunwarth  
Layout: Patrik Brunner, Manuela Fuchs  
Produktion: Patrik Brunner  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

MT 37/2008  
G644