

# REPORT

PRIME: Typ-2-Diabetiker mit Hypertonie

## Angiotensin-II-Antagonist senkt den Blutdruck und schützt die Niere

**SAN FRANCISCO** – Mit einem stark erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen ist bei Patienten zu rechnen, die zugleich an Hypertonie und Typ-2-Diabetes erkrankt sind. Überdies beschleunigt die Hypertonie die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie. Jetzt haben zwei grosse klinische Studien nachgewiesen, dass der Angiotensin-II-Antagonist Irbesartan nicht nur den Blutdruck senkt, sondern auch die Niere schützt. Die hervorragenden Studienergebnisse\* wurden am 16. Wissenschaftlichen Jahrestreffen der American Society of Hypertension vorgestellt.



Prof. Dr. Hans-Henrik Parving

In der Studie IRMA 2 (Irbesartan Microalbuminuria Type 2 Diabetes Mellitus in Hypertensive Patients Trial) wurde die präventive renoprotektive Wirkung von Irbesartan bei 590 hypertensiven Typ-2-Diabetikern mit grossem Nephropathierisiko untersucht. Als Marker für die starke Gefährdung der 30- bis 70-jährigen Patienten wurde die Mikroalbuminurie herangezogen, mit einer Albumin-Ausscheidungsrate im Urin von 20 bis 200 Mikrogramm pro Minute. Die Nierenfunktion der in die Studie eingeschlossenen Patienten war aber noch normal (normales Serumkreatinin). Pro Jahr ent-

wickeln üblicherweise 5% bis 10% der Diabetiker mit Mikroalbuminurie eine Nephropathie mit Proteinurie, betonte der Studienleiter **Professor Dr. Hans-Henrik Parving**, Chefarzt des Steno Diabetes Center, Gentofte, Dänemark. Insgesamt müssen 40% aller Diabetiker mit einer Nephropathie rechnen.

In der multinationalen, randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie wurden die Patienten, die seit durchschnittlich 10 Jahren an Diabetes litten, in drei Behandlungsgruppen eingeteilt, um den Zielblutdruck von 135/85 mmHg zu erreichen:

- 150 mg Irbesartan täglich und nach Bedarf weitere Antihypertensiva, ausser ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und Dihydropyridin-Kalziumantagonisten.
- 300 mg Irbesartan täglich und nach Bedarf weitere Antihypertensiva ausser ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagon-

### Fortschritte bei der Behandlung der diabetischen Nephropathie

Die diabetische Nephropathie ist eine heimtückische Krankheit, die sich rasch verschlimmert. Nur etwa 10 Jahre bleiben zwischen dem Auftreten der Proteinurie und dem Dialysebeginn oder Tod. Bei 40% der Typ-1- und Typ-2-Diabetiker kommt es zur Nephropathie. Dabei spielen genetische Faktoren und das Renin-Angiotensin-System neben der Hyperglykämie eine zentrale Rolle. Noch vor 20 Jahren waren die Perspektiven für Diabetiker mit Nephropathie überaus düster. Seither wurden dank konsequenter Blutdrucksenkung und Blutzuckerkontrolle, dank medikamentöser Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems sowie Entwicklungen auf dem Gebiet der Transplantationsmedizin wesentliche Behandlungsvorteile erzielt. Die Irbesartan-Therapie verbessert als neuester Fortschritt die Prognose dieser Patienten erheblich.

setin und Dihydropyridin-Kalziumantagonisten.

- Plazebo und nach Bedarf Antihypertensiva ausser ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und Dihydropyridin-Kalziumantagonisten.

In allen drei Gruppen konnten fast gleiche Blutdruckwerte erreicht werden (142/84 mmHg mit 300 mg Irbesartan). Aber grosse Unterschiede resultierten bezüglich der Progression von der Mikroalbuminurie bis zur diabetischen Nephropathie mit Proteinurie (Albumin-Ausscheidungsrate im Urin über 200 Mikrogramm pro Minute). Bei den mit 300 mg Irbesartan behandelten Diabetikern entwickelte sich nur in 5% der Fälle

innerhalb von zwei Jahren eine Nephropathie. In der Plazebogruppe mit konventioneller Blutdrucktherapie betrug die Progressionsrate dagegen 15%, mit 150 mg Irbesartan 10%. Die höhere Irbesartandosis bewirkte also eine absolute Risikoreduktion von 10%.

### Nephropathierisiko sinkt um 70%

„Zehn Patienten müssen zwei Jahre mit 300 mg Irbesartan behandelt werden, damit bei einem von ihnen die Progression zur Nephropathie vermieden wird“, erläuterte Prof. Parving.

Die relative Risikoreduktion im Vergleich zum Plazeboarm betrug mit 300 mg Irbesartan 70%. Diese Behandlung normalisierte darüber hinaus 1,7-mal häufiger als die konventionelle Blutdrucktherapie die Albumin-Ausscheidungsrate (Mikroalbuminurie), nämlich in 33% der Fälle verglichen mit 20%. Die renoprotektive Wirkung von Irbesartan erwies sich als ein weitgehend von der Blutdrucksenkung unabhängiger, zusätzlicher Effekt, der auf der Rezeptorblockade durch den Angiotensin-II-Antagonisten beruht. Auch bezüglich der Nebenwirkungen waren die Patienten der Irbesartan-Gruppen gegenüber der konventionellen Therapiegruppe im Vorteil. Weil es sich um eine lebenslange Therapie handelt, ist es sehr wichtig, über ein gut verträgliches Medikament wie Irbesartan zu verfügen.

### Gegen die Verschlimmerung der Nephropathie

Die zweite Studie IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) untersuchte die renoprotektive Wirkung von Irbesartan bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern mit bereits etablierter Nephropathie (Proteinurie mindestens 900 mg pro Tag, Serumkreatinin 1,2 bis 3,0 mg/dl). Der Studienleiter, **Professor Dr. Edmund Lewis**, Director of Nephrology Section, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, erinnerte

daran, dass fast jeder zweite Dialysepatient Diabetiker ist. Wenn es gelingt, den Dialysebeginn medikamentös ein paar Jahre hinauszuschieben, ist dies als grosser Erfolg zu werten. Die IDNT-Resultate zeigen auf, dass Typ-2-Diabetiker dank Irbesartan-Behandlung durchschnittlich drei Jahre gewinnen, bevor sie mit der Dialyse beginnen müssen.

1715 Männer und Frauen im Alter zwischen 30 und 70 Jahren wurden während durchschnittlich 2,6 Jahren entweder mit Irbesartan (bis 300 mg täglich) oder mit dem Kalziumantagonisten Amlodipin oder mit Plazebo behandelt. In allen Gruppen konnten weitere Antihypertensiva hinzugefügt werden ausser ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und Kalziumantagonisten um den Zielblutdruck von 135/85 mmHg zu erreichen. Erst mit durchschnittlich 3,5 Antihypertensiva (Plazebo und zusätzlich 3,5 Antihypertensiva bzw. Irbesartan oder Amlodipin und zusätzlich 2,5 Antihypertensiva) resultierten in den drei Gruppen akzeptable, vergleichbare Blutdruckwerte (z. B. Irbesartan-Gruppe 140/77 mmHg).



Prof. Dr. Edmund Lewis

Im Verlauf der Studie verdoppelte sich das initiale Serumkreatinin (Halbierung der initialen Nierenfunktion) bei 17% der Patienten in der Irbesartan-Gruppe, bei 25% in der Amlodipin-Gruppe und bei 24% in der Plazebogruppe. Durch Irbesartan wurde das Risiko einer Verdoppelung des Serumkreatinins um 33% gegenüber Plazebo und um 37% gegenüber Amlodipin gesenkt. Das Progressionsrisiko bis zur Dialyse oder Transplantation wurde durch Irbesartan um 23% reduziert. Die kombinierte Risikoreduktion hinsichtlich Progression der Nephropathie oder Tod (composite endpoint) betrug für die Irbesartan-Gruppe 20% im Vergleich zur Plazebo-Gruppe und 23% im Vergleich zur Amlodipin-Gruppe. Der Kalziumantagonist wurde in der Studie als Vergleichsmedikament verwendet, weil diese Medikamentengruppe bei der Studienplanung vor sieben Jahren bei Patienten mit Nephropathie zur Blutdrucksenkung empfohlen wurde. Die IDNT-Studie weist aber nur für Irbesartan bei Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie eine renoprotektive Wirkung nach. Es handelt sich um einen von der blutdrucksenkenden Wirkung unabhängigen, zusätzlichen Effekt.

\* PRIME (Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluations): umfasst die beiden Studien IRMA2 und IDNT.

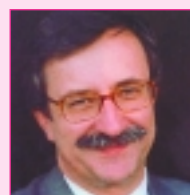
## Bedeutung der neuen Studien für die Hausarztpraxis

**SAN FRANCISCO** – Welche Auswirkungen haben die neuen Erkenntnisse auf die Hausarztpraxis? Dazu äussern sich die beiden Schweizer Experten **Dr. Franco Muggli**, Präsident der Schweizerischen Hypertonie Gesellschaft, **Vezia bei Lugano**, und **Professor Dr. Wolfgang Kiowski**, Leitender Arzt Kardiologie, Universitäts-spital Zürich.

Irbesartan einzusetzen, wenn ein Typ-2-Diabetiker ein Antihypertensivum benötigt.

**Dr. Muggli:** Damit bin ich völlig einverstanden. Und wenn plötzlich bei einem Diabetiker bei der Urinkontrolle eine Mikroalbuminurie entdeckt wird, ist es äusserst wichtig, mit dieser Behandlung sofort zu beginnen. Irbesartan ist sehr gut verträglich.

Wann ist die Zeit reif, bei hypertensiven Diabetikern mit der Irbesartan-Behandlung zu beginnen?



Dr. Franco Muggli

**Prof. Kiowski:** Durch die Studien wurde nachgewiesen, dass sich Irbesartan in der Frühphase (Mikroalbuminurie) und auch in späteren Phasen der diabetischen Nierenerkrankung günstig auswirkt. Aber selbst wenn noch keine Mikroalbuminurie besteht, scheint es mir sinnvoll zu sein,

Wie häufig sollten in der Praxis Kontrollen bezüglich Mikroalbuminurie durchgeführt werden?

**Dr. Muggli:** Die frühzeitige Entdeckung einer Mikroalbuminurie ist bei Hypertonikern und Diabetikern extrem wichtig. Der Urin sollte jährlich mit dem Micral-Teststreifen untersucht werden. Auch quantitative Messmethoden stehen zur Verfügung. Das Management von Diabetikern ist aufwendig. Wichtig sind die Nachkontrollen, weil der Zielblutdruck erreicht werden muss, wenn nötig mit einer geeigneten Kombinationstherapie.

**Prof. Kiowski:** Mikroalbuminurie und Proteinurie weisen

auf Endothel-Gefässschäden hin, die sich nicht auf die Niere beschränken, aber hier leicht nachweisbar sind. Die Mikroalbuminurie ist ein sehr wichtiger Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse. Mit Irbesartan kann die generalisierte Gefässfunktionsstörung verbessert werden.

Welcher Blutdruckwert markiert in der Praxis das Behandlungsziel?



Prof. Dr. Wolfgang Kiowski

**Dr. Muggli:** Unser Ziel bei Hypertonikern ist ein Blutdruck unter 135/85 mmHg.

**Prof. Kiowski:** Dabei ist zu bedenken, dass Diabetiker-Studien gezeigt haben, dass es den optimalen Blutdruckwert, der nicht unterschritten werden sollte, nicht gibt. Es gilt also: Je tiefer der Blutdruck, desto besser. Allerdings sind wünschbare Werte nicht immer leicht erreichbar.