

Angiotensin-II-Antagonismus und Diabetes mellitus Typ 2

Nierenschutz senkt auch das kardiovaskuläre Risiko

BASEL – Valsartan als eines der Sartane, die ihre nieren- und gefässschützende Wirkung bereits in mehreren Studien unter Beweis stellten, ist ein Antihypertensivum für den Diabetiker mit Mikroalbuminurie. Die Kontrolle der Mikroalbuminurie verbessert die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität selbst bei normotonen Diabetikern, da eine Proteinurie noch stärker zu deren Mortalität beiträgt als eine Hypertonie.

Addiert sich eine Proteinurie zur Hypertonie, steigt das bereits erhöhte Risiko des Typ-2-Diabetikers noch wesentlich stärker an (Grafik 1). Deshalb ist eine Therapie bestechend, die den Blutdruck zuverlässig kontrolliert und dabei gleichzeitig das Fortschreiten einer Nephropathie bremst oder wieder rückgängig macht. Dass Valsartan diese Forderung erfüllen kann, zeigen die am Kongress der American Society of Hypertension in San Francisco vorgestellten Ergebnisse der MARVAL*-Studie.

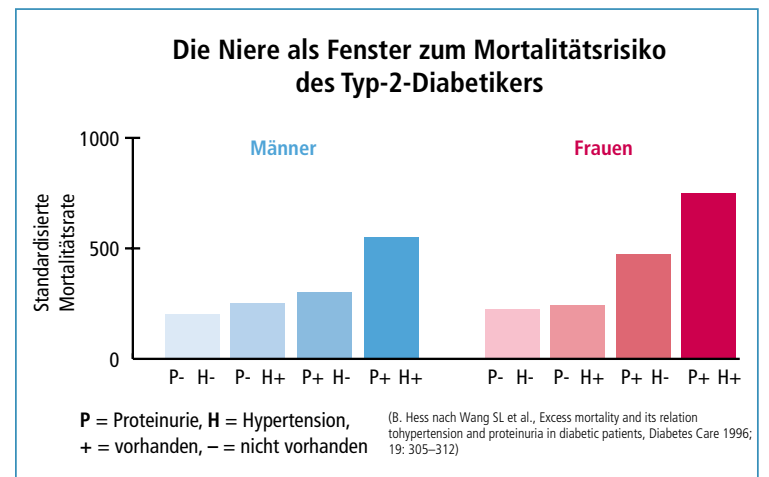
Sie verglich bei Typ-2-Diabetikern mit Mikroalbuminurie die Wirkungen von Valsartan und Amlodipin auf die renale Albuminausscheidung. Über 24 Wochen erhielten 332 normo- oder hypertone Diabetiker zwischen 35 und 75 Jahren 80 mg Valsartan (n=169) oder 5 mg Amlodipin (n=163). Innerhalb dieser 6 Monate verbesserte sich die Mikroalbuminurie signifikant stärker unter Valsartan als unter Amlodipin, bei vergleichbarer Blutdrucksenkung (Grafik 2). So trat bei 49 (29,9%) der Valsartan-Behandelten eine Normoalbuminurie ein, unter Amlodipin

bei 23 Patienten (14,5%). Fazit: Valsartan (Diovan®) reduziert die Albuminausscheidung durch direkten Schutz der Niere bei gleicher Blutdruckkontrolle signifikant stärker als Amlodipin.

Damit ist ein weiterer Mosaikstein gegeben, der für das Valsartan in der Behandlung des Typ-2-Diabetikers spricht. Während die MARVAL-Studie untersuchte, ob eine Mikroalbuminurie durch Valsartan wieder rückgängig gemacht werden kann, ist bereits länger bekannt, dass

der Angiotensin-II-Antagonist das Fortschreiten in Richtung Proteinurie deutlich bremst.

Muirhead und Mitarbeiter evaluierten die Wirkung des Valsartans (80 und 160 mg 1x/Tag) bei 122 normotonen und behandelten hypertonen Typ-2-Diabetikern mit beginnender Nephropathie im Vergleich zu Placebo und Captopril (25 mg 3x/Tag). Innerhalb von 6 Monaten trat bei keinem Patienten unter Valsartan 160 mg 1x/Tag, dagegen bei 10,7% der Patienten unter Placebo, bei 3,4% unter Captopril (25 mg 3x/Tag) und bei 3,7% unter Valsartan 80 mg 1x/Tag eine Progression der Mikroalbuminurie zur Proteinurie ein (Grafik 3). Die Albuminsekretion hatte sich unter Valsartan und Captopril vermindert, während sie in der Placebogruppe angestiegen war. Der Unterschied zwischen Valsartan und



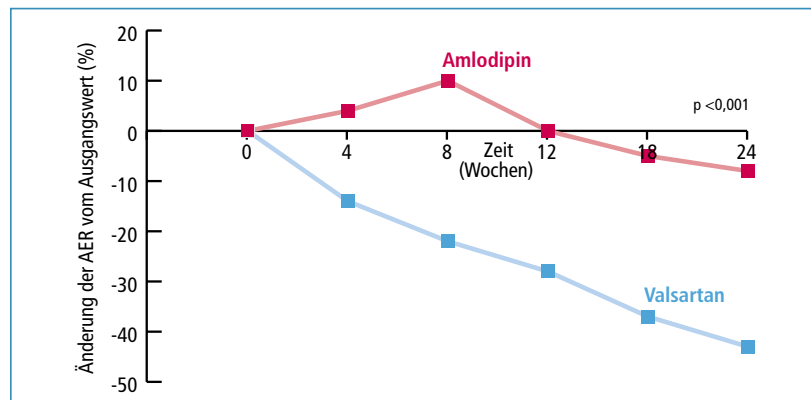
Grafik 1

Captopril war in dieser Hinsicht nicht signifikant, bezüglich der Nebenwirkungen lag Captopril aber deutlich ungünstiger mit 34,5% der damit behandelten Patienten (entsprechende Zahlen unter Valsartan 80 mg: 9,7%, unter 160 mg 22,6%, unter Placebo 13,8%).

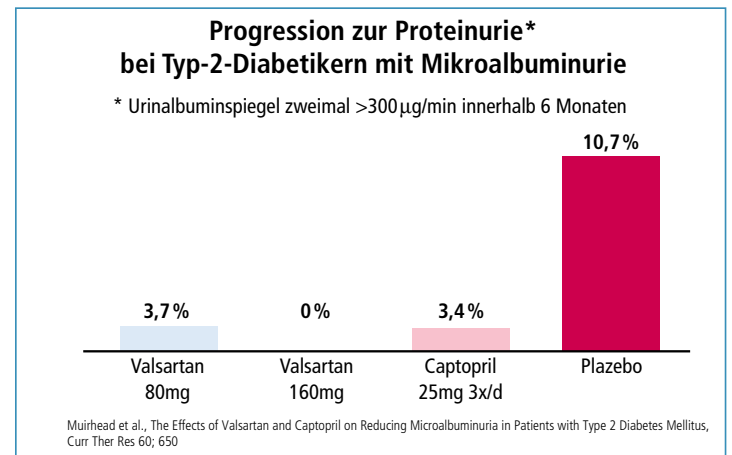
Valsartan senkt dosisabhängig effektiv den systolischen und diastolischen Blutdruck über 24 Stunden, bei guter Verträglichkeit auch in Problemgruppen wie Älteren und Typ-2-Diabetikern. Der Lipidstoff-

wechsel wird nicht ungünstig verändert, und unabhängig von der blutdrucksenkenden Wirkung bietet Valsartan einen Gefässschutz, nicht nur in der Niere. Die Mikroalbuminurie wird heute als „Fenster ins Gefässbett“ gesehen, ihr Ausmass erlaubt direkte Rückschlüsse auf die Endothelfunktion. Eine Verringerung der Mikroalbuminurie darf daher als Verbesserung der Gefässmorbidität und -mortalität gelten.

* MARVAL: MicroAlbuminuria Reduction with Valsartan



Grafik 2: Valsartan vermindert signifikant die Albuminausscheidung (AER) im Urin. (nach Wheeldon NM, Microalbuminuria Reduction with Valsartan, Am J Hypertension, April 2001 Vol. 14 No. 4 Part 2, (A 0-6)



Grafik 3

Diabetes mellitus Typ 2

Valsartan und Mikroalbuminurie – auch ohne Hypertonie!

Das sind beim Typ-2-Diabetiker laut PD Dr. Bernhard Hess, Nephrologe und Chefarzt der Medizinischen Klinik am Spital Zimmerberg, die wichtigsten Behandlungsziele: das Hinauszögern oder – noch besser – Verhindern einer diabetischen Nephropathie und vor allem die Regression des generalisierten Gefässschadens. Valsartan und andere Angiotensin-II-Antagonisten sind in der Lage, die Mikroalbuminurie signifikant zu vermindern, als Zeichen für eine deutlich gebesserte Endothelfunktion. MT sprach mit Dr. Hess über den aktuellen Stellenwert des Valsartans in der Behandlung des Typ-2-Diabetikers.

? Wie ist im „Jahr 1“ nach MARVAL, PRIME und RENAAL der Platz des Valsartans einzuordnen?

Die MARVAL-Studie ist eine sehr gut gemachte, wenn auch kleinere Studie als die beiden anderen. Ihre bislang vorliegenden Ergebnisse weisen jedoch in die gleiche Richtung wie PRIME und RENAAL. Valsartan erwies sich bei Typ-2-Diabetikern mit Mikroalbuminurie dem Kalziumantagonisten Amlodipin als überlegen. Für die Experten ist es klar, dass bei Diabetes des Typs 2 mit Mikroalbuminurie

ein Angiotensin-II-Antagonist notwendig ist, sofern die Nierenproblematik im Vordergrund steht – er bremst das Fortschreiten in Richtung Nephropathie bei vergleichbarer Blutdruckkontrolle.

? Wann sollte man bei Typ-2-Diabetikern eine Therapie mit Valsartan einleiten?

Sobald eine Mikroalbuminurie nachweisbar ist, keinesfalls erst bei erhöhtem Blutdruck! Die Schwelle, ab der von einer pathologischen Mikroalbuminurie zu

sprechen ist, wird zukünftig deutlich heruntergeholt werden müssen. Die HOPE-Studiendaten legen nahe, dass bereits ab einem Albumin-Kreatinin-Quotienten von etwa 0,6 mg/mmol mit signifikanter Häufung „harter“ klinischer Endpunkte wie Herzinfarkt, Hirnschlag, Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz und Tod zu rechnen ist. Dies eben, weil die Mikroalbuminurie ja Ausdruck einer gestörten Endothelfunktion und somit eines generalisierten Gefässschadens ist, was nicht zuletzt bezüglich der Mortalität mit entscheidet.

? Welche Vorteile bietet Valsartan gegenüber anderen Antihypertensiva?

Eine gute Blutdruckkontrolle wird durch Valsartan ebenso wie bei anderen Antihypertensiva erreicht. Das Antihypertensivum muss aber beim Typ-2-Diabetiker besonders sorgfältig gewählt werden. In erster



Privat-Dozent Dr. Bernhard Hess

Linie ist entscheidend, die proliferative und blutdrucksteigernde Wirkung von Angiotensin II auch in den Zielorganen (Herz, Niere, Gefässe) wirksam zu antagonisieren. Diesbezüglich sind z.B. Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp nicht geeignet. Valsartan hat als Angiotensin-II-Antagonist alle geforderten günstigen Wirkungen und verhält sich zudem auch lipidneutral, wie die Studie von Muirhead erkennen liess.

? Welche Wünsche und Empfehlungen haben Sie für die Behandlung der Typ-2-Diabetiker an Ihre niedergelassenen Kollegen?

Es muss das Ziel jedes Arztes sein, den Blutdruck zu normalisieren (Senkung auf 130/80 mmHg, bei Proteinurie >1g/Tag auf maximal 125/75 mmHg) und gleichzeitig die Proteinurie möglichst auf Null zu senken! Man muss beide Endpunkte im Auge behalten, d.h. unter Umständen nach Erreichen der Normotonie die Medikamentendosis noch weiter steigern, um die Proteinurie besser zu senken. Je geringer die Proteinurie, desto geringer der Nierenfunktionsverlust über die Zeit, desto später eine terminale Niereninsuffizienz, desto länger und mit besserer Qualität das Leben. Um rechtzeitig mit einer organprotektiven Behandlung zu beginnen, sollte jährlich bei jedem Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes der Albuminspiegel im Urin gemessen werden, in der ersten Phase nach Erstdiagnose eher noch häufiger.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Redaktion: Dr. Ulrike Novotny, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patricia Stachniss
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.