

Die Rolle der Niere im kardiovaskulären Gesamtrisiko

# Therapie der Hypertonie bei Patienten mit Typ 2-Diabetes

Der Diabetes mellitus Typ 2 stellt eines der grössten Probleme des öffentlichen Gesundheitswesens dar. Die Prävalenz hat mittlerweile epidemische Ausmasse erreicht und nimmt weltweit weiterhin zu [1]. Alle verfügbaren Studiendaten weisen übereinstimmend darauf hin, dass Typ 2-Diabetes mit einem erheblichen Risiko für Gefässerkrankungen einhergeht: Patienten mit Typ 2-Diabetes sterben beispielsweise im Vergleich zu nichtdiabetischen Personen zwei- bis viermal häufiger an kardiovaskulären Ereignissen [2]. Faktisch sind kardiovaskuläre Erkrankungen für 70% der Todesfälle bei Patienten mit Typ 2-Diabetes verantwortlich [3].

Ein entscheidenden Faktor für die Entstehung von Gefäss- und Nierenerkrankungen bei Patienten mit Typ 2-Diabetes stellt neben der Hyperglykämie ein erhöhter arterieller Blutdruck dar. Die UKPDS-Studie (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [4] hat gezeigt, dass bei Typ 2-Diabetikern das Risiko für diabetische Komplikationen positiv mit dem systolischen Blutdruck korreliert ist. Umgekehrt ist bei Typ 2-Diabetikern eine Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks um 10 mmHg mit signifikanten Reduktionen des Risikos für Myokardinfarkt (um 11%), mikrovaskuläre diabetische Komplikationen (um 13%) und Gesamtmortalität (um 15%) verbunden. Dies unterstreicht die Bedeutung einer frühzeitigen Erfassung und effektiven Senkung des erhöhten Blutdrucks bei Patienten mit Typ 2-Diabetes [4]. Oft ist die Hypertonie jedoch schwierig zu kontrollieren, so dass gewöhnlich eine Kombinationstherapie erforderlich wird, um Zielblutdruckwerte von 130/80 mmHg zu erreichen oder sich diesen wenigstens anzunähern [5, 6, 11].

## Diabetes und Niere

Die Niere ist in der Regel das erste Endorgan, das durch Diabetes geschädigt wird [7]. Dabei spielt die frühzeitige Erfassung der Mikroalbuminurie (MAU) eine bedeutende Rolle. Sie gilt als Marker eines ubiquitären Endothelschadens und ist deshalb auch gehäuft mit Blindheit wegen proliferativer diabetischer Retinopathie und tendenziell mit peripherer Neuropathie assoziiert, was auf eine generalisierte Mikroangiopathie hinweist [12]. Beim weitaus häufigsten Typ 2-Diabetes ist die MAU beispielsweise nur zu etwa 20-30% nephropathiespezifisch [13]. Sie ist aber sehr eng mit den Komponenten des bei Typ 2-Diabetikern nicht seltenen metabolischen Syndroms (zentrale Adipositas, „essentielle“ Hypertonie, Dyslipidaemie, Insulinresistenz) resp. mit den damit einhergehenden generalisierten Gefässschädigungen assoziiert [14,15]. Somit hat das Ausmass von MAU und Proteinurie eine eminente prognostische Bedeutung nicht nur bezüglich renalem Risiko, sondern ist vor allem auch entscheidend für das kardiovaskuläre Gesamtrisiko.

Eine kontinuierlich ansteigende oder persistierend hohe Albuminurie/Proteinurie ist aber nicht allein Ausdruck eines generali-



PD Dr. med. Bernhard Hess  
Zürich



Prof. Dr. med.  
Antoinette Pechère-Bertschi  
Genf

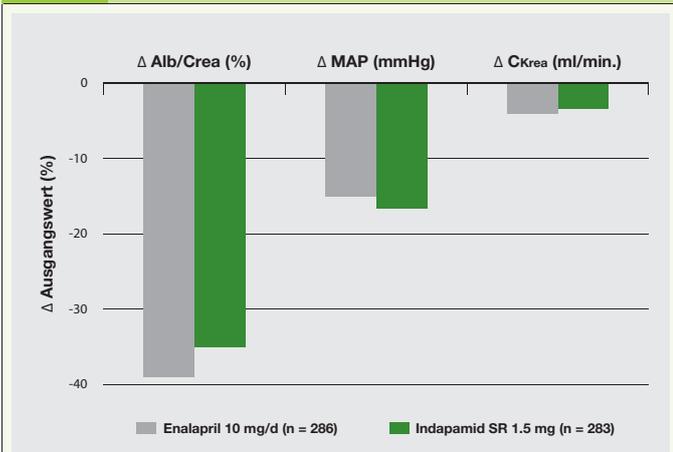
sierten Endothelschadens, sondern auch direkt nephrotoxisch: der fortschreitende Untergang noch funktionierendes Nierengewebes wird beschleunigt [16]. Zahlreiche neuere Studien [zitiert in 16, 17] weisen darauf hin, dass eine renale Dysfunktion – vermehrte Albuminurie/Proteinurie und/oder renaler Clearanceverlust – nämlich bereits in frühen Stadien enorm atherogen ist und mit signifikant erhöhtem kardiovaskulärem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergeht. Die Niere öffnet uns somit via Mikroalbuminurie/Proteinurie quasi das Fenster zum „kardiovaskulären Gesamtblick“.

Die voll ausgeprägte diabetische Nephropathie schliesslich zählt zu den bedeutendsten kardiovaskulären Schädigungen bei Diabetes mellitus. Sie entwickelt sich in 30-40% der Patienten mit Typ 2-Diabetes und stellt die Hauptursache der terminalen Niereninsuffizienz in Europa, Japan und den USA dar [8]. Wegen der eminenten prognostischen Bedeutung renaler mikrovaskulärer Läsionen für die kardiovaskuläre Gesamtprognose ist neben der Blutdrucksenkung die Reduktion der Proteinurie ein gleichwertiger therapeutischer Endpunkt: in der RENAAL-Studie bestimmte das Ausmass der Reduktion der Albuminurie unter einer gegebenen Therapie, wie stark das kardiovaskuläre Risiko bei Typ-2-Diabetikern gesenkt werden konnte [18]. Für alle Diabetiker mit Hypertonie und MAU muss deshalb therapeutisch auf folgende äquivalenten Endpunkte fokussiert werden:

- Blutdruck 130/80 mmHg (bei Proteinurie > 1 g/d : < 125/75 mmHg)
- Albuminurie/Proteinurie wenn möglich normalisieren, sicher aber < 500 mg/d senken

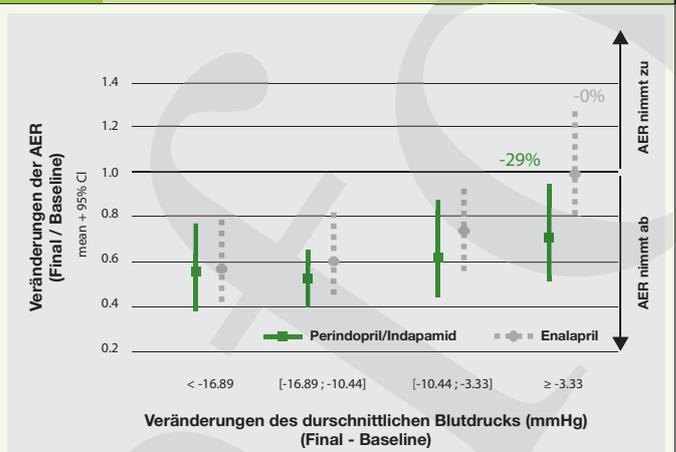
Zur Erreichung dieser Ziele sind nicht alle Antihypertensiva gleich gut geeignet. Zu bevorzugen sind logischerweise Medikamente mit gleichzeitig blutdrucksenkender und intrinsisch-nephroprotektiver (d.h. Verbesserung der renalen Haemodynamik und „Abdichtung“ der glomerulären Basalmembran) Wirkung. Dabei sind meist Kombinationen von 2 oder 3 Wirkstoffen nötig resp. sinnvoll.

**ABB. 1** Veränderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten



Veränderungen des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Nüchternurin (Alb/Crea, mg/ mmol), mittlerem arteriellem Blutdruck (MAP) und Kreatinin-Clearance (CKrea) nach 12 Monaten Therapie mit Indapamid SR 1.5 mg/Tag oder Enalapril 10 mg/Tag bei Typ 2-Diabetikern mit arterieller Hypertonie in der NESTOR-Studie [9]. Die Unterschiede zwischen den 2 Therapiemodalitäten sind statistisch nicht signifikant.

**ABB. 2** Wirkung von Perindopril/Indapamid im Vergleich zu Enalapril



Wirkung von Perindopril/Indapamid im Vergleich zu Enalapril auf die Albumin-Exkretionsrate (AER) bei Typ 2-Diabetikern mit Hypertonie und Mikroalbuminurie in Abhängigkeit vom Effekt auf mittleren arteriellen Blutdruck in der PREMIER-Studie [34]. Die mittlere Albumin-Exkretionsrate nahm unter Perindopril/Indapamid auch in jener Subgruppe um 29% ab, welche nicht mit einer Senkung des Blutdrucks anspruch (ganz rechts), was unter Enalapril nicht der Fall war.

**Welche Kombinationspräparate sind geeignet?**

Gegenwärtig ist eine grosse Zahl von Kombinationspräparaten mit zwei antihypertensiven Wirkstoffen auf dem Markt. Die Mehrheit dieser Präparate besteht aus einem Inhibitor des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS-Hemmer) in Kombination mit dem Thiaziddiuretikum Hydrochlorothiazid (HCTZ), zunehmend kommen auch Kombinationen von RAAS-Hemmern mit Calciumantagonisten auf den Markt. Bei der Behandlung der Hypertonie bei Patienten mit Typ 2-Diabetes stellt sich angesichts des zunehmend häufigen Einsatzes von Kombinationspräparaten mit Thiaziddiuretika die Frage, inwiefern die einzelnen Komponenten auch eine nephroprotektive Wirkung entfalten.

Unter den RAAS-Hemmern haben in klinischen Studien sowohl Inhibitoren des Angiotensin-Konversionsenzyms (ACE-Hemmer) [9, 10] als auch Angiotensinrezeptor-Blocker (ARB) [11, 19, 20] eindeutige nephroprotektive Eigenschaften gezeigt. Für HCTZ dagegen wurden bei alleiniger Verabreichung bisher keine nephroprotektiven Wirkungen nachgewiesen. Eine neuere Meta-Analyse aller für HCTZ verfügbaren Daten aus randomisierten klinischen Studien kam zum Schluss, dass HCTZ in den meist verwendeten Tagesdosen von 12.5-25 mg bezüglich Blutdrucksenkung allen andern Antihypertensiva-Klassen unterlegen war und dass für HCTZ bisher keine Studiendaten zur Reduktion von Herzinfarkt, Hirnschlag oder kardiovaskulärem Tod existieren [21]. Das bisher einzige Diuretikum mit nachgewiesener nephroprotektiver Wirksamkeit, welches bereits in einer Fixkombination mit einem RAAS-Hemmer erhältlich ist, ist Indapamid [9], ein Nicht-Thiazid-Sulfonamiddiuretikum mit Kalziumeinstrom-hemmenden Eigenschaften, welches blutdrucksenkend und antiproteinurisch wirkt.

**Nephroprotektion durch Indapamid**

Die nephroprotektiven Eigenschaften von Indapamid wurden in der NESTOR-Studie [9] demonstriert, einer randomisierten kontrollierten Vergleichsstudie zwischen Indapamid und dem ACE-Hem-

mer Enalapril bei 570 hypertensiven Patienten mit Typ-2- Diabetes und bestehender Mikroalbuminurie. In dieser Studie wurde die Wirkung von Indapamid mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (1.5 mg/Tag) mit jener von Enalapril (10 mg/Tag) auf die Mikroalbuminurie über 12 Monate verglichen. Wie in Abbildung 1 dargestellt, zeigten beide Therapien nach 12 Monaten eine vergleichbare antihypertensive Wirksamkeit mit einer signifikanten Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks gegenüber den Ausgangswerten.

Beide Therapien bewirkten zudem eine vergleichbare Reduktion der Mikroalbuminurie mit einer Abnahme des Albumin/Kreatinin-Quotienten um 35% (Indapamid) bzw. 39% (Enalapril) gegenüber dem Ausgangswert (Abb. 1). Nach 12 Monaten hatten 40% der Patienten unter Indapamid und 42% der Patienten unter Enalapril eine Normoalbuminurie erreicht. Damit ist Indapamid bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern bezüglich antihypertensiver und nephroprotektiver Wirksamkeit dem ACE-Hemmer Enalapril äquivalent [9].

**Bedeutet Nephroprotektion Senkung der Mortalität?**

ACE-Hemmer hatten sich im Hinblick auf eine Nephroprotektion diabetischer Patienten insbesondere beim Typ-1-Diabetes als wirksam erwiesen [22, 23]. Anfänglich wurden Studien zur Albuminurie bei hypertensiven Typ 2-Diabetikern dagegen vorrangig mit ARB wie beispielsweise Irbesartan [11,19] und Losartan [20] durchgeführt. Wie in Tabelle 1 gezeigt, konnte mit ARB bisher wohl eine Senkung der Mikroalbuminurie erzielt werden, welche aber in keiner der bisherigen Studien je mit einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität oder Gesamtmortalität bei diabetischen Patienten einherging [11, 19, 20, 23-28]. Demgegenüber liegen für Typ-2-Diabetiker mittlerweile mit HOPE/MICRO-HOPE [10, 29] und ADVANCE [24] (Tab. 1) umfangreiche Studiendaten vor, die nicht nur eine Reduktion der Mikroalbuminurie, sondern gleichzeitig auch eine Senkung von kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität durch ACE-Hemmer belegen:

- In der **HOPE-Studie** (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [29] wurden die Wirkungen des ACE-Hemmers Ramipril bei Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse beurteilt. Unter insgesamt 9541 Patienten waren 3577 Patienten mit Diabetes, die entweder 10 mg/Tag Ramipril oder Placebo erhielten. Bei diesen Patienten (MICRO-HOPE) verringerte Ramipril das Risiko für das Auftreten einer Mikroalbuminurie um 24% und senkte auch kardiovaskuläre und Gesamtmortalität signifikant (Tab. 1). Zudem wurde der kombinierte Endpunkt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Mortalität ebenfalls signifikant um 25% reduziert. Dieser Nutzen der Behandlung mit Ramipril trat unabhängig von einer Senkung des Blutdrucks durch die Behandlung auf.
- In der neueren **ADVANCE-Studie** (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN modified release Controlled Evaluation) [24], der mit 11140 Patienten grössten Morbiditäts-/Mortalitätsstudie aller Zeiten bei Patienten mit Typ 2-Diabetes, wurde die Wirkung einer Fixkombination des ACE-Hemmers Perindopril mit Indapamid auf schwerwiegende makro- und mikrovaskuläre Ereignisse untersucht. Bei den Patienten, die ausserdem eine Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung oder mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen mussten, erwies sich Perindopril/Indapamid sowohl in Bezug auf die Primär- als auch Sekundärprophylaxe von Nephropathien als wirksam. Die zusätzliche Gabe von Perindopril/Indapamid zu einer schon vorhandenen anti-

hypertensiven „Hintergrundtherapie“ reduzierte das Risiko für renale Ereignisse signifikant um 21%. Zudem verringerte die Behandlung die kardiovaskuläre Mortalität (18% relative Risikoreduktion) und die Gesamtmortalität (14% relative Risikoreduktion) [24].

Zusammenfassend muss gesagt werden, dass in allen durchgeführten grossen Studien die ursprüngliche Annahme, wonach eine nephroprotektive Wirkung einer antihypertensiven Therapie automatisch mit einer Reduktion „harter“ kardiovaskulärer Endpunkte einhergehe, bisher nur für die ACE-Hemmer Ramipril und Perindopril nachgewiesen werden konnte. Eine Therapie mit ARBs hingegen war in den bisherigen gross angelegten Studien nie mit einer signifikanten Reduktion von kardiovaskulärer oder Gesamtmortalität assoziiert (siehe Tab. 1). In der ROADMAP-Studie [30], in welcher 4447 Typ 2-Diabetiker zusätzlich zu einer antihypertensiven Basistherapie entweder den ARB Olmesartan oder Placebo erhielten, resultierte zwar eine signifikante zeitliche Verzögerung des Auftretens einer Mikroalbuminurie unter Olmesartan, aber gleichzeitig auch ein gehäuftes Auftreten fataler kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit.

### Perindopril/Indapamid – der „Klassenbeste“?

Die Kombination Perindopril/Indapamid verbindet 2 Wirkstoffe mit gut belegter antihypertensiver Wirkung [31-34]. Diese Fixkombination senkte in der PREMIER-Studie über 12 Monate bei Typ-2-Diabetikern den mittleren systolischen Blutdruck um 14.8 mmHg und mittleren diastolischen Blutdruck um 8.8 mmHg. Diese Senkung war signifikant stärker ausgeprägt als unter der – heute wohl selten noch eingesetzten – Monotherapie mit Enalapril [34].

In der ADVANCE-Studie bewirkte die Gabe der Fixkombination Perindopril/Indapamid zusätzlich zu einer bereits installierten antihypertensiven Hintergrundtherapie bei Typ-2-Diabetikern eine mittlere Senkung des systolischen Blutdrucks um 5.6 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um 2.2 mmHg [24]. Die zusätzliche Gabe von Perindopril/Indapamid senkte zudem die Gesamtmortalität um 14% im Vergleich zur auch antihypertensiv behandelten Placebogruppe. Diese Senkung der Gesamtmortalität war vor allem auf eine Reduktion der kardiovaskulär bedingten Todesfälle um 18% zurückzuführen [24].

Interessanterweise reicht die mit Perindopril/Indapamid erzielte Nephroprotektion scheinbar über die reine Wirkung der Blutdrucksenkung hinaus. In der PREMIER-Studie [34] nahm unter Perindopril/Indapamid, nicht jedoch unter Enalapril, die mittlere Albumin-Exkretionsrate selbst bei einer Subgruppe von Patienten ab, die auf die Behandlung gar nicht mit einer Senkung des arteri-

**TAB. 1 Studienübersicht**

**Übersicht über Studien zur Wirkung der ACE-Hemmer Perindopril (+ Indapamid) und Ramipril im Vergleich zu verschiedenen ARB auf Albuminurie, renale Ereignisse, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und/oder kardiovaskulären Erkrankungen**

Studie	(Mikro-)Albuminurie		Renale Ereignisse RRR	Kardio-vaskuläre Mortalität RRR	Gesamtmortalität RRR
	Primärprävention	Sekundärprävention			
<b>ADVANCE</b> <sup>24</sup> N=11140 Perindopril/ Indapamid	- 21% P<0.0001	- 22% P=0.0001	- 21% P<0.0001	- 18% P=0.027	- 14% P=0.025
<b>MICRO-HOPE</b> <sup>10,29</sup> N=3577* Ramipril	- 24% P=0.027	-	-	- 37% P=0.001	- 24% P=0.004
<b>IDNT</b> <sup>11</sup> + <b>IRMA 2</b> <sup>19</sup> N=1715 + 590 Irbesartan	-	-38% P<0.001	-23% P=0.003 -68% P<0.001	NS	NS
<b>RENAAL</b> <sup>20</sup> N=1513 Losartan	-	-35% P<0.001	-25% P=0.006	-	NS
<b>ONTARGET</b> <sup>25,26</sup> <b>RENAL</b> N=25620 Telmisartan	NS	NS	NS	-	NS
<b>TRANSCEND</b> <sup>27</sup> <b>RENAL</b> N=5927 Telmisartan	- 23% P=0.001	- 42% P=0.018	NS	-	NS
<b>DIRECT</b> <sup>28</sup> N=5231 Candesartan	NS	-	- 5.5% P=0.024	-	-
<b>ROADMAP</b> <sup>30</sup> N=4447 Olmesartan	- 23% P=0.01	-	-	↑ P = 0.01	NS

\* nur Subgruppenanalyse

ARB: Angiotensin-Rezeptoren-Blocker; NS: Nicht signifikant; - : nicht untersucht; RRR: Relative Risikoreduktion

**TAB. 2** Antihypertensive Therapie bei Typ 2-Diabetikern mit Hypertonie und Mikroalbuminurie (mod. nach 15, 36-38)

Ziel-Blutdruck: 130-135/80mmHg

- Proteinurie > 500mg/d oder/und
- GFR < 45ml/min/1.73m<sup>2</sup>: < 130/80mmHg

0. Restriktion der Salzzufuhr auf 6-8g/Tag (entspricht 100-135mmol Natrium im 24h-Urin)
1. ACE-Hemmer > AT1-Rezeptorenblocker (ausdosieren!)
2. + Diuretikum (verstärkt Wirkung ACE-Hemmer / AT1-RB): Indapamid (GFR < 35ml/min./1.73m<sup>2</sup>: Schleifendiuretikum!)

*Alternativ:*

+ Nicht-Dihydropyridin-Calciumantagonist: Verapamil; Diltiazem

1. + 2. Fixkombinationen: Perindopril/Indapamid, *Alternativ:* Trandolapril/Verapamil (weniger Daten)

3. + Carvedilol (α/β-Blocker) resp. β-Blocker (vor allem bei KHK) oder Calciumantagonist (Proteinurie > 500mg/d: *nur* Verapamil oder Diltiazem falls nicht schon unter 2. eingesetzt)

4. + Calciumantagonist (andere Klasse als unter 3.)

modifiziert nach 13, 36-38

ellen Blutdrucks ansprechen (Abb. 2). Diese blutdruckunabhängige Nephroprotektion könnte unter anderem auf der Wirkung von Indapamid als Radikalfänger beruhen, was jedoch bisher nicht abschliessend geklärt worden ist [34].

Ein wichtiges Ergebnis der ADVANCE-Studie war, dass die Fixkombination Perindopril/Indapamid im Vergleich zu Placebo nicht nur das Auftreten von De-novo-Mikroalbuminurien um 21% senkte und die Progression bereits bestehender Mikroalbuminurien verringerte, sondern zudem die Rate der Regression bestehender Mikroalbuminurien zur Normoalbuminurie signifikant steigerte [24, 35]. Wichtig dabei ist, dass sämtliche dieser Wirkungen von Perindopril/Indapamid zusätzlich zu den Wirkungen einer antihypertensiven Hintergrundtherapie, unter der allein schon fast die Hälfte der Patienten mit Mikroalbuminurie zur Normoalbuminurie zurückkehrte, erzielt wurden. Unter Berücksichtigung der oben erwähnten Bedeutung einer Mikroalbuminurie für die Progression zur terminalen Niereninsuffizienz könnte die Rückkehr zur Normoalbuminurie als Prädiktor für eine Verlangsamung der Verschlechterung der Nierenfunktion über die Zeit gewertet werden. Die Konsequenz wäre, dass eine Behandlung mit Perindopril/Indapamid längerfristig das Fortschreiten der Nephropathie bei Typ-2-Diabetes ins terminale Stadium verzögern könnte [5], womit die PatientInnen später dialysepflichtig würden.

Aufgrund der ADVANCE-Studie vermag die Fixkombination Perindopril/Indapamid derzeit im Vergleich zu andern Studien wie HOPE/ MICRO-HOPE statistisch am meisten signifikante Endpunktveränderungen nachzuweisen, wohl auch ein Effekt der Studiengrösse mit über 10000 PatientInnen. Perindopril/Indapamid steht somit momentan als eine Art „Klassenbester“ in der Therapie von Typ-2-Diabetikern mit Hypertonie und Mikroalbuminurie/Nephropathie da. Gleich gross angelegte Studien oder Head-to-head-Vergleiche mit andern wirksamen ACE-Hemmer-/Diuretika-Kombinationen fehlen resp. werden wohl nie mehr durchgeführt werden, so dass die Frage offen bleibt, ob die theoretisch derzeit meist sinnvolle nephroprotektive 2er-Kombination Perindopril/Indapamid auch in „Real Life“ immer obsiegen würde.

## Therapie von Hypertonie und Mikroalbuminurie bei Typ-2-Diabetikern

Aus dem Gesagten wird klar, dass hypertensive Typ-2-Diabetiker mit MAU primär mit einem Hemmer des RAA-Systems zu behandeln sind, wobei aufgrund der Datenlage in Bezug auf «harte» kardiovaskuläre Endpunkte derzeit ACE-Hemmer zu bevorzugen sind. Die maximale protektive Wirkung der RAAS-Hemmer wird allerdings nur erreicht, wenn gleichzeitig die Salzzufuhr auf 6-8 g/Tag reduziert wird, was ein volles Ansprechen auf diese Medikamente erst ermöglicht (siehe Tabelle 2). Da fast immer von Anbeginn weg eine Kombinationstherapie zur Erreichung der Zielwerte für Blutdruck und Albuminurie nötig sein wird, sind Kombinationen von Wirkstoffen mit nachgewiesener Reduktion von Albuminurie und Proteinurie vorzuziehen. Somit sind Kombinationen von ACE-Hemmern mit Indapamid (siehe oben) oder Nicht-Dihydropyridin-Calciumantagonisten wie Verapamil oder Diltiazem [36], welche in der Schweiz erhältlich sind, erste Wahl. Auch für den Betablocker Carvedilol konnte eine Reduktion der MAU nachgewiesen werden [37]. Tabelle 2 fasst die antihypertensive/organprotektive Therapie bei Typ-2-Diabetikern mit Hypertonie und MAU zusammen.

### PD Dr. med. Bernhard Hess

Innere Medizin & Nephrologie/Hypertonie, Klinik Im Park, 8038 Zürich  
bernhard.hess@hirslanden.ch

### Prof. Dr. med. Antoinette Pechère-Bertschi

Services d'Endocrinologie, Diabétologie, Hypertension et Nutrition et de Médecine de Premier Recours et des Urgences, Hôpital cantonal Universitaire, 1205 Genf

### Take-Home Message

- ◆ Patienten mit Typ-2-Diabetes tragen im Vergleich zu nichtdiabetischen Personen ein zwei bis vier Mal höheres Risiko für kardiovaskulären Tod
- ◆ Zur Nephroprotektion sowie zur Reduktion von kardiovaskulärer und Gesamtmortalität ist sowohl eine wirkungsvolle Kontrolle des Blutdrucks als auch eine wirkungsvolle antiproteinurisch-nephroprotektive Therapie erforderlich
- ◆ Die Mikroalbuminurie als Ausdruck eines generalisierten Gefässschadens muss möglichst früh erfasst werden
- ◆ Bei vorhandener Mikroalbuminurie sollen in der antihypertensiven Therapie antiproteinurisch-nephroprotektive Substanzen bevorzugt werden. Zur Erreichung des Blutdruckzielwerts (130/80 mmHg) sind meist mehrere Medikamente nötig, so dass Kombinationspräparate zum Einsatz kommen
- ◆ Die meisten antihypertensiven Kombinationspräparate bestehen aus einem Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) in Kombination mit Hydrochlorothiazid (HCTZ). Im Unterschied zu RAAS-Hemmern zeigt HCTZ keine nephroprotektive Wirkung
- ◆ Bisher einziges Diuretikum mit nachgewiesener nephroprotektiver Wirkung ist Indapamid, ein Nicht-Thiazid-Sulfonamiddiuretikum mit Kalziumeinstrom-hemmenden Eigenschaften, welches blutdrucksenkend und antiproteinurisch wirkt
- ◆ In der Gesamtheit aller verfügbaren grossen klinischen Studien haben bisher lediglich die ACE-Hemmer, nicht aber die Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), sowohl kardiovaskuläre als auch Gesamtmortalität bei Typ-2-Diabetikern senken können
- ◆ Die Fixkombination Perindopril/Indapamid hat bei Typ-2-Diabetikern eine blutdrucksenkende und antiproteinurisch-nephroprotektive Wirkung, kann das Fortschreiten einer Nephropathie verlangsamen und reduziert sowohl die kardiovaskuläre als auch die Gesamtmortalität

## Literatur:

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projection. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-31.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;16: 434-44.
3. Gerstein HC. Diabetes and the HOPE study: implications for macrovascular and microvascular disease. *Int J Clin Pract Suppl.* 2001; 117: 8-12.
4. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-419.
5. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 646-661.
6. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens.* 2002; 4: 393-404.
7. Ritz E, Zeng XX, Rychlik I. Clinical manifestation and natural history of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011; 170: 19-27.
8. Parving HH, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM (editor). *The Kidney.* 8th ed., chapt. 36: 1265-1298. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.
9. Marre M, Garcia Puig J, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens.* 2004; 22:1613-1622.
10. Gerstein HC. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18 (suppl. 3):S82-S85.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 851-60.
12. Parving H-H, Hommel E, Mathiesen E et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1988; 296: 156-160.
13. Hess B. Antihypertensive Behandlung beim Diabetes – Fokus Mikroalbuminurie. *Diabetologie* 2007 ; 3 : 439-445.
14. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24: 683-689.
15. Dinneen SF, Gerstein HG: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418.
16. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2-15.
17. Ritz E. Renal dysfunction as a novel risk factor: Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Kidney Int* 2005; 67, Suppl 93: S25-S28.
18. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921-927.
19. Parving HH, Jehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):870-8.
20. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 861-869.
21. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysis of randomized trials. *JACC* 2011; 57: 590-600.
22. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993; 329:1456-1462.
23. Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828-838.
24. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-840.
25. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-553
26. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *New Engl J Med.* 2008; 358:1547-1559.
27. Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, McQueen MJ, Schumacher H, Pogue J et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151: 1-10.
28. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 11-20.
29. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Eng J Med.* 2000; 342:145-53.
30. Haller H, Ito S, Izzo JL et al. (ROADMAP investigators). Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-917.
31. Baguet JP, Legallicier B, Auquier P, Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin Drug Invest.* 2007; 27: 734-752.
32. Beckett NS, Peters R, Fletcher AS, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008; 358:1887-1898.
33. Tsoukas G, Anand S, Yang K. Perindopril is effective to significantly lower blood pressure in hypertensive patients untreated or uncontrolled on previous treatments: findings of the CONFIDENCE trial. *J Hypertension.* 2010; 28(e suppl. A): e469.
34. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendi, G et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension.* 2003; 41:1063-1071.
35. De Galan BE, Perkovic V, Nonimiya T, Pillai A, Patel A, Cass A et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 883-92.
36. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004 ; 65: 1991-2002.
37. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al., GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-2236.
38. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Pros and cons of aggressive blood pressure lowering in patients with type 2 diabetes. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10: 156-161.