

# Diabetes und Nierenerkrankungen

## Welche Antihypertensiva sind für die Niere am besten?

Menschen mit Diabetes sind anfällig für Nierenerkrankungen. Gleichzeitig haben rund 20 bis 60 Prozent der Diabetiker einen zu hohen Blutdruck und nehmen daher Antihypertensiva ein. Hier stellt sich die Frage: Gibt es blutdrucksenkende Mittel, die sich vorteilhaft auf die Niere auswirken?

### COCHRANE DATABASE

Innerhalb von 10 bis 15 Jahren nach einer einsetzenden Diabeteserkrankung treten in 20 bis 40 Prozent der Fälle Nierenprobleme auf. Üblicherweise macht sich zuerst eine Mikroalbuminurie bemerkbar, die zu einer Makroalbuminurie fortschreitet, bevor die Nierenfunktion schliesslich anfängt

nachzulassen. Mikro- und Makroalbuminurie sind beides Risikofaktoren für Nierenversagen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität. Es gibt zahlreiche Blutdrucksenker, die bei Diabetikern eingesetzt werden, um das Entstehen einer diabetischen Nephropathie sowie kardiovaskuläre Komplikationen zu verhindern. An erster Stelle stehen Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), zu denen ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker gehören. Mitunter werden manchmal auch Kalziumkanalblocker, Betablocker und Diuretika verwendet.

### Cochrane-Review

Bereits im Jahr 2003 wurde zu dieser Thematik ein Cochrane-Review erstellt. Er wurde das letzte Mal im Jahr 2012 auf den neuesten Stand gebracht. Das Ziel: Bei Diabetikern mit normalen Albuminwerten im Urin sollten die Vor- und Nachteile blutdrucksenkender Mittel untersucht werden. Die Auswertung berücksichtigte randomisierte, klinische Studien, die Antihypertensiva mit Placebo oder anderen Medikamenten bei nierengesunden Diabetikern mit normalen oder zu hohen Blutdruckwerten verglichen. Es wurden insgesamt 26 Studien identifiziert, womit die Daten von 61 264 Teilnehmern zur Verfügung standen. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 6 bis 72 Monate. An 17 Studien nahmen nur Typ-2-Diabetiker teil, 7 Studien berücksichtigten nur Typ-1-Diabetiker, und 1 Studie untersuchte beide Erkrankungsformen. Bei 3 weiteren Studien war der Status unbekannt.

### Albuminurie

#### RAAS-Inhibitoren versus Placebo

8 Studien mit 11 906 Patienten verglichen ACE-Hemmer versus Placebo

oder keine Behandlung. Dabei verringerten die ACE-Hemmer das Risiko für das Einsetzen einer Mikroalbuminurie und/oder Makroalbuminurie um 29 Prozent (RR: 0,71, 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,56–0,89,  $p = 0,004$ ). Bei Personen mit und ohne Bluthochdruck waren die Ergebnisse vergleichbar ( $p = 0,74$ ). Des Weiteren kamen 5 Studien mit 7 653 Teilnehmern zu folgendem Ergebnis: Im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung konnten Angiotensinrezeptorblocker den Beginn einer Mikroalbuminurie und/oder Makroalbuminurie nicht signifikant verhindern (RR: 0,90, 95%-KI: 0,68–1,19,  $p = 0,45$ ). Es gibt jedoch Hinweise, dass Hochrisikopatienten von Angiotensinrezeptorblockern bei der Prävention von Nierenerkrankungen profitieren könnten.

#### ACE-Hemmer versus Angiotensinrezeptorblocker

Nur 2 Studien mit 4 303 Patienten prüften ACE-Hemmer versus Angiotensinrezeptorblocker. Im Fokus stand die Prävention einer neu einsetzenden Albuminurie, doch dabei wurde kein eindeutiger Unterschied beobachtet (RR: 0,57, 95%-KI: 0,14–2,23,  $p = 0,42$ ). Ausserdem evaluierten 2 Studien mit 4 171 Teilnehmern ACE-Hemmer plus Angiotensinrezeptorblocker im Vergleich zur alleinigen Gabe von ACE-Hemmern. Bei der Prävention einer diabetischen Nephropathie schnitt die Kombination gegenüber der Monotherapie tendenziell besser ab (RR: 0,88, 95%-KI: 0,78–1,00,  $p = 0,051$ ).

#### Weitere Antihypertensiva

Eine Studie mit 299 Patienten stellte ACE-Hemmer einer Behandlung mit Betablockern gegenüber. Beim Abwenden einer Albuminurie wurde jedoch kein eindeutiger Unterschied festgestellt (RR: 1,01; 95%-KI: 0,74–1,37). 5 weitere Studien mit 12 533 Patienten widmeten sich dem Vergleich von ACE-Hemmern und Kalziumkanalblockern. Dabei waren die ACE-Hemmer im Vorteil (RR: 0,60, 95%-KI: 0,42–0,85,  $p = 0,004$ ). Bei der Prävention einer Mikroalbuminurie konnte zudem kein signifikanter Unterschied zwischen dem Kalziumkanalblocker Verapamil und Placebo bei einer Studie mit 603 Teilnehmern beobachtet werden (RR: 1,19, 95%-KI: 0,75–1,88).

## Merksätze

- ❖ Durch ACE-Hemmer kann der Beginn einer diabetischen Nierenerkrankung abgewendet und das Mortalitätsrisiko bei Diabetikern mit normalen Albuminwerten im Urin gesenkt werden.
- ❖ Der Einsatz von ACE-Hemmern ist auch bei normotensiven Diabetikern von Vorteil.
- ❖ Angiotensinrezeptorblocker schnitten schlechter ab als erwartet.
- ❖ Angiotensinrezeptorblocker können auch mit ACE-Hemmern kombiniert werden.
- ❖ Angiotensinrezeptorblocker sind eine geeignete Alternative bei Personen mit einem erhöhten Risiko.
- ❖ ACE-Hemmer waren Kalziumkanalblockern mehrheitlich überlegen.

### ACE-Hemmer im Überblick

ACE-Hemmer	Handelsname CH
Benazepril	Cibacen®
Captopril	Captosol® und Generika
Cilazapril	Inhibace®
Enalapril	Reniten® und Generika
Lisinopril	Zestril® und Generika
Perindopril	Coversum® N und Generika
Quinapril	Accupro® und Generika
Ramipril	Triatec® und Generika
Trandolapril	Gopten®

### Angiotensinrezeptorblocker im Überblick

Angiotensin-II-Antagonist	Handelsname CH
Azilsartan	Edarbi®
Candesartan	Atacand® und Generika
Eprosartan	Teveten® und Generika
Irbesartan	Aprovel®
Losartan	Cosaar® und Generika
Oltmesartan	Oltmetec®, Votum®
Telmisartan	Kinzal®, Micardis®
Valsartan	Diovan® und Generika

#### Mortalitätsrisiko

In 6 Studien mit 11350 Teilnehmer reduzierten ACE-Hemmer das Gesamtmortalitätsrisiko im Vergleich zu Placebo stärker (RR: 0,84, 95%-KI: 0,73–0,97). 5 Studien mit 7653 Teilnehmern kamen hingegen zu dem Schluss, dass keine eindeutige Verringerung des Mortalitätsrisikos unter der Therapie mit Angiotensinrezeptorblockern im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung vorliegt (RR: 1,36, 95%-KI: 0,64–1,41). Vergleichbare Mortalitäts-

raten wurden bei einem direkten Vergleich zwischen ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptorblockern in 2 Studien mit 4303 Teilnehmern beobachtet (RR: 1,02, 95%-KI: 0,85–1,22). In 5 Studien mit 1284 Probanden war das Mortalitätsrisiko ebenfalls ähnlich, als ACE-Hemmer und Kalziumkanalblocker miteinander verglichen wurden (RR: 0,84, 95%-KI: 0,26–2,73, p=0,89).

#### Blutdruckwerte

Der systolische Blutdruckwert war bei den ACE-Hemmern (2 Studien, 7526 Patienten; mittlere Differenz [MD]: -5,37 mmHg, 95%-KI: -7,12 bis -3,62) und den Angiotensinrezeptorblockern (2 Studien, 1770 Patienten; MD: -3,28 mmHg, 95%-KI: -5,29 bis -2,90) im Vergleich zu Placebo signifikant niedriger. Zudem senkten Kalziumkanalblocker den systolischen Blutdruck beim Vergleich mit ACE-Hemmern signifikant (2 Studien, 430 Teilnehmer; MD: 4,00 mmHg, 95%-KI: -1,59 bis 6,41). Der diastolische Blutdruck wurde mit ACE-Hemmern (2 Studien, 7526 Patienten; MD: -1,50 mmHg, 95%-KI: 1,50 bis -1,50) und Angiotensinrezeptorblockern (2 Studien, 1770 Patienten; MD: -2,00 mmHg, 95%-KI: -2,64 bis -1,36) im Vergleich zu Placebo signifikant herabgesetzt. Hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Kalziumkanalblockern und ACE-Hemmern (2 Studien, 430 Teilnehmer; MD: 1,22 mmHg, 95%-KI: -0,42–2,85).

#### Diskussion

Die meisten Leitlinien empfehlen sowohl ACE-Hemmer als auch Angiotensinrezeptorblocker für die Behandlung von Diabetikern. Bei diesem Review war die Gruppe der ACE-Hemmer der klare Sieger. Es wurde geschlussfolgert, dass die Gabe eines ACE-Hemmers den Beginn einer Nierenerkrankung und

das Mortalitätsrisiko bei Diabetikern mit normalen Albuminwerten im Urin abwenden kann. Personen mit und ohne Bluthochdruck profitierten dabei gleichermaßen. Die Gabe von ACE-Hemmern war somit sogar bei normotensiven Diabetikern von Vorteil. Dahingegen waren die Ergebnisse bei den Angiotensinrezeptorblockern nicht immer eindeutig; daher sind weitere Untersuchungen notwendig, um ihre Rolle bei diesem Einsatzgebiet näher zu prüfen. Trotzdem sind sie eine geeignete Alternative bei Personen mit einem erhöhten Risiko – gerade dann, wenn ein ACE-Hemmer nicht gut verträglich ist. Insbesondere Husten ist eine typische unerwünschte Arzneimittelwirkung von ACE-Hemmern. Im Vergleich zu Placebo war die Anzahl der Fälle in der Tat signifikant erhöht. Einige Studien bewerteten auch den Effekt von Kalziumkanalblockern, doch ihre Bedeutung ist noch nicht restlos geklärt. Ebenso sind weitere Nachforschungen erforderlich, um den Nutzen anderer Wirkstoffgruppen näher zu beleuchten. Der Auswertung waren auch Grenzen gesetzt. Die verfügbaren Studien konnten nicht zeigen, dass sich die Zahl der Nierenversagen durch die Prävention einer Mikroalbuminurie zwangsläufig verringern lässt. Der Hauptgrund ist die langsame Abnahme der Nierenfunktion, weshalb sehr lange Beobachtungszeiträume notwendig wären, um dies zu erfassen. ❖

#### Monika Lenzer

Quelle: Lv J et al.: Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease (Review). Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: CD004136.

Interessenkonflikte: Mehrere Autoren erhielten finanzielle Zuwendungen von Pharmaunternehmen und anderen Institutionen.