

Irbesartan: IRMA 2-Studie

r -- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 (20. September); 345: 870-8

[\[LINK\]](#)

Kommentar: Peter Diem

In dieser Doppelblindstudie wurde die Wirkung von Irbesartan (Aprovel®) bei Personen mit Typ-2-Diabetes, erhöhtem Blutdruck und Mikroalbuminurie evaluiert. 590 solche Personen erhielten während 2 Jahren entweder täglich 150 mg oder 300 mg Irbesartan bzw. Placebo. Ausser ACE-Hemmern waren andere Antihypertensiva erlaubt. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Manifestation einer diabetischen Nephropathie (anhaltende Albuminurie im nächtlich gesammelten Urin von über 200 mg/Minute und mindestens 30% höher als der Ausgangswert). Unter 150 mg Irbesartan erreichten knapp 10%, unter 300 mg nur etwa 5% und unter Placebo 15% diesen Endpunkt. Der durchschnittliche Blutdruck lag in den Irbesartan-Gruppen um 3/0 bzw. 2/0 mm Hg niedriger als in der Placebo-Gruppe. (TW)

Die terminale Niereninsuffizienz als Folge des Diabetes mellitus bleibt bekanntermassen ein grosses medizinisches und gesundheits-ökonomisches Problem. Eine intensiverte Therapie mit verbesserter Blutzuckerkontrolle und eine antihypertensive Therapie senken beide das Risiko renaler Komplikationen bzw. vermögen den Abfall der Nierenfunktion im Rahmen einer bestehenden diabetischen Nephropathie zu verlangsamen. Den ACE-Hemmern wird dabei ein über das Mass der jeweiligen Blutdrucksenkung hinausgehender, renoprotektiver Effekt zugeschrieben. In den drei vorliegenden Studien wurde bei Typ-2-Diabetes die Bedeutung von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, den sog. Sartanen, in der Therapie der Diabetes-assoziierten Nephropathie untersucht.

Während zahlreiche Studien den im Vergleich zu anderen Antihypertensiva überlegenen renoprotektiven Effekt der ACE-Hemmer beim Typ-1-Diabetes belegt haben, war die Bedeutung der ACE-Hemmer beim Typ-2-Diabetes lange weniger gut geklärt. Man darf sich allerdings mit einem gewissen Recht fragen, wie weit zum Zeitpunkt der Planung dieser Studien ein Studiendesign mit einer Kontroll-Gruppe, welcher ACE-Hemmer bewusst vorenthalten wurde, ethisch überhaupt noch verantwortbar war. Bereits 1993 wurde nämlich die erste Studie, welche die Wirksamkeit von Captopril (Lopirin® u.a.) in der Nephroprotektion bei Diabetes mellitus belegte, publiziert.¹ Einige Studienverantwortliche der aktuellen Arbeiten kannten die Resultate bereits vor dem Erscheinen der Publikation. Nach Bekanntwerden der Resultate der HOPE-Studie² wurde jedenfalls die eine Studie (Brenner et al.) aus ethischen Überlegungen vorzeitig abgebrochen. Mit den vorliegenden drei relativ grossen, randomisierten und placebo-kontrollierten Interventionsstudien werden die Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten hinsichtlich ihres Einsatzes in frühen Nephropathiestadien zu einer der bei Typ-2-Diabeteskranken am besten

untersuchten Substanzklassen. Puristen werden weiter bemängeln, dass die besprochenen drei Studien nicht harte Endpunkte (in diesem Fall das Auftreten eines terminalen Nierenversagens) untersuchten. Meines Erachtens wurden jedenfalls wichtige Surrogat-Endpunkte definiert und untersucht.

Auch nach Vorliegen dieser drei Studien bleibt die wichtige Frage, welche Form der Hemmung/Blockierung des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten) bei Diabeteskranken zur Nephroprotektion geeigneter sei, unbeantwortet. Zwei kleinere Studien bei Typ-2-Diabetes deuten im Moment darauf hin, dass ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten durchaus vergleichbar sein dürften.^{3,4} Zudem kann die Kombination der beiden Substanzklassen durchaus berechtigt sein.³

Peter Diem

1 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993 (11. November); 329: 1456-62

2 Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000 (22. Januar); 355: 253-9

3 Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000 (9. Dezember); 321: 1440-4

4 Lacourciere Y, Belanger A, Godin C et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int* 2000 (August); 58: 762-9