

# 13 Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus

U. O. Wenzel, F. Thaiss, R. A. K. Stahl

## Inhaltsverzeichnis

13.1	Arterielle Hypertonie bei Diabetes mellitus	192	13.6.4	$\alpha$ -1-Blocker	196
13.2	Diabetische Nephropathie	192	13.6.5	Kalzium-Antagonisten	196
13.3	Diagnostik	192	13.6.6	ACE-Hemmer	198
13.4	Antihypertensive Therapie	193	13.6.7	Angiotensin II-Antagonisten	200
13.5	Ziel der antihypertensiven Therapie	193	13.6.8	Andere Antihypertensiva	200
13.6	Medikamente beim Diabetes mellitus	194	13.6.9	Kombinationstherapie	200
13.6.1	Metaanalysen beim Diabetes mellitus	195	13.6.10	Praktisches Vorgehen	201
13.6.2	Diuretika	195	13.7	Schwangerschaft	201
13.6.3	$\beta$ -Blocker	195	13.8	Kinder	201
			13.9	Retinopathie	202
			13.10	Hypertensive Krise	202
			13.11	Nebenwirkungen	202
				Literatur	202

## Übersicht

Brenner und Mitarbeiter aus Boston haben Mitte der 80er Jahre im Tiermodell gezeigt, dass eine antihypertensive Therapie die Entwicklung der diabetischen Nephropathie hemmt und dass ACE-Hemmer konventionellen Antihypertensiva überlegen sind (Anderson et al. 1985, 1992, 1986, 1989; Zatz et al. 1986). Dass hoher Blutdruck das Fortschreiten der diabetischen Nephropathie beschleunigt, wurde von Berkman aber schon vor mehr als 20 Jahren berichtet. Er fand bei einem Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose die typische noduläre diabetische Glomerulosklerose nur in der dem hohen Blutdruck ausgesetzten Niere, nicht aber in der durch die Nierenarterienstenose vor der Hypertonie geschützten ischämischen Niere (Berkman u. Rifkin 1973). Fast 50 Jahre nach der Beschreibung der diabetischen Veränderungen an der menschlichen Niere durch Kimmelstiel und Wilson zeigten die ersten systematischen Untersuchungen an Patienten von Mogensen, dass eine antihypertensive Therapie bei Patienten mit Typ 1-Diabetes und Nephropathie die Albuminurie senkte und den Filtratverlust verlangsamte (Kimmelstiel u. Wilson 1936; Mogensen 1982). Parving und Mitarbeiter haben den Nutzen einer antihypertensiven Therapie dann in mehreren Arbeiten bei Patienten mit Typ 1-Diabetes und Nephropathie bestätigt (Parving 1991; Parving et al. 1983, 1991, 1996b). Die grundlegenden Arbeiten von Parving und Mitarbeitern über die antihypertensive Therapie bei Diabetes wurden zunächst mit Diuretika,  $\beta$ -Blockern, Vasodilatoren und zentral wirkenden Antihypertensiva durchgeführt (Parving et al. 1987). Diese Therapie reduzierte den monatlichen Verlust der glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 1 ml/min auf 0,3 ml/min. Klinisch bedeutet das, dass die terminale Niereninsuffizienz damit nicht nach 7, sondern erst nach 15–20 Jahren erreicht wird.

### 13.1 Arterielle Hypertonie bei Diabetes mellitus

Korrigiert man die Inzidenz der Hypertonie auf das Alter, dann haben Patienten mit Typ 1-Diabetes häufiger arteriellen Hochdruck als Typ 2-Diabetiker. Beim Typ 1-Diabetes ist die Hypertonie meistens Folge der Nierenschädigung (Jungmann 1997; Schäfer et al. 1999). Dies bedeutet, dass zuerst die Nierenschädigung auftritt und dann die Hypertonie folgt. Beim Typ 2-Diabetes ist die Hypertonie häufig schon ein frühes Ereignis und liegt in Verbindung mit Adipositas und anderen Ursachen des metabolischen Syndroms vor (Jungmann 1997; Schäfer et al. 1999), die Diagnosestellung des Typ 2-Diabetes erfolgt in der Regel später. Mehr als zwei Drittel aller neu diagnostizierten Typ 2-Diabetiker haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits einen manifesten oder labilen Hypertonus (Rodby 1997a,b). Beim Typ 1-Diabetes spielen möglicherweise noch genetische Veranlagungen eine Rolle. Nierenarterienstenosen werden beim Typ 2-Diabetes häufiger angetroffen als bei essentieller Hypertonie. Insgesamt werden fast alle sekundären Hypertonieformen bei Diabetikern häufiger gefunden als in der Normalbevölkerung (National High Blood Pressure Education Program Working Group 1994). Bei 24-h-Blutdruckmessungen zeigen Patienten mit diabetischer Nephropathie keinen Blutdruckabfall in der Nacht, sind also sog. Nondipper. Diese gestörte Blutdruckregulation korreliert mit der diabetischen Neuropathie und Nephropathie (Hansen u. Poulsen 1997). Ältere Diabetiker haben häufig eine isolierte systolische Hypertonie.

### 13.2 Diabetische Nephropathie

Von den diabetischen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben 5–10% einen Typ 1-Diabetes und 90–95% einen Typ 2-Diabetes. Albuminurie und diabetische Nephropathie erhöhen bei Diabetikern die Morbidität und Mortalität um ein vielfaches (Alaveras et al. 1997; Jungmann 1997; Mogensen 1984). Bei Typ 1- und Typ 2-Diabetes erhöhen Hypertonie und Mikroalbuminurie die kardiovaskuläre Mortalität um das Zweifache, eine klinisch manifeste diabetische Nephropathie erhöht das Risiko um das 35fache (Weidmann et al. 1995). Patienten ohne Albuminurie und diabetische Nephropathie haben eine fast normale Lebenserwartung (Sawicki 1995). Während akute metabolische Komplika-

kationen und Infektionen die häufigste Todesursache von Patienten mit kurzer Diabetesdauer sind, ist die diabetische Nephropathie zusammen mit kardiovaskulären Erkrankungen für 70–80% aller Todesfälle von Patienten mit langer Diabetesdauer verantwortlich (Sawicki 1995). Daher muss die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie nicht nur verhindert werden, um dem Patienten die Symptome der Niereninsuffizienz zu ersparen, sondern um die damit verbundene enorme Übersterblichkeit zu reduzieren.

### 13.3 Diagnostik

Die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt zur Diagnose einer arteriellen Hypertonie mindestens drei Blutdruckmessungen an wenigstens 2 verschiedenen Tagen. Standard und bevorzugt ist die Messung in sitzender Position. Eine standardisierte Blutdruckmessung bedeutet:

- Messung nach 3 min in entspannter Haltung
- Anlegen der Manschette 2,5 cm oberhalb der Ellenbeuge
- Ellenbeuge auf Herzhöhe
- Aufpumpen der Manschette 30 mmHg über den Punkt des Verschwindens des Radialispulses
- langsames Ablassen des Drucks, 2–3 mmHg/s
- systolischer Blutdruck = erstes hörbares Geräusch
- diastolischer Blutdruck = Geräusch ist völlig verschwunden

Manschettengröße Oberarmumfang	Gummitteil der Manschette Breite × Länge
Kinder bis 33 cm	8 × 13 cm
33–41 cm	12 × 24 cm
41–49 cm	15 × 30 cm
> 49 cm	18 × 36 cm

Die Größe der Blutdruckmanschette sollte dem Oberarmumfang angepasst werden (Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes 1989). Selbstmessung und 24-h-Blutdruckmessung stellen eine sinnvolle Ergänzung zur Diagnostik und Überwachung des Therapieerfolges der Hypertonie dar (Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes 1995). Nach internationaler Übereinkunft gilt ein Blutdruck ab 140/90 mmHg als mild hyperten. Dieser Grenzwert ist willkürlich festgelegt und reflektiert epidemiologische und klinische Daten

**Tabelle 13.1.** Schweregradeinteilung der Hypertonie gemäß der Weltgesundheitsorganisation von 1999 (Blutdruck in mmHg)

	Systolisch	Diastolisch
Optimal	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Hoch-normal	130–139	85–89
Milde Hypertonie (Schweregrad 1)	140–159	90–99
Mittelschwere Hypertonie (Schweregrad 2)	160–179	100–109
Schwere Hypertonie (Schweregrad 3)	> 180	> 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und < 90

des Ansteigens kardiovaskulärer Folgeerkrankungen bzw. Mortalität und Morbidität mit zunehmender Blutdruckhöhe (Scholze J 1997). Tabelle 13.1 zeigt die Einteilung der Hypertonie gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation von 1999.

### 13.4 Antihypertensive Therapie

Auch wenn nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen bzw. Änderungen des Lebensstils in allen Empfehlungen immer an erster Stelle einer antihypertensiven Therapie stehen (Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure 1997), so sind sie in den meisten Fällen nicht sehr erfolgreich. Die aufgeführten Maßnahmen führen in kontrollierten Studien zu signifikanten Blutdrucksenkungen (Appel LJ 1997):

- Gewichtsreduktion
- Sport oder regelmäßige körperliche Betätigung
- Kochsalzreduktion (6 g/Tag)
- Einschränkung des Alkoholkonsums (< 30 g täglich)
- Risikofaktoren vermindern: Lipide, Rauchen
- Blutzuckereinstellung
- Ballaststoffreiche Diät (Gemüse, Früchte und fettarm)

Außerhalb dieser Studien sind sie jedoch kaum durchführbar. Insbesondere eine dauerhafte Gewichtsabnahme gelingt selten. Darüber hinaus ist nicht bewiesen, dass Blutdrucksenkung durch nichtpharmakologische Maßnahmen Morbidität und Mortalität senken. Trotzdem sollten Änderungen des Lebensstils angestrebt werden, da sie in Kombination mit Medikamenten effektiv sind und die Anzahl und Dosis der Medikamente vermindern.

Schwerpunkt der antihypertensiven Therapie ist die medikamentöse Behandlung. Die Forderungen, die an ein modernes Antihypertensivum gestellt werden, sind:

- Blutdrucksenkung
- Senkung der Morbidität
- Senkung der Mortalität
- wenig Nebenwirkungen
- Einmalgabe
- Belastbarkeit des Patienten erhalten oder verbessern
- Sicherheit
- Stoffwechselneutralität
- Verbesserung der Lebensqualität
- preisgünstig

Die Medikamente sollten nicht nur den Blutdruck senken, sondern auch Morbidität und Mortalität vermindern (Moser u. Ross 1993). Die speziellen Probleme einer antihypertensiven Therapie bei Patienten mit Diabetes lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Orthostase bei diabetischer Neuropathie
- Hypoglykämie
- Verschlechterung der Stoffwechsellage (Zucker, Lipide)
- Störung der Sexualfunktion
- Claudicatio

### 13.5 Ziel der antihypertensiven Therapie

Wichtigstes Ziel einer antihypertensiven Therapie ist nicht die Senkung des Blutdrucks auf der Quecksilbersäule des Blutdruckgeräts, sondern die Senkung der mit arterieller Hypertonie verbundenen erhöhten Morbidität und Mortalität gemäß dem Risikoprofil des Hypertonikers (Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure 1997; Moser u. Ross 1993; WHO 1999). Je höher das Risiko ist, um so höher ist der Benefit einer aggressiven Blutdrucktherapie. Diabetes mellitus ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Eine Blutdrucktherapie muss daher bei einem Diabetiker immer konsequenter durchgeführt werden als bei einem Nichtdiabetiker mit gleichem Blutdruck und Risikoprofil. Die Ziele der antihypertensiven Therapie sind beim Typ 1- und Typ 2-Diabetes unterschiedlich. Beim Typ 1-Diabetes ist es wichtig, die Entwicklung der diabetischen Nephropathie zu ver-

hindern. Systolischer und diastolischer Blutdruck sind Risikofaktoren für die diabetische Nephropathie. Beim Typ 2-Diabetes muss das kardiovaskuläre Risiko vermindert werden. Bedingt durch das höhere Alter und die meistens vorhandenen zusätzlichen Risikofaktoren Hypertonie, Adipositas und Hypercholesterinämie, sterben Patienten mit Typ 2-Diabetes häufig an kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen (Meigs et al. 1997). Daher sind bei der Auswahl der Antihypertensiva jene zu bevorzugen, die die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität verringern. Der Effekt auf die Niere sollte nicht einziger Grund für die Wahl des antihypertensiven Medikaments sein (Bauer 1995; Kasiske et al. 1993).

Welcher Zielblutdruck ist beim Diabetiker anzustreben? Die WHO, die International Diabetes Federation als auch die American Working Group on Hypertension in Diabetes halten einen Blutdruck, der über 135/85 mmHg liegt, für therapiebedürftig (American Diabetes Association 1993; Hochdruckliga 1999b; WHO 1999). Der Blutdruck sollte zuverlässig unter 135/85 mmHg gesenkt werden, wenn möglich noch niedriger (unter 130/80 mmHg). Das strenge Ziel einer Senkung unter 130/80 mmHg gilt insbesondere beim Vorliegen einer Mikroalbuminurie bzw. manifester Nephropathie. Liegt die Proteinurie über einem Gramm, kann sogar ein Blutdruck von 125/75 mmHg angestrebt werden.

Seit vielen Jahren diskutiert und inzwischen geklärt ist das Problem der sog. J-Kurve. Klar ist, dass eine Senkung hypertensiver Blutdruckwerte die Anzahl von kardiovaskulären Ereignissen vermindert. Kontrovers war, ob eine zu starke Blutdrucksenkung z. B. diastolisch unter 80 mmHg zum Wiederanstieg der Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere von Herzinfarkten, führt (sogenannte J-Kurve; Alderman 1995). Die bei über 18.000 Nichtdiabetikern und Diabetikern durchgeführte HOT-Studie (Hypertension Optimal Treatment) zeigte, dass aggressive Blutdrucksenkung auf diastolische Blutdruckwerte um 80 mmHg nicht zum Wiederanstieg der kardiovaskulären Ereignisse führte (Hansson et al. 1998). Bei Diabetikern war die Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse in der Gruppe mit der strengsten Blutdruckeinstellung am geringsten. Offenbar profitieren insbesondere Diabetiker von einer aggressiven Blutdrucktherapie. Unterstützt wird das auch durch die Daten der UKPDS 38, die zeigten, dass eine strenge Blutdruckkontrolle (Blutdruck 144/82 mmHg) bei Typ 2-Diabetikern zu signifikant weniger diabetischen Komplikationen führte als eine weniger gute Blutdruckkontrolle (154/87 mmHg; UK Prospective Diabetes Study

Group 1998a). Dabei scheint die Blutdrucksenkung per se wichtiger zu sein als das benutzte Medikament, da  $\beta$ -Blocker und ACE-Hemmer sich nicht voneinander unterscheiden (UK Prospective Diabetes Study Group 1998b). Es gibt also keinen „Erfordernishochdruck“ beim Diabetiker (Hochdruckliga 1999b).

### 13.6

#### Medikamente beim Diabetes mellitus

Es gibt 5 bzw. 6 Gruppen, die gemäß der deutschen Hochdruckliga, aber auch vieler anderer Gesellschaften (USA, England, Kanada, Neuseeland) sowie der Weltgesundheitsorganisation (WHO 1999) Medikamente der ersten Wahl sind. Diese sind Diuretika,  $\beta$ -Blocker,  $\alpha$ -1-Blocker, Kalzium-Antagonisten, ACE-Hemmer und mit Vorbehalt Angiotensin II-Antagonisten. Da bis vor kurzem nur für Diuretika und  $\beta$ -Blocker bewiesen war, dass sie in der Behandlung der essentiellen Hypertonie Morbidität und Mortalität senken, werden diese unter den 6 genannten Gruppen besonders hervorgehoben. Die Einteilung in „alte“ Antihypertensiva (Diuretika,  $\beta$ -Blocker) und mit dem Unterton „schlechte“ Antihypertensiva und „neue“, bessere Antihypertensiva (Kalzium-Antagonisten, ACE-Hemmer) ist als historisch zu betrachten, da in großen Studien (Captopril Prevention Project, CAPPP; Swedisch Trial in Old Patients, STOP-2; UKPDS 39) zur antihypertensiven Therapie, die bei Nichtdiabetikern und bei Diabetikern Diuretika/ $\beta$ -Blocker mit Kalzium-Antagonisten/ACE-Hemmern verglichen, überraschenderweise keine Vorteile für die modernen Antihypertensiva herauskamen (Hansson 1999a,b; UK Prospective Diabetes Study Group 1998b). Alle Antihypertensiva, die nicht zu diesen 6 Gruppen gehören, sind obsolet in der Behandlung der Hypertonie und sollten nur bei speziellen Problemfällen, z. B. in der Schwangerschaft oder bei therapieresistenter Hypertonie, eingesetzt werden. Zunehmend werden „Surrogatparameter“, d. h. die Wirksamkeit von Antihypertensiva auf intermediäre Hochdruckfolgen (z. B. linksventrikuläre Hypertrophie, vaskuläre Hypertrophie bzw. sonografisch bestimmbare Intima-Media-Dicke der großen Arterien, Albuminurie), als Kriterium für ihren Einsatz herangezogen. Die Beziehung dieser Wirkungen zur Morbidität und Mortalität ist vielfach jedoch ungeklärt (Anlauf 1997).

### 13.6.1

#### Metaanalysen beim Diabetes mellitus

Metaanalysen zeigen, dass ACE-Hemmer allen anderen Antihypertensiva bei der Reduzierung der Albuminurie bei normotensiven und hypertensiven Typ 1- und Typ 2-Diabetikern überlegen sind (Kasiske et al. 1993; Weidmann et al. 1995). Je höher der initiale Blutdruck ist, um so schwächer ist die Überlegenheit der ACE-Hemmer. ACE-Hemmer sind dabei besonders effektiv, wenn initial eine Hyperfiltration vorliegt. Die positiven Effekte auf eine Proteinurie sind gleich gut, gleichgültig ob eine kurze oder lange antihypertensive Therapie durchgeführt wird. Die positiven Effekte der ACE-Hemmer treten auch bei der Therapie der meisten nichtdiabetischen Nierenerkrankungen auf (Giatras et al. 1997). Die Metaanalysen zeigen also, dass ACE-Hemmer die Proteinurie über ihren blutdrucksenkenden Effekt hinaus günstig beeinflussen können. Intrarenale Effekte wie Senkung des glomerulären Drucks und nichthämodynamische Effekte wie z. B. Veränderungen an der Basalmembran und Proliferationshemmung könnten Ursache für die positiven blutdruckunabhängigen Effekte der ACE-Hemmer sein. Das sollte jedoch nicht dazu verleiten, unter ACE-Hemmer-Therapie auf eine strikte Kontrolle des Blutdrucks zu verzichten. Auch wenn ein nephroprotektiver Effekt immer wieder für andere Antihypertensiva postuliert wird (Slataper et al. 1993; Tepel et al. 1997), ist dieser bisher nur für ACE-Hemmer bewiesen. Der antiproteinurische Effekt der ACE-Hemmer ist in Typ 1-Diabetes und Typ 2-Diabetes gleich gut (Weidmann et al. 1995).

### 13.6.2

#### Diuretika

Insbesondere beim Typ 2-Diabetes liegt eine Natrium- und Volumenretention vor, so dass sich eine Diuretikatherapie aus pathophysiologischen Gründen anbietet (O'Hare u. Ferris 1997). Thiaziddiuretika gehören seit ihrer Einführung vor über 40 Jahren (1957) zur ersten Wahl bei der Therapie der Hypertonie. Sie sind preisgünstig, werden einmal täglich verabreicht, haben selten schwere Nebenwirkungen und können gut in Kombination mit anderen Antihypertensiva eingesetzt werden. Alle großen Studien, die eine Reduktion der Morbidität und Mortalität bei hypertensiven Patienten mit und ohne Diabetes gezeigt haben, wurden mit Thiaziddiuretika als primäre Therapie durchgeführt. Es wird trotzdem weiterhin kritisch diskutiert, ob Thiaziddiure-

tika beim Diabetes wegen ihrer negativen Effekte auf die Stoffwechsellage vermieden werden sollten. Die schlechten Erfahrungen beruhen teilweise auf historischen Berichten aus nicht randomisierten Studien, als Diuretika noch hoch dosiert wurden (Klein et al. 1989; Warram et al. 1991). In neueren Untersuchungen sind negative Nebenwirkungen nicht mehr nachweisbar (Harper et al. 1994, 1995; Kribben et al. 1997; Philipp et al. 1997). Zwar können sowohl  $\beta$ -Blocker als auch hochdosierte Diuretika die Insulinsensitivität verschlechtern, aber HbA<sub>1c</sub> und Nüchternblutzucker sind nicht signifikant schlechter als unter Therapie mit ACE-Hemmern oder Kalzium-Antagonisten (Schneider et al. 1996). Niedrig dosierte Thiazide haben keinen negativen Effekt auf die Insulinsensitivität (Teuscher 1996). Die früher gezeigte kardiale Übersterblichkeit könnte auch auf der starken Kaliurese hochdosierter Thiazidtherapie beruhen und ist bei niedriger Dosierung oder in Kombination mit kaliumsparenden Diuretika nicht mehr nachweisbar. Niedrig dosiert bedeutet am Beispiel des Hydrochlorothiazids 12,5–25 mg oder 10 mg für Xipamid. Ob Schleifendiuretika wegen ihrer geringeren Nebenwirkungen auf den Stoffwechsel beim Diabetiker mit normaler Nierenfunktion besser geeignet sind als Thiazide ist umstritten (Smolar 1995), zumal der antihypertensive Effekt von Thiaziden ausgeprägter ist als von Schleifendiuretika (Araoye et al. 1978). Die Diskussion um den Einsatz von Diuretika beim Diabetes ist jedoch theoretisch, da Diuretika unverzichtbarer Bestandteil einer meist notwendigen Kombinationstherapie sind. Die meisten Diabetiker benötigen 2 oder sogar 3 Blutdruckmedikamente zur Einstellung des Blutdrucks. Insbesondere die Effektivität von ACE-Hemmern kann am besten durch Kombination mit Diuretika gesteigert werden (Björck 1997). Über das Diuretikum Indapamid liegen keine Langzeitstudien beim Diabetes vor (Teuscher 1996).

### 13.6.3

#### $\beta$ -Blocker

Patienten mit Diabetes haben ein besonders hohes Risiko kardio- und zerebrovaskulärer Komplikationen. Für Diuretika und  $\beta$ -Blocker ist die Senkung der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität bei hypertonen Patienten mit und ohne Diabetes belegt. Es gibt Hinweise, dass insbesondere unselektive  $\beta$ -Blocker die Wahrnehmung und Gegenregulation bei Hypoglykämie vermindern. Richtiger ist, dass  $\beta$ -Blocker das Muster der Symptome einer Unterzuckerung verändern, nicht aber



die Anzahl der Symptome reduzieren (Sawicki 1995). Unter  $\beta$ -1-selektiven  $\beta$ -Blockern kommt es nicht zu vermehrten Hypoglykämien (Shorr et al. 1997). Die hohe kardiovaskuläre Sterblichkeit insbesondere beim Typ 2-Diabetes rechtfertigt eine Therapie mit  $\beta$ -Blockern. Der kardioprotektive Effekt von  $\beta$ -Blockern nach Herzinfarkt und bei der Therapie der Hypertonie ist bei Diabetikern sogar stärker als bei Nichtdiabetikern (Curb et al. 1996; Kjeks-hus et al. 1990; Tse u. Kendall 1994). Eine wesentliche Rolle spielen dabei die Abnahme des arrhythmiebedingten plötzlichen Herztods und die verminderte Reinfarktrate. Bei Diabetikern mit Nephropathie und Neuropathie kommt es offenbar zu einer Abnahme der parasympathischen und Zunahme der sympathischen Aktivität am Herzen (Sawicki et al. 1996). Die bei Diabetikern häufig vorliegende Verlängerung der QT-Zeit und vermehrte QT-Dispersion im EKG sind dabei wichtige prognostische Faktoren, die das Auftreten des plötzlichen Tods und die Gesamtmortalität bestimmen (Sawicki et al. 1996; Wei et al. 1995). Eine dogmatische Ablehnung von  $\beta$ -Blockern bei Patienten mit Diabetes ist als historisch zu werten. Gemäß den 1999 herausgegebenen Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga und der Deutschen Diabetes-Gesellschaft sind daher  $\beta$ -1-selektive  $\beta$ -Blocker sowohl bei Typ 1- als auch bei Typ 2-Diabetes gut einsetzbar (Deutsche Hochdruckliga 1999b; Deutsche Diabetes-Gesellschaft 1999; Lowel et al. 2000). Ob  $\beta$ -1-selektive  $\beta$ -Blocker mit intrinsischer  $\beta$ -sympathomimetischer Aktivität oder die neueren  $\beta$ -Blocker mit  $\alpha$ -antagonistischer Aktivität vom Carvediloltyp klinisch Vorteile gegenüber den reinen  $\beta$ -1-selektiven  $\beta$ -Blockern bieten, ist beim Diabetes nicht geklärt. In der Post-Infarkt-Behandlung haben sich  $\beta$ -Blocker mit intrinsischer Aktivität als nicht günstig erwiesen (Qualitätsmanagement Hypertonie 1996; Lowell et al. 2000).

### 13.6.4

#### $\alpha$ -1-Blocker

Es liegen wenige Studien zur antihypertensiven Therapie mit postsynaptischen  $\alpha$ -1-Blockern bei Diabetes vor. Theoretisch hat diese Medikamentengruppe große Vorteile: Sie ist neutral auf den Blutzuckerstoffwechsel, hat positive Effekte auf die Insulinsensitivität und hat als einzige antihypertensive Medikamentengruppe positive Effekte auf den Lipidstoffwechsel. Es gibt keine klinischen Beweise, dass eine Verbesserung der Insulinsensitivität das kardio- und zerebrovaskuläre Risiko vermindert

(Sawicki 1995). Sehr gut einsetzbar sind  $\alpha$ -Blocker bei Patienten mit benigner Prostatahypertrophie, da sie signifikant die objektiven und subjektiven Symptome der Prostatahypertrophie vermindern. Dieses wird von den Patienten als sehr angenehm empfunden und erhöht die Compliance bei der Einnahme der antihypertensiven Medikation. Ein Nachteil und häufig limitierender Faktor bei der antihypertensiven Therapie mit  $\alpha$ -Blockern ist die Verstärkung der Orthostase, die, bedingt durch die diabetische Neuropathie, bei vielen diabetischen Patienten ein großes Problem darstellt.

Die Deutsche Hochdruckliga empfiehlt  $\alpha$ -1-Blocker sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie nicht mehr als Antihypertensiva der ersten Wahl, nachdem es in der ALLHAT-Studie (the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial) zur Zunahme der kardiovaskulären Ereignisse unter Therapie mit dem  $\alpha$ -1-Blocker Doxazosin gekommen ist (Messersli 2000).

### 13.6.5

#### Kalzium-Antagonisten

Die z. Z. wohl umstrittenste Gruppe von Medikamenten bei der antihypertensiven Therapie sind die Kalzium-Antagonisten. Dabei reicht das Spektrum vom Medikament der ersten Wahl, gleichberechtigt mit ACE-Hemmern (Tepel et al. 1997), bis hin zur Ablehnung wegen negativer Effekte auf Herz und Niere (Arzneimittelkommission 1998). Die 1999 von der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks, der Deutschen Diabetes-Gesellschaft und der Gesellschaft für Nephrologie herausgegebenen Konsensus-Empfehlungen besagen, dass die Datenlage es zum jetzigen Zeitpunkt nicht erlaubt, Kalzium-Antagonisten als initiale Monotherapien für den Typ 1- oder Typ 2-Diabetiker zu empfehlen (Schäfer et al. 1999). In der Kombinationstherapie sind sie aber unverzichtbar. Ausgelöst durch die Arbeiten von Psaty und Fuhrberg wird z. Z. kontrovers diskutiert, ob die Therapie mit kurzwirksamen Kalzium-Antagonisten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung das Risiko eines Herzinfarktes erhöht (Arzneimittelkommission 1998; Fuhrberg et al. 1995; Lüscher et al. 1996; Psaty et al. 1995). Vermehrtes Blutungsrisiko, erhöhte Krebsinzidenz und vermehrte strukturelle zerebrale Schäden mit reduziertem kognitivem Verständnis werden mit der Kalzium-Antagonisten-Therapie assoziiert (Arzneimittelkommission 1998; Heckbert et al. 1997). Diese Daten stammen jedoch meistens aus Fall-Kontroll-

Studien und es ist nicht auszuschließen, dass gerade besonders kranke Patienten wegen der vermeintlich guten Verträglichkeit mit Kalzium-Antagonisten behandelt wurden. Es liegen wenig Langzeiterfahrungen über die Therapie mit Kalzium-Antagonisten beim Diabetes vor. Die Zahl der Studien, die einen Nutzen einer Kalzium-Antagonisten-Therapie beim Diabetes zeigen, ist sehr hoch (Bakris 1997; Bretzel 1994, Bretzel et al. 1993;). Auffallend ist jedoch, dass die meisten dieser Studien unkontrolliert und nicht doppelblind sind (Bakris et al. 1996; Mehler u. Schrier 1997). In einer prospektiven, randomisierten Studie kam es bei Typ 2-Diabetikern unter dem Kalzium-Antagonisten Nisoldipin zu mehr Herzinfarkten als unter dem ACE-Hemmer-Enalapril (Estacio et al. 1998). Neueste Daten zeigen, dass bei älteren Typ 2-Diabetikern mit isolierter systolischer Hypertonie die Gesamtletalität und kardiovaskuläre Letalität durch den Kalzium-Antagonisten Nitrendipin gesenkt wird (Tuomilehto et al. 1999). Der Einsatz von Kalzium-Antagonisten kann jedoch nicht pauschal beurteilt werden. Kalzium-Antagonisten werden in 4 Untergruppen eingeteilt.

#### Kalzium-Antagonisten

- Dihydropyridine
  - Nifedipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Amlodipin, Lacidipin u. a.
- Papaverinderivat oder Verapamil-Gruppe
  - Verapamil, Gallopamil
- Benzothiazepin oder Diltiazem-Gruppe
  - Diltiazem
- T-Kanal-Blocker
  - Mibefradil

Zum einen gibt es die Dihydropyridine mit Nifedipin als bekanntestem Kalzium-Antagonisten und zum anderen die sog. Nicht-Dihydropyridine wie Verapamil und Diltiazem. Seit kurzem noch dazugekommen sind die T-Kanal-Blocker, die wegen gravierender Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen wurden.

Kontrollierte Studien und Metaanalysen zeigen, dass es bei Diabetes unter Dihydropyridinen wie Nifedipin zu einer Zunahme der Proteinurie und zu einer Abnahme der GFR kommen kann (Mimram et al. 1988; Weidmann et al. 1995). Kalziumantagonisten wie Diltiazem und Verapamil reduzieren bei gleichzeitiger Blutdrucksenkung die Proteinurie, sind aber nicht signifikant besser als andere Antihypertensiva

(Böhlen et al. 1997; Maki et al. 1995). Kalzium-Antagonisten haben klinisch keine antiproteinurische Wirkung, die über den blutdrucksenkenden Effekt hinausgeht. Insgesamt sind aber die der Metaanalyse zu Grunde liegenden Fallzahlen sehr klein.

Wie könnte die Zunahme der Proteinurie unter Therapie mit Dihydropyridinen erklärt werden? Kalzium-Antagonisten führen zu einer Dilatation der präglomerulären Gefäße und vermindern die Autoregulation des renalen Blutflusses. Die Folge ist ein Anstieg des glomerulären Drucks, insbesondere wenn der systemische Blutdruck erhöht ist. Dihydropyridine können die Hyperfiltration verstärken (Reams u. Bauer 1990). Dadurch kann initial der progressive GFR Verlust bei diabetischer Nephropathie vermutlich aufgehalten werden. Ob das aber langfristig positiv ist, ist noch ungeklärt (Rossing et al. 1997). Dihydropyridine hemmen die tubuläre Rückresorption von Eiweiß aus dem Tubuluslumen. Da die tubuläre Eiweißrückresorption negative Effekte auf das Tubulointerstitium hat (Remuzzi et al. 1997), könnte diese Hemmung ein positiver Effekt sein, auch wenn die Eiweißausscheidung im Urin zunimmt (Rossing et al. 1997). Wenn Dihydropyridine eingesetzt werden, muss der systemische Blutdruck konsequent normotensiv eingestellt werden.

Positive, aber auch negative Erfahrungen liegen mit langwirksamen Kalzium-Antagonisten wie Amlodipin bei Diabetikern vor (Faglia et al. 1997; Tatti et al. 1998; Velussi et al. 1996).

Überraschend ist, dass in der Roten Liste unter den Nebenwirkungen der Kalzium-Antagonisten erhöhte Blutzuckerwerte aufgeführt werden. Langzeitverläufe zeigen aber, dass es unter Therapie mit Kalzium-Antagonisten zu keinem Anstieg der HbA<sub>1c</sub>-Werte kommt.

Kalzium-Antagonisten werden häufig bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zur antianginösen Therapie benutzt. Die positiven Effekte von  $\beta$ -Blockern bezüglich Morbidität und Mortalität, insbesondere nach einem Myokardinfarkt, konnten aber für Kalzium-Antagonisten nicht gezeigt werden (ACC/AHA 1996). Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft hat sich gegen die Benutzung von kurzwirksamen Dihydropyridinen bei instabiler Angina pectoris und in den ersten 4 Wochen nach Myokardinfarkt ausgesprochen (Arzneimittelkommission 1996). Zusammenfassend muss gesagt werden, dass die Diskussion um den Einsatz von Kalzium-Antagonisten bei Diabetikern teilweise akademisch ist, da ihr Einsatz in der Kombinationstherapie häufig unerlässlich ist, um eine aggressive Blutdrucksenkung zu erreichen.

**13.6.6****ACE-Hemmer**

ACE-Hemmer sind der Standard in der antihypertensiven Therapie beim Typ1-Diabetes (Breyer 1995). Die wichtigste Arbeit ist die 1993 erschienene Studie von Lewis und Mitarbeitern: Sie zeigte, dass eine antihypertensive Therapie mit Captopril zu einer 50%igen Verminderung der Mortalität und des Auftretens einer terminalen Niereninsuffizienz führte (Lewis et al. 1993). Diese Arbeit ist einer der großen Erfolge in der klinischen Nephrologie. Das Wort „nephroprotektiv“ wurde geprägt, und der ACE-Hemmer Captopril ist das erste Medikament, das als nephroprotektiv zugelassen worden ist (Rodby 1997a,b).

**13.6.6.1****Gründe für eine Therapie mit ACE-Hemmern bei Diabetes mellitus**

Das zirkulierende Renin ist bei Diabetikern normal oder eher niedrig. Bei der gleichzeitig aber bestehenden Volumenretention ist es zu hoch bzw. nicht adäquat supprimiert. Die Analyse der Gen-Polymorphismen des Angiotensin-Konversions-Enzyms haben gemischte Resultate ergeben. Es gibt aber Hinweise, dass der sog. „DD“-Polymorphismus, der mit höheren ACE-Spiegeln verbunden ist, ein Prädispositionsfaktor für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie sein könnte (Parving et al. 1996a). Es ist möglich, dass insbesondere Patienten mit dem DD-Polymorphismus gegenüber den positiven Effekten einer ACE-Hemmer-Therapie resistent sind (Schmidt u. Ritz 1997).

**13.6.6.2****Wirksamkeit verschiedener ACE-Hemmer**

Auch wenn nicht alle ACE-Hemmer in gleichem Ausmaß untersucht worden sind, gibt es keine Hinweise, dass nicht alle den gleichen positiven Effekt auf die diabetische Nephropathie haben.

**13.6.6.3****Praktische Probleme der ACE-Hemmer-Therapie**

Diabetiker haben häufig einen hyporeninämischen Hypoaldosteronismus. Dieser prädisponiert unter ACE-Hemmer-Therapie zur Hyperkaliämie. Auch die bei Diabetikern häufig vorhandene tubuläre Azidose vom Typ IV kann zur Hyperkaliämie unter ACE-Hemmer-Therapie führen. Insgesamt sind Hyperkaliämien auch bei fortgeschrittener Nephropathie jedoch selten. Ursache für Hyperkaliämien ist häufig der unsachgemäße Gebrauch von weiteren Medikamenten, wie z. B. kaliumsparenden Diuretika. Nach

Einleitung einer ACE-Hemmer-Therapie kann es leicht, insbesondere bei Vorbehandlung mit Diuretika, zur Hypotonie kommen. Das größte Problem aber ist der initiale Abfall der GFR und der daraus folgende Kreatininanstieg unter ACE-Hemmer-Therapie. Die damit verbundene Unsicherheit erklärt vermutlich, warum nicht alle diabetischen Patienten, denen ein ACE-Hemmer nutzen würde, diesen auch erhalten. Das Abfallen der GFR ist meist Folge der Senkung des glomerulären Drucks durch den ACE-Hemmer (Morelli et al. 1990). Die Senkung des glomerulären Drucks ist erwünscht und vermutlich Teil der positiven Effekte von ACE-Hemmern auf die Progression der diabetischen Nephropathie. Es gibt Hinweise, dass ein initialer Abfall der GFR nach Einleitung einer antihypertensiven Therapie mit einer langfristig stabilen Nierenfunktion assoziiert ist (Apperloo et al. 1997). Bei 70% der diabetischen Patienten zeigt sich ein Kreatinin-Anstieg im ersten Monat nach Einleitung einer ACE-Hemmer-Therapie (Ritz 1995). Unklar ist, ob das initiale Abfallen der GFR funktionell ist oder ob strukturelle Schäden wie Verödung von Glomeruli durch Minderperfusion folgen. Die wichtigste klinische Frage ist: Wie häufig sollte man Laborkontrollen durchführen und welchen Kreatininanstieg kann man tolerieren? Die Bestimmung von Serumkreatinin und Kalium nach Neubeginn einer ACE-Hemmer-Therapie ist nach 3–5 Tagen, 2–3 Wochen sowie dann vierteljährlich zu empfehlen (Wicklmayr 1997). Kurzfristig sind Anstiege des Serumkreatinins um 30–40% vermutlich tolerierbar. Nach einigen Monaten ist das Ausgangskreatinin im Allgemeinen wieder erreicht, nach einem Jahr zeigt sich der positive Effekt der ACE-Hemmer-Therapie durch ein niedrigeres Kreatinin als ohne ACE-Hemmer. Eine Volumendepletion sollte zu Beginn einer ACE-Hemmer-Therapie vermieden werden. Bei persistierendem Kreatininanstieg muss man bedenken, dass Patienten mit Typ 2-Diabetes gehäuft mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, insbesondere Nierenarterienstenosen, haben (Ibrahim u. Hostetter 1997). Hier ist die entsprechende Diagnostik einleiten.

Kommt es initial nach Einleitung der Therapie zu einem Abfall der Albuminurie, so ist das prognostisch ein gutes Zeichen für eine Verlangsamung der Progression der Nephropathie (Rossing et al. 1992). Diese wird als Hinweis gewertet, dass die Reduktion der Proteinurie kausal an der Verlangsamung der Progression der diabetischen Nephropathie beteiligt ist.

Es gibt einige Arbeiten, die unter ACE-Hemmer-Therapie eine Verbesserung der Insulinsensitivität gefunden haben (Tomiyama et al. 1994). In der



Langzeittherapie finden sich aber keine Effekte auf die HbA<sub>1c</sub>-Werte. In mehreren Fall-Kontroll-Studien fanden sich unter ACE-Hemmer-Therapie gehäuft Phasen von Hypoglykämie (Herings et al. 1995; Morris et al. 1997; Shorr et al. 1997). Ob die verbesserte Glukoseaufnahme Grund dafür ist, bleibt ungeklärt. Interessanterweise traten jedoch im Captopril Prevention Project (CAPPP) unter ACE-Hemmer-Therapie mit Captopril signifikant weniger neu diagnostizierte Fälle von Diabetes mellitus auf als unter Therapie mit  $\beta$ -Blocker oder Diuretikum (Hansson et al. 1999a).

Bezüglich der Nephropathie kann man Diabetiker in drei Gruppen einteilen: (1) ohne Albuminurie und normotensiv, (2) mit beginnender Nephropathie und (3) mit etablierter Nephropathie.

#### 13.6.6.4

##### **ACE-Therapie nach Nephropathiestadium**

###### ***Einsatz von ACE-Hemmern bei normotensiven Diabetikern***

Die Euclid-Studie (EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes) hat gezeigt, dass eine ACE-Hemmer-Therapie in normotensiven mikroalbuminurischen Patienten mit Typ 1-Diabetes die Progression der Albuminausscheidung verzögert. Bei normotensiven Patienten ohne Albuminurie hatte der ACE-Hemmer keinen signifikanten Effekt (The Euclid Study Group 1997). Es ist also sinnvoll, normotensive Patienten mit Typ 1-Diabetes, die mikroalbuminurisch sind, mit einem ACE-Hemmer zu behandeln (Mogensen et al. 1995). Experimentelle Arbeiten haben gezeigt, dass intrarenale Veränderungen beim Diabetes auch schon vorliegen, wenn noch keine Albuminurie vorhanden ist. Nach den vorliegenden klinischen Daten gibt es jedoch bisher keinen Grund, normotensive Typ 1-Diabetiker zu behandeln, wenn keine Albuminurie vorliegt. Sollten sie jedoch einen starken familiären Hintergrund von Hypertonie oder Nephropathie haben, könnte eine prophylaktische ACE-Hemmer-Therapie gerechtfertigt sein (Wang 1997). Es liegen keine Daten über den Nutzen einer ACE-Hemmer Therapie bei Kindern oder Jugendlichen mit Diabetes vor. Die HOPE-Studie (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) zeigt, dass auch normotensive Diabetiker mit kardiovaskulären Risikofaktoren einen Benefit bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse von einer ACE-Hemmer-Therapie haben. Die Behandlung von 15 Risiko-Patienten mit oder ohne Diabetes mit Ramipril über 4 Jahre verhinderte bei nur geringer Blutdrucksenkung

(3 mmHg systolisch, 2 mmHg diastolisch) 2 kardiovaskuläre Ereignisse (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators 2000).

###### ***ACE-Hemmer-Therapie bei beginnender Nephropathie und Mikroalbuminurie***

Eine ACE-Hemmer-Therapie senkt die Albuminurie und verlangsamt oder verhindert sogar die Progression der diabetischen Nephropathie blutdruckunabhängig in normotensiven und hypertensiven Patienten mit Typ 1-Diabetes (Björck et al. 1986; Hallab et al. 1993; Marre et al. 1988, 1997; Mathiesen et al. 1991; Parving et al. 1989; Viberti et al. 1994). Eine ACE-Hemmer-Therapie wird bei normotensiven und hypertensiven Patienten mit Typ 1-Diabetes und beginnender Nephropathie empfohlen (Mogensen 1995). Es liegt dazu auch eine Studie bei Patienten mit Typ 2-Diabetes vor, die einen positiven Effekt einer ACE-Hemmer-Therapie über 5 Jahre Therapie zeigt (Ravid et al. 1993). Zu dieser Studie ist jedoch kritisch anzumerken, dass die Patienten sehr jung und nicht übergewichtig waren, so dass sie nicht repräsentativ für die meisten Patienten mit Typ 2-Diabetes waren. Es muss also festgehalten werden, dass nicht eindeutig gesichert ist, ob ein ACE-Hemmer bei Patienten mit Typ 2-Diabetes die gleichen Erfolge wie bei Patienten mit Typ 1-Diabetes erzielt (Cooper 1997).

###### ***ACE-Hemmer-Therapie bei etablierter Nephropathie***

Im Stadium der etablierten Nephropathie verzögert bei hypertensiven Patienten mit Typ 1-Diabetes eine ACE-Hemmer-Therapie die Progression (Björck 1997). Die Mortalität wird gesenkt. Bei normotensiven Patienten mit Nephropathie wird die Albuminurie gesenkt. Ob der ACE-Hemmer einen positiven Effekt auf die Progression hat, ist nicht gesichert. Es liegen keine gesicherten Daten über Patienten mit Typ 2-Diabetes vor. Die vorliegenden Studien sind klein und teilweise nur von kurzer Dauer gewesen (Lebovitz et al. 1994; Nielsen et al. 1994).

Es konnte von Borch Johnson gezeigt werden, dass durch Screening und anschließende ACE-Hemmer-Therapie verbunden mit einer Progressionshemmung Kosten gespart werden (Borch Johnson et al. 1997). Ungeklärt bleibt die Frage, wie man sich verhalten soll, wenn der Patient nach Einleitung einer ACE-Hemmer-Therapie keinen Abfall der Albuminurie bekommt. Die Nichtansprechrate beträgt immerhin 30%. Beim praktischen Vorgehen

darf nicht vergessen werden, dass in den meisten Studien sehr hohe ACE-Hemmer-Dosen benutzt wurden. Daher sollte nicht mit zu niedrigen Dosen therapiert werden, da nicht bewiesen ist, dass niedrige Dosen ebenfalls effektiv sind (Mathiesen et al. 1991). Eine genügende Blutdrucksenkung ist mit einer ACE-Hemmer-Monotherapie häufig nicht zu erreichen. Der blutdrucksenkende Effekt wird jedoch durch Dazugabe eines Diuretikums stark potenziert (Lewis et al. 1993).

Es liegen auch einige wenige Studien vor, die keinen Benefit einer ACE-Hemmer-Therapie gezeigt haben. Der initiale Fall der GFR mag dafür Ursache sein, insbesondere, wenn die Studien nur kurz dauerten (Bauer 1995; Chan et al. 1992). Trotzdem sollten diese Studien beachtet werden.

### 13.6.7

#### Angiotensin II-Antagonisten

Angiotensin II (AII)-Antagonisten sind zur Behandlung der Hypertonie zugelassen. Da das Angiotensin-Konversions-Enzym, das vom ACE-Hemmer gehemmt wird auch Bradykinin abbaut, kommt es unter ACE-Hemmer-Therapie zum Anstieg von Bradykinin. Es gibt Hinweise, dass einige Nebenwirkungen der ACE-Hemmer, wie etwa der trockene Reizhusten, Bradykinin-vermittelt sind. AII-Antagonisten haben wegen des fehlenden Bradykinin-anstiegs offenbar weniger Nebenwirkungen und sollen theoretisch eine komplette Blockade des Renin-Angiotensin-Systems erzielen. Theoretisch könnten also AII-Antagonisten den ACE-Hemmern überlegen sein. Es liegen positive experimentelle Daten über die Therapie beim Diabetes mit AII-Antagonisten vor (Remuzzi et al. 1993). Es gibt ebenfalls experimentelle Hinweise, dass das initiale Abfallen der GFR unter ACE-Hemmer-Therapie bei AII-Antagonisten nicht auftritt (Ichikawa 1996). Klinisch ist die Datenlage noch schwach, auch wenn es vielversprechende vorläufige Ergebnisse gibt. Es laufen z. Z. mehrere Studien, die diesen Fragestellungen bei Diabetikern nachgehen. Die persönliche Erfahrung vieler Kollegen ist, dass AII-Antagonisten sehr gut vertragen werden. Der blutdrucksenkende Effekt ist jedoch häufig nicht sehr ausgeprägt. Es muss aber zum jetzigen Zeitpunkt festgestellt werden, dass AII-Antagonisten beim Diabetes klinisch besser, gleich gut oder schlechter sein könnten als ACE-Hemmer. Gute klinische Daten fehlen noch. Eine Indikation zur AII-Antagonisten-Therapie liegt z. Z. vor, wenn man einem Patienten eine Blockade des Renin-Angiotensin-Systems zukom-

men lassen möchte und ein ACE-Hemmer z. B. wegen Husten nicht vertragen wird (Schäfer et al. 1999; Deutsche Liga zur Bekämpfung des Bluthochdrucks 1999b). Alle anderen Indikationen sind klinisch noch nicht überprüft. In Anbetracht der hohen Kosten der AII-Antagonisten und der noch geringen Erfahrung im Vergleich zu ACE-Hemmern sollte diese Stoffgruppe noch mit Zurückhaltung benutzt werden.

### 13.6.8

#### Andere Antihypertensiva

Unter anderen Antihypertensiva sind die zentralen Sympatholytika wie Reserpin, Clonidin und Methyl dopa sowie Vasodilatoren, wie Dihydralazin und Minoxidil, zu erwähnen. Diese Medikamente zeichnen sich aber durch ein hohes Nebenwirkungsprofil aus und sollten daher nicht mehr in der primären Therapie der Hypertonie verwendet werden. Seit einiger Zeit auf dem Markt ist Moxonidin, das ein weniger ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil haben soll. Es bleibt abzuwarten, welchen Stellenwert Moxonidin in der Zukunft einnehmen wird. Erwähnenswert ist noch der Vasodilatator Minoxidil. Fast jeder Hochdruck ist damit einstellbar. Sein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil erlaubt allerdings nur den Einsatz als letzte Alternative. Es sollte mit einem Diuretikum und einem  $\beta$ -Blocker kombiniert werden. Wegen seines haarwachstumsstimulierenden Effekts kann es auf Dauer nur bei Männern eingesetzt werden.

### 13.6.9

#### Kombinationstherapie

Die Diskussion, ob man bei Patienten mit Diabetes und Hypertonie eine antihypertensive Monotherapie oder Kombinationstherapie durchführen sollte, ist theoretisch, da 75% aller Diabetiker mit Hypertonie mindestens zwei oder mehr Antihypertensiva bei Ziel-orientierter Blutdruckeinstellung benötigen (Bakris 1997).

Fixe Kombinationspräparate haben viele Vorteile, aber auch einige Nachteile, die in der folgenden Übersicht (S. 201) dargestellt sind (Holzgreve 1996):

### Aspekte der Kombinationstherapie

- **Vorteile**
  - Gegenseitige Neutralisation von Gegenregulationsmechanismen oder Nebenwirkungen
  - synergistische oder additive blutdrucksenkenden Effekte
  - erhöhte Compliance wegen reduzierter Tablettenzahl
  - höhere Responderrate
  - weniger Nebenwirkungen wegen geringerer Dosierung
- **Nachteile**
  - Fehlende Dosisflexibilität
  - unterschiedliche Halbwertszeit der kombinierten Inhaltsstoffe
  - Unklarheit, durch welchen Inhaltsstoff auftretende Nebenwirkungen verursacht werden

### Empfehlungen zur Behandlung der arteriellen Hypertonie bei Diabetes mellitus

- Bei jüngeren Patienten mit Typ 1- oder Typ 2-Diabetes
  - ACE-Hemmer
  - ACE-Hemmer in Kombination mit Diuretika oder  $\beta$ -1-selektiven  $\beta$ -Blockern in niedriger Dosierung oder Kalzium-Antagonisten
- Bei älteren Patienten mit Typ 2-Diabetes
  - Orientierung der Therapie an Begleitkrankheiten
- Diabetische Nephropathie oder Mikroalbuminurie
  - ACE-Hemmer

Nebenwirkungen oder Gegenregulationsmechanismen können neutralisiert werden. Insbesondere Diuretikum + ACE-Hemmer haben einen synergistischen Effekt auf den Blutdruck, d.h. der blutdrucksenkende Effekt der Kombinationstherapie ist stärker als die Addition der Einzeleffekte. Dass fixe Kombinationen durch die reduzierte Tablettenzahl die Compliance erhöhen, ist vermutlich der wichtigste Effekt. Kombinationen niedrig dosierter Antihypertensiva werden besser vertragen als hochdosierte Einzelkomponenten. Experimentelle Arbeiten und einige wenige klinische Studien suggerieren, dass die Kombination aus ACE-Hemmer und einem Kalzium-Antagonisten stärker nephroprotektiv ist als die Monosubstanzen (Bakris et al. 1992; Wenzel et al. 1994). Die Datenlage ist jedoch noch sehr unsicher (Bakris 1997) und die Frage, ob Kalzium-Antagonist + ACE-Hemmer einen supraadditiven Effekt bei der Behandlung von Diabetikern hat, bleibt offen (Fioretto et al. 1992; Lash u. Bakris 1995). Sicher ist jedoch die gute Verträglichkeit und Stoffwechselneutralität dieser Kombination bei Diabetes (Schneider et al. 1996).

### 13.6.10

#### Praktisches Vorgehen

Im Folgenden sind die Empfehlungen der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks und der Deutschen Diabetes-Gesellschaft sowie der Gesellschaft für Nephrologie zur antihypertensiven Therapie bei Diabetes mellitus aus dem Jahr 1999 zusammengefasst:

### 13.7

#### Schwangerschaft

In der Schwangerschaft sollte eine medikamentöse antihypertensive Therapie spätestens neu begonnen werden, wenn der Blutdruck über 160/100 mmHg liegt. Je nach Risikoprofil auch schon viel früher. Methyldopa, Dihydralazin,  $\beta$ -1-selektive  $\beta$ -Blocker und evtl. Kalzium-Antagonisten (Verapamil, Nifedipin) können verwendet werden. ACE-Hemmer und Angiotension II-Antagonisten sind kontraindiziert (Combs u. Kitzmiller 1997; Deutsche Liga zur Bekämpfung des Bluthochdruckes 1999c; Lowe u. Rubin 1992; National High Blood Pressure Education Program Working Group 1994). Wenn gleichzeitig auch eine Proteinurie vorliegt, sollte der Blutdruck aggressiver gesenkt werden (Lowe u. Rubin 1992; National High Blood Pressure Education Program Working Group 1994).

### 13.8

#### Kinder

Die Task Force on Blood Pressure Control in Children definiert eine Hypertonie, wenn der Blutdruck über der 95. Perzentile liegt. Der Blutdruck sollte auf die 90. Perzentile gesenkt werden. Ein ACE-Hemmer kann gegeben werden, wenn eine Mikroalbuminurie ( $>15 \mu\text{g/kg/h}$ ) oder sogar Proteinurie ( $>4 \text{ mg/kg/Tag}$ ) oder ein Kreatininanstieg vorliegt (Task Force on Blood Pressure Control in Children 1987).

### 13.9 Retinopathie

Beim Typ 1-Diabetes ist die diabetische Retinopathie häufig mit einer Nephropathie assoziiert. Bei den meisten Therapiestudien ist die diabetische Retinopathie nicht gut untersucht worden. Bis vor kurzem gab es nur Hinweise, aber keine kontrollierten Studien, ob eine antihypertensive Therapie die diabetische Retinopathie verzögert oder verhindert (Chaturvedi u. Fuller 1997). Ein positiver Effekt bei der Progression der diabetischen Retinopathie einer antihypertensiven Therapie wurde jedoch kürzlich in der UKPDS und der positive Effekt einer ACE-Hemmer-Therapie in der Euclid-Studie gefunden (Chaturvedi et al. 1998; UK Prospektive Diabetes Study Group 1998a).

### 13.10 Hypertensive Krise

Bei Nichtdiabetikern und Diabetikern gibt es überraschend wenig kontrollierte Studien zur Behandlung der hypertensiven Krise (Wenzel et al. 1998). Die Empfehlungen und Leitlinien beruhen auf unkontrollierten Studien und Erfahrungen. Das Vorgehen bei einer hypertensiven Krise bei Diabetikern unterscheidet sich nicht von dem bei Nichtdiabetikern und es wird auf die dementsprechenden Übersichtsarbeiten verwiesen (Calhoun u. Oparil 1990; Arzneimittelbrief 1994; Wenzel et al. 1998, 1999).

### 13.11 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Antihypertensiva werden häufig falsch eingeschätzt und insbesondere bei der Verwendung von niedrig dosierten  $\beta$ -Blockern und Diuretika überschätzt (Philipp et al. 1997; Schneider et al. 1996). Dass niedrig dosierte Antihypertensiva die Sexualfunktion stören ist, vermutlich nicht korrekt. Relativ überraschend sind die Nebenwirkungsprofile, wenn Antihypertensiva doppelblind untersucht werden. So zeigte die zum größten Teil im niedergelassenen Bereich in Deutschland durchgeführte HANE-Studie, dass beim Vergleich Diuretikum, Kalzium-Antagonist,  $\beta$ -Blocker und ACE-Hemmer der Kalzium-Antagonist die signifikant höchste Nebenwirkungs- und Abbruchrate hatte (Kribben et al. 1997; Philipp et al. 1997). Bei der Wahl eines Antihypertensivums besteht häufig die

Furcht, dass durch die Wahl eines Diuretikums oder  $\beta$ -Blockers die Stoffwechsellage dermaßen verschlechtert wird, dass eine Diabetestherapie eingeleitet werden muss. Wie bereits ausgeführt, sind die Effekte von niedrig dosierten Thiaziden und  $\beta$ -1-selektiven  $\beta$ -Blockern auf den Blutzuckerhaushalt minimal. Darüber hinaus konnte in Studien gezeigt werden, dass eine starke Assoziation zwischen dem Beginn einer Diabetestherapie und der Anzahl der benutzten Antihypertensiva, aber keine Assoziation mit bestimmten Medikamenten besteht.  $\beta$ -Blocker oder Thiaziddiuretika beschleunigen nicht den Beginn einer Therapie (Gurwitz et al. 1992; Sawicki 1995). Der ursprünglich vermutete diabetogene Effekt von  $\beta$ -Blockern und Diuretika ist mit einer Ausnahme nicht nachweisbar (Sawicki 1995). Zieht man die beeindruckenden Effekte der Diuretika und  $\beta$ -Blocker auf die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität auch beim Diabetes in Betracht, so sind die negativen Effekte von Diuretika und  $\beta$ -Blockern auf den Lipidstoffwechsel entweder nur kurzfristig und minimal oder von untergeordneter klinischer Relevanz (Sawicki 1995).

### Literatur

- ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction (1996) *J Am Coll Cardiol* 28: 1328–1428
- Alaveras AEG, Thomas SM, Sagriotis A, Vibeti GC (1997) Promoters of progression of diabetic nephropathy: the relative roles of blood glucose and blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 12 Suppl 2: 71–74
- Alderman MH (1995) Blood pressure J-curve: is it cause or effect? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 5: 209–213
- American Diabetes Association (1993) Consensus statement on the treatment of hypertension in diabetes. *Diabetes Care* 16: 1394–1400
- Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM (1985) Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 76: 612–619
- Anderson S, Rennke HG, Brenner BM (1986) Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 77: 1993–2000
- Anderson S, Rennke HG, Garcia DL, Brenner BM (1989) Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 36: 526–536
- Anderson S, Rennke HG, Brenner BM (1992) Nifedipine versus fosinopril in uninephrectomized diabetic rats. *Kidney Int* 41: 891–897
- Anlauf M (1997) Antihypertonika. In: Schwabe U (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report '97*. Fischer, Stuttgart, pp 114–126
- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N (1997) A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 336: 1117–1124



Klinische Diabetologie

Böhm, B.O.; Palitzsch, K.-D.; Rosak, C.; Spinas, G.A.

(Hrsg.)

2001, XVII, 446 S. 383 Abb., 368 Abb. in Farbe.,

Hardcover

ISBN: 978-3-540-67383-5