Potenzieller Nierenschutz durch Sartan

Gutes Monitoring mit Proteomanalyse im Urin von Typ-2-Diabetikern

Andersen S, Mischak H, Zürlbig P et al. Urinary proteome analysis enables assessment of reno-protective treatment in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *BMC Nephrol* 2010; 11: 29. Published online 2010 November 1. doi: 10.1186/1471-2369-11-29.

Prof. Dr. med.
Emanuel Fritschka

Fragestellung: Welchen Einfluss hat die Therapie mit Irbesartan auf die Proteinurie bei Typ- 2-Diabetikern?

Hintergrund: Die diabetische Nephropathie ist der weltweit führende Grund für eine terminale Niereninsuffizienz. Patienten mit einer persistierenden Mikroalbuminurie (Urinalbuminausscheidung (UAE) 30–300 mg/24 h) haben im Vergleich zu Patienten mit einer Normoalbuminurie ein zehn-bis 20-fach erhöhtes Risiko eine diabetische Nephropathie zu entwickeln. Die Reduktion der UAE durch eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist ein wesentliches Therapieziel für die Nephroprotektion, aber auch für die Senkung des kardiovaskulären Risikos. Der Angio-

tensin-2-Rezeptor-Blocker Irbesartan reduziert bei Typ-2-Diabetikern das Risiko eines Fortschreitens der Mikroalbuminurie zur Makroalbuminurie.

Patienten und Studiendesign: Zum Nachweis wurde die hochauflösende Kapillar-Elektrophorese gekoppelt zur Massen-Spektrometrie (CE-MS) benutzt, um das niedrigmolekulare Proteom im Urin nachzuweisen. Die Untersuchungen erfolgten bei einer Untergruppe von Patienten aus einer 2-Jahres-Studie zu Irbesartan versus Placebo, die auch hypertensive Typ 2-Diabetiker mit Mikroalbuminurie unter laufender antihypertensiver Therapie einbezog (IRMA-2-Substudie).

Ergebnisse: Die CE-MS-Analyse erlaubte es, Peptide zu identifizieren, die als potenzielle Surrogatmarker für den Nierenschutz dienen könnten. Diese verbesserten sich bei längerer Therapie mit Irbesartan dauerhaft. Es ergab sich ein wesentlicher Nutzen der Sartantherapie.

Schlussfolgerung: Die Proteomanalyse im Urin könnte von Vorteil sein, um den Nutzen einer Therapie zu verfolgen, da sie auch bei einer kleinen Patientenpopulation statistisch signifikante Ergebnisse liefern kann.

Kommentar: Mit Irbesartan wurde in der IRMA-2-Studie die Albuminurie bei Diabetikern im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert [1]. Die Proteomanalyse bei einer Untergruppe dieser Patienten (n=22) ergab eine persistierende und signifikante Verbesserung in Richtung „gesünder“ [2]. Diesen Trend sah man mit Placebo nicht, was die Möglichkeit eröffnet, dass der AT₁-Blocker im Hinblick auf das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie protektiv wirkt. Das ist bisher nicht etabliert, da nur die Abnahme der Albuminurie beschrieben ist. Zusätzlich bietet diese Studie einen Ansatz für eine Erklärung des protektiven Mechanismus. So wurde beobachtet, dass die durch das Sartan induzierten Veränderungen der erhöhten Kollagenfragmente im Urin möglicherweise einen normaleren Kollagenabbau widerspiegeln und somit eventuell auch einen geringeren Trend zur Fibrose in der Irbesartangruppe. Natürlich sind für diese attraktive Hypothese noch größere Studien nötig. Der Gebrauch dieser Biomarker dürfte auch bei anderen Nierenerkrankungen interessant sein. Einschränkend muss gesagt werden, dass die Zahl der Patienten relativ klein war, wenn die Ergebnisse auch konsistent sind. Allerdings zeigt die Studie, dass schon bei wenig Patienten signifikante Medikamenteneffekte nachweisbar sind. Die Proteomanalyse könnte eine neue Methode für das Monitoring unter renoprotektiver Therapie sein.

Prof. Dr. med. Emanuel Fritschka, Bad Brückenau

1. Parving HH, Lehnert H et al. *N Engl J Med* 2001; 345:870–8
2. Good DM, Zurlbig P et al. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease. *Mol Cell Proteomics* 2010.

Abb.1: Peptidmuster von 273 Markern für chronische Nierenerkrankungen aus der IRMA-2-Studie, jeweils vor und nach zwei Jahren Irbesartantherapie (obere Abb.) bzw. mit Placebo (untere Abb.). Die normalisierten Molekulargewichte (Y-Achse) sind gegen die CE-Migrations-Zeit (X-Achse) aufgetragen.