

Urologe 2016 · 55:1360–1363  
 DOI 10.1007/s00120-016-0215-1  
 Online publiziert: 29. August 2016  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016



S. Schmidt<sup>1</sup> · A. Spek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> DGU-Hauptstadtbüro Berlin, Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., Berlin, Deutschland

<sup>2</sup> Urologische Klinik, Klinikum der Universität München, Großhadern, München, Deutschland

# Aldosteron-Antagonisten zur Prävention des Fortschreitens der chronischen Niereninsuffizienz

## Originalpublikation

Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GFM (2014) Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews (4): (Art. No.: CD007004)

## Übersetzung

Von A. Spek und S. Schmidt

## Hintergrund

Eine Behandlung mit Angiotensin-konvertierenden Enzymhemmern (ACE-Hemmern) und Angiotensin-Rezeptorblockern (AT-1-Blocker) wird zunehmend zur Reduktion der Proteinurie und des Fortschreitens der chronischen Niereninsuffizienz (NI) eingesetzt. Allerdings kann die Eindämmung der Proteinurie mit diesen Therapien unvollständig und somit der Zusatz eines Aldosteron-Antagonisten sinnvoll sein. Dies ist eine Aktualisierung eines bereits 2009 erstmals veröffentlichten Reviews.

## Ziele

Ziel dieses Reviews ist die Beurteilung der Wirkung von Aldosteron-Antagonisten (beide selektiv [Eplerenon] wie nicht-selektiv [Spironolacton]) allein oder in Kombination mit ACE-Hemmern oder AT-1-Blockern bei Erwachsenen mit chronischer NI und Proteinurie (im nephrotischen und nicht-nephrotischen Bereich). Folgende Endpunkte wur-

den untersucht: schwere kardiovaskuläre Ereignisse, Krankenhauseinweisung sowie Gesamtmortalität (alle patientenrelevant); Nierenfunktion (Proteinurie, glomeruläre Filtrationsrate [GFR], Serumkreatinin und die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie) und unerwünschte Ereignisse (Gynäkomastie und Hyperkaliämie mit eingeschlossen).

## Suchmethodik

Für diese Aktualisierung wurde eine Suche im Cochrane Renal Group's Specialised Register, mit den für dieses Review relevanten Suchbegriffen, zum 30. Januar 2013 durchgeführt.

## Auswahlkriterien

Es wurden alle randomisierten und quasirandomisierten kontrollierten Studien eingeschlossen, welche eine Therapie mit Aldosteron-Antagonisten allein oder in Kombination mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern (oder beiden) mit anderen antihypertensiven Strategien oder Placebo verglichen.

## Datensammlung und Analyse

Zwei Autoren bewerteten unabhängig voneinander die methodische Qualität der Studien und extrahierten Daten. Die Daten wurden mittels „random effects model“ in einer Metaanalyse zusammengefasst. Die Heterogenität wurde mit Hilfe des Cochrane Q-Tests und der I<sup>2</sup>-Statistik berechnet. Der geschätzte Behandlungseffekt wurde als Risikover-

hältnis (RR) für dichotome Endpunkte mit 95 %-Konfidenzintervallen (KI) berechnet, der Mittelwertdifferenz (MD) für kontinuierliche Endpunkte oder der standardisierten Mittelwertdifferenz (SDM), wenn unterschiedliche Skalen benutzt wurden.

## Hauptergebnisse

Es wurden 27 Studien mit 1549 Teilnehmern identifiziert und eingeschlossen. Diese Studien lieferten keine Daten zu den hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkten (schwere kardiovaskuläre Ereignisse, Mortalität und Progression in ein Endstadium einer Nierenerkrankung, das eine Dialyse oder eine Transplantation erforderlich macht) bezüglich einer Therapie mit Aldosteron-Antagonisten kombiniert mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern (oder beiden).

Verglichen mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern (oder beiden) reduzierten nicht-selektive Aldosteron-Antagonisten (Spironolacton) kombiniert mit ACE-Hemmern oder AT1-Hemmern (oder beiden) die 24-h-Proteinurie (11 Studien mit insgesamt 596 Teilnehmern) signifikant: SMD -0,61, 95 %-KI -1,08 bis -0,13. Es konnte außerdem eine signifikante Senkung des systolischen sowie des diastolischen Blutdruckes erreicht werden: systolischer Blutdruck (10 Studien, 556 Teilnehmer): MD -3,44 mm Hg, 95 %-KI -5,05 bis -1,83; diastolischer Blutdruck (9 Studien, 520 Teilnehmer): MD -1,73 mm Hg, 95 %-KI -2,83 bis -0,62.

Allerdings konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Aldosteron-Antagonisten eine unpräzise Wirkung auf die GFR am Ende der Behandlung hat (9 Studien, 528 Patienten; MD -2,55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 95 %-KI -5,67 bis 0,51), das Risiko einer Hyperkaliämie verdoppelt (11 Studien, 632 Patienten): RR 2,00, 95 %-KI 1,25 bis 3,20; „number needed to treat for an additional harmful outcome“ (NNT<sub>H</sub>: 7,2) und das Risiko einer Gynäkomastie verglichen mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern (oder beiden) erhöht (4 Studien mit 281 Patienten): RR 5,14, 95 %-KI 1,14–23,23; NNT<sub>H</sub>: 14,1, 95 %-KI 8,7–37,3.

Die meisten Studien konnten nur wenige Patienten einschließen (zwischen 12 und 268 Teilnehmern) und wurden dahingehend gepowert, Unterschiede in Surrogatparametern statt in patientenbezogenen Endpunkten festzustellen. Neun Studien hatten ein Cross-over-Design und bei der Mehrheit der Studien fehlte eine adäquate Beschreibung, die Studienmethodik sowie die Studienqualität zu bewerten.

## Schlussfolgerung der Autoren

Aldosteron-Antagonisten reduzieren die Proteinurie und den Blutdruck bei Erwachsenen, die eine milde bis mittlere chronischen NI haben und mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern (oder beiden) behandelt werden. Allerdings erhöhen sie das Risiko einer Gynäkomastie und Hyperkaliämie. Ob unter dieser Behandlung das Risiko von schweren kardiovaskulären Ereignissen oder einer chronischen NI im Endstadium in dieser Population verringert wird, ist unklar.

## Kommentar

Von A. Spek

Bei der chronischen Niereninsuffizienz handelt es sich um eine langsame, über Monate und Jahre hinweg fortschreitende Krankheit, die mit dem Verlust der Nierenfunktion einhergeht. Der gängigste Messparameter für die Nierenfunktion ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), die u. a. aus dem Serumkreatinin bestimmt wird. Eine

chronische Nierenkrankheit liegt vor, wenn die GFR unter einen Schwellenwert (60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) abgesunken ist oder eine pathologische Eiweißausscheidung, Proteinurie, vorliegt. Diese Funktionsstörungen müssen mindestens 3 Monate bestehen [1].

Die chronische Niereninsuffizienz hat eine zunehmende Inzidenz und Prävalenz und betrug in den USA in den Jahren 1999–2004 13,1 % bei Erwachsenen. Da es für Deutschland keine konkreten Zahlen zur Prävalenz der Niereninsuffizienz gibt, hat das Robert-Koch-Institut die amerikanischen Prävalenzraten auf die deutschen Bevölkerungszahlen übertragen [2]. Demnach leiden in Deutschland schätzungsweise 2 Mio. Menschen an einem Nierenschaden. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Prävalenz der chronischen Nierenkrankheit massiv an und liegt bei den über 70-Jährigen im Stadium 1 und 2 bei 10 %, im Stadium 3 und 4 bei 38 % [3]. In den letzten Jahren wurden mehrere Therapieoptionen entwickelt, um das Fortschreiten des chronischen Nierenschadens zu verlangsamen [4, 5]. Man weiß, dass die Therapie der Proteinurie sowie ein gutes antihypertensives Management den größten Einfluss auf die Progression der Erkrankung haben und die Mortalität als unabhängigen Faktor beeinflussen [6, 7]. ACE-Hemmer und AT1-Blocker sind Goldstandard zur Therapie bzw. Verlangsamung des Fortschreitens der chronischen Niereninsuffizienz bei Patienten mit Proteinurie [8, 9]. Dennoch können weder ACE-Hemmer noch AT1-Blocker die Zunahme der chronischen Niereninsuffizienz bisher komplett aufhalten. Gerade unter der Dauertherapie von ACE-Hemmern kann es zu dem sog. Aldosteron-Escape-Phänomen kommen, das eine auftretende Renin-Angiotensin-Aldosteron-System- (RAAS-)unabhängige Steigerung der Aldosteron-Sekretion bezeichnet.

Aldosteron-Antagonisten gehören zu der Gruppe der kaliumsparenden Diuretika und wirken am Sammelrohr der Niere, dessen Rezeptoren zur Wasserresorption hauptsächlich durch die Hormone Aldosteron und Vasopressin gesteuert werden. Aldosteron wirkt, indem es an einen intrazellulären Rezeptor

bindet. Die erhöhte Synthese von Natrium- und Kaliumkanälen wird durch die Bindung von Aldosteron an den Aldosteron-Rezeptorkomplex bewirkt. Aldosteron-Antagonisten blockieren nun diesen Aldosteron-Rezeptor, was eine geringere Zahl an Kanälen zur Folge hat und somit die Natrium- und Wasserausscheidung durch die fehlende Resorption von Natrium und Wasser erhöht wird. Aldosteron-Antagonisten werden primär zur Therapie eines primären (Conn-Syndrom) oder sekundären Hyperaldosteronismus eingesetzt. Man unterscheidet Spironolacton und Eplerenon. Letzteres hemmt aufgrund einer erhöhten Selektivität nur die Mineralkortikosteroidrezeptoren, nicht die Glukokortikoidrezeptoren und birgt damit ein erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie.

Das vorliegende Cochrane Review möchte herausfinden, ob die zusätzliche Gabe von Aldosteron-Antagonisten einen positiven Einfluss in der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz erwirken kann durch die Verhinderung des Aldosteron-Escape-Phänomens: Einige Studien konnten einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion zeigen bei Patienten, die unter diesem Phänomen während der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz leiden [10]. Als Zielvorstellungen wurden von der Autorengruppe drei Aspekte definiert: zum einen patientenrelevante Aspekte, wie die Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse, zum anderen die Veränderungen der Nierenfunktion (Proteinurie, GFR, Serumkreatinin) sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse unter Therapie.

Eine Aldosteron-Blockade allein oder in Kombination mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern kann tendenziell eine Hyperkaliämie verursachen und die Nierenfunktion durch einen erniedrigten Blutfluss in der Niere, v. a. bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz, beeinflussen. Trotz der zuverlässigen Reduktion der Proteinurie durch Aldosteron-Antagonisten sind die Therapieeffekte bezogen auf die klinischen Parameter ungewiss. Deswegen wurde diese systematische Arbeit konzipiert, um die Vor- und Nachteile von selektiven und nicht-selektiven Aldosteron-Anta-

gonisten bei der Therapie Erwachsener zu analysieren.

### Kritische Gesamtbeurteilung

Das Hauptergebnis des vorliegenden Cochrane Reviews teilt sich in unterschiedliche Teilergebnisse auf, da von vornherein die Fragestellung der Autoren weit gefasst war und verschiedene Therapiekonstellationen sowie Einschlusskriterien zugelassen hat. Diese verschiedenen Ausgangspunkte sowie Interventionsoptionen wurden ebenso getrennt analysiert und ausgewertet. Die Arbeit ist ein Update eines bereits 2009 publizierten Artikels zu diesem Thema. In der 2014 veröffentlichten Überarbeitung konnten 17 weitere Studien identifiziert und in die Analyse eingeschlossen werden.

Die Studien wurden mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche der elektronischen Datenbanken, das Cochrane Renal Group's Specialised Register of Studies mit eingeschlossen, gesucht, die Daten durch zwei unabhängige Autoren extrahiert und analysiert. Die ausschlaggebendste Limitation des Reviews ist die Anzahl der eingeschlossenen Studien und der sehr kurze Beobachtungszeitraum in den Studien unter Therapie. Ebenso ist das sehr heterogene Patientengut mit verschiedenen Therapieoptionen und Einschlusskriterien sowie unterschiedlichen gemessenen Endpunkten problematisch.

Die Autoren selbst bewerteten nur wenige der eingeschlossenen Studien mit einem hohen Biasrisiko, jedoch wird die Mehrzahl mit der Möglichkeit eines potenziellen Bias bei unklarem Risiko eingestuft. Somit ist bei fehlender Berichterstattung kaum eine aussagekräftige Aussage zur Beeinflussung der Studien zu treffen. Selektive Berichterstattung, fragliche Verblindung sowie unvollständige Daten zu Endpunkten sind die entscheidenden im Review ermittelten Biasursachen.

Nicht-selektive Aldosteron-Antagonisten (Spironolacton) haben einen unklaren Einfluss auf die bestehende chronische Niereninsuffizienz und die damit verbundenen kardiovaskulären Ereignisse bei Erwachsenen mit einer

chronischen Niereninsuffizienz im Stadium 1–3. Sie verdoppeln jedoch das Risiko einer Hyperkaliämie und erhöhen das Auftreten einer Gynäkomastie, wenn sie gemeinsam mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern gegeben werden. Aufgrund der schlechten Datenlage kann für Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (Stadium 4 und 5) keine Aussage oder Tendenz getroffen werden. Trotz des Updates dieses Reviews und das Hinzukommen von 17 weiteren Studien verbleiben die Aussagen zu Therapieeffekten bezüglich der zuvor festgelegten Endpunkte nicht aussagekräftig. Die meisten eingeschlossenen Studien hatten nur wenige Teilnehmer und wurden nach Unterschieden in Surrogatparametern ausgewertet anstatt patientenbezogene Endpunkte zu berücksichtigen. Besonders für Eplerenon und für das Patientengut mit einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium 4 oder 5 fehlen Daten. Ebenso gibt es kaum Informationen über die Studienmethodik sowie die Studienqualität der eingeschlossenen Studien, wodurch die Evidenz der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit erheblich geschwächt wird. Die Autoren beschreiben selbst viele Limitationen, die dieses Review aufweist, wobei die fehlende Datengrundlage am meisten zu Buche schlägt.

Um die klinische Praxis zu verbessern, braucht es in der Forschung robuste Studiendesigns mit klar definierten und beschriebenen Einschluss-, Ausschluss- und Durchführungskriterien und Endpunkten sowie einen längeren Beobachtungszeitraum unter Therapie mit einer repräsentativen Fallzahl. In unserem Review kann kaum eine der Studien diesen Ansprüchen gerecht werden. Dennoch ist das Thema der chronischen Niereninsuffizienz v. a. in den Industrieländern von steigendem volkswirtschaftlichen und ökonomischen Interesse: die Prävalenz der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz steigt jedes Jahr und für das Gesundheitssystem.

### Fazit für die Praxis

- Aldosteron-Antagonisten zusätzlich gegeben haben einen positiven Einfluss auf die Proteinurie sowie

die Hypertonie bei Patienten mit milder chronischer Niereninsuffizienz bei jedoch höherem Risiko einer Hyperkaliämie und Auftreten einer Gynäkomastie.

- Ob sie wirklich den Progress der chronischen Niereninsuffizienz aufhalten können, kann mit dieser systematischen Übersichtsarbeit nicht gezeigt werden.
- Ebenso sind die Ergebnisse kritisch zu beurteilen, da die eingeschlossenen Studien jeweils eine geringe Fallzahl aufweisen und einige Lücken in der Studienqualität sowie in der Beschreibung von Methodik und Endpunkten haben.

### Korrespondenzadresse

#### Dr. S. Schmidt

DGU-Hauptstadtbüro Berlin, Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.  
Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin, Deutschland  
schmidt@dgu.de

**Danksagung.** UroEvidence dankt Ingrid Töws (Cochrane Deutschland) für die Durchsicht und Kommentare zu dieser Übersetzung.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Schmidt und A. Spek geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351(13):1296–1305
2. [http://leitlinien.dgk.org/files/2006\\_Empfehlungen\\_koronare\\_Herzkrankheit\\_Niereninsuffizienz\\_Teil\\_1.pdf](http://leitlinien.dgk.org/files/2006_Empfehlungen_koronare_Herzkrankheit_Niereninsuffizienz_Teil_1.pdf). Zugegriffen: 1. Aug. 2016
3. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al (2007) Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 298(17):2038–2047
4. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW et al (1994) The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 330(13):877–884
5. Brenner BM (2003) Retarding the progression of renal disease. *Kidney Int* 64(1):370–378
6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al (2001) Effects of losartan

on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345(12):861–869

7. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, Smidt UM, Parving HH (1999) Randomised controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *BMJ* 319(7201):24–25
8. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G et al (2001) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 135(2):73–87
9. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC (2006) Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 4: Cd006257
10. Fritsch Neves M, Schiffrin EL (2003) Aldosterone: a risk factor for vascular disease. *Curr Hypertens Rep* 5(1):59–65

1. Schimpf MO, Abed H, Sanses T, White AB, Lowenstein L, Ward RM, Sung VW, Balk EM, Murphy M; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Graft and Mesh Use in Transvaginal Prolapse Repair: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2016 Jul;128(1):81–91.

Schwerpunkt: Oncology – Urology

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

— Ist das neu?: ■■■■■□□

2. Brasure M, MacDonald R, Dahm P, Olson CM, Nelson VA, Fink HA, Risk M, Rwasongwa B, Wilt TJ. Newer Medications for Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: A Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 May. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368444/> PubMed PMID: 27336104.

Schwerpunkt: Oncology – Urology

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

— Ist das neu?: ■■■■■□□

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)