

Aldosteron forværrer kronisk nyreinsufficiens

Karl Emil Kristensen & Martin Ejfjord

I de senere år har man fået en mere nuanceret opfattelse af mineralokortikoiderne, idet aldosteron og mineralokortikoidreceptoren (MR) produceres lokalt i andre væv uden for binyre og nyre. Resultaterne fra to studier fra henholdsvis 1994 og 1996 viser som de første, at enzymet CYP11B2, som er ansvarlig for produktionen af aldosteron, udtrykkes i humane endotelceller og glatmuskelceller fra bl.a. aorta. Et tilsvarende lokalt aldosteronsystem findes i nyrerne, idet CYP11B2 også udtrykkes i glomeruli. MR er ligeledes fundet udtrykt i karendotelet, hjerne og hjerte. Dette indikerer en mere differentieret funktion af aldosteron end svarende til de »klassiske« epitheliale effekter, hvilket underbygges af en række eksperimentelle studier, hvis resultater peger på, at aldosteron også har betydning for udvikling af kronisk inflammation og fibrose (se nedenfor).

I *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) og senere *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) har man ved hjælp af henholdsvis spironolacton (SPL) og eplerenon (EPL) vist, at blokade af MR signifikant forbedrer overlevelsen og reducerer morbiditeten hos patienter med kronisk hjertesygdom og/eller hjerteinfarkt. Dette har åbnet op for studier af aldosterons mulige patogene effekt for udvikling og progression af kronisk nyresygdom (Figur 1).

KLINISKE STUDIER

Effektmål

I forbindelse med kronisk nyreskade er det foretrukne surrogateffektmål proteinuri eller urin-albumin-kreatinin-ratio (UACR). Eksempler på hårdere endepunkter er fibrose i nyrebiopsi eller dialysebehov. Risikoen for nyreskade fordobles med kvadratet af *baseline*-proteinuri, ligesom halvering af proteinurien fra udgangspunktet og 12 måneder frem er forbundet med mere end en halvering af risikoen for nyreskade. Der eksisterer en blodtrykssænkende effekt ved brugen af MR-antagonister, idet stoffernes diuretiske virkning nedsætter kroppens væskevolumen. Dette har været et kritikpunkt ud fra den hypotese, at nedsat blodtryk nedsætter den glomerulære filtrationshastighed (GFR), som igen resulterer i nedsat proteinuri. I det foreliggende Cochrane-review fra 2009 fandt man dog ikke tegn til, at SPL-behandling nedsætter GFR [1].

Aldosteron-»escape«

Hidtil har man i nefrologisk regi til en vis grænse kunnet bremse progressionen af kronisk nyreinsufficiens samt proteinuri med brugen af *angiotensinkonverterende enzym*-hæmmere (ACE-hæmmere) og angiotensin II-receptor-antagonister (ARB). Desværre har man ikke haft held med at stoppe den progredierende nyreinsufficiens med de eksisterende behandlingsregimer.

Ved længere tids ACE-hæmmer og ARB-behandling har flere forskere vist, at der sker en stigning i aldosteronniveauet hos en del af de behandlede patienter, et fænomen man har valgt at kalde aldosteron-»escape« (AE) [2].

Effekt af aldosteronblokade

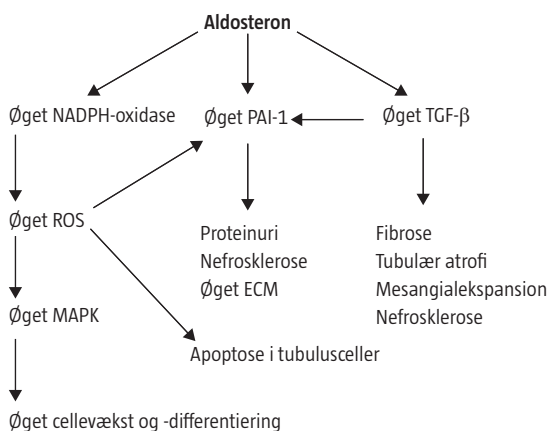
Som det fremgår af Tabel 1, medfører behandling med SPL et signifikant fald i proteinuri. Samtidig ser det ud til, at der eksisterer en additiv effekt ved behandling med SPL som tillæg til en pågående behandling med ACE-hæmmere [3-5]. Man vinder derimod intet nævneværdigt i forhold til nedsættelse af proteinurien ved trippelterapi med SPL, ACE-hæmmere og ARB [6]. Generelt fremstår SPL i alle studierne

STATUSARTIKEL

Afdeling P, Nefrologisk Klinik, Rigshospitalet

FIGUR 1

Oversigt over aldosterons rolle for udvikling af kronisk nyresygdom.



ECM = ekstracellulær matrix;
MAPK = mitogenassocieret proteinkinase (intracellulær messenger);
PAI-1 = plasminogenaktivatorhæmmer; ROS = radical oxygen species;
TGF-β = transforming growth factor-β.

som den mest potente komponent i en flerstofbehandling af proteinuri, uanset hvilken præparatkombination der anvendes.

En vigtig pointe er, at koncentrationen af aldosteron i blodet lader til at være positivt korreleret til graden af proteinuri hos den nyresyge patient, ligesom aldosteronkoncentrationen inden opstart af SPL kan korreleres til graden af proteinurireduktion under SPL-behandling [2, 7]. Desuden rapporteres om en større effekt af SPL-behandlingen hos patienter med diabetisk versus ikkediabetisk nefropati [8].

EKSPERIMENTELLE DYRESTUDIER

Der eksisterer efterhånden en del eksperimentelle studier, som bekræfter sammenhængen mellem aldosteron og nyreskade samt aldosterons evne til at forhindre en ellers renoprotektiv behandling med ACE-hæmmere og ARB [9]. Foruden at nedsætte proteinuri er der i dyreforsøg vist reduceret histopatologisk skade under MR-blokade, herunder glomeru-

lær fibrose og proliferation samt arteriopati [10, 11], ligesom MR-blokade forhindrer patologiske forandringer i det renale blodflow (RBF) og GFR ved induceret nyreskade [12]. Et højt aldosteronniveau er i dyreforsøg også koblet til øget syntese af *connective tissue growth factor* samt forekomst af inflammationsfaktorer lokalt i nyrevævet herunder interleukin-6.

Sammenfattende bekræfter de eksperimentelle studier, hvad der allerede er beskrevet under kliniske studier, men de afdækker samtidig en mulig proinflammatorisk funktion af aldosteron.

POTENTIELLE MEKANISMER HVORIGENNEM

ALDOSTERON MEDIERER NYRESKADE

Transforming Growth Factor β

Transforming Growth Factor β (TGF- β) har i længere tid været i søgelyset i forbindelse med forskning i progressionen af kronisk nyresygdom, da cytokinet har vist sig at initiere akkumulation af ekstracellulære matriksproteiner, som det ses ved glomerulosklerose og interstitiel fibrose. Interessant er det, at TGF- β har

TABEL 1

Effekt af aldosteronblokade på nefropati i kliniske studier.

Reference	Design	Patienttype	Antal patienter	Intervention	Varighed	Effekt mål	Resultat
Sato et al, 2003 [2]	Prospektivt, ikkemaskeret, ikkekontrolleret	DM2 og tidlig nefropati	45	SPL 25 mg/dag i tillæg til trandolapril	40 uger + 24 uger	Ændring i albuminuri og LVMI	↓ albuminuri ↓ LVMI
Rachmani et al, 2004 [3]	Randomiseret, prospektivt	Kvindelige DM2-patienter	46	SPL 50-100 mg/dag, cilazapril i tillæg til atenolol og diuretika	24 + 24 uger	Ændring i UACR	↓ UACR
Schjoedt et al, 2005 [4]	Randomiseret, dobbeltmaskeret, placebo-kontrolleret	Kaukasider, DM1, persisterende mikroalbuminuri	20	SPL 25 mg/dag i tillæg til ACE-hæmmer /ARB, diuretika	8 uger (2 måneder)	Ændring i albuminuri	↓ albuminuri
Rossing et al, 2005 [5]	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, crossover	DM2, nefropati	20	SPL 25 mg/dag i tillæg til ACE-hæmmer /ARB, diuretika	28 uger	Ændring i albuminuri (24-timers-urin)	↓ albuminuri
Bianchi et al, 2005 [7]	Prospektivt, ikkemaskeret, ikkekontrolleret	Kronisk nyresygdom	42	SPL 25 mg/dag i tillæg til ACE-hæmmer /ARB	8 uger	Ændring i proteinuri	↓ proteinuri
Sato et al, 2005 [8]	Prospektivt, ikkemaskeret, ikkekontrolleret	Kronisk nefropati (diabetisk og ikkediabetisk)	32	SPL 25 mg/dag i tillæg til trandolapril	12 uger	Ændring i proteinuri	↓ proteinuri
Chrysostomou et al, 2006 [6]	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret	Persisterende proteinuri	41	SPL 25 mg/dag ramipril, irbesartan sammenlignet i forskellige kombinationer	12 uger (3 måneder)	Ændring i proteinuri	↓ proteinuri
Epstein et al, 2006 [17]	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret	DM2	268	EPL 50-100 mg/dag i tillæg til enalapril	12 uger	Ændring i UACR	↓ UACR
van den Meiracker et al, 2006 [20]	Placebokontrolleret, dobbeltblindet	DM2, albuminuri	59	SPL 25-50 mg/dag i tillæg til ACE-hæmmer /ARB	1 år	Albuminuri	↓ albuminuri
Furumatsu et al, 2008 [18]	Randomiseret, open-label, prospektivt	Nondiabetisk m. proteinuri	32	SPL 25 mg/dag i tillæg til enalapril, losartan, diuretika	1 år	Proteinuri	↓ proteinuri
Tylicki et al, 2008 [19]	Randomiseret, åben kontrolleret, crossover	Nondiabetisk m. proteinuri	18	SPL 25mg/dag i tillæg til cilazapril, telmisartan, diuretika	16 uger	Proteinuri	↓ proteinuri

ACE-hæmmer = *angiotensin converting enzyme*-hæmmer; ARB = angiotensin II-receptor-blokker; DM1 = diabetes mellitus type 1; DM2 = diabetes mellitus type 2; EPL = eplerenon; LVMI = *left ventricular mass index*; SPL = spironolacton; UACR = urin-albumin-kreatinin-ratio.

en essentiel rolle i regulering af kroppens immun-respons og programmeret celledød.

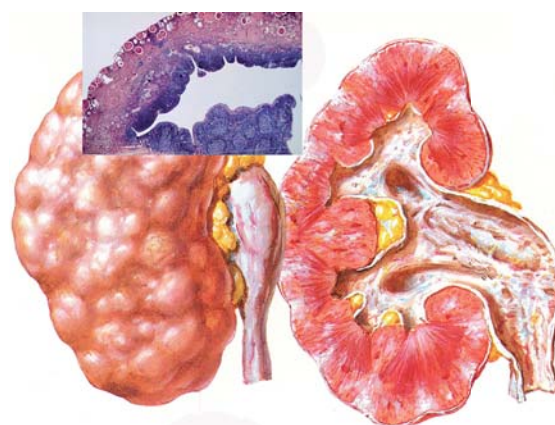
Hos »knock out-mus«, hvor funktionen af TGF- β er blokeret, kan man ved unilateral ureterobstruktion konstatere færre patologiske forandringer i nyrerne sammenlignet med vildtypemus. Omvendt viser det sig, at forhøjet plasmakonzentration af TGF- β hos genmanipulerede mus fører til mesangial ekspansion, akkumulering af proteiner samt interstitiel fibrose, som det ses ved progressiv nefropati. Koblingen mellem aldosteron og TGF- β kan også findes hos uninefrektomerede, aldosteronbehandlede rotter, som har en øget TGF- β -ekspression samt diffus renal skade i cortex og medulla. Ved hjælp af in situ-hybridisering er det muligt at konstatere en øget ekspres-sion af både kollagen II-messenger-RNA (mRNA) samt TGF- β -mRNA i områder med høj koncentration af ACE og angiotensin (ANG) II-receptorer. Studiets resultater indikerer, at aldosteron muligt medierer nyreskade gennem TGF- β , og at sandsynligvis sker i samspil med ANG II og ACE. Det kan til dels udelukkes, at stigningen i TGF- β under aldosteroninfusion ikke bare er et resultat af hypertentionsmedieret nyreskade, idet aldosteroninfusion over tre dage hos normotensive rotter med velfungerende nyrefunktion medfører mere end en fordobling i TGF- β 1-ekspressionen, uden at der er tegn på ændring i blodtryk eller nyreskade [13].

Plasminogenaktivatorhæmmer 1

Plasminogenaktivatorhæmmer 1 (PAI-1) kan forårsage fibrose under en inflammatorisk proces ved at forhindre fibrinolyse. Resultaterne fra flere studier antyder i den forbindelse, at PAI-1 indgår i udviklingen af fibrose ved kronisk nyresygdom. Der kan konstateres lokal opregulering af PAI-1-ekspressionen i relation til histopatologiske forandringer, som ses i rottenyrer under radioaktiv påvirkning. Disse forandringer kan forhindres ved MR-blokade. Ligeledes viser in vitro-studier af rottemesangialceller og fibroblaster, der var inkuberet med aldosteron, en dosisafhængig, øget PAI-1-ekspression, som igen kan hæmmes med SPL. Man kan konstatere en additiv effekt på PAI-1-ekspressionen ved samtidig inkubation med aldosteron og ANG II, ligesom der eksisterer en relation mellem PAI-1, TGF- β og frie iltradikaler, idet man med henholdsvis TGF- β -antistof eller N-acetylcystein kan hæmme PAI 1-ekspression [14].

Frie iltradikaler, NADPH-oxidase og mitogenassocieret proteinkinase

Frie iltradikaler (*reactive oxygen species* (ROS)), som er et integreret produkt i den normale humane metabolisme, er også i søgelyset for at indgå i den mole-



Skrumpenyrer – slutstadium på kroniske nyresygdomme.

kylære forklaringsmodel, som ligger bag de formodentligt skadelige mekanismer af aldosteron. ROS indgår bl.a. i de neutrofile granulocytters inflammatoriske respons.

Glomerulær skade i form af matriksekspansion, øget celleproliferation samt proteinuri er associeret med et øget ROS-niveau i nyrerne hos aldosteronbehandlede rotter. Den forhøjede ROS-aktivitet er samtidig forbundet med en stigning i mRNA for essentielle membrankomponenter af NADPH-oxidasen, hvilket tyder på, at ROS-konzentrationen delvist kan tilskrives netop denne oxidase. ROS kan også kobles til en øget aktivitet af mitogenaktiveret proteinkinase (MAPK) [15].

Øget tab af tubulære celler i nefronet er sandsynligvis en tilgrundliggende mekanisme i udvikling af tubulær atrofi, og det er vist, at aldosteron fører til en dosisafhængig apoptosefrekvens, der er medieret gennem MR og i samspil med ROS, idet tendensen hindres med SPL samt antioxidanter [16].

AFSLUTTENDE KOMMENTARER

Cellebiologiske og eksperimentelle dyrestudier har formået på meget overbevisende vis at koble aldosteron til de histopatologiske fund og patologiske mekanismer, som bl.a. ses ved kronisk nyreinsufficiens. Ligeledes lægges der i litteraturen op til en generel proinflammatorisk effekt af aldosteron, som kan ses i kontrast til glukokortikoidernes antiinflammatoriske effekter.

I de kliniske studier, som findes på området, argumenteres der troværdigt for aldosterons medvirken til udvikling af nefropati. Desværre kan man på grund af de stadig lidt for spinkle studier, der indtil nu er publiceret, ikke endnu afgøre hvor stor klinisk relevans blokering af MR har, hvorfor længere studier med hårdere effektmål er nødvendige i fremtiden. Patientgrupperne er med en gennemsnitspopulation på 35 patienter gennemgående for små, ligesom

FAKTABOKS

Der eksisterer lokale aldosteronsystemer i flere ekstraadrenale væv.

Behandling med angiotensinkonverterende enzym-hæmmer og/eller angiotensin II-receptor-antagonister kan føre til kompensatorisk aldosteronstigning: aldosteron-»escape«.

Aldosterons nonepiteliale effekter har muligvis betydning for udvikling af kronisk nyresygdom.

Blokade af mineralokortikoidreceptoren (MR-blokade) har tilsyneladende gunstige effekter på udvikling af proteinuri samt kronisk inflammation og fibrose i nyrerne.

Der eksisterer en øget risiko for udvikling af hyperkalæmi ved MR-blokade af patienter med nedsat nyrefunktion.

længden af studierne generelt er kort med et gennemsnit på 22 uger.

Indikationen for yderligere at efterforske området er i den grad begrundet, dels i det ovenstående, men også fordi de nuværende behandlingsregimer med henholdsvis ACE-hæmmere og ARB ikke tilstrækkeligt bremser progressionen af kronisk nyreinsufficiens, muligvis grundet aldosteron-»escape«-fænomenet. En tilbagevendende problemstilling ved blokering af renin-ANG II-aldosteron-systemet er hyperkalæmi. Risikoen for at udvikle hyperkalæmi ved MR-blokade, specielt som tillæg til ACE-hæmmer eller ARB, er forhøjet med en faktor tre, og den er størst hos patienter med nedsat GFR [1]. Sikkerheden ved benyttelse af MR-blokade i klinikken vil derfor i fremtiden kræve yderligere efterforskning.

KORRESPONDANCE: Karl Emil Kristensen, Medicinsk Afdeling, Næstved Sygehus, 4700 Næstved. E-mail: kekristensen@hotmail.com

ANTAGET: 9. januar 2010

FØRST PÅ NETTET: 19. april 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til den korresponderende forfatter.

LITTERATUR

- Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease Cochrane Database Systematic Rev 2009;(3):CD007004.
- Sato A, Hayashi K, Naruse M et al. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. Hypertension 2003;41:64-8. Diabetologia 2004;47:1936-9. Epub 2004 Nov 17
- Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M et al. The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled study. Diabet Med 2004;21:471-5. Berigtigelse i: Diabet Med 2006;23:818.
- Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. Kidney Int 2005;68:2829-36.
- Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM et al. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. Diabetes Care 2005;28:2106-12.
- Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L et al. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:256-62.
- Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. Am J Kidney Dis 2005;46:45-51.
- Sato A, Hayashi K, Saruta T. Antiproteinuric effects of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. Am J Hypertens 2005;18:44-9.
- Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. J Clin Invest 1996;98:1063-8.

- Rocha R, Stier CT Jr, Kifor I et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. Endocrinology 2000;141:3871-8.
- Gullulu M, Akdag I, Kahvecioglu S et al. Aldosterone blockage in proliferative glomerulonephritis prevents not only fibrosis, but proliferation as well. Ren Fail 2006;28:509-14.
- Nielsen FT, Jensen BL, Marcussen N et al. Inhibition of mineralocorticoid receptors with eplerenone alleviates short-term cyclosporine a nephrotoxicity in conscious rats. Nefrol Dial Transplant 2008;23:2777-83.
- Juknevičius I, Segal Y, Kren S et al. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta. Am J Physiol Renal Physiol 2004;286:F1059-62.
- Huang W, Xu C, Kahng KW et al. Aldosterone and TGF-beta1 synergistically increase PAI-1 and decrease matrix degradation in rat renal mesangial and fibroblast cells. Am J Physiol Renal Physiol 2008;294:F1287-95.
- Miyata K, Rahman M, Shokoji T et al. Aldosterone stimulates reactive oxygen species production through activation of NADPH oxidase in rat mesangial cells. J Am Soc Nephrol 2005;16:2906-12.
- Patni H, Mathew JT, Luan L et al. Aldosterone promotes proximal tubular cell apoptosis: role of oxidative stress. Am J Physiol Renal Physiol 2007;293:F1065-71.
- Epstein M, Williams GH, Weinberger M et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:940-51.
- Furumatsu Y, Nagasawa Y, Tomida K et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system triple blockade on non-diabetic renal disease: addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker. Hypertens Res 2008;31:59-67.
- Tylicki L, Rutkowski P, Renke M et al. Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD: an open-label cross-over randomized controlled trial. Am J Kidney Dis 2008;52:486-93.
- van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S et al. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. J Hypertens 2006;24:2285-92.



LÆGEMIDDELSTYRELSEN

TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Lægemedelstyrelsen meddeler, at der pr. 13. december 2010 ydes generelt tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- (L-02-BB-03) Bicalutamid »Orion« tabletter*, Orion Pharma A/S
 (A-10-BX-04) Byetta injektionsvæske*, Orifarm A/S
 (S-01-EC-03) Dorzolamid »Sandoz« øjendråber*, Sandoz A/S
 (L-02-GB-04) Femara tabletter*, Orifarm A/S
 (S-01-ED-51) Ganfort øjendråber*, Orifarm A/S
 (N-03-AX-14) Keppra oral opløsning*, Zcare4 ApS
 (N-07-AA-02) Mestinon tabletter*, EuroPharmaDK ApS
 (B-01-AA-03) Warfarin »Orion« tabletter, Orion Pharma A/S
 (N-05-AH-03) Zyprexa tabletter*, Abacus medicine ApS

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

- (N-03-AX-12) Gabapentin »Sandoz« kapsler*, Sandoz A/S

gruppe klausuleret til personer, der opfylder følgende sygdoms-klausul: Epilepsi. En betingelse for at opnå tilskud er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

- (C-10-AA-05) Tahor tabletter*, Orifarm A/S

gruppe klausuleret til personer, der opfylder følgende sygdoms-klausul: Patienter med behandlingskrævende hyperlipidæmi, for hvem behandling med generelt tilskudsberettiget statin (simvastatin, lovastatin eller pravastatin) har vist sig utilstrækkelig, eller som ikke tåler disse lægemidler. En betingelse for at opnå tilskud er derfor, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 13. december 2010.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.