

Repository of the Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC)  
in the Helmholtz Association

<https://edoc.mdc-berlin.de/21637/>

**Aldosteronantagonisten "revisited" [Aldosterone antagonists revisited]**

---

Swolinsky, J., Schmidt-Ott, K.

This is the final version of the accepted manuscript. The original article has been published in final edited form in:

Nephrologe  
2022 JUL ; 17: 239-245  
2022 MAY 03 (first published online: final publication)  
doi: [10.1007/s11560-022-00576-9](https://doi.org/10.1007/s11560-022-00576-9)

Publisher: [Springer Verlag \(Springer Nature\)](#)

Publisher's notice

This is a post-peer-review, pre-copyedit version of an article published in *Nephrologe*. The final authenticated version is available online at <https://doi.org/10.1007/s11560-022-00576-9>.

## Korrespondenzadresse:

Dr. med. Jutta.Swolinsky@charite.de

Charité Universitätsmedizin Berlin

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und

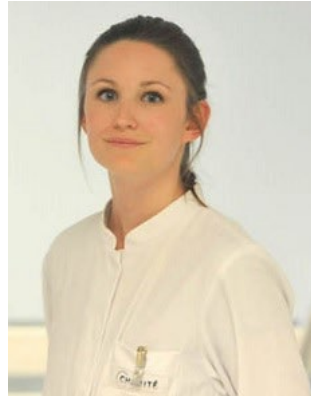
Internistische Intensivmedizin

Hindenburgdamm 30

12203 Berlin

Deutschland

Jutta.Swolinsky@charite.de



## Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt: Dr. med. Swolinsky gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Prof. Schmidt-Ott hat Beratungshonorare der Firma Bayer AG erhalten.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Titel deutsch: Aldosteronantagonisten revisited (ca. 50 Zeichen)

Titel englisch: Aldosterone antagonists revisited (ca. 50 Zeichen)

Autoren: Jutta Swolinsky, Kai Schmidt-Ott

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

## Abkürzungsverzeichnis

ACEi – Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (engl. Angiotensin Converting Enzyme inhibitors)

ARB – Angiotensin-II-Rezeptorblocker

CKD – Chronische Niereninsuffizienz (engl. Chronic Kindey Disease)

DM2 - Diabetes mellitus Typ 2

GFR – glomeruläre Filtrationsrate

HFrEF - Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion

MR - Mineralokortikoidrezeptor

MRA - Mineralokortikoidrezeptorantagonist

RAAS - Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

## Deutsche Zusammenfassung (max. 1800 Zeichen, inkl. Leerzeichen)

Aldosteron und die Aktivierung des Mineralokortikoidrezeptors (MR) sind durch Induktion von Fibrose, Inflammation und Proteinurie pathophysiologisch an Entstehung und Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung („chronic kidney disease“, CKD) beteiligt. Klinische Studien liefern Hinweise, dass eine Ergänzung der Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACEi) oder Angiotensin-II-Rezeptorblockern (ARB) um die Aldosteronantagonisten (Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten, MRA) bei CKD das Auftreten ungünstiger Verläufe verringert. Insbesondere hat sich die Datenlage in Bezug auf den Einsatz des selektiven, nichtsteroidalen MRA Finerenon bei Patient:innen mit Typ-2-Diabetes (DM2) und CKD durch zwei große multizentrische Studien verbessert. Dabei zeigt Finerenon günstige Effekte auf renale und kardiovaskuläre Endpunkte bei einem akzeptablen Hyperkaliämierisiko. Dagegen ist Datenlage in Bezug auf den Einsatz der älteren MRA Eplerenon und Spironolacton und die Rolle von MRA bei Patient:innen mit nicht-diabetischer CKD derzeit weniger klar. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die aktuellen Studiendaten zur Cardio- und Nephroprotektion durch MRA bei CKD und geht auf die Evidenzlage zu den einzelnen Wirkstoffgenerationen ein.

5 deutsche Schlüsselwörter:

Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten, Aldosteron, Finerenon, Nephroprotektion, Chronische Niereninsuffizienz

## Englische Zusammenfassung (max. 1800 Zeichen, inkl. Leerzeichen)

Aldosterone and mineralocorticoid receptor (MR) activation are pathophysiologically involved in the development and progression of chronic kidney disease (CKD). Clinical studies provide evidence that adding aldosterone antagonists (mineralocorticoid receptor antagonists, MRA) to the renin-

angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade by angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin II receptor blockers (ARBs) reduces the incidence of adverse outcomes in CKD. In particular, two large multicenter trials have provided new evidence that the selective nonsteroidal MRA finerenone reduces adverse renal and cardiovascular outcomes with an acceptable risk profile for hyperkalemia in patients with type 2 diabetes and CKD. In contrast, data are currently less clear regarding the use of the older MRAs eplerenone and spironolactone and the role of MRAs in patients with nondiabetic CKD. This article reviews the current trial data on cardioprotection and nephroprotection by MRA in CKD and reviews the evidence for each generation of MRA.

5 englische Schlüsselwörter: (MeSH):

mineralocorticoid receptor antagonists, aldosterone, finerenone, nephroprotection, chronic kidney disease

## Aldosteron bei Nierenerkrankungen

Aldosteron ist ein natürliches Steroidhormon, das in der Nebennierenrinde aus Cholesterol gebildet wird und zu den Mineralokortikoiden gehört. Es fördert in den Hauptzellen des Sammelrohrs der Niere die Natrium-Rückresorption und die Kaliumausscheidung und erhöht das effektive Blutvolumen. In präklinischen Studien konnte eine blutdruckunabhängige Assoziation der Aldosteronwirkung mit Pathologien verschiedener Organsysteme gezeigt werden (z.B. kardiale Hypertrophie, Rigidität der Aorta). [2] Auch bei vielen Nierenerkrankungen wird Aldosteron in erhöhtem Maße sezerniert und trägt zum Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung („chronic kidney disease“, CKD) bei.[7] Neben der blutdrucksteigernden Wirkweise, kann die Überstimulation des MR in verschiedenen Zelltypen (z.B. Endothel, Podozyten und Fibroblasten) die Nierenfunktion und -struktur schädigen. Über Inflammation und Fibrose kommt es ähnlich wie am Herzen zum pathologischen Gefäß- und Organ-Remodeling. [7] Diese Beobachtungen stellen das Rational für den Einsatz von MRA mit der Zielsetzung der Nephroprotektion dar.

## Die Klassiker und der Newcomer - Spironolacton, Eplerenon und Finerenon

In der klinischen Anwendung sind derzeit drei verschiedene MRA von Interesse: Neben den seit Jahren in den Bereichen der Ödem-, Aszites-, Hypertonie- und Herzinsuffizienztherapie zugelassenen klassischen steroidalen MRA Spironolacton und Eplerenon erhielt nun der nicht-steroidale MRA

Finerenon die Zulassung in der Europäischen Union für die Behandlung von Patient:innen mit CKD bei Typ-2-Diabetes (DM2).

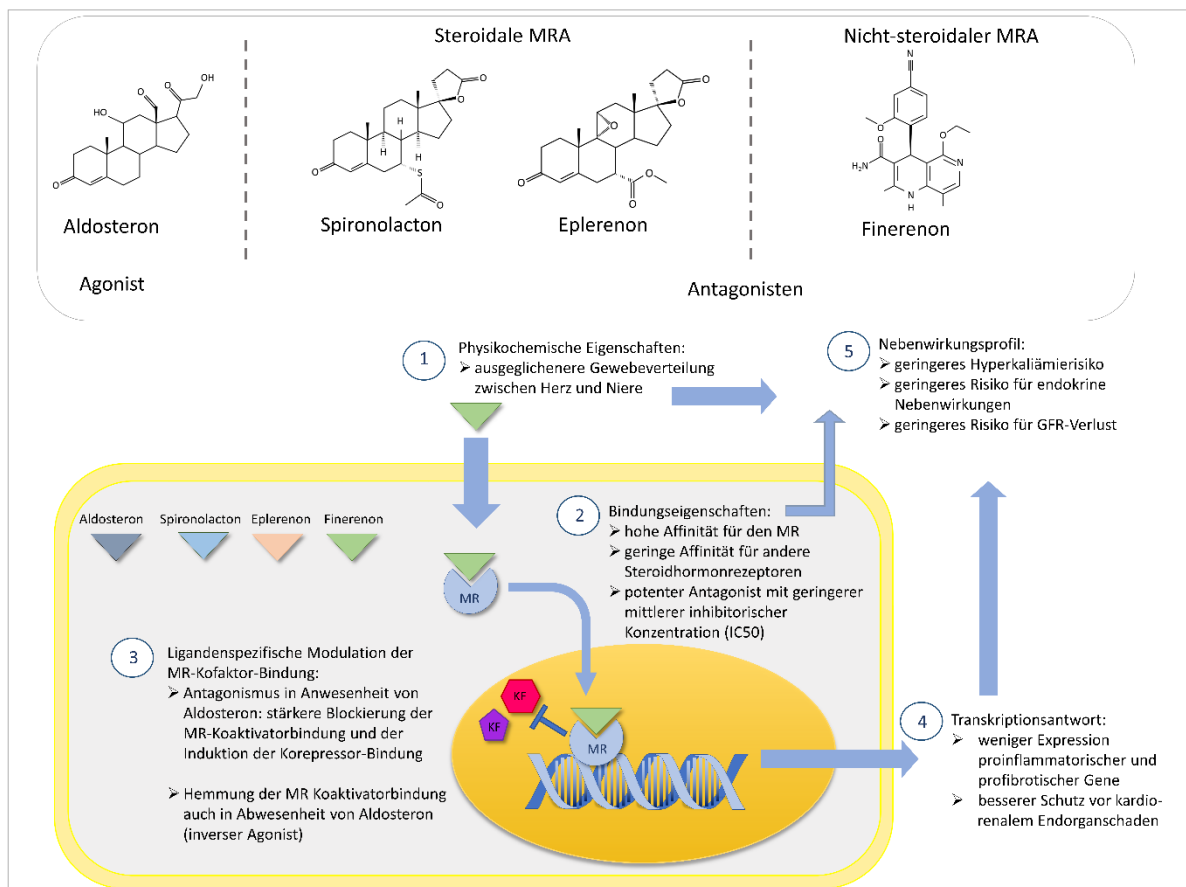
Das steroidale Spironolacton wurde Ende der 50iger Jahre als erster oral verfügbarer synthetischer MRA entwickelt und in klinischen Studien erprobt. In Deutschland ist Spironolacton als Diuretikum für den primären Hyperaldosteronismus sowie bei Ödemen bzw. Aszites bei sekundärem Hyperaldosteronismus, also indirekt im Rahmen einer Leberzirrhose oder Herzinsuffizienz, zugelassen. Die Eliminationshalbwertszeit für Spironolacton beträgt nach oraler Gabe 1-2 Stunden, während die aktiven Metabolite langsamer ausgeschieden werden und eine Halbwertszeit bis zu 20 Stunden besitzen. [16] Neben seiner Affinität zum Aldosteronrezeptor bindet das nicht-selektive Spironolacton auch an den Progesteron-, Androgen- und Glukokortikoidrezeptor. Zu den häufigen und zu Therapieabbrüchen führenden Nebenwirkungen gehören vor allem Hyperkaliämien und Gynäkomastie, die unter Spironolacton etwa zehnmal häufiger auftritt als unter Placebo. [31].

Eplerenon ist ein steroidaler MRA der zweiten Generation. Es ist ein Derivat von Spironolacton und hemmt dosisabhängig den MR. Die Hemmung des MR durch Eplerenon ist zwar weniger potent als Spironolacton, jedoch selektiver, so dass andere Steroidhormonrezeptoren weniger stark beeinflusst werden. Zudem sind die Metabolite von Eplerenon inaktiv und haben eine kürzere Halbwertszeit. [2] Diese Faktoren könnten zur Verträglichkeit beitragen: Während das Hyperkaliämierisiko unter Eplerenon ähnlich hoch wie unter Spironolacton ist, tritt eine Gynäkomastie unter Eplerenon vergleichbar häufig wie unter Placebo auf. [30] Eplerenon wurde 2004 für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) nach kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder NYHA-Klasse II zugelassen.

Die Therapie mit steroidalen MRA ist primär durch das Auftreten von Hyperkaliämien eingeschränkt und erfordert engmaschige Kaliumkontrollen. Mit dem Ziel einer hochpotenten, selektiven Hemmung des MR mit geringerem Risiko für Hyperkaliämien und endokrine Nebenwirkungen wurden die nicht-steroidalen Drittgenerations-MRA entwickelt.

Finerenon ist einer der neueren MRA. Es gehört zur Familie der Dihydropyridine mit einer chemischen Struktur ohne Steroid-Grundgerüst, wie in **Abbildung 1** dargestellt. Das pharmakologische Profil unterscheidet sich von konventionellen MRA u.a. durch seine physikochemischen Eigenschaften, die Rezeptorbindungseigenschaften, eine spezifische Kofaktormodulation und die resultierende Transkriptionsantwort. Während die steroidalen MRA vornehmlich im Nierengewebe akkumulieren, weist Finerenon eine gleichmäßigere Gewebeverteilung in den Zielorganen Herz und Niere auf.[14] **(Abb.1 (1))**. Finerenon ist ein potenterer Hemmer des MR mit einer hohen Selektivität **(Abb.1 (2))**. Nach Translokation in den Zellkern hemmt Finerenon durch selektive Modulation der MR-Kofaktoren im Mausmodell effektiver die renale Expression proinflammatorischer und profibrotischer Marker und

senkt suffizienter die Proteinurie [2, 17] (**Abb.1 (3) und (4)**). Verglichen mit einer äqui-natriuretischen Dosis von Eplerenon bietet Finerenon im Tiermodell einen besseren Schutz vor kardioresnalem Endorganschaden durch strukturelles Remodeling[25] Die Eigenschaften von Finerenon bedingen auch ein modifiziertes Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil (**Abb1.(5)**): In Phase-II-Studien verursachte Finerenon weniger Hyperkaliämien als Spironolacton [29] und auch das Auftreten behandlungsbedingter unerwünschter Nebenwirkungen ist verglichen mit steroidalen MRA reduziert [15, 27, 29]. Klinische Studien, die Finerenon direkt mit Eplerenon oder Spironolacton hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte vergleichen, liegen nicht vor.



**Abb. 1: Pharmakologisches Profil von Finerenon im Vergleich zu den steroidal Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) basierend auf Ergebnissen präklinischer [7, 17, 25] und Phase-II-Studien [15, 29]. MR = Mineralokortikoidrezeptor, KF= Kofaktor, GFR = glomeruläre Filtrationsrate**

## Spirolacton und Eplerenon - bei Herzinsuffizienz prognoseverbessernd

Seit Ende der 90er Jahre konnten zahlreiche klinische Studien eindrucksvolle kardioprotektive Effekte von MRA auf die Prognose von Patient:innen mit kongestiver Herzinsuffizienz zeigen: Große randomisiert-kontrollierte Studien wie die RALES-Studie [31] und die EPHEBUS-Studie [30] belegen

eine Reduktion der Mortalität und der Rate an Hospitalisierungen aus kardialen Gründen bei HFrEF-Patient:innen. Spironolacton und Eplerenon haben daher einen festen Stellenwert in der Herzinsuffizienztherapie bei HFrEF für Patient:innen, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACEi oder ARB und einem Betarezeptorenblocker symptomatisch sind.[9]

## Studienlage zu klassischen Aldosteronantagonisten bei CKD

CKD-Patient:innen sind durch ein Voranschreiten der Nierenerkrankung bis zum Stadium der Nierenersatztherapie und zusätzlich durch eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit bedroht. Behandlungsstrategien zur Progressionsverzögerung von CKD und eine langfristige Reduktion des kardiovaskulären Risikos sind daher von großem Interesse und MRA ein plausibler Therapieansatz.

Neben der Blutdruckkontrolle gehören Mechanismen zur Reduktion der Proteinurie zu den therapeutischen Angriffspunkten. Die Hemmung des RAAS durch ACEi und ARB ist Grundlage der nephroprotektiven Behandlung der Hypertonie und Albuminurie bei CKD-Patient:innen mit Albuminurie und/oder DM2 in den KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) -Leitlinien verankert. [22, 23] ACEi und ARB verlangsamen den Nierenfunktionsverlust, reduzieren die Proteinurie und das Mortalitätsrisiko, ohne jedoch ein Fortschreiten der CKD gänzlich aufhalten zu können. [7]

Bei CKD ist der Plasmaaldosteronspiegel erhöht. Dies wird auch als „relativer Hyperaldosteronismus“ bezeichnet. Der Aldosteronspiegel ist invers proportional zur glomerulären Filtrationsrate (GFR) und korreliert mit dem Grad der Proteinurie.[7] Eine RAAS-Hemmung durch ACEi und ARB senkt den Aldosteronspiegel im Plasma insbesondere in der Anfangsphase der Behandlung. Die Aldosteronwerte können jedoch später die Werte vor der Behandlung erreichen oder sogar übersteigen. Dieses Phänomen wird als Aldosteron-Durchbruch (engl. „aldosterone breakthrough“ oder „aldosterone escape“) bezeichnet und ist mit einer erneuten Zunahme von Proteinurie und GFR-Verlust assoziiert.[8] Die Ursache des Aldosteron-Durchbruchs ist nicht abschließend geklärt. Diese pathophysiologischen Erwägungen liefern die theoretische Grundlage für die Hemmung des MR zusätzlich zu einer ACEi- bzw. ARB-Therapie bei CKD-Patient:innen.

Eine kleine 2001 publizierte Pilot-Studie an acht Patient:innen mit CKD und einer Proteinurie von >1g/d zeigte für eine tägliche Spironolactondosis von 25mg eine Reduktion der Proteinurie um 54% [11], nachfolgende Einzelstudien an größeren Kollektiven bestätigten die Ergebnisse hinsichtlich der Proteinuriederuktion [3]. Kardiovaskuläre Endpunkte bei CKD wurden dagegen nur in wenigen Einzelstudien mit abweichenden Ergebnissen publiziert.[12]

Inzwischen haben verschiedene Meta-Analysen [3, 12, 13], hierunter eine aktuellere Cochrane-Analyse von 2020 [12], die Evidenzlage zu MRA bei CKD-Patient:innen mit diabetischer und nicht-diabetischer Proteinurie zusammengefasst: Die Metadaten signalisieren einen Rückgang der Proteinurie bzw.

Albuminurie und eine Senkung des systolischen Blutdrucks unter MRA. Allerdings wurden eine Verschlechterung der GFR, ein mindestens doppelt so hohes Hyperkaliämierisiko und eine erhöhte Rate an Gynäkomastie unter MRA beschrieben.[3, 12] Die Autoren der Cochrane-Analyse betonen jedoch, dass es sich beim Rückgang der Proteinurie lediglich um ein Surrogatoutcome für die Verzögerung der CKD-Progression handelt. Die Datenlage hinsichtlich der klinischen Endpunkte CKD-Progression, kardiovaskulärer Ereignisse und Tod wird als unzureichend beurteilt.[12]

Eine aktuell laufende Studie soll hierzu neue Erkenntnisse liefern. Im Barack D-Trial wird die tägliche Gabe von 25mg Spironolacton an 2616 Patient:innen mit CKD Stadium 3b über ein 36-monatiges Follow-up gegenüber Placebo hinsichtlich Tods, erstmaligem Auftreten oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder anderem kardialen Einweisungsgrund bewertet.[20]

## Aldosteronantagonisten bei Dialysepatient:innen

Durch die chronische Druck-Volumen-Belastung entwickeln dialysepflichtige Patient:innen infolge des kardialen Remodelings mit hohem Risiko Kardiomyopathien sowie kongestive Herzinsuffizienz, die konsekutiv zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen können, sodass insbesondere Dialysepatient:innen von einer Therapie mit MRA zur Kardioprotektion profitieren könnten. Da die Elektrolyte im Rahmen der Dialysebehandlung regelmäßig überwacht werden, haben diese Patient:innen unter MRA-Therapie mutmaßlich ein kontrollierbares Hyperkaliämierisiko.

Zu den größeren Studien mit positivem Ergebnis gehört die DOHA-Studie an 309 Hämodialysepatient:innen (HD-Patient:innen). Die Patient:innen erhielten entweder Spironolacton 25 mg/Tag oder eine konventionelle Therapie. In der Spironolacton-Gruppe wurde eine signifikante Verringerung der Sterblichkeit und der Krankenhauseinweisungen wegen kardiovaskulärer Ereignisse über ein 3 Jahres Follow-up beobachtet.[26] Dagegen konnten zwei 2019 publizierte Studien Spironolacton keinen Vorteil bezüglich kardiovaskulärer Surrogatendpunkte zuordnen: Die multizentrische SPin-D-Studie untersuchte Spironolacton in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit hinsichtlich der diastolischen Funktion. Über einen Zeitraum von 36 Wochen erhielten 129 HD-Patient:innen entweder Placebo oder Spironolacton (in den Dosierungen 12,5mg, 25mg oder 50mg) [10]. In der MiREnDA-Studie wurde Spironolacton (50mg) mit Placebo hinsichtlich Sicherheit und Veränderungen des linksventrikulären Massenindex nach 40 Wochen verglichen [18]. In beiden Studien wurde in der Spironolactongruppe kein erhöhtes Auftreten schwerer Hyperkaliämien (>6,5mmol/l) und Hypotonien beobachtet. Es zeigte sich jedoch ein Trend zu höheren Eventraten in der SPin-D-Hochdosisgruppe (50mg) und eine erhöhte Rate moderater Hyperkaliämien, Zwischendialysen und Verordnungen von Kaliumbindern. Ein günstiger Effekt auf die kardiovaskulären Surrogatendpunkte linksventrikuläre Masse bzw. diastolische Funktion konnte in beiden Studien nicht



gezeigt werden. Dennoch deuten beide Studien auf eine ausreichende Sicherheit des Einsatzes von Spironolacton bis 50mg/d bei engmaschig überwachten Dialysepatient:innen hin. [10, 18]

Eine rezente Cochrane-Analyse von 2021 schließt neben den oben genannten drei, 16 weitere Studien an HD- und Peritonealdialyse-Patient:innen ein. Hierunter liefert nur eine Studie Ergebnisse zu Eplerenon. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass konventionelle MRA (verglichen mit Placebo oder Standardtherapie) bei Dialysepatient:innen das Risiko für Tod jedweder Ursache und Tod mit kardiovaskulärer Ursache mit moderater Qualität der Evidenz reduzieren können. Das Hyperkaliämierisiko wurde als nicht signifikant erhöht bewertet. Ein vermehrtes Auftreten von Gynäkomastie wurde unter MRA beobachtet mit einer *Number needed to harm* von 38 (95% Konfidenzintervall (CI) 26 - 68). Für Tod mit kardiovaskulärer Ursache wurde eine *Number needed to treat for an additional beneficial outcome* von 16 (95% CI 12 – 24) berichtet. Aussagen hinsichtlich echokardiografischer Befunde, des linksventrikulären Masseindex und der Ejektionsfraktion ließen sich auf Basis der eingeschlossenen Studien nicht treffen. Eine allgemeine Empfehlung zum Einsatz von MRA bei Dialysepatient:innen kann aufgrund der insgesamt mäßigen Evidenzlage laut der Autoren nicht ausgesprochen werden. [19]

Derzeit laufen zwei multizentrische randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studien, die die Datenlage von Spironolacton bei Dialysepflichtigkeit festigen sollen. Hierzu gehören die ACHIEVE-Studie, die an rund 2750 HD-Patient:innen den Effekt von Spironolacton hinsichtlich Tods mit kardiovaskulärer Ursache und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in einem 5-Jahres Follow-up untersucht, sowie der ALCHEMIST-Trial, der Spironolacton bei rund 825 HD-Patient:innen in Bezug auf kardiovaskuläre Events und Tod kardiovaskulärer Ursache innerhalb von 25 Monaten mit Placebo vergleicht. Der Studienabschluss wird jeweils zeitnah erwartet.

Zu Finerenon sind bisher keine Daten für Dialysepatient:innen publiziert.

## Finerenon – neue Therapieerfolge bei Herzinsuffizienz, CKD und Diabetes mellitus Typ 2

Bei etwa einem Drittel der Herzinsuffizienzpatient:innen liegt eine CKD und/oder DM2 als Komorbidität vor [9]. Aufgrund der Kontraindikation für steroidale MRA bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung (eGFR  $<30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) kommen diese Substanzen bei einem Großteil der Patient:innen mit Herzinsuffizienz und DM2 nicht zum Einsatz: Auch bei einer eGFR von  $30\text{-}60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  ist die Verordnung dieser Medikamentenklasse trotz der Klasse 1A Empfehlung und der Zulassung für die Herzinsuffizienzleitlinie bei HFrEF [9] unterrepräsentiert.[1] Limitierend ist vor allem das erhöhte Hyperkaliämierisiko bei CKD, DM2 und Mikroalbuminurie. So wurde nach Veröffentlichung der RALES-Ergebnisse zur lebensverlängernden Wirkung von Spironolacton bei HFrEF

Anfang der 2000er eine vermehrte Rate an Hospitalisierungen und Todesfällen unter Herzinsuffizienzpatient:innen aufgrund von Hyperkaliämien beobachtet. [21]

Die Studiendaten zu Finerenon bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz, CKD oder diabetischer Nephropathie geben diesbezüglich Hoffnung [4, 5, 28, 29]. Das Phase-II Studienprogramm ARTS umfasste insgesamt mehr als 2000 Patient:innen und untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Finerenon bei Patient:innen mit DM2 und CKD oder mit HFrEF bei DM2 und/oder CKD. Im Vergleich zu Spironolacton (25-50mg/d) war Finerenon (2,5-10mg/d) mit einem signifikant geringeren Anstieg des Serumkaliums verbunden, aber mindestens genauso wirksam bei der Senkung der kardialen Biomarker BNP und NT-proBNP und der Albuminurie bei stabiler chronischer Herzinsuffizienz. Auch die Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion war mit Finerenon geringer als mit Spironolacton [29]. Die ARTS-DN-Studie zeigte, dass bei diabetischer Nierenerkrankung unter RAAS-Hemmung, der Zusatz von Finerenon im Vergleich zu Placebo die Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio reduzierte. [5]

Der Benefit von Finerenon konnte nun in zwei umfangreichen Phase-III-Studien an mehr als 13.000 Patient:innen mit DM2 und CKD unterschiedlicher Stadien hinsichtlich renaler und kardiovaskulärer Endpunkte bestätigt werden. Die Studie FIDELIO-DKD untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zur leitliniengerechten Standardtherapie bei rund 5.700 Patient:innen mit CKD (eGFR  $\geq$  25 bis  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und DM2. Nach einem medianen Follow-up von 2,6 Jahren trat der kombinierte primäre Endpunkt aus terminalem Nierenversagen, anhaltender Abnahme der eGFR um mindestens 40 % vom Baselinewert oder Tod durch Nierenversagen in der Finerenon-Gruppe signifikant seltener (17,8%) als im Placeboarm auf (21,1 %; Hazard Ratio (HR): 0,82 (95%CI 0,73 -0,93); p = 0,001) mit einer *Number needed to treat* (NNT) von 29.[4]

Die rezente Phase-III-Studie FIGARO-DKD an rund 7400 Patient:innen zeigte, dass Finerenon im Vergleich zu Placebo bei DM2 und CKD Stadium 1-4 das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant reduzierte. Die tägliche Gabe von 10 mg oder 20 mg Finerenon zusätzlich zur leitliniengerechten Standardtherapie (einschließlich blutzuckersenkender Therapien sowie der ausdosierten RAAS-hemmenden Therapie mit ACEi oder ARB) führte bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 3,4 Jahren zu einer signifikanten Senkung des kombinierten Risikos aus kardiovaskulärem Tod oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um 13 % mit einer NNT von 47. Die Inzidenz von kardiovaskulärem Tod (HR 0,90 (95%CI 0,74-1,09) und Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz (HR 0,71 (95% CI 56-0,90) waren im Finerenon- niedriger als im Placeboarm, während nicht-tödlicher Myokardinfarkt (HR 0,99 (95%CI 0,76-1,31) und nicht-tödlicher Schlaganfall (HR 0,97 (95%CI 0,74-1,26) zwischen den Gruppen ausgeglichen waren. [28]

Auf Basis dieser Studienergebnisse hat die Europäische Arzneimittelagentur kürzlich Finerenon (10 mg oder 20 mg) für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit CKD Stadium 3 und 4 mit Albuminurie und DM2 zugelassen.

## Ausblick

Im Laufe der nächsten Jahre werden die Ergebnisse der oben genannten laufenden Studien zu steroidalern MRA bei CKD und terminaler Niereninsuffizienz mit Spannung erwartet, um die Evidenzlage zu dieser Medikamentenklasse weiter auszubauen. Auch die mit Enthusiasmus aufgenommenen Ergebnisse zu Finerenon bei diabetischer Nephropathie sollen perspektivisch bei nicht-diabetischer CKD sowie bei pädiatrischen Patient:innen überprüft werden (ClinicalTrials.gov Identifier NCT05047263, NCT05196035).

Neben der etablierten RAAS-Blockade haben große randomisierte Studien gezeigt, dass Hemmer des natriumabhängigen Glukosetransporter SGLT-2 (SGLT2i) die Sterblichkeit sowie die Entwicklung und das Fortschreiten von diabetischer und nicht-diabetischer CKD verzögert. SGLT2i haben bereits Einzug in die klinischen Praxisleitlinien der KDIGO für das Diabetesmanagement bei CKD gehalten. [24]

Aus pathophysiologischer Sicht ist eine Dreifachkombination aus ACEi oder ARBs, SGLT2i und Aldosteronantagonisten zur Nephro- und Kardioprotektion denkbar und könnte zukünftig Standardtherapie bei CKD werden. Um das erhöhte Risiko einer Hyperkaliämie einzudämmen, stehen auch die neueren Kaliumbinder (Patiomer und Zirkoniumcyclosilikat) zur Verfügung, die ein Absetzen oder Dosisreduktionen von RAAS-Antagonisten verhindern können.[6]

## Fazit für die Praxis:

- Aldosteron und die Aktivierung des Mineralokortikoidrezeptors (MR) sind durch Stimulation von Fibrose und Inflammation an Entstehung und Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung beteiligt.
- Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) zeigten in präklinischen und vorläufigen klinischen Studien kardio- und nephroprotektive Effekte bei diabetischer- und nicht-diabetischer CKD
- MRA könnten laut vorläufiger klinischer Daten auch bei Dialysepatient:innen eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse begünstigen, sind jedoch für diese Indikation derzeit nicht zugelassen.

- Die steroidalen MRA Eplerenon und Spironolacton reduzieren bei Patient:innen mit HFrEF unerwünschte kardiovaskuläre Endpunkte und können bei symptomatischen Patient:innen mit einer GFR  $>30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  zusätzlich zur Standardtherapie eingesetzt werden. Das erhöhte Risiko von Hyperkaliämien ist zu beachten.
- Der nicht-steroidale MRA Finerenon zeigte in aktuellen Phase-3-Studien kardio- und nephroprotektive Effekte bei Patient:innen mit CKD und DM2 und wies dabei nur ein gering erhöhtes Hyperkaliämierisiko auf. Finerenon ist seit kurzem in der EU für diese Patient:innen zugelassen.

## Literaturverzeichnis

1. Agarwal R, Anker SD, Bakris G et al. (2020) Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. *Nephrol Dial Transplant*
2. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G et al. (2021) Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 42:152-161
3. Alexandrou ME, Papagianni A, Tsapas A et al. (2019) Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 37:2307-2324
4. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al. (2020) Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 383:2219-2229
5. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC et al. (2015) Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314:884-894
6. Bakris GL, Woods SD, Alvarez PJ et al. (2021) Hyperkalemia Management in Older Adults With Diabetic Kidney Disease Receiving Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors: A Post Hoc Analysis of the AMETHYST-DN Clinical Trial. *Kidney Med* 3:360-367 e361
7. Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F (2019) Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int* 96:302-319

8. Bomback AS, Klemmer PJ (2007) The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 3:486-492
9. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3. 2019 [Cited: 2022-02-19]. Doi: 10.6101/Azq/000482.
10. Charytan DM, Himmelfarb J, Ikizler TA et al. (2019) Safety and cardiovascular efficacy of spironolactone in dialysis-dependent ESRD (SPin-D): a randomized, placebo-controlled, multiple dosage trial. *Kidney Int* 95:973-982
11. Chrysostomou A, Becker G (2001) Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 345:925-926
12. Chung EY, Ruospo M, Natale P et al. (2020) Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD007004
13. Currie G, Taylor AH, Fujita T et al. (2016) Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 17:127
14. Erraez S, Lopez-Mesa M, Gomez-Fernandez P (2021) [Mineralocorticoid receptor blockers in chronic kidney disease]. *Nefrologia (Engl Ed)* 41:258-275
15. Filippatos G, Anker SD, Bohm M et al. (2016) A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J* 37:2105-2114
16. Gardiner P, Schrode K, Quinlan D et al. (1989) Spironolactone metabolism: steady-state serum levels of the sulfur-containing metabolites. *J Clin Pharmacol* 29:342-347
17. Grune J, Beyhoff N, Smeir E et al. (2018) Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity. *Hypertension* 71:599-608

18. Hammer F, Malzahn U, Donhauser J et al. (2019) A randomized controlled trial of the effect of spironolactone on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Kidney Int* 95:983-991
19. Hasegawa T, Nishiwaki H, Ota E et al. (2021) Aldosterone antagonists for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD013109
20. Hill NR, Lasserson D, Thompson B et al. (2014) Benefits of Aldosterone Receptor Antagonism in Chronic Kidney Disease (BARACK D) trial-a multi-centre, prospective, randomised, open, blinded end-point, 36-month study of 2,616 patients within primary care with stage 3b chronic kidney disease to compare the efficacy of spironolactone 25 mg once daily in addition to routine care on mortality and cardiovascular outcomes versus routine care alone: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 15:160
21. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. (2004) Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 351:543-551
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Kdigo) Ckd Work Group (2013) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl* 3:1–150
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work G (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 99:S1-S87
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G (2020) KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 98:S1-S115
25. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A et al. (2014) Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 64:69-78
26. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S et al. (2014) Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 63:528-536

27. Pei H, Wang W, Zhao D et al. (2018) The use of a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone for the treatment of chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 97:e0254
28. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R et al. (2021) Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 385:2252-2263
29. Pitt B, Kober L, Ponikowski P et al. (2013) Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 34:2453-2463
30. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. (2003) Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348:1309-1321
31. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341:709-717