

Verlaging van proteïnurie met sartanen, alleen of in combinatie

- **Klinische vraag** Wat is het effect op de proteïnurie van enerzijds angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen) in vergelijking met placebo of met alternatieve behandelingen en anderzijds de combinatie van een sartaan met een ACE-inhibitor versus sartanen of ACE-inhibitoren alleen?
- **Achtergrond** Proteïnurie verhoogt het risico van progressie van chronische nefropathie. Een verlaging van de proteïnurie vertraagt deze progressie. Het is reeds langer bekend dat ACE-inhibitoren proteïnurie reduceren. In sommige studies blijken sartanen een gelijkaardig effect te hebben. De grootte van dit effect varieert van studie tot studie. Het effect van sartanen, ACE-inhibitoren of de combinatie van beiden op de reductie van proteïnurie, is onvoldoende onderzocht.

Analyse
A. Persu

Referentie

Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Engelstalige studies in MEDLINE en CENTRAL van de Cochrane Library (van januari 1990 tot september 2006)
- literatuurlijsten van de gevonden studies; experts.

Geselecteerde studies

- RCT's die sartanen vergelijken met placebo, ACE-inhibitoren of calciumantagonisten of de combinatie van sartaan en ACE-inhibitor versus sartaan of ACE-inhibitor alleen
- bij patiënten met of zonder diabetes en met een micro-albuminurie of een proteïnurie, waarvan de gegevens beschikbaar waren bij inclusie en na één en twaalf maanden
- inclusie: gerandomiseerde studies \geq vier weken met parallelle groepen of met crossover protocol; 49 RCT's geïncludeerd (gemiddeld 18 patiënten per onderzoekarm)
- exclusie: studies bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan, bij patiënten met een normale nierexcretie van proteïne, met minder dan tien deelnemers per groep, met andere combinatiebehandelingen of verschillende doses van eenzelfde geneesmiddel.

Bestudeerde populatie

- 6 181 patiënten
- diabetische nefropathie in 24 studies, niet-diabetische nefropathie in 19 studies, gemengde nefropathie in 6 studies
- micro-albuminurie in 10 studies, proteïnurie in 39 studies
- vergelijkingen: sartanen versus placebo (N=12), versus calciumantagonisten (N=9), versus ACE-inhibitoren (N=23) of versus sartanen + ACE-inhibitoren (N=16); 23 studies vergeleken sartanen + ACE-inhibitoren met ACE-inhibitoren alleen
- geen andere karakteristieken van de onderzoekspopulatie bekend.

Uitkomstmeting

- verhouding van albumine/creatinine of proteïne/creatinine in 24-uurs urinecollecties of in urinestalen

- vergelijking van de gemiddelde effectiviteit tussen de interventie- en de controlegroep.

Resultaten

- ongeveer 35% reductie van proteïnurie met sartanen versus placebo of calciumantagonisten (voor de tijdsintervallen tussen één en vier en tussen vijf en twaalf maanden): **ratio of means** van respectievelijk 0,66 (95% BI 0,63 tot 0,69) en van 0,62 (95% BI 0,55 tot 0,70)
- proteïnurieverlagend effect verschilt niet tussen sartanen en ACE-inhibitoren
- bijkomende verlaging van de proteïnurie met de combinatie sartaan + ACE-inhibitor versus sartaan of ACE-inhibitor alleen (niet significant versus ACE-inhibitor tussen vijf en twaalf maanden)
- effect blijft behouden in de verschillende subgroepen (proteïnurie versus micro-albuminurie, diabetische versus niet-diabetische nefropathie).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat sartanen de proteïnurie verlagen, onafhankelijk van de graad van de aanvankelijke proteïnurie en van de onderliggende pathologie. Zowel vergeleken met placebo als met een calciumantagonist, blijft het effect even groot. Sartanen en ACE-inhibitoren verlagen in dezelfde mate de proteïnurie, maar het effect van de combinatie van ACE-inhibitor + sartaan is groter dan het effect van elk geneesmiddel afzonderlijk. De toepasbaarheid van de resultaten is beperkt omdat er onzekerheid blijft bestaan op het vlak van ongewenste effecten en van belangrijke uitkomsten voor de patiënten.

Financiering: firma Novartis en beurzen voor twee auteurs; de sponsors zijn in geen enkel stadium van de studie tussengekomen.

Belangenvermenging: één auteur vermeldt van verschillende firma's diverse vergoedingen te hebben gekregen.

1. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:117-24.
2. Bidani A. Controversy about COOPERATE ABPM trial data [Comment]. *Am J Nephrol* 2006;26:629, 632; author reply 629-32.
3. Kunz R, Wolbers M, Class T, Mann JF. The COOPERATE trial: a letter of concern [Comment]. *Lancet* 2008;371:1575-6.
4. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-51.

5. Verpooten GA, Van Wilder P. Irbesartan versus amlodipine bij diabetische nefropathie. *Minerva* 2004;3(4):66-7.
6. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.
7. Boland B, Chevalier P. Captopril en valsartan na myocardinfarct met hartfalen. *Minerva* 2005;4(1):14-6. (VALIANT-studie)
8. Chevalier P. Sartanen of ACE-inhibitoren voor patiënten met een hoog vasculair risico? *Minerva* 2008;7(8):116-7.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse scoort op heel wat punten zeer sterk. De zoektocht in de literatuur was uitgebreid; de enige niet-geïnccludeerde studie, namelijk de COOPERATE-studie¹, was onderwerp van veel kritiek^{2,3}. De auteurs maken vooraf reeds hypothesen die de heterogeniteit tussen de studies kunnen verklaren: belang van de proteïnurie bij inclusie, etiologie van nierziekte (wel of niet als gevolg van diabetes), parallelle groepen of crossover protocol, analyse volgens intention to treat of per protocol. Er is geen verschil in resultaten tussen deze subgroepen.

Toch moeten we enkele beperkingen vermelden. Deze meta-analyse vertrekt niet van individuele gegevens. In de meeste studies worden de ongewenste effecten onvoldoende gerapporteerd. In veel studies is het aantal patiënten klein (wat zou kunnen verklaren waarom er tussen vijf en twaalf maanden geen significante reductie van proteïnurie is in de subgroep ACE-inhibitor + sartaan versus ACE-inhibitor). Het gaat in veel gevallen om crossover studies waarbij de washout periode evenwel voldoende was om adequaat een effect van de vorige medicatie op de volgende periode uit te sluiten (carryover). De resultaten van de crossover studies en van de studies met parallelle groepen zijn gelijklopend. Slechts 7 van de 49 studies voldoen aan de drie kwaliteitscriteria die de auteurs vooraf vastlegden (**concealment of allocation**, blinding, intention to treat).

Interpretatie van de resultaten

Deze meta-analyse bevestigt dat sartanen de proteïnurie verlagen, ook in het geval van een niet-type 2-diabetesnephropathie. De relatieve effectgrootte is bij vergelijking met een placebo en bij vergelijking met calciumantagonisten ongeveer gelijk. Dat suggereert dat de winst minstens voor een deel onafhankelijk is van de bloeddrukdaling. De effectgrootte van sartanen verschilt ook niet met deze van de ACE-inhibitoren. De combinatie van ACE-inhibitoren en sartanen verlaagt de proteïnurie meer dan wanneer een sartaan en misschien ook een ACE-inhibitor apart worden gebruikt. De dubbele inhibitie van het renine-angiotensine systeem zou dus overwogen kunnen worden bij persistente proteïnurie, ondanks een goed gebruik van één van de middelen van deze therapeutische klasse. Deze strategie vereist in ieder geval nog een grondige evaluatie om verschillende redenen: weinig informatie over de ongewenste effecten van deze combinatie, inclusie van patiënten van middelbare leeftijd met weinig co-morbiditeit (dus minder risico) en kortetermijnstudies. De auteurs herinneren ons terecht aan de risico's van het toedienen van een geneesmiddel aan een populatie die niet, zoals in studieverband, geselecteerd is. Denken we bijvoorbeeld aan de golf van potentieel fatale hyperkaliëmie bij de bevolking van Ontario na de gunstige resultaten van de RALES-studie (spironolacton voor hartinsufficiëntie) die plaatsvond bij een zorgvuldig ge-

selecteerde populatie⁴. Er is ook een verschil mogelijk tussen het nefroprotectieve effect van een geneesmiddel ten opzichte van placebo (onderzocht op basis van de evolutie van de proteïnurie) en de afwezigheid van winst op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen (cfr. de IDNT-studie, vroeger besproken in Minerva⁵).

Andere studies

De effectiviteit van ACE-inhibitoren op het vlak van verlaaging van proteïnurie is vooral op grote schaal onderzocht bij patiënten met proteïnurie door nefropathie als gevolg van type 1-diabetes of niet als gevolg van diabetes. De later ge-commercialiseerde sartanen zijn echter meer onderzocht in studies bij patiënten met nefropathie door type 2-diabetes (RENAAL, IDNT, ...). De DETAIL-studie⁶ toonde aan dat telmisartan niet inferieur is aan enalapril op het vlak van nefroprotectie bij patiënten met type 2-diabetes en met weinig gevorderde nefropathie. De resultaten van de hier besproken meta-analyse van Kunz et al. laten toe om deze conclusies te extrapoleren naar alle patiënten met proteïnurie of micro-albuminurie door nefropathie, al dan niet als gevolg van diabetes. Het proteïnurieverlagende effect van de combinatie ACE-inhibitor + sartaan in vergelijking met deze geneesmiddelen afzonderlijk werd, met uitzondering van de COOPERATE-studie (niet geïnccludeerd in deze meta-analyse), alleen in kleine studies bestudeerd. Denk ook aan het feit dat in heel wat studies, besproken in Minerva (VALIANT⁷, ONTARGET⁸), de combinatie van een sartaan met een ACE-inhibitor het aantal ongewenste effecten deed toenemen in vergelijking met beide behandelingen afzonderlijk.

Voor de praktijk

Bij patiënten met nefropathie in het stadium van micro-albuminurie of proteïnurie, verlagen sartanen de proteïnurie in dezelfde mate als ACE-inhibitoren. Op het vlak van reductie van proteïnurie bestaat er geen enkel argument om de ene klasse te verkiezen boven de andere in functie van de etiologie van nefropathie. Omwille van financiële redenen is er consensus om ACE-inhibitoren als eerste keuze te gebruiken in het geval van proteïnurie door nefropathie onafhankelijk van de onderliggende oorzaak. In geval van intolerantie zal men niet aarzelen om de ACE-inhibitor te vervangen door een sartaan. De combinatie van een ACE-inhibitor met een sartaan verlaagt de proteïnurie meer dan een sartaan in monotherapie en waarschijnlijk ook een ACE-inhibitor. De winst en de ongewenste effecten op lange termijn van de dubbele inhibitie van het renine-angiotensine systeem (hyperkaliëmie, acute renale insufficiëntie) zijn nog onvoldoende onderzocht. Het gebruik van deze combinatie gebeurt best in samenspraak met een specialist ter zake omwille van de strikte opvolging van bepaalde parameters (nierfunctie, kaliëmie).

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse bevestigt dat sartanen en ACE-inhibitoren eenzelfde proteïnurieverlagende effect hebben bij patiënten met nefropathie in het stadium van micro-albuminurie of proteïnurie. Bij intolerantie voor ACE-inhibitoren zijn sartanen dus een waardevol alternatief om proteïnurie door nefropathie te behandelen. De combinatie van een ACE-inhibitor met een sartaan geeft (bewezen op korte termijn en waarschijnlijk op middellange termijn) een bijkomende reductie van proteïnurie. Gezien het ontbreken van actuele gegevens moet deze behandeling beperkt blijven tot experts in het domein en onder strenge controle gebeuren.

