DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 37, S. 35; Ausgabe 05 / 2003

Ein neuer Aldosteron-Antagonist: Eplerenon. Die EPHESUS-Studie

Spätestens seit der RALES-Studie gehört der Aldosteron-Antagonismus mit Spironolacton zum festen Bestandteil einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie. Die Hyperaldosteronämie hat beim Herzinsuffizienz-Syndrom viele ungünstige Auswirkungen auf den Wasser- und Natriumhaushalt und die Zellstruktur des kranken Herzmuskels (”Remodelling”). Eine Hemmung der Aldosteronwirkung mit Spironolacton resultiert in einer Verbesserung der Belastbarkeit und der Prognose schwer herzinsuffizienter Patienten (1).

Häufige unerwünschte Wirkungen (UAW) von Spironolacton sind Hyperkaliämie, Gynäkomastie und Impotenz. Eplerenon ist ein neuartiger Aldosteron-Antagonist, der selektiv, aber geringer als Spironolacton den Mineralokortikoid-Rezeptor blockiert und auch an die Glukokortikoid-, Progesteron- und Androgen-Rezeptoren bindet; er soll daher besser verträglich sein als Spironolacton.

Die Wirksamkeit von Eplerenon wurde in der EPHESUS-Studie bei 6642 Patienten mit linksventrikulärer Funktionseinschränkung nach akutem Myokardinfarkt überprüft (2). Die Randomisierung in die Doppelblind-Studie erfolgte 3-14 Tage nach Infarkt. Das zweite qualifizierende Merkmal für den Studieneinschluß waren klinische Zeichen einer postinfarziellen Herzinsuffizienz und eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 40%. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Kreatininwerten über 2,5 mg/dl oder Kaliumwerten über 5 mmol/l. Die spezifische Basismedikation bestand aus ACE-Hemmern (87%), Betablockern (75%) und Diuretika (60%). In der Verum-Gruppe wurde nun zusätzlich Eplerenon gegeben, zunächst über 4 Wochen 25 mg/d, dann – wenn möglich – die Zieldosis von 50 mg/d. Die Kontroll-Gruppe erhielt Plazebo. Im Verlauf (im Mittel 16 Monate) brachen 1021 Patienten (15%) die Studie ab, zumeist wegen UAW. Diese Patienten wurden aber als ”Intention to treat” in der Analyse berücksichtigt. Die Abbrecherquote war in beiden Armen etwa gleich groß.

Der primäre Studienendpunkt war Tod. Dazu kam es in der Eplerenon-Gruppe signifikant seltener als in der Plazebo-Gruppe (14,4% vs. 16,7%; p = 0,008; Relatives Risiko = RR: 0,85; Number needed to treat = NNT: 43/16 Monate). In den Kaplan-Meier-Kurven tritt der positive Effekt des Aldosteron-Antagonismus in den ersten 6 Monaten ein, danach laufen die Überlebenskurven parallel. Weitere sekundäre Endpunkte, die positiv für Eplerenon ausfielen, waren: seltener Plötzlicher Herztod (RR: 0,79) und seltener Krankenhausbehandlung wegen Herzinsuffizienz (RR: 0,85). Das Ergebnis war in allen untersuchten Subgruppen und in allen teilnehmenden Ländern stabil.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Hyperkaliämien (> 6 mmol/l) wurden in der Eplerenon-Gruppe signifikant häufiger registriert (5,5% vs. 3,9%; p = 0,002; Number needed to harm = NNH: 62/1Jahr). Bei 15 Patienten kam es zu kritischen Hyperkaliämien mit der Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung, 12 dieser Patienten waren mit Eplerenon behandelt worden (0,36%). Einer dieser Patienten starb an den Folgen der Hyperkaliämie. Andererseits kam es mit Eplerenon signifikant seltener zu kritischen Hypokaliämien (8,4% vs. 13,1%, p 0,001), was eine Erklärung für die geringere Rate an plötzlichen Todesfällen sein könnte. Eine Kontrolle des Kaliumwerts erfolgte initial engmaschig und im Studienverlauf dann alle 3 Monate. Es werden keine Angaben gemacht, wie häufig Dosisanpassungen wegen einer Hyperkaliämie nötig waren. Gynäkomastie oder Impotenz war unter Eplerenon gleich häufig wie unter Plazebo (0,5% bzw. 0,9%). Weitere charakteristische UAW fielen nicht auf.

Fazit: Eplerenon ist ein neuer, in Europa noch nicht zugelassener Aldosteron-Antagonist, der in der zweiten Linie zur Behandlung einer Herzinsuffizienz eingesetzt werden wird. Es handelt sich um eine Neuerung, die hinsichtlich Gynäkomastie und Impotenz möglicherweise besser verträglich ist als Spironolacton. Bedingt durch die Patientenauswahl in der EPHESUS-Studie wird wahrscheinlich die Empfehlung kommen, künftig Postinfarktpatienten mit einer LVEF 40% frühzeitig mit Eplerenon zu behandeln. Diese Forderung ist derzeit nicht berechtigt, denn es gibt keinen direkten Vergleich mit Spironolacton. Außerdem sind die Kosten zu beachten. Da in der RALES-Studie Gynäkomastie/Mastodynie bei relativ niedriger Dosierung von Spironolacton nur in ca. 10% auftrat, wird es für diese Indikation das Mittel der Wahl bleiben. Bei endokrinen Nebenwirkungen kann es durch Eplerenon ersetzt werden. Diese Ansicht wird auch in einem Editorial von M. Jessup vertreten, in dem auch wegen des Hyperkaliämie-Risikos davor gewarnt wird, ohne ausreichende Kenntnisse und ohne klare Indikation ACE-Hemmer mit Aldosteron-Antagonisten zu kombinieren (3).

Literatur

1. Pitt, B., et al. (RALES = **R**andomized **AL**dactone **E**valuation **S**tudy): N. Engl. J. Med. 1999, **341**, 709; s.a. AMB 1999, **33**, 83.
2. Pitt, B., et al. (EPHESUS = **E**plerenone **P**ost-acute myocardial infarction **H**eart failure **E**fficacy and **SU**rvival **S**tudy): N. Engl. J. Med. 2003, **348**, 1309.
3. Jessup, M.: N. Engl. J. Med. 2003, **348**, 1380.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.