

Eplerenon (Inspra®)

Abstract: Eplerenone (Inspra®) is approved in September 2004 for use in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure following acute myocardial infarction. In the USA it is also approved for the use in hypertension. The addition of Eplerenon to standard medical therapy, which includes ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, diuretics, β -blockers and coronary reperfusion therapy, improved mortality and morbidity of those patients. Eplerenon is the second aldosterone blocker beside Spironolactone approved for this indication, but it is the first one with high selectivity to mineralcorticoid receptor.

Abstrakt: Seit September 2004 ist der Aldosteron-Antagonist Eplerenon (Inspra®) zur Behandlung der Herzinsuffizienz und der links ventrikulären Dysfunktion nach einem kürzlich aufgetretenem Herzinfarkt zugelassen. Durch die Gabe des selektiven Aldosteron-Antagonisten Eplerenon zusätzlich zur Standardtherapie (ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Diuretika, β -Blocker und Reperfusionstherapie) soll die Überlebensrate der betroffenen Patienten steigen und die Hospitalisierung sinken. Eplerenon ist neben Spironolacton der zweite zugelassene Aldosteron-Antagonist, aber Eplerenon ist der erste Wirkstoff, der mit hoher Selektivität am Mineralcorticoidrezeptor bindet.

Herzinsuffizienz und Verschlechterung der links ventrikulären Herzfunktion ist eine häufige Folge eines Herzinfarkts. Sie tritt bei ca. 29% der betroffenen Patienten auf. Ursache für eine akute Herzinsuffizienz ist vor allem ein größerer Ausfall von Herzmuskelgewebe. Dies führt zu einer verminderten kardialen Auswurfleistung und damit zu einer Reduktion des effektiv zirkulierenden Bluts. Bei einem gesunden Menschen beträgt die Auswurfleistung normalerweise 50–70%. Im Extremfall kann sie auf Werte unter 20% abnehmen. Diese ungenügende Pumpleistung hat zur Folge, dass Kompensationsmechanismen in Gang gesetzt werden (Abb. 1). Wesentliche Regulatoren sind das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), die natriuretischen Peptide, das sympathische Nervensystem sowie Vasopressin (1). Stimulation des Sympathikus, des RAAS und Vasopressinausschüttung erhöhen einerseits Vor- und Nachlast und verursachen andererseits eine maladaptive Gewebsveränderung. In dem Prozess der myokardialen Umgestaltung sind Kollagen-Akkumulation (Reaktive Fibrose), Myozyten-Hypertrophie und links ventrikuläre Dilatation eingeschlossen. Dies führt zu einer weiteren Einschränkung der Auswurfleistung und trägt zum Herzmuskeluntergang bei.

Ziel in der Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz ist es, diesen Teufelskreis zu durchbrechen. Heute werden Arzneimittel verwendet, die die Herzarbeit ökonomisieren und die neurohumorale Gegenregulation aufheben. Hierzu gehören Diuretika, ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptorblocker, Spironolacton und β -Adrenozeptorenblocker. Alle diese Arzneimittel verlängern das Leben herzinsuffizienter Patienten.

Wirkmechanismus

Der neu zugelassene Wirkstoff Eplerenon (Abbildung 2) gehört – wie Spironolacton – zur Gruppe der Aldosteron-Antagonisten. Er hemmt kompetitiv die Bindung des Nebennierenrindenhormons Aldosteron an den cytosolischen Rezeptor für Mineralcorticoide. Dadurch werden die Natriumresorption und die Kaliumsekretion im distalen Tubulus der Niere gehemmt.

Erst kürzlich wurde festgestellt, dass Mineralcorticoidrezeptoren im Herz, in Blutgefäßen und im Gehirn gebildet werden. Ein Überschuss von Aldosteron führt zu schädlichen Effekten im Herzkreislaufsystem. Aldosteron aktiviert den Sympathikus, stört die Barorezeptorfunktionen und hemmt den Vagustonus. Dieses versteift den Ventrikel, erhöht die Wanddrücke und stört die Erregungsausbreitung (2). Durch geringfügige Modifikation des Spironolactonmoleküls erhält man den Aldosteron-Antagonisten Eplerenon, der selektiver an den Mineralcorticoidrezeptor binden soll und dadurch weniger unerwünschte antiandrogene und progestagene Wirkung haben soll. In vitro konnte gezeigt werden, dass Eplerenon verglichen mit Spironolacton 370-fach schwächer am Androgenrezeptor und am Progesteronrezeptor bindet (3).

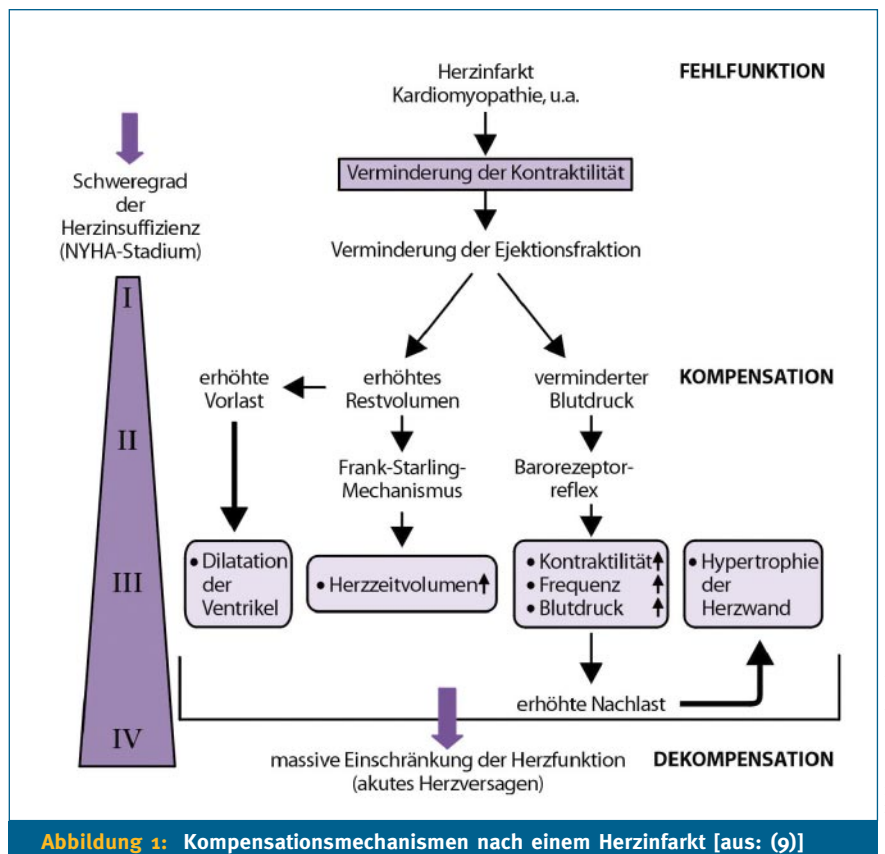


Abbildung 1: Kompensationsmechanismen nach einem Herzinfarkt [aus: (9)]

Kinetik

Eplerenon wird rasch resorbiert und erreicht nach ca. zwei Stunden die maximale Plasmakonzentration. 67% werden über die Niere und ca. 32% über den Stuhl ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 4-6 Stunden. Eplerenon wird über das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A4 metabolisiert. Es bilden sich keine aktiven Metaboliten. Jedoch besteht ein hohes Wechselwirkungspotenzial mit Substanzen, die CYP3A4 induzieren bzw. hemmen (4).

Therapeutische Anwendung und Wirksamkeit

Die EMA hat Eplerenon „zusätzlich zu einer Standardtherapie, die β -Blocker einschließt, zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei stabilen Patienten mit links ventrikulärer Dysfunktion (LVEF < 40%) und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Herzinfarkt“ zugelassen (4). Grundlage für die Zulassung war die EPHEUS-Studie (Eplerenon Neurohormonal Efficacy and Survival Study), an der 6632 Patienten nach akutem Herzinfarkt in den zurückliegenden zwei Wochen und mit eingeschränkter Linksherzleistung (Auswurfleistung unter 40% und klinische Zeichen einer Lungenstauung oder Nachweis eines dritten Herztons) teilnahmen. Unter Berücksichtigung des Kaliumspiegels nahmen die Patienten 25mg/Tag bzw. 50mg/Tag Eplerenon oder Placebo ein. Mit der Behandlung sollte innerhalb von 3 bis 14 Tagen nach einem akuten Myokardinfarkt begonnen werden [5]. In diesem Hochrisikokollektiv konnte Eplerenon einen anhaltenden Überlebensvorteil gegenüber Placebo „on top“ einer Standardmedikation bestehend aus ACE-Hemmern, β -Blockern, Statinen, Acetylsalicylsäure und Reperfusionstherapie zeigen. Einen besonderen Nutzen hatten nicht diabetische Patienten unter 75 Jahren mit einer Auswurfleistung von weniger als 35%.

Therapeutische Risiken

Als Nebenwirkung treten neben einigen unspezifischen Effekten vor allem Benommenheit, Hypotonie, Durchfall, Übelkeit und Hyperkaliämien auf. Hierbei stellt die Hyperkaliämie eine besondere Gefährdung dar. Bei älteren Patienten und bei Typ-2-Diabetikern ist aufgrund einer Abnahme der Nierenfunktion das Risiko einer Hyperkaliämie besonders erhöht. Auch die Einnahme von β -Blockern, ACE-Hemmern und nichtsteroidalen Antiphlogistika stellt ein vermehrtes Risiko für Hyperkaliämien dar (4). Andere unerwünschte Wirkungen von Aldosteronantagonisten wie Spironolacton sind Gynäkomastie und Impotenz (7). Diese Nebenwirkungen traten unter der Einnahme von Eplerenon in der EPHEUS-Studie nicht häufiger aus als nach Placebogabe. Neun Prostatakarzinome wurden in der Placebogruppe beobachtet, hingegen nur eines in der Verumgruppe. Andererseits entwickelten unter Eplerenon drei Patientinnen ein Mammakarzinom (unter Placebo keine). Möglicherweise könnte dies auf einen östrogenartigen Effekt von Eplerenon hinweisen (6).

Kontraindikationen

Eplerenon darf nicht eingenommen werden bei Serumkaliumwerten > 5,0 mmol/l, bei mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz und bei schwerer Leberinsuffizienz. Patienten, die Kalium sparende Diuretika oder starke CYP3A4-Hemmer erhalten, dürfen ebenfalls kein Eplerenon einnehmen (4).

Fazit

Der neue Aldosteronantagonist Eplerenon, verbessert als „Add-on“-Therapie zur Standardmedikation die Prognose von Patienten, die nach akutem Myokardinfarkt eine myokardiale Dysfunktion aufweisen (LVEF < 40%). Sowohl Mortalität als auch Morbidität sanken bei zusätzlicher Einnahme von Eplerenon. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht überraschend. In der 1999 durchgeführten RALES-Studie (Ran-

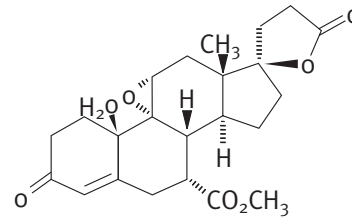


Abbildung 2: Eplerenon

domized Aldactone Evaluation Study) wurde gezeigt, dass Spironolacton einen ähnlich günstigen Einfluss auf den Verlauf einer Herzinsuffizienz hat (7). Jedoch sollte das Risiko einer Hyperkaliämie in der Praxis nicht unterschätzt werden. Denn wie kürzlich in einer Studie mit Spironolacton gezeigt wurde, werden der Kaliumspiegel in der Praxis nicht engmaschig genug kontrolliert oder Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie nicht beachtet. Somit traten vermehrt lebensbedrohliche Hyperkaliämien auf [8], die den Nutzen der zusätzlichen Medikation zunichte machte. Wahrscheinlich bedingt durch die selektive Bindung von Eplerenon am Mineralcorticoidrezeptor treten weniger hormonelle Störwirkungen wie Gynäkomastie und Impotenz auf. Hierin könnte ein therapeutischer Mehrwert gegenüber Spironolacton liegen. Allerdings bleibt zu fragen, ob sich dieser Vorteil in der Praxis bestätigt und ob er den großen Preisunterschied zu Spironolacton rechtfertigt. Schließlich ist Eplerenon keine wirkliche Innovation, sondern ein Arzneistoff mit bekanntem Wirkprinzip, der aufgrund einer höheren Rezeptorselektivität möglicherweise klinische Vorteile aufweist. Bislang erscheint Eplerenon lediglich als Alternative für Patienten, die unter Spironolactontherapie Unverträglichkeiten aufgrund hormonell bedingter Nebenwirkungen wie Gynäkomastie und/oder Brustschmerz aufweisen.

Die Autorin

Frau Apothekerin Berit Rabausch



Literatur

1. Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 9. Auflage, 2005.
2. Stanek B, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und Linksventrikelfunktion. J Kardiologie 2002; 9: 133-5.
3. Keating GM and Plosker GL, Eplerenon: a review of its use in left ventricular systolic dysfunction and heart failure after myocardial infarction. Adis Drug Evaluation 2004;64 (23): 2689-2707.
4. Fachinformation „Inspa“, 2004.
5. Pitt B, et al. Eplerenon, a Selective Aldosterone Blocker, in Patient with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. N Eng J Med 2003; 348: 1309-1321.
6. Eplerenon (INSpra): Ein Aldosteron-Antagonist bei Herzinsuffizienz. Arznei-Telegramm 2004;35, Nr. 12.
7. Pitt B, et al. The Effect of Spironolacton on Morbidity and Mortality in Patients with severe heart failure. N Eng J Med 1999; 341 (10): 709-717.
8. David N. Juurlink et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of Randomized Aldactone Evaluation Study. N Eng J Med 2004; 351: 543-551.
9. Kojda G, Pharmakologie Toxikologie Systematisch, UNI-MED-Verlag, Bremen, 2. Auflage 2002.