

Eplerenon – ein selektiver Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist

Bruno Vogt^a, Bernard Waeber^{a,b}, Michel Burnier^a

^a Service de néphrologie/Consultation d'hypertension, CHUV, 1011 Lausanne, ^b Division de physiopathologie clinique, CHUV, 1011 Lausanne

Einführung / Hintergrund

Aldosteron ist das wichtigste uns bekannte Mineralokortikoidhormon, welches den Natriumhaushalt reguliert. Es spielt eine zentrale Rolle in der Regulation des Elektrolytstoffwechsels und in der Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks. Aldosteron stimuliert den Mineralokortikoidrezeptor (MR) im distalen Tubulus der Niere und bewirkt dadurch eine Natriumrückresorption und eine Kaliumausscheidung [1]. Diese klassische Aldosteronwirkung kann daher zur arteriellen Hypertonie mit Hypokaliämie führen. Dies ist der Fall beim primären Hyperaldosteronismus, der durch eine vermehrte Aldosteronausschüttung der Nebenniere verursacht wird und aufgrund der vermehrten Natriumrückresorption im distalen Tubulus der Nieren zu einer arteriellen Hypertonie führt (einer sogenannten «Volumen-Hypertonie»).

Es macht deshalb Sinn, die Wirkung von Aldosteron direkt am seinem Rezeptor, dem MR, zu blockieren. Der erste kompetitive Antagonist, der in der Klinik zum Einsatz kam, ist das vor etwa 50 Jahren entdeckte Spironolacton (Abb. 1 [2]) [2]. Die Wirksamkeit des Aldosteronantagonismus wurde in vielen klinischen Studien belegt [3]. Ferner gibt es nun auch gute Evidenz, dass Aldosteron die Fibrogenese des Myokards stimuliert, und dies um so mehr, je grösser die Salzzufuhr ist [4, 5]. Dies hat ebenfalls eine günstige Wirkung bei Patienten mit Herzinsuffizienz [6, 7] (Abb. 2 [6]). Leider hat Spironolacton störende, progestative und antiandrogene Nebenwirkungen, wie z.B. Gynäkomastie, Impotenz, unregelmässige Monatsblutungen und sogar Amenorrhoe [3]. Die Gynäkomastie ist dosisabhängig, d.h. sie nimmt mit steigender Dosis zu [8].

Eplerenon

Eplerenon ist der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse, der «Selective Aldosterone Receptor Antagonists» (SARA). Mit dieser neuen Substanz sollen die Vorteile von Spironolacton gewahrt, aber die Nebenwirkungen möglichst eingeschränkt werden. Eplerenon besitzt eine verwandte Struktur mit Aldosteron und Spironolacton (Abb. 3 [9]). Eplerenon weist zwar eine im Vergleich zu Spironolacton 15–20mal niedrigere Affinität zum

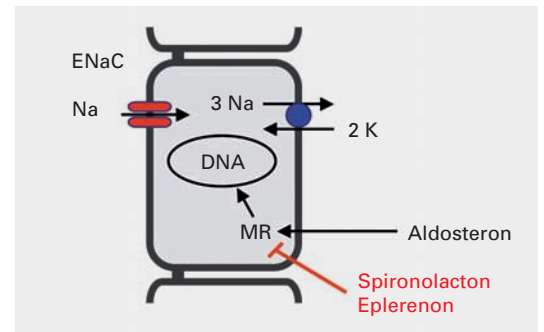


Abbildung 1

Wirkungsmechanismus von Spironolacton und Eplerenon auf den Mineralokortikoidrezeptor (MR) in der Hauptzelle des kortikalen Sammlerohrs. ENaC: Epithelialer Natrium-Kanal.



Abbildung 2

Die Aldosteron-Wirkung ist nicht alleine auf die Nieren beschränkt, sondern betrifft mehrere Organe, vor allem das Herz-Kreislauf-System.

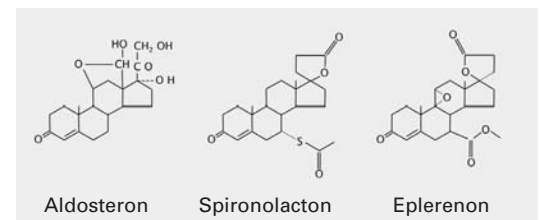


Abbildung 3

Verwandte Struktur von Aldosteron, Spironolacton und Eplerenon.

Interessenverbindungen:

Die Autoren bestätigen, dass keine relevanten Verbindungen zu den Firmen bestehen, deren Medikamente im Artikel genannt werden.

Mineralokortikoid-Rezeptor auf, dafür aber eine 500mal niedrigere Affinität zum Glucocorticoid-, Androgen- und Progesteron-Rezeptor. Dies erklärt das bessere «hormonale Profil» von Eplerenon [9]. Tatsächlich treten weniger hormonale

Nebenwirkungen unter Eplerenon im Vergleich zu Spironolacton auf. In der EPHESUS-Studie war das Auftreten einer Gynäkomastie in der Patientengruppe mit Eplerenon vergleichbar mit der Plazebogruppe – im Gegensatz zu der RALES-Studie mit Spironolacton, in der eine Gynäkomastie signifikant häufiger war (Tab. 1 [6,10]).

Tabelle 1. Gynäkomastie: Spironolacton vs Eplerenon.

	n	Gynäkomastie	
EPHESUS			
Eplerenon	3308	12 (0,5)	
Plazebo	3301	14 (0,6)	p = 0,70
RALES			
Spironolacton	822	55 (9)	
Plazebo	841	8 (1)	p = <0,001

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Bioverfügbarkeit von Eplerenon beträgt >90% und ist somit besser als die Bioverfügbarkeit von Spironolacton, welche 50–90% beträgt. Die Halbwertszeit beträgt 3,5–5 h. Eplerenon wird in der Leber durch das Cytochrom P450 3A4 metabolisiert. Inaktive Metaboliten werden vorwiegend mit dem Urin ausgeschieden, ein Teil auch über den Stuhl (Tab. 2 [6]).

Steigende Dosen von Eplerenon senken zunehmend den Blutdruck. Wegen der im Vergleich zu Spironolacton leicht geringeren Affinität zum MR ist auch die blutdrucksenkende Wirkung weniger ausgeprägt, jedoch kann mit adäquaten

Tabelle 2. Pharmakokinetik von Eplerenon und Spironolacton.

	Bioverfügbarkeit	T _{1/2} (h)	Elimination
Eplerenon	>90%	3,5–5	Hepatisch, P-450 3A4, inaktive Metabolite, Urin 66%, Stuhl 32%
Spironolacton	~50–90%	10–20	Hepatisch, P-450, aktive Metabolite (Canrenoate, Canrenone), Urin 53%, Stuhl 20%

Tabelle 3. Eplerenon: Blutdruck und Kalium.

24-h BD mm Hg	n	Δ syst. BD	Δ diast. BD	Δ Kalium
Plazebo	53	0,0	0,4	-0,02
Eplerenon				
50 mg/d	54	-6,2	-5,1	0,11
100 mg/d	49	-9,6	-5,6	0,08
400 mg/d	56	-13,7	-7,7	0,36
2 × 25 mg/d	55	-7,5	-4,1	0,16
2 × 50 mg/d	54	-11,6	-6,6	0,15
2 × 200 mg/d	48	-16,1	-9,0	0,33
Spironolacton				
2 × 50 mg/d	48	-15,8	-8,7	0,30

Dosen eine vergleichbare Wirkung erzielt werden. Dabei scheint eine Zweimalgabe eine stärkere Wirkung auf den 24-h-Blutdruck als eine Einmalgabe zu haben. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant (Tab. 3 [11]). Die Hyperkaliämie ist dabei genauso ausgeprägt wie bei Spironolacton. Dies muss bei der Behandlung mit Eplerenon berücksichtigt werden.

Eplerenon und Herzinsuffizienz

Aldosteron, das «Mineralkortikoid-Hormon», reguliert nicht nur den Natriumtransport in den Nieren (Abb. 1). Aldosteron wirkt auch auf das Herz und spielt in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz eine wichtige Rolle (Abb. 2). Das Blockieren des Aldosteron-Rezeptors mit den Aldosteron-Antagonisten Spironolacton (RALES – Randomized Aldactone Evaluation Study) oder Eplerenon (EPHESUS – Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz bewirkte eine signifikante Reduktion von Mortalität und Morbidität [6, 10]. In der EPHESUS-Studie wurden 6632 Patienten nach Herzinfarkt und einer verminderten Auswurf-fraktion (EF ≤40%) randomisiert für Eplerenon 25 mg oder Plazebo. Bereits einen Monat später war das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Plazebo 32% tiefer bei der Patientengruppe, welche mit Eplerenon behandelt wurde. Dies ist eindrücklich, erhielten doch die Patienten in der EPHESUS-Studie Eplerenon auf Basis einer Standard-Herzinsuffizienztherapie [10].

Die Zulassung von Eplerenon in der Schweiz (INSpra®) beschränkt sich auf das in der EPHESUS-Studie untersuchte Patientenkollektiv [10]: Behandlung von stabilen Patienten mit einer linksventrikulären Funktionsstörung (Auswurf-fraktion ≤40%) und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Herzinfarkt, welche bereits eine Standardtherapie inklusive Beta-Blocker haben (siehe unten). Da auch Beta-Blocker den Serum-Kaliumspiegel erhöhen, muss die Dosierung von Eplerenon vorsichtig und unter strengen Kalium-Kontrollen erfolgen. Der exakte Mechanismus der günstigen Wirkung auf das insuffiziente Herz ist nicht bekannt. Interessant sind jedoch die Beobachtungen in Tierexperimenten, in denen Natrium und Kalium eine grössere Rolle bei der Aldosteron-induzierten Fibrose des Myokards spielen als bisher angenommen [5, 12]. Daraus ergeben sich zwei wichtige Erkenntnisse: Die Reduktion der Salzzufuhr ist ein wichtiger therapeutischer Ansatz zur Reduktion von kardiovaskulären Komplikationen, und eine Hypokaliämie sollte korrigiert werden. In dieser Hinsicht kann die Frage gestellt werden, ob in einer zukünftigen Studie mit einem Aldosteronantagonisten wie

Spirolacton oder Eplerenon anstelle von Placebo nicht besser mit einem anderen Kaliumsparenden Diuretikum wie Ami-lorid oder Triamteren verglichen werden sollte. Damit könnte die Rolle der Aldosteron-Antagonisten in der Herzinsuffizienz präziser definiert werden.

Eplerenon und arterielle Hypertonie

Eplerenon senkt den arteriellen Blutdruck dosisabhängig im Dosisbereich von 50–400 mg [11]. Die Wirkung ist mit Spirolacton vergleichbar, aber mit weniger hormonellen Nebenwirkungen behaftet [10]. Ferner ist Eplerenon effizienter bei Patienten, die einen tiefen Plasma-Renin-Spiegel aufweisen [11,13,14]. In einer Studie an 586 hypertensiven Patienten, welche über einen Zeitraum von 14 Monaten mit Eplerenon behandelt wurden, musste das Medikament bei 16,7% der Patienten wegen ungenügender Blutdruckkontrolle und bei 6,8% wegen Nebenwirkungen ab-

gesetzt werden [15]. Impotenz und Gynäkomastie wurden bei 3,0% respektive 0,7% der Männer festgestellt, Brustschmerz bei 0,7% und Störungen der Monatsblutung bei 2,5% der Frauen. Eine Hyperkaliämie führte bei 2,4% der Patienten zum Abbruch der Eplerenon-Behandlung [15]. In der Schweiz ist Eplerenon für die Indikation arterielle Hypertonie nicht zugelassen.

Eplerenon und Kalium

Eplerenon und Spirolacton verursachen eine Erhöhung des Serum-Kaliums. Dies kann zu lebensbedrohlichen Hyperkaliämien, vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz und/oder gleichzeitiger ACE-Hemmer-Therapie führen. Besonders gefährdet sind auch Patienten mit Tendenz zur Entwicklung einer Hyperkaliämie wie z.B. Patienten mit Diabetes mellitus und einem hyporeninämischen Hypoaldosteronismus. Wird ein Patient mit Herzinsuffizienz mit Spirolacton oder Eplerenon behandelt, ist die Überwachung des Serum-Kaliums und des Serum-Kreatinins in regelmässigen Abständen absolut erforderlich. Dabei ist zu beachten, dass es immer wieder Patienten gibt, welche sich weit vom Mittelwert befinden können; dies wurde für Spirolacton bereits gezeigt (Abb. 4 [8]), ist aber auch für Eplerenon gültig [10]. Für Dialysepatienten gibt es keine Angaben. Wahrscheinlich kann Eplerenon mit grosser Vorsicht angewendet werden, wie dies für Spirolacton gezeigt wurde [16].

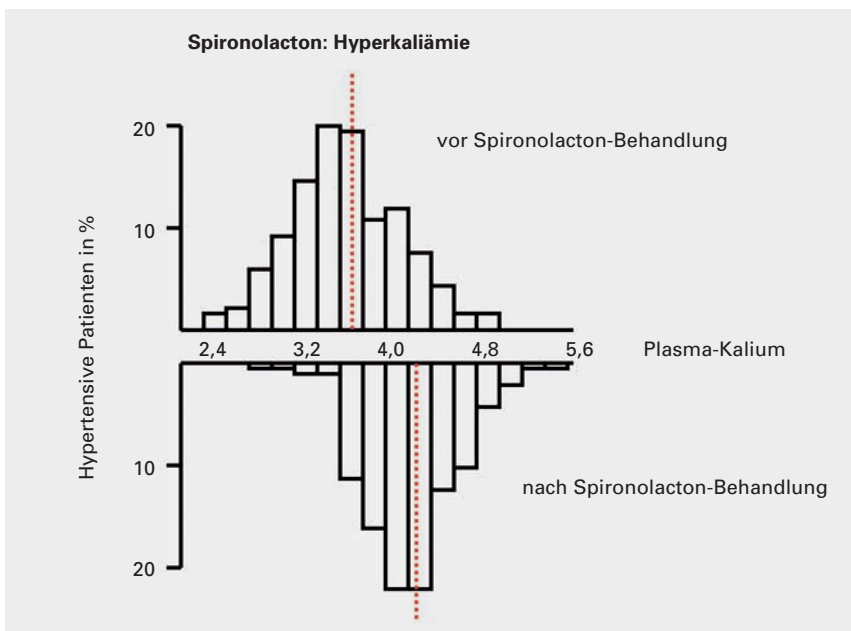


Abbildung 4
Plasma-Kalium bei Patienten mit arterieller Hypertonie und Behandlung mit dem MR-Antagonisten Spirolacton. Auch wenn sich der Mittelwert «nur» um 0,6 mmol/L nach oben verschiebt, kommen mehrere Patienten in einen gefährlichen Bereich von Hyperkaliämie.

Schlussfolgerung

Mit Eplerenon ist eine wichtige neue Substanz auf den Markt gekommen, welche die Vorteile von Spirolacton hat, aber mit weniger Nebenwirkungen behaftet ist. Eplerenon hat sicher seinen Stellenwert in der Behandlung der schweren Herzinsuffizienz nach Herzinfarkt, wo es die Mortalität und Morbidität senkt. In der Hypertoniebehandlung ist Eplerenon nicht zugelassen. Eine interessante Indikation sind die Patienten mit arterieller Hypertonie, welche auf Spirolacton gut reagieren, aber an hormonellen Nebenwirkungen leiden.

Literatur

- Rossier BC, Pradervand S, Schild L, Hummler E. Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors. *Annu Rev Physiol.* 2002;64:877.
- Kagawa CM, Cella JA, Van Arman CG. Action of new steroids in blocking effects of aldosterone and desoxycorticosterone on salt. *Science* 1957;126(3281):1015.
- Mantero F, Lucarelli G. Aldosterone antagonists in hypertension and heart failure. *Ann Endocrinol. (Paris)* 2000;61(1):52.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83(6):1849.
- Wang Q, Clement S, Gabbiani G, et al. Chronic hyperaldosteronism in a transgenic mouse model fails to induce cardiac remodeling and fibrosis under a normal-salt diet. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;286(6):F1178.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.* *N Engl J Med.* 1999;341(10):709.
- Pitt B. The role of aldosterone blockade in patients with heart failure. *Heart Fail Rev.* 2005;10(1):79.

Korrespondenz:
 PD Dr. med. Bruno Vogt
 Service de néphrologie/
 Consultation d'hypertension
 CHUV
 CH-1011 Lausanne
bruno.vogt@chuv.ch

- 8 Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1987;60(10):820.
- 9 Rocha R, Funder JW. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;970:89.
- 10 Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309.
- 11 Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15(8):709.
- 12 Wang Q, Domenighetti AA, Pedrazzini T, Burnier M. Potassium supplementation reduces cardiac and renal hypertrophy independent of blood pressure in DOCA/salt mice. *Hypertension* 2005;46(3):547.
- 13 Weinberger MH, White WB, Ruilope LM, et al. Effects of eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension. *Am Heart J.* 2005;150(3):426.
- 14 Flack JM, Oparil S, Pratt JH, et al. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and white patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(7):148.
- 15 Burgess ED, Lacourciere Y, Ruilope-Urioste LM, et al. Long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patients with essential hypertension. *Clin Ther.* 2003;25(9):2388.
- 16 Saudan P, Mach F, Perneger T, et al. Safety of low-dose spironolactone administration in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(11):2359.

Fragen an den Hersteller

1. Warum wurde EPHESUS im Vergleich zu Plazebo und nicht zu einem anderen Kalium-sparenden Diuretikum durchgeführt?

Gibt es Vergleichsdaten von Eplerenon gegenüber Amilorid und Triamteren?

In der Plazebo-kontrollierten EPHESUS-Studie wurde untersucht, ob Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und Zeichen der Herzinsuffizienz nach einem kürzlichen Myokardinfarkt von einer Therapie mit Eplerenon profitieren, wenn diese zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie, welche Betablocker, Diuretika, ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Antagonist beinhalten kann, eingesetzt wird. Bis zu Beginn der EPHESUS-Studie lagen noch keine Daten zur Anwendung von Eplerenon bei diesem Krankheitsbild vor. Deshalb musste als Kontrolle Plazebo gewählt werden, um den Einfluss der Behandlung auf die Morbidität und Mortalität nach Myokardinfarkt evaluieren zu können [1].

In der von Swissmedic zugelassenen Indikation liegen gemäss unserem Kenntnisstand keine Vergleichsstudien gegenüber Amilorid und Triamteren vor.

2. Sind Patienten mit Diabetes mellitus und einem hyporeninämigen Hypoaldosteronismus unter Eplerenon stärker gefährdet in bezug auf eine Hyperkaliämie?

Aufgrund des Wirkmechanismus von Eplerenon kann eine Hyperkaliämie auftreten. Das Risiko einer Hyperkaliämie nimmt zudem mit abnehmender Nierenfunktion zu. Auch Diabetiker können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie aufweisen. Obwohl die Daten aus der EPHESUS-Studie zu Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie begrenzt sind, wurde bei dieser kleinen Anzahl von Patienten ein erhöhtes Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet [2]. Ein hyporeninämiger Hypoaldosteronismus kommt ebenfalls als Ursache für eine Hyperkaliämie in Frage [3]. Pfizer Inc hat keine Studien durchgeführt, welche den Einfluss von Eplerenon bei hyporeninämem Hypoaldosteronismus untersucht hätten. In Anbetracht des pathophysiologischen Mechanismus ist aber ein verstärktes Hyperkaliämie-Risiko nicht auszuschliessen.

3. Strebt Pfizer eine Indikationserweiterung von Eplerenon für die Hypertoniebehandlung an?

Eine Indikationserweiterung für die Hypertoniebehandlung ist in der Schweiz aktuell nicht vorgesehen.

Korrespondenz:
 Pfizer AG
 Schärenmoosstrasse 99
 Postfach
 8052 Zürich

Literatur

- 1 Pitt B et al. for the EPHESUS Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309–21.
- 2 Arzneimittelkompendium der Schweiz 2007, Fachinformation Inspira (Eplerenon).
- 3 Torpy DJ et al. Hyper- and hypoaldosteronism. *Vitamins and Hormones* 1999;57:177–216.