

Renaissance der Aldosteron-antagonistischen Therapie

MICHAEL CHRIST

RALES und EPHEsus zeigen die Wirksamkeit von Aldosteronantagonisten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz oder nach Herzinfarkt. Damit wird ein «altes» Behandlungskonzept wieder aktuell.

Die klassischen Wirkungen von Aldosteron wie Natriumresorption und nachfolgende Kaliumsekretion werden über die Epithelien des distalen Nierentubulus vermittelt, aber auch andere Epithelien wie beispielsweise in den Schweißdrüsen oder im distalen Kolon sind beteiligt. Klinische Konsequenz der Aldosteronwirkung ist eine Hypokaliämie, Volumenretention und damit Ödembildung, wie sie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz zu beobachten ist (1). Lange Zeit wurden die Aldosteron-induzierten Wirkungen auf Herz und Gefäße als sekundäre Auswirkungen der renalen Elektrolyt- und Volumenregulation verstanden. Zahlreiche klinische und experimentelle Studien belegen, dass ein im Gewebe exprimierter Mineralokortikoidrezeptor (MR) als molekulares Korrelat gewebsspezifischer Aldosteronwirkungen zu verstehen ist (2). Bereits 1958 konnte der MR-Antagonist Spironolacton als therapeutisches Prinzip eingeführt werden. Spironolacton indu-

ziert über die Blockade der renalen Aldosteroneffekte eine langsam beginnende und anhaltende Natriurese und Diurese. Diese war in den damals genutzten Dosierungen von meist über 100 mg/Tag verbunden mit unerwünschten Nebenwirkungen wie Nierenfunktionsverschlechterung inklusive Hyperkaliämie sowie Gynäkomastie (Tabelle 1). Seit der klinischen Einführung der ACE-Inhibitoren in den Achtzigerjahren hat die Therapie mit MR-Antagonisten ihren Stellenwert verloren. Aktuelle Studien zur therapeutischen Wirksamkeit von MR-Antagonisten (Spironolacton, Eplerenon; Abbildung) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beziehungsweise nach akutem Myokardinfarkt haben diese Einstellung jedoch grundlegend verändert.

«Aldosteron-Escape»-Phänomen

Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Inhibitoren hemmen die Bildung von Angiotensin II, dem bekannten Stimulator der adrenalen Aldosteronbildung und -sekretion. Nachfolgend sollen zirkulierende Plasma-Aldosteron-Spiegel gesenkt werden. Dies trifft sicherlich für die Kurzzeittherapie mit ACE-Hemmern zu. Aber bereits Anfang der Achtzigerjahre konnte gezeigt werden, dass nach einer mehr als sechsmonatigen Therapie mit ACE-Hemmern bei Patienten mit Hypertonie beziehungsweise mit chronischer Herzinsuffizienz die Plasmakonzentration von Aldosteron erneut ansteigt (2). Man bezeichnet dieses Phänomen als «Aldosteron-Escape»-Phänomen. Die trotz niedriger Angiotensin-II-Spiegel nachweisbaren hohen Aldosteron-Plasmaspiegel werden vermutlich durch adrenokortikotropes Hormon und durch Kalium reguliert (2).

MR-Antagonisten zur Therapie der Herzinsuffizienz

Wichtiges Merkmal der chronischen Herzinsuffizienz unterschiedlicher Kausalität ist die durch Aktivierung verschiedener neurohumoraler Systeme bedingte renale Natriuretention von Natrium und Flüssigkeit (2), welche sich in der Ödembildung widerspiegelt. Es ist deshalb nahe liegend, die gemeinsame Endstrecke dieser renalen Mechanismen therapeutisch beeinflussen zu wollen. Und es stellt sich die Frage, ob eine Therapie mit Schleifen- beziehungsweise Thiaziddiuretika in der Therapie der Herzinsuffizienz ausreichend ist (1).

Die klinische Relevanz einer Herzinsuffizienztherapie mit MR-Antagonisten wurde erstmalig durch die Ergebnisse der RALES-Studie belegt (5). In RALES führte die zusätzliche Gabe von niedrig dosiertem Spironolacton (12,5–50 mg/Tag) zusätzlich zur Standardtherapie mit ACE-Hemmern und Schleifendiuretika bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion < 40%, Dyspnoe NYHA III und IV) zu einer etwa 30-prozentigen relativen Senkung der Gesamtmortalität gegenüber einer Placebomedikation (Abbildung). Aufgrund der Ergebnisse wird heute von kardiologischen Fachgesellschaften empfohlen, Spironolacton zusätzlich zur etablierten Therapie mit ACE-Hemmern, Betablockern und Schleifendiuretika bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz einzusetzen (Tabelle 2). In der vor kurzem publizierten EPHEsus-Studie werden die wesentlichen Ergebnisse der RALES-Studie bestätigt (Abbildung, [6]). Die Gabe von 25 bis 50 mg Eplerenon (INSPRA™) pro Tag, zusätzlich zur üblichen Therapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und nachgewiesener Einschränkung der linksventrikulären Pump-

Renaissance der Aldosteron-antagonistischen Therapie

Tabelle 1: Aldosteron-antagonistische Therapie und wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Zusammenstellung der UAW unter einer niedrig dosierten Therapie mit Spironolacton (12,5–50 mg/Tag), Eplerenon (25–50 mg/Tag) und Plazebo bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beziehungsweise nach akutem Myokardinfarkt.

	RALES			EPHESUS		
	Spironolacton (n = 822)	Plazebo (n = 841)	p	Eplerenon (n = 3307)	Plazebo (n = 3301)	p
	Anzahl	Anzahl		Anzahl	Anzahl	
Schwere Hyperkaliämie	14 (2%)	10 (2%)	n.s.	180 (5,5%)	126 (3,9%)	0,002
Schwere Hypokaliämie				273 (8,4%)	424 (13,1%)	< 0,001
Gynäkomastie (Männer)	55 (9%)	8 (1%)	< 0,001	12 (0,5%)	14 (0,6%)	n.s.
Impotenz (Männer)				21 (0,9%)	20 (0,9%)	n.s.
Brustschmerzen (Frauen)				1 (0,1%)	3 (0,3%)	n.s.
Respiratorische UAW	262 (32%)	285 (34%)	n.s.	729 (22%)	803 (24,3%)	0,03
UAW von Metabolismus bzw. Ernährung	269 (33%)	215 (26%)	n.s.	568 (17,2%)	635 (19,2%)	0,03
Psychiatrische UAW	122 (15%)	126 (15%)	n.s.	238 (7,2%)	272 (8,2%)	n.s.

Tabelle 2: (1) Medikamentöse Stufentherapie bei Herzinsuffizienz. Indiziert und zusätzlich zur Wirkverstärkung von Schleifendiuretika. In Kombination mit MR-Antagonisten ist besondere Vorsicht geboten (2). Derzeit keine Empfehlung von Fachgesellschaften.

Medikament	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Diuretika	bei	bei		
– Thiazide	Hypertonie	Flüssigkeitsretention	+ (1)	+ (1)
– Schleifendiuretika	–	Flüssigkeitsretention	+	+
ACE-Hemmer	+	+	+	+
AT-1-Blocker	unklar (2)	ACE-Hemmer-Intoleranz	ACE-Hemmer-Intoleranz	ACE-Hemmer-Intoleranz
Betablocker	nach Infarkt			
	Hypertonie	+	+	+
Herzglykoside	TAA	TAA	+	+
MR-Antagonist	–	bei Hypokaliämie	+	+

TAA = Tachyarrhythmia absoluta, ACE-Angiotensin-Converting-Enzym; AT-1-Blocker; Angiotensin-II-Antagonisten

funktion (Ejektionsfraktion unter 40%), führte zu einer etwa 15-prozentigen relativen Senkung der Gesamtmortalität (6). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Gynäkomastie oder Störungen der Sexualfunktion traten unter der Therapie relativ selten auf (Tabelle 1).

Aldosteron-Rezeptorblockade bei arterieller Hypertonie

Aufgrund verschiedener experimenteller und klinischer Untersuchungen wird diskutiert, ob die essenzielle Hypertonie mit

niedrigen Reninspiegeln, die bei etwa 20 Prozent der hypertensiven Patienten nachweisbar ist, durch direkte, Aldosteron-abhängige Prozesse beeinflusst wird. So lassen sich signifikante Assoziationen einer erhöhten Aldosteronsekretion mit einer erhöhten Häufigkeit des Auftretens von Myokardinfarkt und Schlaganfall nachweisen.

Der bis jetzt klinisch zur Verfügung stehende MR-Antagonist Spironolacton wird nur in Ausnahmen zur blutdrucksenkenden Therapie eingesetzt, da das Nebenwirkungsprofil eine längerfristige Thera-

pie bei entsprechenden therapeutischen Alternativen inakzeptabel erscheinen lässt. Eine interessante Option bietet der spezifischere MR-Antagonist Eplerenon. Tagesdosierungen von 50 bis 400 mg Eplerenon führen zu einer signifikanten, dosisabhängigen Senkung des arteriellen Blutdrucks. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen entsprechen denen der Plazebomedikation. Eine über ein Jahr durchgeführte Studie zeigte einen ähnlichen blutdrucksenkenden Effekt durch Eplerenon wie durch den ACE-Hemmer Enalapril. Gleichzeitig zeigte sich eine

Renaissance der Aldosteron-antagonistischen Therapie

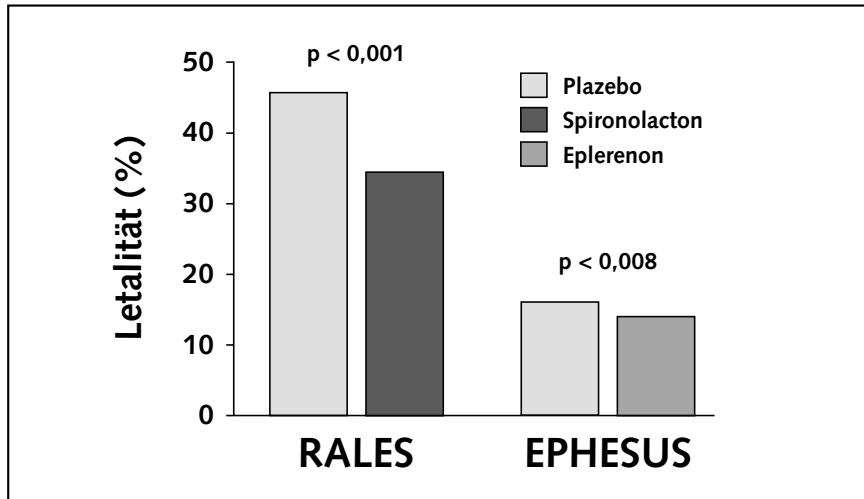


Abbildung: Aldosteron-antagonistische Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (RALES-Studie) beziehungsweise nach akutem Myokardinfarkt (EPHEBUS-Studie). Die niedrig dosierte Therapie von Spironolacton (12,5–50 mg/Tag) führte gegenüber Plazebomedikation zu einer 30-prozentigen Senkung der Letalität bei herzinsuffizienten Patienten (NYHA III und IV; Ejektionsfraktion < 40%; mittleres Follow-Up: 24 Monate). Die Gabe von Eplerenon (25–50 mg/Tag) führte zu einer etwa 15-prozentigen Senkung der Letalität bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt und einer Ejektionsfraktion < 40% (mittleres Follow-Up: 16 Monate).

gegenüber der ACE-Hemmer-Therapie ausgeprägtere Reduktion der Mikroalbuminurie unter Eplerenon. Möglicherweise ist die Therapie mit Eplerenon wegen des «Aldosteron-Escape» unter chronischer ACE-Hemmer-Therapie und der Abhängigkeit renovaskulärer Läsionen vom Aldosteronsystem effektiver (4). Während die blutdrucksenkende Effektivität von Amlodipin und Eplerenon bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie vergleichbar waren, zeigte sich in der Eplerenon-Gruppe erneut eine therapeutische Überlegenheit in Hinblick auf die Reduktion der Mikroalbuminurie, wie dies auch bei Diabetikern nachgewiesen werden konnte. Eplerenon lässt sich zur Therapie der arteriellen Hypertonie sowohl mit ACE-Hemmern als auch mit Angiotensin-II-Antagonisten unproblematisch kombinieren und senkt damit weiter den Blutdruck (4).

Die Diskussionen über die prognostisch günstigen Effekte von Diuretika in der blutdrucksenkenden Therapie, die durch die Ergebnisse der ALLHAT-Studie aufgeworfen wurden, erhalten durch diese Untersuchungsergebnisse interessante, wei-

terführende Aspekte. Möglicherweise weist eine antihypertensive Therapie mit einem MR-Antagonisten neben den für Diuretika typischen blutdrucksenkenden Wirkungen direkte vaskuloprotektive und antiinflammatorische Effekte auf. Diese hypothetischen additiven Eigenschaften einer antihypertensiven Therapie mit MR-Antagonisten bedürfen jedoch zur abschließenden Bewertung noch weiterer klinischer Prüfung.

Fazit für die Praxis

Die vorgestellten Überlegungen und Studienergebnisse zeigen, dass die zu Beginn

der Neunzigerjahre in der kardiovaskulären Medizin verlassene Therapie mit Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (Spironolacton, Eplerenon) eine Renaissance erlebt. Während die Therapie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz etabliert ist, ist der Stellenwert einer antihypertensiven Therapie mit Eplerenon interessant, aber noch nicht eindeutig geklärt.

Die tägliche klinische Praxis und aktuelle Publikationen (4) zeigen jedoch auch, dass die Therapie mit Aldosteron-Rezeptorblockern zu vital bedrohlichen Zuständen behandelter Patienten führen kann. Deshalb ist es für den klinisch tätigen Arzt wichtig, die Indikationsstellung kontinuierlich zu hinterfragen, die notwendigen Laborkontrollen (Kalium, Kreatinin) zu Therapiebeginn kurzfristig, bei Dauertherapie zumindest in dreimonatigen Abständen einzuleiten, um auftretende Änderungen bei behandelten Patienten (Tabelle 3) frühzeitig erkennen zu können. Bei älteren Patienten und bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung kann schon eine gering geänderte Flüssigkeitszufuhr oder die Einnahme von Medikamenten wie nichtsteroidalen Antiphlogistika zu einer Änderung der renalen Homöostase und damit zum akuten Nierenversagen führen. Der Einsatz von MR-Antagonisten muss deshalb insbesondere bei älteren, pflegebedürftigen Patienten kritisch hinterfragt werden. ●

Referenzen:

1. Christ M., Ludwig N., Maisch B.: Value of aldosterone receptor blockade in diuretic therapy of patients with chronic heart failure. *Herz*. 2002; 27: 135–49.

Tabelle 3: Mögliche Ursachen einer Hyperkaliämie unter Therapie mit einem MR-Antagonisten

- Änderung der Urinausscheidung (z.B. bei Flüssigkeitsaufnahme ↓, Nierenfunktion ↓)
- Änderung der täglichen Kaliumzufuhr
- Änderung des Säuren-Basen-Haushalts
- Änderung der Medikation (ACE-Hemmer-Dosierung, nichtsteroidale Antiphlogistika, Hemmer des epithelialen Natriumkanals etc.)
- Änderung des renalen Blutflusses

Renaissance der Aldosteron-antagonistischen Therapie

2. Christ M., Grimm W., Maisch B.: Stellenwert der Aldosteron-antagonistischen Therapie. *Internist (Berl)*. 2004; 45: 347–54.

3. Juurlink D.N., Mamdani M.M., Lee D.S., Kopp A., Austin P.C., Laupacis A., Redelmeier D.A.: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2004; 351: 543–51.

4. Keating G.M., Plosker G.L.: Eplerenone: a review of its use in left ventricular systolic dysfunction and heart failure after acute myocardial infarction. *Drugs*. 2004; 64: 2689–707.

5. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., Cody R., Castaigne A., Perez A., Palensky J., Wittes J.: 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: 709–17.

6. Pitt B., Remme W., Zannad F., Neaton J., Martinez F., Roniker B., Bittman R., Hurlley S., Kleiman J., Gatlin M.: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1309–21.

Priv. Doz. Dr. med. Michael Christ
Medizinische Klinik A
Universitätsklinik Basel
Petersgraben 4
4031 Basel
Tel. 061-265 25 25
Fax 061-265 53 53
E-Mail: christ_michael@yahoo.de

Nachdruck aus «The Medical Journal» 4/2005
 mit freundlicher Genehmigung von Verlag und
 Autor.