

Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten zurück im Rampenlicht

Wann welche MRA sinnvoll sind

Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten gibt es schon seit 50 Jahren. Spironolacton war der erste, Eplerenon der zweite und Finerenon ist der jüngste. Letzterer bringt nicht nur zur Verzögerung chronischer Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes-Patienten einen Nutzen, sondern auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz, wie kürzlich publizierte Studien zeigen.

Eine Blockade des Mineralokortikoid-Rezeptors hat viele verschiedene Effekte. Sie reduziert profibrotische Mediatoren, die Vasokonstriktion, die Aktivierung des Immunsystems, oxidative Schäden, proinflammatorische Mediatoren und die M2-Makrophagen-Marker, wie präklinische Daten gezeigt haben (1). Das erkläre möglicherweise, warum Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) in der Therapie wie auch in der Prävention der Herzinsuffizienz einen Nutzen bringen, berichtete Prof. Dr. Roger Hullin, Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV). Der steroidale MRA Spironolacton wird seit über 50 Jahren zur Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt. Spironolacton verbesserte die Ergebnisse bei Patienten mit stark symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (HFREF). Später erweiterte Eplerenon die Vorteile der MRA auf Patienten mit mild symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraction (HFmrEF) sowie auf Patienten mit Myokardinfarkt, der durch Herzinsuffizienz kompliziert war. Spironolacton verringerte auch herzinsuffizienzbedingte Ereignisse bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraction (HFpEF), doch waren die Ergebnisse nicht auf alle Patienten mit HFpEF übertragbar. Das änderte sich mit Finerenon, einem nicht steroidal MRA, der den Verlauf bei Patienten mit HFpEF und zuvor schon bei Patienten mit Diabetes und albuminurischer chronischer Nierenerkrankung verbesserte, wie Daten kürzlich zeigten (2). Bei einer Therapie mit MRA muss aber immer der Kaliumspiegel im Auge behalten werden. Dieser sollte gemäss den Guidelines der European Heart Society nicht höher als 4,8 mmol/l steigen (3). Falls das der Fall ist, kann er mit dem Kaliumbinder Patiromer gesenkt werden.

Finerenon, der neueste MRA, hat durch seine nicht steroidale Struktur andere pharmakologische Eigenschaften als Spironolacton und Eplerenon. Selektivität und Affinität zum Rezeptor sind stärker, dies ohne sexuelle Nebenwirkungen. Die Halbwertszeit ist mit 2–3 Stunden halb so lang wie bei Eplerenon und erheblich kürzer als von Spironolacton (4).

In der FINEARTS-HF-Studie reduzierte Finerenon bei Patienten mit einer HFmrEF oder HFpEF (NYHA II–IV) bei einer linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) > 40% den kombinierten Endpunkt aus herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung oder herzinsuffizienzbedingter Notfallkonsultation oder

kardiovaskulärem Tod signifikant um 16% gegenüber Placebo. In der Finerenon-Gruppe verschlechterte sich die Herzinsuffizienz signifikant um 18% seltener. Unter dieser Therapie war das Risiko für eine Hyperkaliämie höher und jenes für eine Hypokaliämie tiefer (5). Schwere Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf. Fälle von Hyperkaliämie (> 5,5 mmol/l) traten unter Finerenon zwar häufiger auf (14,3 vs. 6,9%), doch stark erhöhte Kaliumwerte waren eher selten (3,0 vs. 1,4%). Die Rate von Hyperkaliämien, die zu Hospitalisationen Anlass gaben, war in beiden Gruppen gleich hoch (je 0,2%), zu Todesfällen aufgrund von Hyperkaliämien kam es in beiden Gruppen nicht (5). Der Nutzen von Finerenon zeigte sich bei beiden Geschlechtern und über alle LVEF-Stadien > 40% und Alters-Body-Mass-Index (BMI)-Klassen gleichermaßen (6–8). Mit steigendem BMI ab 30 kg/m² wurde der Nutzen von Finerenon allerdings noch grösser (8).

Hinsichtlich der Nierenfunktion in dieser Studienpopulation mit geringem Risiko für unerwünschte Nierenereignisse veränderte Finerenon die kombinierten Nierenendpunkte inklusive 50%igem Abfall der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), eGFR-Abfall < 15 ml/min/1,73 m² oder Dialyse nicht signifikant. Es führte zwar zu einer stärkeren initialen Reduktion der eGFR, jedoch zu keinem signifikanten Unterschied in der chronischen eGFR-Entwicklung im Vergleich zu Placebo. Finerenon bewirkte frühzeitige und anhaltende Reduktionen der Albuminurie und senkte das Risiko für neu auftretende Mikro- und Makroalbuminurie (9).

Damit gibt es laut Prof. Hullin genügend Evidenz zur Behandlung und Prävention der Herzinsuffizienz mit MRA:

- HRREF mit Eplerenon 25–50 mg/Tag oder Spironolacton 25 mg/Tag, wenn Eplerenon nicht verfügbar ist.
- HFpEF mit Finerenon 10–40 mg/Tag oder Spironolacton 12,5–25 mg/Tag.
- Herzinsuffizienzprävention mit Finerenon 10–20 mg bei Patienten mit Diabetes und albuminurischer chronischer Nierenerkrankung sowie Eplerenon vor Spironolacton bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie (2). □

Valérie Herzog

Quelle: «MRA's back in the spotlight». Wintermeeting Heart Failure, 9.–11. Januar 2025, Les Diablerets

Referenzen:

1. Barrera-Chimal J et al.: Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int.* 2019;96(2):302-319. doi:10.1016/j.kint.2019.02.030
2. Ferreira JP et al.: Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure: An Update. *Circ Heart Fail.* 2024;17(12):e011629. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.124.011629
3. McDonagh TA et al.: Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(1):5-17. doi:10.1002/ejhf.3024
4. Georgianos PI et al.: The Nonsteroidal Mineralocorticoid-Receptor-Antagonist Finerenone in Cardiorenal Medicine: A State-of-the-Art Review of the Literature. *Am J Hypertens.* 2023;36(3):135-143. doi:10.1093/ajh/hpac124
5. Solomon SD et al.: Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2024;391(16):1475-1485. doi:10.1056/NEJMoa2407107
6. Chimura M et al.: Finerenone in Women and Men With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the FINEARTS-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2025;10(1):59-70. doi:10.1001/jamacardio.2024.4613
7. Docherty KF et al.: Efficacy and Safety of Finerenone Across the Ejection Fraction Spectrum in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the FINEARTS-HF Trial. *Circulation.* 2025;151(1):45-58. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072011
8. Butt JH et al.: Finerenone, Obesity, and Heart Failure With Mildly Reduced/Preserved Ejection Fraction: Prespecified Analysis of FINEARTS-HF. *J Am Coll Cardiol.* 2025;85(2):140-155. doi:10.1016/j.jacc.2024.10.111
9. Mc Causland FR et al.: Finerenone and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure: The FINEARTS-HF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2025;85(2):159-168. doi:10.1016/j.jacc.2024.10.091