

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Eplerenon (Inspra®)

Der Aldosteronantagonist Eplerenon soll zur Behandlung der Herzinsuffizienz nur in der zugelassenen Indikation eingesetzt werden.

Indikation

- Behandlung der systolischen Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt*.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Jede symptomatische Herzinsuffizienz, aber auch jede mittel- bis hochgradige kardiale Pumpfunktionsstörung mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 40\%$ ohne Beschwerden des Patienten, stellt eine pharmakotherapeutische Behandlungsindikation dar (2).
- ACE-Hemmer oder Beta-Rezeptorenblocker sind Mittel der ersten Wahl für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.
- In Abhängigkeit von der Symptomatik (NYHA Stadien II-IV) können auch Diuretika, Herzglykoside und Aldosteronantagonisten indiziert sein (2).
- Der teure Aldosteronantagonist Eplerenon soll entsprechend der Zulassung nur zur Behandlung der systolischen Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt gegeben werden und zwar zusätzlich zur Standardtherapie, die Beta-Rezeptorenblocker einschließt. In einer Dosis von 25 bis 50 mg pro Tag kann Eplerenon bei Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion die Sterblichkeit und Morbidität vermindern. Für die Indikation einer chronischen Herzinsuffizienz anderer Ursache wurde bisher kein eindeutiger Wirksamkeitsnachweis erbracht (3).
- Die Behandlung sollte mit 25 mg einmal täglich begonnen und unter Beachtung des Kaliumwertes im Serum auf eine Zieldosis von 50 mg einmal täglich gesteigert werden. Mit der Behandlung sollte innerhalb von 3 bis 14 Tagen nach einem akuten Myokardinfarkt begonnen werden. Bei Patienten mit einem Kaliumwert im Serum über 5,0 mmol/l darf keine Behandlung mit Eplerenon eingeleitet werden.
- Der Nutzen einer Therapie mit Eplerenon bei Patienten im Alter über 75 Jahre ist unklar (2;3).
- Gefährdet sind die Patienten unter Eplerenon vor allem durch das Auftreten einer Hyperkaliämie (siehe unter Nebenwirkungen, Risiken, Vorsichtsmaßnahmen).
- Bisher liegen nur unzureichende Langzeitdaten für Eplerenon hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen beim Menschen vor. Die Warnhinweise auf ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko sind zu beachten (4).

Wirkungsweise

Aldosteron ist ein Schlüsselhormon im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, das an der Blutdruckregulation und Pathophysiologie von kardiovaskulären Erkrankungen beteiligt ist. Eplerenon hemmt kompetitiv die Bindung von Aldosteron an die Mineralokortikoid-Rezeptoren. Daraus resultiert eine verminderte Kaliumausscheidung und eine verringerte

Natriumrückresorption. Eplerenon wird hauptsächlich über CYP3A4-Isoenzyme metabolisiert und renal ausgeschieden. Die Resorption erfolgt unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt drei bis fünf Stunden (1).

Wirksamkeit

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (EPHESUS)** wurden 6642 Patienten untersucht, die nach einem Myokardinfarkt mit eingeschränkter LVEF (im Mittel 33 %) und klinischen oder radiologischen Zeichen der Herzinsuffizienz über die mittlere Studiendauer von 16 Monaten entweder zusätzlich zur Basistherapie mit Eplerenon (bis zu 50 mg, mittlere Dosierung 42,6 mg) oder zusätzlich mit Placebo behandelt wurden. Dabei wurden der primäre Endpunkt Gesamtmortalität um absolute 2,3 % (14,4 % vs. 16,7 %; RR 0,85; $p = 0,008$; NNT 43/16 Monate) und der kombinierte pri-

märe Endpunkt aus Krankenhauseinweisung oder Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen um 3,3 % (26,6 % vs. 29,9 %; RR 0,87; $p = 0,002$; NNT 30/16 Monate) gesenkt. Weitere sekundäre Endpunkte, die zugunsten von Eplerenon ausfielen, waren plötzlicher Herztod (4,9 % vs. 6,1 %; RR 0,79; $p = 0,03$; NNT 83/16 Monate) und Krankenhausbehandlung wegen Herzinsuffizienz (14,3 % vs. 18,7 %; RR 0,85; $p = 0,03$; NNT 23/16 Monate). Nach den vorab definierten Subgruppenanalysen zur Gesamtmortalität profitierten Patienten mit normalem Serum-Kreatinin, mit Hypertonieanamnese und mit einer

* Text im genauen Wortlaut zu den Anwendungsgebieten ist der Fachinformation (1) zu entnehmen.

** EPHESUS: Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study

gleichzeitigen Gabe von ACE-Hemmer (bzw. AT₁-Antagonist) und Beta-Rezeptorenblocker signifikant mehr von Eplerenon als die komplementären Patientengruppen. Als Nebenwirkung

der Therapie wurde bei 5,5 % der Patienten eine schwere Hyperkaliämie dokumentiert (Placebo 3,9 %; p = 0,002; NNH 62/1 Jahr) (3).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (1)

□ Nebenwirkungen

- **Häufig:** Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörungen, Hypotonie, Durchfall, Übelkeit, Hautausschlag, Benommenheit,
- **gelegentlich:** Hyponatriämie, Dehydrierung, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Myokardinfarkt, Linksherzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Gynäkomastie, Thrombose der Beinarterien, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Juckreiz, erhöhte Blutharnstoff- und Kreatininwerte, Pyelonephritis, Eosinophilie,
- Häufigkeit nicht bekannt: angioneurotisches Ödem.

□ Kontraindikationen

- Patienten mit Serumkaliumwerten > 5,0 mmol/l bei Behandlungsbeginn,
- Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 50 ml/min),
- Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C),
- Patienten, die kaliumsparende Diuretika, Kalium-Präparate oder starke CYP3A4-Hemmer (z. B. Itraconazol, Ketocozazol, Clarithromycin, Ritonavir, Nefazodon, Nelfinavir) erhalten.

□ Vorsichtsmaßnahmen

- Kontrolle der Serumkaliumwerte vor Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassung.

□ Risikofaktoren für das Auftreten einer Hyperkaliämie unter Gabe von Eplerenon sind:

- Diabetes mellitus, insbesondere mit Microalbuminurie,
- Nierenfunktionseinschränkungen, u. a. im Alter,
- gleichzeitige Gabe von NSAR,
- gleichzeitige Gabe von Trimethoprim,
- gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern oder AT₁-Antagonisten,
- Volumenmangel, Exsikkose.

□ Eplerenon sollte bei Schwangeren und während der Stillzeit wegen des Fehlens aussagekräftiger Daten und wegen des unbekannten Nebenwirkungspotenzials nur mit Vorsicht und unter Abwägung des Nutzens und des Risikos eingesetzt werden.

□ Eplerenon ist für Kinder und Jugendliche bis 18 Jahren nicht zugelassen.

Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ¹ in mg	Dosis (mg/Tag) ²	Kosten pro Jahr [€] ³
Aldosteronantagonisten^{4,5,6}				
Eplerenon	Inspra®	50	25 – 50	1041,75 ⁷
Basistherapeutika⁴				
ACE-Hemmer				
Enalaprilmaleat	Generikum	10	2,5 – 40	35,73 – 84,32
AT₁-Antagonisten				
Candesartan	Atacand®, Blopess®	8	4 – 32	247,16 – 451,26
Beta-Rezeptorenblocker				
Bisoprololhemifumarat ⁸	Concor Cor® 1,25 mg, Generikum	10 ⁹	1,25 – 10	45,22 – 52,85
Diuretika				
Hydrochlorothiazid ¹⁰	Generikum	25	25 – 50	49,09 – 98,19
Furosemid	Generikum	40	40 – 160	39,82 – 159,29
Herzglykoside				
Digitoxin	Digimerck® pico 0,05 mg, Generikum	0,1	0,05 – 0,1	39,53 – 42,12

Stand Lautertaxe: 15.10.2008

¹Nach (5), ²Dosierung gemäß Fachinformation, ³Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import ohne Berücksichtigung der Teilbarkeit der Tabletten, gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt. ⁴Die Kostentabelle zeigt nur anhand eines Vertreters der Wirkstoffklasse einen Kostenvergleich und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Wirkstoffe finden Sie in den Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (2). ⁵Der ältere und deutlich preisgünstigere Aldosteronantagonist Spironolacton ist in Deutschland zwar für Patienten mit sekundärem Aldosteronismus, jedoch nicht wie in den USA ausdrücklich für die Herzinsuffizienz zugelassen. ⁶Additiv zu Basistherapeutika. ⁷Die Kosten für die Wirkstärken 25 mg und 50 mg sind gleich. ⁸Zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika, und optional Herzglykosiden. ⁹Bezogen auf Bisoprololhemifumarat. ¹⁰Zugelassen zur Behandlung von kardialen Ödemen und/oder zur adjuvanten symptomatischen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern.

Literatur

1. Pfizer: Fachinformation "Inspra". Stand: April 2007.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), April 2007; Band 34, Sonderheft 3.
3. 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: 1309-1321.
4. FDA / CDER: Medical Review Inspra™: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-437S002_Inspra_Medr_P3.pdf. Zuletzt geprüft: 25. August 2008.
5. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDo): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2008. Köln: Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDo), 2008.