

Eplerenon bij patiënten met systolisch hartfalen en lichte symptomen

dr A.J.F.A. Kerst

Nr 4 | 2011 (45) | Pagina 45-46 | Nieuw

Achtergrond. Er zijn nog vijf geneesmiddel(groep)en bij de behandeling van cardiovasculaire aandoeningen beschikbaar die voor 1960 op de markt zijn gekomen, namelijk *digoxine* (Lanoxin®), cumarinederivaten (*acenocoumarol*, *fenprocoumon*), *acetylsalicylzuur* (merkloos, Aspirine®), *nitroglycerine* (merkloos, onder meer Nitrolingual®-spray) en *spironolacton* (merkloos). Dit laatste middel, een aldosteronantagonist die aanvankelijk met name werd toegepast als diureticum, heeft thans een plaats gekregen bij de behandeling van patiënten met systolisch hartfalen. Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat een aldosteronantagonist de sterfte vermindert bij patiënten met chronisch ernstig hartfalen (New York Heart Association (NYHA) klasse III en IV) en bij hartfalen na een myocardinfarct, ook als het wordt toegevoegd aan de gebruikelijke therapie. Later kwam de aldosteronantagonist *eplerenon* (Inspra®) beschikbaar, een middel met minder affiniteit voor androgeen- en progesteronreceptoren en minder endocriene bijwerkingen, zoals gynaecomastie, mastodynie, onregelmatige menstruatie, impotentie en verminderde libido ([Gebu 2005; 39: 42-43](#)). In het 'Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure' (EMPHASIS-HF)-onderzoek is onderzocht hoe de werkzaamheid van dit middel is bij patiënten met lichtere symptomen van het falen.^{1 2} Het onderzoek is gesponsord door Pfizer, de fabrikant van eplerenon.

Methode. In dit onderzoek evalueerde men dubbelblind de werkzaamheid en veiligheid van eplerenon in vergelijking met placebo bij 2.737 patiënten ouder dan 55 jaar, die na een vrij recente opname vanwege een cardiologische aandoening nog geringe dyspnoe klachten hadden gehouden, alleen tijdens ongebruikelijke lichamelijke inspanning (NYHA-klasse II), met een ejectiefractie <35%. Uitsluitcriteria waren een kaliumconcentratie >5,0 mmol/l en een verminderde nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30 ml>

Resultaat. Het onderzoek werd vroegtijdig gestopt. De patiënten waren toen gemiddeld 21 maanden gevolgd. Eplerenon verlaagde het relatieve risico op cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname door hartfalen met 37% vergeleken met placebo. Deze primaire uitkomst werd bereikt door 18,3% van de patiënten in de eplerenongroep en 25,9% in de placebogroep (benaderd relatief risico RR 0,63 [95%BI=0,54-0,74], Number Needed to Treat NNT 19 per behandeljaar). De cardiovasculaire sterfte was 12,5% met eplerenon en 15,5% met placebo (benaderd RR 0,76 [0,62-0,93], NNT 51). In alle subgroepen, naar leeftijd, geslacht, bloeddruk, ejectiefractie (bij 80% <30%), primaire cardiale diagnose, diabetes mellitus en overige middelen bij cardiovasculaire aandoeningen, was het effect van eplerenon consistent aanwezig. Datzelfde gold ook voor alle sterfgevallen en ziekenhuisopnamen. Plotse hartdood, een secundaire uitkomstmaat, kwam voor bij 60 patiënten in de eplerenongroep tegenover 76 in de placebogroep, een niet-significant verschil.

Een kaliumconcentratie >5,5 mmol/l kwam voor bij 11,8% van de patiënten die met eplerenon waren behandeld en bij 7,2% met placebo. Wegens bijwerkingen stakten 188 patiënten (13,8%) met eplerenon de onderzoeksmedicatie en 222 (16,2%) met placebo, een niet-significant verschil. Ook in het voorkomen van nierinsufficiëntie (resp. 38 en 41), hypotensie (resp. 46 en 37) en gynaecomastie (resp. 10 en 14) waren de verschillen niet significant.

Conclusie onderzoekers. Eplerenon toegevoegd aan een standaardbehandeling, vermindert het risico op sterfte en ziekenhuisopname bij patiënten met systolisch hartfalen en lichte symptomen.

Hoewel dit onderzoek was gericht op patiënten met lichte symptomen van hartfalen, betrof het patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen en een sterk gestoorde linkerventrikelfunctie. Er bleek hierbij een aanzienlijke winst te boeken, waarbij slechts 19 behandeljaren nodig zijn om één cardiaal sterfgeval of opname met hartfalen te voorkomen. Niet zeker is of deze uitkomsten ook zo gunstig zijn voor mensen met lichte klachten en een minder sterk gestoorde linkerventrikelfunctie.

De werkzaamheid van aldosteronantagonisten bij hartfalen is divers en nog niet volledig duidelijk. Zij bewerkstelligen retentie van kalium en magnesium, waarvan tekort leidt tot ventrikularitmieën en plotse hartdood. Daarnaast worden ook de proliferatie van fibroblasten en de perivasculaire fibrose in het falende hart geremd, die kenmerkend zijn voor hyperaldosteronisme. Dit hyperaldosteronisme blijft bij hartfalen aanwezig ondanks behandeling met ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten en β -blokkers.

In 1999 zijn de resultaten gepubliceerd van het 'Randomized Aldactone Evaluation Study' (RALES)-onderzoek waarin de werkzaamheid van spironolacton toegevoegd aan een standaardbehandeling bestaande uit een ACE-remmer en een diureticum bij patiënten met ernstig hartfalen werd vergeleken met placebo.³ De resultaten van dit onafhankelijk uitgevoerde onderzoek toonden dat spironolacton, naast symptomatische verbetering, een extra vermindering van het absolute risico op overlijden gaf van 11% en van 27% van het aantal ziekenhuisopnamen vanwege cardiale oorzaken ([Gebu 1999; 33: 111-112](#)). Het is een gemis dat in het hier besproken onderzoek geen onderzoeksarm met spironolacton is opgenomen, waardoor geen vergelijking van de werkzaamheid van beide middelen kan worden gemaakt.

Of er sprake is van een groepseffect van aldosteronantagonisten is niet bewezen. Het is thans onduidelijk of de gunstige effecten van eplerenon ook gelden voor spironolacton. Hoewel eplerenon minder endocriene bijwerkingen, zoals gynaecomastie, heeft dan spironolacton moet dit verschil worden gewogen tegen een tienvoudige toename in kosten. Het lijkt verstandig om de behandeling met spironolacton te beginnen en bij zeer hinderlijke bijwerkingen over te gaan op het duurdere eplerenon.

Literatuurreferenties

1. Zannad F, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
2. Armstrong PW. Aldosterone antagonists- last man standing? *N Engl J Med* 2011; 364: 79-80.
3. Pitt B, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.

Copyright © 2019 Gebu. Alle rechten voorbehouden. | <https://www.ge-bu.nl>