

Jahrgang 27

Nummer 16/2005

<b>Erlotinib</b> (UP. Masche) .....	61
Ein Tyrosinkinasehemmer, der – als Sekundär- oder Tertiärbehandlung – bei einem nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom eventuell eine Lebensverlängerung ermöglicht.	
<b>Eplerenon</b> (E. Gysling) .....	63
Ein mit Spironolacton verwandter Aldosteronantagonist, der sich in bestimmten Fällen von Herzinsuffizienz nach einem Infarkt vorteilhaft auswirken kann.	

## Synopsis

### Erlotinib

UP. Masche

Erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>) wird zur Palliativbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Erlotinib hat eine ähnliche chemische Struktur wie Gefitinib (Iressa<sup>®</sup>). Beide Substanzen hemmen die Phosphorylierung jener Tyrosinkinase, die den intrazellulären Teil des transmembranären EGF-Rezeptors («Epidermal growth factor receptor») bildet. Über den EGF-Rezeptor werden verschiedene Zellfunktionen wie Teilung, Wachstum und Differenzierung gesteuert. Viele Tumorzellen zeigen eine verstärkte Expression des EGF-Rezeptors; beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom sind es je nach histologischem Typ etwa die Hälfte bis drei Viertel der Tumoren. Unter der Einwirkung von Tyrosinkinase-Hemmern wird die Zellproliferation und Angiogenese gestört und die Apoptose begünstigt. Die Empfindlichkeit gegenüber Tyrosinkinase-Hemmern scheint höher zu sein, wenn der EGF-Rezeptor von gewissen Mutationen betroffen ist; solche Mutationen finden sich beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom häufiger bei Adenokarzinomen, bei Frauen und bei Personen, die nie geraucht haben.<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Nach Einnahme von Erlotinib dauert es etwa 4 Stunden, bis der höchste Plasmaspiegel gemessen wird. Die biologische Verfügbarkeit liegt bei 60%, kann aber auf nahezu 100% ansteigen, wenn Erlotinib mit einer fettreichen Mahlzeit kombiniert wird. Erlotinib wird in der Leber durch CYP3A4 und in geringerem Mass durch CYP1A2 abgebaut; wahrscheinlich findet auch eine extrahepatische Metabolisierung statt über CYP3A4 im Darm, CYP1A1 in der Lunge und CYP1B1 in Tumorgewebe. Es sind vier Hauptmetaboliten bekannt, wovon zwei eine

ähnliche pharmakologische Aktivität aufweisen wie die Muttersubstanz. Die Metaboliten werden zu über 90% mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Erlotinib beträgt im Median rund 36 Stunden. Daten zur Pharmakokinetik bei Leber- oder Niereninsuffizienz liegen nicht vor.<sup>1,2</sup>

#### Klinische Studien

Die entscheidende Studie, auf die sich die Zulassung von Erlotinib beruft, umfasste 731 Patienten und Patientinnen, die an einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom (Stadium IIIB oder IV) litten. Bei allen hatten bereits eine oder zwei Chemotherapien stattgefunden, davon in der Regel mindestens eine mit einem Platinderivat. Doppelblind wurde im Verhältnis von zwei zu eins entweder Erlotinib (150 mg/Tag) oder Placebo verabreicht. Abgebrochen wurde die Behandlung dann, wenn sie nicht vertragen oder wenn eine Krankheitsprogression festgestellt wurde. In der Erlotinib-Gruppe konnte bei 9% ein komplettes oder partielles Ansprechen und bei weiteren 35% eine Stabilisierung der Tumorgrosse erzielt werden; in der Placebogruppe betrug diese Prozentsätze knapp 1% bzw. 27%. Die mediane Überlebenszeit lag unter Erlotinib bei 6,7 und unter Placebo bei 4,7 Monaten; daraus lässt sich eine 1-Jahresüberlebensrate von 31% bzw. 22% errechnen.<sup>3</sup> Die Verlängerung der Überlebenszeit beschränkte sich allerdings auf Tumoren, bei denen sich bei mindestens 10% der Zellen der EGF-Rezeptor nachweisen liess (= EGFR-positiv). Zudem scheint es, dass nicht nur das Vorhandensein, sondern auch gewisse molekulare Eigenschaften des EGF-Rezeptors das Ansprechen auf Erlotinib beeinflussen.<sup>4</sup>

In zwei anderen Doppelblindstudien wurde der Einsatz von Erlotinib bei der *Erstbehandlung* des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms untersucht. In der ersten Studie behandelte man 1059 Personen, bei denen eine Chemotherapie mit Carboplatin (Paraplatin<sup>®</sup> u.a.) und Paclitaxel (Taxol<sup>®</sup> u.a.) durchgeführt wurde, zusätzlich mit Erlotinib (150 mg/Tag) oder Placebo. In beiden Gruppen war die mediane Überlebenszeit praktisch identisch (10,6 gegenüber 10,5 Monaten), und auch sonst ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.<sup>5</sup> Die zweite Studie (n = 1172) folgte einem ähnlichen Protokoll, ausser dass als Basis-Chemotherapie Cis-

platin (Platinol<sup>®</sup> u.a.) und Gemcitabin (Gemzar<sup>®</sup>) gewählt wurden. Hier bot die zusätzliche Erlotinib-Verabreichung ebenfalls keinen Vorteil.<sup>6</sup>

Erlotinib wird auch bei anderen Tumoren geprüft. In einer Doppelblindstudie, allerdings noch nicht im Detail publiziert, erhielten 569 Personen mit einem inoperablen *Pankreaskarzinom* Gemcitabin sowie Erlotinib oder Placebo. Dabei ergab sich mit Erlotinib eine zwar knapp signifikante, aber geringfügige Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 6,0 auf 6,4 Monate, was einer Verbesserung der 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 19% auf 24% entspricht.<sup>7,8</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Etwa drei Viertel der Erlotinib-Behandelten waren von *Hautreaktionen* (Ausschläge wie z.B. akneiforme Dermatitis, Hauttrockenheit, Pruritus) und über die Hälfte von *Durchfall* betroffen – in etwa 10% dieser Fälle so gravierend, dass eine Dosisreduktion bzw. das Absetzen von Erlotinib erforderlich war. Andere Nebenwirkungen, die häufiger als unter Placebo auftraten, waren Anorexie, Stomatitis, Infekte, ophthalmologische Probleme (Konjunktivitis, Keratitis) und Leberwerterhöhungen. Selten kamen auch interstitielle Lungenkrankheiten vor, die in einzelnen Fällen zum Tode führten, wobei nicht ausgeschlossen werden kann, dass vorbestehende krankheits- oder therapiebedingte Veränderungen mitwirkten. In einer der klinischen Studien beobachtete man in der Erlotinib-Gruppe eine erhöhte Niereninsuffizienz-Rate.<sup>2</sup>

### Interaktionen

Der Metabolismus von Erlotinib wird durch Induktoren von CYP3A4 (z.B. Rifampicin) oder von CYP1A2 (Rauchen) beschleunigt, durch Hemmer von CYP3A4 (Azol-Antimykotika, Makrolide) verlangsamt; auch CYP1A2-Hemmer (Fluvoxamin = Floxyfral<sup>®</sup> u.a., Ciprofloxacin = Ciproxin<sup>®</sup> u.a.) können den Abbau von Erlotinib wahrscheinlich bremsen. Erlotinib selbst hemmt gewisse Zytochrome; die Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht klar, abgesehen davon, dass sie als Erklärung dafür dienen kann, dass unter der Kombination von Erlotinib und oralen Antikoagulantien Fälle von Prothrombinzeit-Verlängerung (INR-Anstieg) und Blutungen vorgekommen sind. Auch das Isoenzym der UDP-Glukuronosyltransferase (UDP1A1), das für die Glukuronidierung von Bilirubin verantwortlich ist, wird von Erlotinib gehemmt, was indessen wahrscheinlich kein relevantes Interaktionspotential bedeutet.

Erlotinib ist ein Substrat des P-Glykoproteins, woraus sich Interaktionsmöglichkeiten ergeben, wenn es zusammen mit Hemmern dieses Transportproteins wie Ciclosporin (Sandimmun<sup>®</sup> u.a.) oder Verapamil (Isoptin<sup>®</sup> u.a.) verabreicht wird.

Die Löslichkeit von Erlotinib ist pH-abhängig, so dass Protonenpumperhemmer, H<sub>2</sub>-Blocker oder Antazida die Resorption vermutlich beeinträchtigen können.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

In der Schweiz ist Erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>) zugelassen für die Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms, bei dem bereits mindestens eine andere Chemotherapie stattgefunden hat. Erlotinib ist als Tabletten zu 100 und 150 mg erhältlich; es wird einmal täglich genommen, entweder eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit. Die 100-mg-Tabletten benötigt man zum Beispiel,

wenn wegen Nebenwirkungen eine Dosisreduktion nötig ist oder wenn Erlotinib zusammen mit CYP3A4-Hemmern verordnet wird. Bei eingeschränkter Leberfunktion sollte Erlotinib nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Während einer Erlotinib-Behandlung empfiehlt es sich, aufs Rauchen zu verzichten. Wenn unter Erlotinib neu pulmonale Symptome wie Dyspnoe oder Husten auftreten, ist an die Möglichkeit einer interstitiellen Lungenkrankheit zu denken. Insbesondere bei Personen mit einem genetischen Defekt der Glukuronidierung (z.B. Gilbert-Meulengracht-Syndrom) kann Erlotinib zu einer Hyperbilirubinämie führen. Erlotinib ist potentiell teratogen – der EGF-Rezeptor spielt eine wichtige Rolle bei der embryonalen Entwicklung – und deshalb in der Schwangerschaft kontraindiziert. Da nicht bestimmt ist, ob Erlotinib in die Muttermilch gelangt, sollte es auch während der Stillzeit nicht verwendet werden.

Erlotinib ist kassenpflichtig und wird zu einem Publikumspreis von 3522.55 Franken pro Monat angeboten.

### Kommentar

*Mit Erlotinib bestätigte sich, dass Tyrosinkinase-Hemmer bei der Erstbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms keinen Platz haben. Im Gegensatz zum Vorgänger Gefitinib (Iressa<sup>®</sup>), dessen Zulassung vor einigen Monaten wegen negativer Studienergebnisse sistiert wurde, verspricht aber Erlotinib wenigstens bei Rückfällen nach vorangegangenen Chemotherapien einen nochmaligen, kleinen Überlebensvorteil. Dieser Effekt scheint indessen begrenzt auf nicht-kleinzellige Bronchuskarzinome, bei denen der EGF-Rezeptor exprimiert wird; bei EGFR-negativen Tumoren ist bislang keine signifikante Wirkung nachgewiesen, so dass man diese Fälle konsequenterweise von einer Erlotinib-Behandlung ausschliessen müsste. Grundsätzlich ist man natürlich auch bei Erlotinib nicht von der Frage entbunden, wie sinnvoll solche teuren Krebsbehandlungen sind, die das Leben wirklich nur marginal verlängern und Leiden kaum je vermindern, sondern höchstens hinauschieben.*

### Literatur

- 1 Siegel-Lakhai WS et al. *Oncologist* 2005; 10: 579-89
- 2 <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/tarceva/061805en6.pdf>
- 3 Shepherd FA et al. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32
- 4 Tsao MS et al. *N Engl J Med* 2005; 353: 133-44
- 5 Herbst RS et al. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5892-9
- 6 Gatzemeier U et al. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14S): Abstract 7010
- 7 Moore MJ et al. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S): Abstract 1
- 8 [http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/Nov\\_PI/Tarceva2\\_PI.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/Nov_PI/Tarceva2_PI.pdf)

### Pro memoria

Unter dem Titel «Pro memoria» finden Sie in den pharmakritik-Nummern dieses Jahrgangs jeweils ein Zitat aus dem Buch «100 wichtige Medikamente (2005)». Das Zitat soll zum Lesen des entsprechenden Buchkapitels anregen.

*Die vorteilhafte Wirkung von Spironolacton bei Herzinsuffizienz beruht wahrscheinlich zum Teil auf einer Senkung der Aktivität natriuretischer Peptide. Sie ist praktisch nur für die Dosis von 25 mg/Tag und nur bei Personen mit fortgeschrittenen Insuffizienzstadien nachgewiesen!*

(Aus dem Kapitel «Spironolacton», Seite 195.)

## Eplerenon

E. Gysling

Eplerenon (Inspra<sup>®</sup>), ein Aldosteronantagonist, wurde zur Behandlung bestimmter Fälle von Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt zugelassen.

### Chemie/Pharmakologie

Die aldosteronähnliche Steroidstruktur von Eplerenon leitet sich von derjenigen von Spironolacton (Aldactone<sup>®</sup> u.a.) ab. Wie dieses bindet sich Eplerenon an Mineralokortikoid-Rezeptoren und vermag so die Bindung von Aldosteron zu verhindern. Aldosteron führt zum Blutdruckanstieg, indem es die renale Natrium-Rückresorption und möglicherweise noch andere vasopressorische Mechanismen induziert. Aldosteronantagonisten wirken als kaliumsparende Diuretika und senken den Blutdruck. Eplerenon wird als selektiver Aldosteronantagonist bezeichnet, da es sich vergleichsweise weniger an Glukokortikoid-, Gestagen- und Androgen-Rezeptoren bindet.

Es ist nicht geklärt, welche Wirkungsmechanismen für die Auswirkungen der Aldosteronantagonisten bei Herzinsuffizienz von massgebender Bedeutung sind. In verschiedenen Tierversuchen fand sich eine vorteilhafte Wirkung von Eplerenon auf die bei Herzinsuffizienz beobachteten Strukturveränderungen («remodeling») des linken Ventrikels.<sup>1,2</sup> Wie Spironolacton reduziert Eplerenon die Plasmawerte natriuretischer Peptide.<sup>3</sup>

### Pharmakokinetik

Die folgenden Daten zur Pharmakokinetik wurden überwiegend in Studien gewonnen, in denen Freiwillige Einzeldosen von 100 mg Eplerenon erhielten: Nach oraler Einnahme wird Eplerenon rasch resorbiert; maximale Plasmaspiegel werden durchschnittlich nach 1½ Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 67%. Das Medikament wird unter der Einwirkung des Zytochrom-Isoenzym CYP3A4 in inaktive Metaboliten verwandelt. Seine Plasmahalbwertszeit beträgt 4 bis 6 Stunden; die Metaboliten werden zu zwei Dritteln mit dem Urin und zu einem Drittel mit dem Stuhl ausgeschieden.<sup>4</sup> CYP3A4-Hemmer führen zum Anstieg der Eplerenon-Plasmaspiegel. Das Medikament selbst beeinflusst die Zytochrome nach bisherigem Wissen nicht.

Bei Personen über 65 sowie bei solchen mit mässig eingeschränkter Leberfunktion oder reduzierter Nierenfunktion wurden um 20 bis 40% erhöhte Plasmaspiegel beobachtet.<sup>3</sup>

### Klinische Studien

In europäischen Ländern ist Eplerenon bisher ausschliesslich bei Personen zugelassen, die kurz vor Behandlungsbeginn einen Herzinfarkt erlitten haben, eine eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfrate (max. 40%) und klinische Symptome einer Herzinsuffizienz aufweisen und zudem bereits eine übliche «Standardtherapie» – inklusive Betablocker – erhalten. In den USA kann das Medikament auch als Antihypertensivum eingesetzt werden.

### Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt

Bei Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt wurde Eplerenon in einer grossen Studie («Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study», EPHE-SUS) untersucht. Diese multizentrische Doppelblindstudie umfasste 6632 Personen, die im Zeitraum von 3 bis 14 Tagen vor Studienbeginn einen Herzinfarkt erlitten hatten und die trotz einer als optimal bezeichneten Therapie eine systolische Dysfunktion des linken Ventrikels (Auswurfrate  $\leq 40\%$ ) aufwiesen. Rund 90% der Teilnehmenden hatten klinische Symptome einer Herzinsuffizienz. Die übrigen 10% waren Diabetesranke ohne solche Symptome; gesamthaft hatte etwa ein Drittel aller Teilnehmenden einen Diabetes.

3319 Personen erhielten Eplerenon (initial 25 mg/Tag, bei guter Verträglichkeit nach 4 Wochen auf 50 mg/Tag gesteigert), 3313 Personen erhielten Placebo. Die wichtigsten übrigen Medikamente waren ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorantagonisten (bei 86%), Betablocker (bei 75%), Diuretika (bei 60%) und Statine (bei 47%). Zwei primäre Endpunkte der Studie waren definiert: einerseits die Gesamtmortalität, andererseits die Kombination von kardiovaskulärer Mortalität mit einer ersten Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, Infarktrezidiv, Schlaganfall oder Kammerarrhythmie. Durchschnittlich dauerte die Studie 16 Monate; sie wurde so lange weitergeführt, bis insgesamt 1012 Personen gestorben waren.

Beide primären Endpunkte wurden von Eplerenon signifikant beeinflusst: die Gesamtmortalität betrug 14,4% (n = 478; unter Placebo 16,7%, n = 554), die oben definierte Kombination von kardiovaskulärer Mortalität und Spitalbedürftigkeit 26,7% (unter Placebo 30,0%). Unter Eplerenon waren 162 Fälle von plötzlichem Herztod zu beobachten, unter Placebo dagegen 201 Fälle.<sup>5</sup>

Gemäss einer zusätzlichen Analyse der EPHE-SUS-Studie senkte Eplerenon in einer Dosis von 25 mg/Tag das Sterberisiko innerhalb der ersten 30 Behandlungstage signifikant (Gesamtmortalität von 3,2% gegenüber 4,6% unter Placebo). Unter Eplerenon war das relative Risiko eines plötzlichen Herztodes in diesem Zeitraum um 37% kleiner als unter Placebo.<sup>6</sup>

### Arterielle Hypertonie

Eplerenon ist in verschiedenen Studien mit anderen Antihypertensiva verglichen worden. Dabei erwies sich das Medikament in Tagesdosen zwischen 50 und 200 mg als ähnlich wirksam wie Enalapril (Reniten<sup>®</sup> u.a.), Losartan (Cosaar<sup>®</sup>) und Amlodipin (Norvasc<sup>®</sup> u.a.) in üblichen Dosen.<sup>7-9</sup> Auch die Kombination von Eplerenon z.B. mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern ist möglich.

Das Medikament ist jedoch, wie bereits erwähnt, in Europa als Antihypertensivum nicht zugelassen.

### Unerwünschte Wirkungen

Eine Hyperkaliämie ist das wichtigste Problem, das infolge einer Behandlung mit Aldosteronantagonisten auftreten kann. Selbst unter den sorgfältig kontrollierten Bedingungen der EPHE-SUS-Studie trat bei 5,5% der aktiv Behandelten eine gefährliche Hyperkaliämie (Werte von 6,0 mmol/l oder höher) auf, signifikant häufiger als unter Placebo.<sup>5</sup> In der Praxis dürften Hyperkaliämien noch häufiger vorkommen. Dabei kommen z.B. andere Medikamente wie ACE-Hemmer, ein Diabe-

tes mellitus sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion als mitverursachende Faktoren in Frage. Bei Eplerenon können auch CYP3A4-Hemmer, die zu höheren Plasmaspiegeln führen, eine Rolle spielen.

In der EPHEsus-Studie wurden ferner unter Eplerenon mehr gastro-intestinale Symptome (Durchfall, Brechreiz) als unter Placebo beobachtet. Bei Personen im Alter von 75 und mehr Jahren traten in der Eplerenon-Gruppe mehr Schlaganfälle als in der Placebo-Gruppe auf (nicht-signifikant).

Dank der Selektivität von Eplerenon sind endokrine Nebenwirkungen (Gynäkomastie, erektile Dysfunktion, Menstruationsstörungen) selten.

#### Interaktionen

Die gleichzeitige Verabreichung von anderen Medikamenten, die ebenfalls zum Anstieg des Kaliumspiegels führen (kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim [in Bactrim® u.a.], Kaliumpräparate) sollte vermieden werden. Zu Vorsicht ist auch bei gleichzeitiger Verabreichung von ACE-Hemmern zu raten.

Auf die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Hemmern wie z.B. Itraconazol (Sporanox®), Clarithromycin (Klacid® u.a.) oder Ritonavir (Norvir®) ist zu verzichten. Eine zurückhaltende Dosierung von Eplerenon ist selbstverständlich auch bei zahlreichen weiteren CYP3A4-Hemmern angezeigt – dies gilt z.B. auch für Amiodaron (Cordaron® u.a.) und Verapamil (Isoptin® u.a.).

CYP3A4-Induktoren (z.B. Johanniskraut) führen zu einer Abnahme der Plasmaspiegel und der Wirkung von Eplerenon und werden deshalb ebenfalls besser vermieden.

Ungünstige Interaktionen sind noch mit anderen Medikamenten – z.B. Antihypertensiva, nicht-steroidalen Entzündungshemmern, Digoxin, Lithium, Ciclosporin (Sandimmun® u.a.) – denkbar. Allgemein sind wahrscheinlich Personen mit einer reduzierten Nierenfunktion und Diabetesranke mit Albuminurie bezüglich Interaktionen stärker gefährdet.

#### Vergleich mit Spironolacton

Studien, in denen Eplerenon mit Spironolacton verglichen worden wäre, liegen nicht vor. Gemäss einer Studie, in der Spironolacton bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz mit Placebo verglichen wurde («RALES»), hat jedoch Spironolacton eine ähnliche kardioprotektive Wirkung wie Eplerenon.<sup>10</sup>

Das Hyperkaliämie-Risiko der beiden Substanzen unterscheidet sich kaum. Spironolacton hat gegenüber Eplerenon den Nachteil, häufiger endokrine Nebenwirkungen (bes. eine Gynäkomastie) zu verursachen. Eplerenon dagegen ist wegen seines CYP3A4-abhängigen Metabolismus mit einem deutlich höheren Interaktionsrisiko verbunden. Spironolacton hat (mit den aktiven Metaboliten zusammen) die längere Halbwertszeit als Eplerenon.

#### Dosierung/Verabreichung/Kosten

Eplerenon (Inspra®) ist in der Schweiz als Tabletten zu 25 und 50 mg erhältlich und limitiert kassenzulässig. Eine Behandlung von Kranken, auf die die beschriebenen Kriterien zutreffen, soll mit 25 mg täglich begonnen werden und kann dann innerhalb von 4 Wochen auf eine Dosis von 50 mg/Tag gesteigert werden. Besondere Beachtung muss den Kaliumwerten ge-

schenkt werden; regelmässige Kontrollen (mindestens vor und dann nach 1 Woche und nach 1 Monat Behandlung) sind notwendig. Beträgt der Kaliumspiegel vor der Behandlung mehr als 5,0 mmol/l, so verbietet sich eine Eplerenon-Therapie. Bei Kaliumwerten über 5,5 mmol/l unter der Therapie muss die Dosis reduziert werden, bei Werten ab 6,0 mmol/l ist Eplerenon mindestens vorübergehend abzusetzen. Bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sind die Kaliumwerte besonders sorgfältig zu überwachen.

Mangels entsprechender Dokumentation soll Eplerenon bei Kindern und Jugendlichen sowie bei schwangeren und stillenden Frauen nicht verwendet werden. Die Behandlung mit Eplerenon (25 oder 50 mg/Tag) kostet fast 110 Franken monatlich. Spironolacton (Aldactone®) in einer Tagesdosis von 25 mg kostet knapp 20 Franken pro Monat.

#### Kommentar

*Trotz der grossen EPHEsus-Studie ist noch einiges zu Eplerenon unklar. Insbesondere sollten wir wissen, ob sich mit Spironolacton nicht ebenso viel oder mehr erreichen lässt. In Anbetracht des deutlich höheren Interaktionspotentials von Eplerenon bereitet in der Praxis auch das Hyperkaliämie-Risiko Sorgen. Die aktuell sehr eng formulierte Indikation von Eplerenon sollte deshalb sicher strikt eingehalten werden.*

#### Literatur

- 1 Fraccarollo D et al. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1666-73
- 2 Suzuki G et al. Circulation 2002; 106: 2967-72
- 3 Keating GM, Plosker GL. Drugs 2004; 64: 2689-707
- 4 Cook CS et al. Drug Metab Dispos 2003; 31: 1448-55
- 5 Pitt B et al. N Engl J Med 2003; 348: 1309-21
- 6 Pitt B et al. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 425-31
- 7 Williams GH et al. Am J Cardiol 2004; 93: 990-6
- 8 Weinberger MH et al. Am Heart J 2005; 150: 426-33
- 9 White WB et al. Hypertension 2003; 41: 1021-6
- 10 Pitt B et al. N Engl J Med 1999; 341: 709-17

---

## pharma-kritik

---

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann,  
Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 27 (2005, 20 Nummern): 98 Franken  
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2006 Infomed Wil. All rights reserved.

## MARKENNAMEN

der im Text erwähnten Arzneimittel\*

(A = in Österreich, D = in Deutschland)

### Amiodaron

A: Sedacoron D: Cordarex und andere

### Carboplatin

A: Paraplatin D: Carboplat und andere

### Ciprofloxacin

A: Ciproxin und andere D: Ciprobay und andere

### Clarithromycin

A: Klacid und andere D: Biaxin, Klacid und andere

### Enalapril

A: Renitec und andere D: Xanef und viele andere

### Fluvoxamin

A: Felixsan, Floxyfral D: Fevarin und andere

### Itraconazol

A: Sporanox und andere D: Sempera und andere

### Losartan

A: Cosaar D: Lorzaar

\* Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Berücksichtigt wurden in erster Linie Markennamen, die von den Schweizer Namen abweichen.