

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Kardioprotektion durch selektive Aldosteronblockade

Stanek B

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2005; 12
(7-8), 215-220

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Kardioprotektion durch selektive Aldosteronblockade

B. Stanek

■ Kurzfassung

Pathologische Umbauten im Ventrikel (Hypertrophie, Remodelling), die zunächst eine asymptotische Pumpstörung verursachen, schließlich aber in eine progressive Herzinsuffizienz münden können, werden durch körpereigene neurohumorale Systeme, Aldosteron eingeschlossen, bewirkt. Aldosteron, das Endglied in der Kette des Renin-Angiotensin-Systems, wird in der Nebennierenrinde gebildet und reguliert über seine renalen Wirkungen den Salz- und Wasserhaushalt. Darüber hinaus wirkt Aldosteron über Mineralkortikoidrezeptoren direkt auf die Gefäßwände und auf das Myokard ein und fördert die Fibrosierung dieser Strukturen. Auch optimal dosierte Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker können diese Wirkungen nicht vollständig unterdrücken. In der „Randomised Aldactone Evaluation“-Studie (RALES) kam es bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz unter ACE-Hemmung in Kombination mit Aldosteronblockade zu einer Reduktion der Mortalität, verbunden mit einer geringeren myokardialen Kollagensynthese. In der „Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival“-Studie (EPHESUS) wurde nachgewiesen, daß Aldosteronblockade mit Eplerenon auch nach einem akuten Myokardinfarkt, der durch eine linksventrikuläre Dysfunktion kompliziert ist, das Leben verlängert und die Zahl der Spitalsaufnahmen senkt. Dieser Artikel bietet eine Übersicht über die Wirkungen dieses neuen, hochselektiven Aldosteronantagonisten und über seinen möglichen therapeutischen Einsatz bei Hypertonie und Herzinsuffizienz.

■ Einleitung

Die Bedeutung des Aldosterons für die Herzinsuffizienz bzw. für das kardiale Ödem wurde bereits früh erkannt [1]. Dem damaligen Paradigma entsprechend lag die Gefahr dieses Mineralkortikoids in einer übersteigerten renalen Natrium- und Wasserretention, während Kalium und Magnesium verloren gingen. Die Aldosteronforschung führte dann in den 1970er Jahren zur Entwicklung von Spironolacton, einem Antagonisten am Aldosteronrezeptor. Gemäß dem traditionellen Angriffspunkt von Aldosteron in der Niere wurde Spironolacton in der Folge bei Ödemen und als „kaliumsparendes Diuretikum“ in der Hypertoniebehandlung eingesetzt. Aldosteron ist bekanntlich auch das letzte Glied in der Kette des Renin-Angiotensin-Systems. Es hat mittlerweile den Anschein, daß manche biologische Effekte, die bisher Angiotensin zugeschrieben wurden, überhaupt erst durch das Mitwirken von Aldosteron zustande kommen [2, 3]. Angiotensin regt jedenfalls die Aldosteronproduktion in der Nebennierenrinde an und Aldosteron kann, in einem positiven Feedback, die biologischen Wirkungen von Angiotensin verstärken [4, 5]. Es ist deshalb nicht überraschend, daß eine Aldosteronblockade auch typische Angiotensinwirkungen antagonisiert.

Im natürlichen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz ist das Reninsystem dauerstimuliert, was eine abnorme Aldosteronsekretion in der Nebennierenrinde impliziert. Unmittelbar nach Hemmung des ACE sinken die Aldosteronspiegel im Serum ab, kehren aber unter chronischer Therapie allmählich wieder zu den erhöhten Ausgangswerten zurück. Eine Erklärung dafür könnte die mit der ACE-Hemmung verbundene Kaliumretention sein, die schon zu einer Stimulierung des Aldosteron führt, bevor es zu einem Anstieg des zirkulierenden Kaliums kommt. Neben Angiotensin und Kalium wirken sich aber noch weitere periphere und zentrale Mechanismen (Noradrenalin, Endothelin, Corticotropin, Vasopressin ...) auf die Aldosteronproduktion aus [6]. Die Aldosteronplasma Spiegel können so auf das 20fache ansteigen [7]. Es ist auch bekannt, daß hohe Aldosteronspiegel in der Herzinsuffizienz eine schlechte Prognose anzeigen [8–10]. Da der Aldosteronspiegel nicht nur vom Reninsystem abhängt, können auch optimal dosierte ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker langfristig die Aldosteronproduktion nicht unterdrücken [11]. Dieser Aldosteron-„Escape“ ist also keine Ausnahmeerscheinung, sondern wurde vielmehr zu einem klinisch relevanten Phänomen, mit dem in der Herzinsuffizienz, aber auch bei der Linkshypertrophie, gerechnet werden muß [12–17].

Erst vor 5 Jahren ließ die RALES-Studie (Randomised Aldactone Evaluation Study) hinsichtlich des Umstandes, welches enorme Potential an Kardioprotektion die Aldosteronblockade bei der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz bereithält, aufhorchen [18–21]. Die RALES-Studie schloß 822 Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (Auswurf fraktion 25 %) ein, die mit der damaligen Standardtherapie, bestehend aus ACE-Hemmer, Diuretika und Digitalis, behandelt wurden. Nur 11 % der Patienten nahmen Betablocker ein. Durch Gabe von Spironolacton konnten die Mortalität um weitere 30 %, die Spitalsaufenthalte wegen Herzinsuffizienz um 35 % gesenkt werden. Obwohl die Spironolactondosen niedrig waren (25 mg/die), kam es bei 10 % der männlichen Patienten zu einer Gynäkomastie oder zu Brustschmerzen. Impotenz und Menstruationsstörungen waren weitere Nebenwirkungen, die wegen der gleichzeitigen Blockade von Androgen- bzw. Progesteronrezeptoren in Kauf genommen werden mußten. Hingegen trat eine schwere Hyperkaliämie nur bei weniger als 2 % der Patienten auf. Das hat natürlich das Interesse an einem „selektiven Aldosteronantagonisten“ geweckt. Durch Strukturveränderungen an Spironolacton ist es schließlich gelungen, die Affinität zum Androgen- bzw. Progesteronrezeptor um das 500fache zu reduzieren. Der selektive Aldosteronblocker Eplerenon ist das erste klinisch verfügbare Produkt dieser pharmakologischen Weiterentwicklung (Abb. 1).

■ Extrarenale Wirkungen von Aldosteron

Seit die Existenz von Mineralkortikoidrezeptoren in den Gefäßwänden, im Myokard und im Gehirn bekannt wurde, hat

sich das Paradigma für Aldosteron grundlegend gewandelt und erweitert. Aldosteron kann also über eigene (nicht-epitheliale) Rezeptoren direkt auf die Gefäßwände und auf das Myokard einwirken. Durch diese Rezeptoren werden Prozesse vermittelt, die bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine vorrangige pathophysiologische Rolle spielen. Den Wirkungen auf das Myokard entsprechen morphologische Korrelate, die die Hypertrophie und das Remodelling vorantreiben, in die Herzinsuffizienz münden und zum Risiko des plötzlichen Herztodes beitragen können (Tab. 1) [22–27].

Aldosteron bewirkt ebenso wie Angiotensin eine Störung verschiedener Gefäßfunktionen. Im Tierversuch kommt es zu einer Entzündung der Koronarien, in deren Folge eine perivaskuläre, reparative Fibrose auftritt [22]. Bei diesem Prozeß wird dem „oxydativen Streß“ eine vorrangige Rolle zugeschrieben [28]. Auch Plättchenaktivierung und Aggregation tragen zu diesem Pathomechanismus bei [24]. In der Gefäßintima hemmt Aldosteron die Synthese von Stickoxid (NO) und führt so zu einer endothelialen Dysfunktion [24, 29–31]. Bei großen Arterien behindert Aldosteron die Dehnbarkeit [32].

Experimentelle Studien legen nahe, daß Aldosteron direkt bei der Entstehung der kardialen Hypertrophie beteiligt ist [33, 34]. Lokal produziertes oder zirkulierendes Aldosteron stimuliert die Bindegewebsbildung entweder direkt (via Mineral-kortikoidrezeptoren) oder indirekt durch Modulation der Angiotensinrezeptoren [35, 36]. Beide Mechanismen begünstigen die Entwicklung einer interstitiellen Myokardfibrose. Diese verdickt und versteift den Ventrikel, erhöht die Wanddrucke und stört die diastolische Relaxation [37, 35]. Außerdem irritiert sie die Erregungsausbreitung und begünstigt dadurch ventrikuläre Arrhythmien. Bei Ratten, die Gene für humanes Renin und Angiotensin beherbergen, reduziert die Aldosteronblockade ebenso wie die Blockade des Angiotensinrezeptors die kardiale Hypertrophie und Fibrose. Die Kollagenmatrix des kardialen Interstitiums steht somit unter dem Einfluß von Angiotensin und Aldosteron. Es besteht sogar die Möglichkeit, daß die Angiotensin-induzierte Linkshypertrophie letztlich über das Aldosteron zustande kommt [38].

Eine Überexprimierung der humanen Mineralkortikoidrezeptoren führt experimentell zu Herzinsuffizienz mit erhöhten

kardialen natriuretischen Peptiden [39]. In dieser Situation werden verschiedene Gelatinasen (z. B. Matrix-Metalloproteinasen) aktiviert [40]. Diese Gelatinase-Aktivität wird wahrscheinlich über Aldosteronrezeptoren reguliert [24]. Die Zunahme von Matrix-Metalloproteinasen resultiert in der Ablagerung von wenig strukturiertem Bindegewebe im Myokard und trägt über den progredienten Umbau des Strukturgefüges zur Gefügedilatation bei [41]. Tatsächlich zeigten in RALES erhöhte Serumwerte, die als Marker für die kardiale Kollagensynthese gelten, eine schlechte Prognose an. Eine kleine klinische Studie konnte außerdem zeigen, daß Spironolacton die Kollagensynthese hemmt [42].

Auch das Remodelling nach Myokardinfarkt unterliegt ähnlichen Gesetzen. Hypertrophie der Myozyten, erhöhte Kollagenansammlung außerhalb der Infarktzone und Erweiterung der Kammer sind typische Erscheinungen. Die Aldosteronspiegel im Plasma sind dabei erhöht und zwar auch dann, wenn das vaskuläre ACE völlig gehemmt ist. Das aber impliziert eine Angiotensin-unabhängige Aldosteronproduktion im Sinne eines Aldosteron-„Escape“ [43]. Durch Aldosteronblockade kann der pathologischen Hypertrophie und dem Remodelling vorgebeugt werden, wie man auch an der Reduktion der fetalen Gene (z. B. β -MHC) sehen kann [24, 44].

Aldosteron wirkt auch auf das zentrale Nervensystem, indem es den Sympathikus aktiviert und den Vagus hemmt. Spironolacton wurde schon früher eine „zentrale“ Rolle bei der Regulation des Wasserhaushalts zugeordnet. Tatsächlich wird durch die direkte Wirkung der Aldosteronblockade im Gehirn bei Ratten die sympathische Erregung herabgesetzt [25]. Darüber hinaus verbessert sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz unter Aldosteronblockade die Wiederaufnahme von Noradrenalin in die Speichervesikel der adrenergen Nervenendigungen [26], wodurch der erhöhte Sympathikustonus gebremst wird [45]. Auch die Barorezeptoren sind vom „Aldosteronüberschuß“ ungünstig betroffen [46]. Spironolacton stellt die gestörte Barorezeptorfunktion wieder her und erhält dadurch die Herzfrequenzvariabilität [27, 45].

■ Rezente experimentelle Studien mit selektiver Aldosteronblockade

Die aldosteroninduzierte kardiale Fibrose ist nicht von den hämodynamischen Bedingungen der Herzarbeit abhängig. Sie entspricht vielmehr einer unphysiologischen Stimulation der Mineralkortikoidrezeptoren des Myokards [37, 47]. In einer neuen Studie wurde gezeigt, daß auch chronische Aktivierung der Mineralkortikoidrezeptoren mit Desoxykortikosteron in einem klassischen Ratten-Hypertoniemodell eine Koronar-

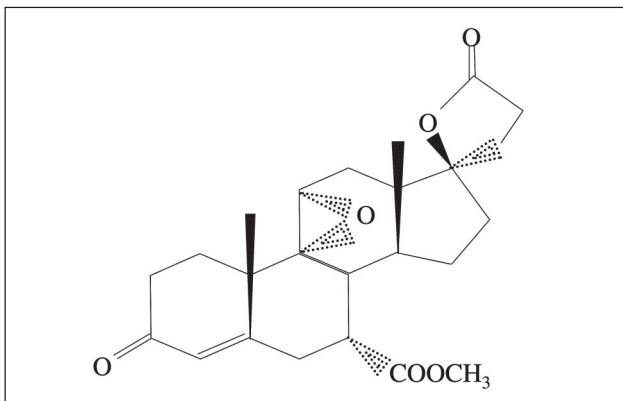


Abbildung 1: Eplerenon (chemische Struktur)

Tabelle 1: Extrarenale Wirkungen von Aldosteron

1. Entzündung in den Koronargefäßen, reparative Fibrosen [22]
2. Oxydativer Stress, endotheliale Dysfunktion [23]
3. Plättchenaggregation [23]
4. Aktivierung von Matrix-Metalloproteasen [24]
5. Ventrikuläres Remodelling [24]
6. Sympathikuserregung im Gehirn [25]
7. Reduktion der Noradrenalinaufnahme [26]
8. Störung der Herzfrequenzvariabilität [27]

entzündung und kardiale Fibrose hervorruft [48]. Interessanterweise blieben diese pathologischen Veränderungen nach Absetzen von Desoxykortikosteron bestehen. Bei jenen Tieren, denen Eplerenon verabreicht wurde, bildeten sich jedoch sowohl die Kollagenmengen im Myokard als auch die Entzündungsparameter in den Koronarien wieder völlig zurück.

In einem anderen Tiermodell wurde die Wirkung von Eplerenon in der Atherosklerose untersucht [49]. Es wurden zu diesem Zweck Mäuse verwendet, die aufgrund eines Apolipoprotein-E-Mangels eine Hypercholesterinämie und hohe oxydative Streßwerte entwickeln, sodaß bald ausgedehnte atherosklerotische Läsionen entstanden. Eplerenon senkte die Lipidoxydation im Serum um 26 %, die Freisetzung von Superoxidionen aus Makrophagen um 43 %. Es traten um ein Drittel weniger Läsionen in der Aorta dieser Mäuse auf. Die Studie bestätigt somit auf indirektem Weg, daß Aldosteron an den Gefäßwänden prooxydativ wirkt und sich somit effektiv an der Atherogenese beteiligen kann.

Die Wirkung von Eplerenon sowohl im Vergleich zu Trandolapril als auch in Kombination mit Trandolapril wurde bei Ratten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach extensivem Vorderwandinfarkt untersucht [50]. Diese experimentellen Daten lieferten wertvolle Einsichten in den möglichen Wirkmechanismus der Kardioprotektion durch eine kombinierte neurohumorale Blockade. Wie erwartet reduzierten sowohl Eplerenon als auch Trandolapril den Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes nach Infarkt. Die Kombination von Eplerenon und Trandolapril erbrachte jedoch eine zusätzliche Senkung und verbesserte die Kontraktilität. Diese hämodynamischen Wirkungen waren von einem Abfall des Plasma-Noradrenalin und des NT-proANP begleitet. Als Maß für die Bindegewebszunahme wurde die Kollagenkonzentration im Myokard gemessen und die Kollagen-Typ-1-Genexpression im nichtinfarzierten Restmyokard bestimmt. Durch Trandolapril wurden beide Parameter zwar reduziert, Eplerenon und die Kombinationstherapie hingegen normalisierten sie nahezu. Es kam also zur komplementären Prävention der neurohumoralen Aktivierung bzw. der kardialen Fibrose. Eplerenon unterdrückte dabei das Remodelling und potenzierte gleichzeitig die Wirkung der ACE-Hemmung. Während Eplerenon hinsichtlich der Reduktion der Fibrose eindeutig überlegen war, wies die ACE-Hemmung eine stärkere Wirkung auf die fetale Genexpression und die SERCA-2-ATPase-Proteinspiegel auf [51, 52]. Die Kombinationstherapie erhöhte weiters den phosphorylierten myokardialen eNOS-Proteinspiegel, wodurch die NO-Produktion gesteigert wird. Dadurch wird der oxydative Streß, der sich nach Myokardinfarkt am Remodelling wesentlich beteiligt, gemildert. Es wurde schon früher gezeigt, daß Eplerenon die Superoxidbildung reduziert [29]. Auch die Zugabe von Spironolacton zur ACE-Hemmung bei Ratten mit Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt erhöhte die Bioverfügbarkeit von endothelalem NO und reduzierte dadurch den oxydativen Streß [23].

Die Bedeutung dieses Mechanismus wurde durch Experimente mit eNOS-Knockout-Mäusen aufgeklärt, bei denen eine exzessive linksventrikuläre Dysfunktion, Hypertrophie und

Dilatation besteht [53]. ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker können bei diesem Tiermodell ihre Wirkungen nicht voll entfalten [54]. Das läßt vermuten, daß ein Anstieg der kardialen eNOS-Aktivität zur Kardioprotektion beiträgt, die diesen beiden Wirkprinzipien eignet. Aldosteronblockade und ACE-Hemmung erscheinen diesem Experiment zufolge als eine besonders günstige Kombination, um nach einem komplizierten Myokardinfarkt den pathologischen Strukturumbau des Ventrikels zu verhindern und so seine Funktionen zu erhalten. Auch in einem Modell für Herzinsuffizienz bei Hunden hemmte Eplerenon die reaktive interstitielle Fibrose um 37 % und verminderte die Myozytenhypertrophie [24]. Das wirkte sich sowohl auf den enddiastolischen Druck im linken Ventrikel als auch auf die Wandspannung günstig aus, was auf eine geringere Steifigkeit der Ventrikelwände schließen ließ. Eplerenon bremste in diesem Modell effektiv das Fortschreiten des Remodelling- und somit auch die zunehmende Pumpschwäche des linken Ventrikels. Auch nach Spironolacton kam es in der RALES-Studie sowie in anderen kleinen Studien zu einer Verbesserung der Ventrikeldilatation und zu einer Abnahme der myokardialen Kollagensynthese.

■ Klinische Studien mit Eplerenon

Hypertonie und Linksherzhypertrophie

Ziel der aggressiven Blutdrucksenkung ist es, die sogenannten „Endorgane“ vor den Folgen der Hypertonie (Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Nierenversagen) zu schützen. Die chronisch schlecht eingestellte Hypertonie ist nicht nur signifikant mit der Linkshypertrophie, mit (systolischer und diastolischer) Dysfunktion und mit Myokardinfarkten assoziiert, der erhöhte Blutdruck trägt vielmehr bereits den Keim für die Herzinsuffizienz in sich [55, 56]. Trotz der vielen wirksamen Medikamente zur Behandlung der Hypertonie bleiben diese Morbiditätsraten weiterhin hoch, obwohl die Aufmerksamkeit beständig auf die Mechanismen gelenkt wird, die für das Kontinuum Hypertonie-Herzinsuffizienz verantwortlich sind [6, 57]. Um hier Erfolg zu haben, muß eindeutig mehr als die Blutdruckkomponente behandelt werden. Der progressive Verlauf zur manifesten Herzinsuffizienz kann teilweise den ungünstigen Langzeitwirkungen der Aldosteronstimulierung zugeschrieben werden [6, 58]. Die Akzeptanz von Spironolacton als Antihypertensivum war allerdings sehr limitiert, da es mit Nebenwirkungen wie Gynäkomastie und Impotenz bei Männern sowie Störungen des Monatszyklus bei Frauen assoziiert ist. Die verbesserte Verträglichkeit von Eplerenon hingegen macht einen Einsatz in der Hypertonie durchaus attraktiv, wodurch hier Eplerenon eingehend geprüft wurde. Es war nicht nur genauso wirksam wie Enalapril, Losartan oder Amlodipin, sondern wies auch ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil auf [59–64]. Außerdem war die Zugabe von Eplerenon in einer Dosis von 50–100 mg/Tag zu ACE-Hemmern signifikant wirksamer als die Gabe jedes Medikaments allein [60].

Es ist etabliert, daß neurohumorale Therapie mit ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptorblockern zu einer Regression der Linkshypertrophie führt. Bei der Linksherzhypertrophie ist aber insbesondere die kardiale Aldosteronsynthese gesteigert [65].

Es gibt viele Anhaltspunkte dafür, daß Aldosteron an der Linkshypertrophie beteiligt ist [56, 66, 67]. Aldosteron und Angiotensin greifen in den Kalziumstoffwechsel ein und aktivieren die NADH/NADPH-abhängige Oxydase, der eine Rolle bei der Entstehung der Hypertrophie des Myokards zugeschrieben wird [68–71]. Aldosteron scheint dabei als „Verstärker“ von Angiotensin zu wirken, weil es unter anderem die Anzahl der Angiotensinrezeptoren vermehrt und die Gewebs-ACE-Aktivität steigert [36]. Dieses „positive Feedback“ zwischen den beiden potenten Hormonen könnte somit den gefährlichen Teufelskreis in Richtung Remodelling einleiten. Es verwundert daher nicht, daß selbst bei Patienten mit gut eingestellter Hypertonie zu 20 % eine Linkshypertrophie bestehen bleibt [72]. Tatsächlich war bei Angiotensinrezeptorblockade mit Losartan in der LIFE-Studie die Regression der LVH nicht von den Blutdruckwirkungen abhängig [73].

Eine Aldosteronblockade könnte theoretisch dasselbe bewirken. Tatsächlich führte Eplerenon in einer Dosis von 200 mg/die in einer doppelblinden Vergleichsstudie an 202 Patienten (davon ein Drittel Frauen) nach 9 Monaten quantitativ zu einer Regression der Linkshypertrophie, die einer Behandlung mit Enalapril (40 mg/die) ebenbürtig war (Abb. 2). Interessant ist, daß sich durch Kombination beider Prinzipien (Eplerenon 200 mg und Enalapril 10 mg/die) der Effekt auf die Linkshypertrophie nahezu verdoppelte, während die Blutdrucksenkung nur wenig ausgeprägter war als mit Eplerenon oder Enalapril alleine [74]. Durch Behandlung mit ACE-Hemmung plus Aldosteronblockade lassen sich demnach nicht nur experimentell, sondern auch im klinischen Setting additive Effekte auf die Hypertrophie des Myokards erzielen, die therapeutisch genutzt werden können.

EPHESUS – Kardioprotektion mit Eplerenon nach Myokardinfarkt

Pathologische Umbauten im Ventrikel, in deren Gefolge sich progressive hämodynamische Störungen ergeben, werden durch körpereigene neurohumorale Systeme, Aldosteron eingeschlossen, bewirkt. Mit diesem Paradigma wird der Erfolg der ACE-Hemmung, Angiotensinrezeptorblockade und Aldosteronblockade bei der Herzinsuffizienz, Endstrecke verschiedenster Myokarderkrankungen, erklärt [75].

In diesem Kontext ist auch der Einsatz der Aldosteronblockade in EPHESUS, der „Eplerenone Post-Acute Myocardial

Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study“, zu sehen [76, 77]. Bei diesen Hochrisikopatienten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach akutem Infarkt liegt, wenn man die Krankheitsdauer der Kardiomyopathie berücksichtigt, eine „Herzinsuffizienz im Frühstadium“ vor. Die Stimulation zur kardialen Aldosteronproduktion in dieser Situation unterliegt wahrscheinlich weitgehend lokalen Mechanismen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, daß das im Myokard gebildete Aldosteron parakrine Effekte über die kardialen Aldosteronrezeptoren ausübt, die nicht der therapeutischen Kontrolle durch die Renin-Angiotensin-Achse unterliegen.

Primär wurde in EPHESUS der Einfluß von Eplerenon auf die Gesamtmortalität bzw. auf die kardiovaskuläre Mortalität und auf Spitalsaufnahmen untersucht. Es wurden 6642 Patienten (davon 29 % weiblich) eingeschlossen, die durchschnittlich eine Woche zuvor einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten, der zu einer Pumpschwäche des linken Ventrikels führte. Die mittlere Auswurfraction der Patienten betrug 33 %, konnte sich aber nach Revaskularisation und Erholung vom „Stunning“ wieder verbessert haben. Weiters war eine – zumindest vorübergehende – symptomatische Herzinsuffizienz (90 % der Patienten) oder ein Diabetes (33 %) gefordert. Patienten mit > 5 mmol/l erhöhtem Serumkalium und mit über 2,5 mg/dl erhöhtem Serumkreatinin wurden nicht akzeptiert. Die Basistherapie bestand aus ACE-Hemmern/Angiotensinrezeptorblocker (87 %), Betablocker (75 %), Diuretika (61 %), Aspirin (88 %) und Statinen (47 %). Die Eplerenondosis wurde mit 25 mg gestartet und nach einem Monat auf 50 mg/die erhöht.

Nach einer mittleren Studiendauer von nur 16 Monaten zeichnete sich bereits ein positiver Einfluß von Eplerenon auf das Überleben dieser Hochrisikopatienten ab (Abb. 3). Zu diesem Zeitpunkt waren 478 Patienten unter Eplerenon und 554 Patienten unter Placebo gestorben, was eine Risikoreduktion von 15 % bedeutet ($p = 0,008$). Von diesen Todesfällen waren wiederum 407 in der Eplerenongruppe und 483 in der Placebogruppe kardiovaskulär (Risikoreduktion 17 %, $p = 0,005$). Den Hauptanteil nahm dabei der plötzliche Herztod ein. Hier senkte Eplerenon das Risiko um 21 % ($p = 0,03$). Die kardiovaskuläre Mortalität wurde also hauptsächlich dadurch reduziert, daß weniger Patienten einen plötzlichen Herztod erlitten. Tod durch fortschreitende Herzinsuffizienz und wegen Reinfarkten wurde ebenfalls vermindert.

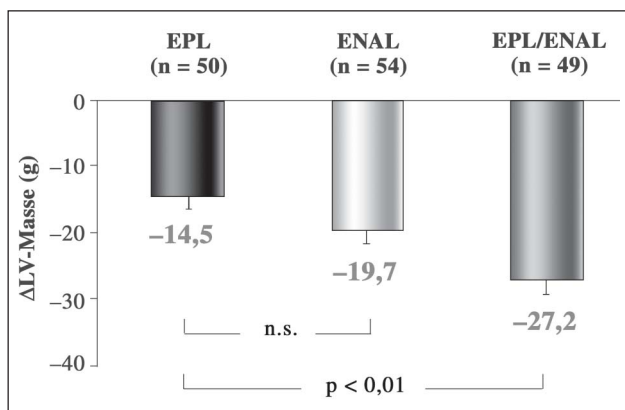


Abbildung 2: Abnahme der linksventrikulären Masse unter Eplerenon (EPL) und/oder Enalapril (ENAL). Mod. nach [74].

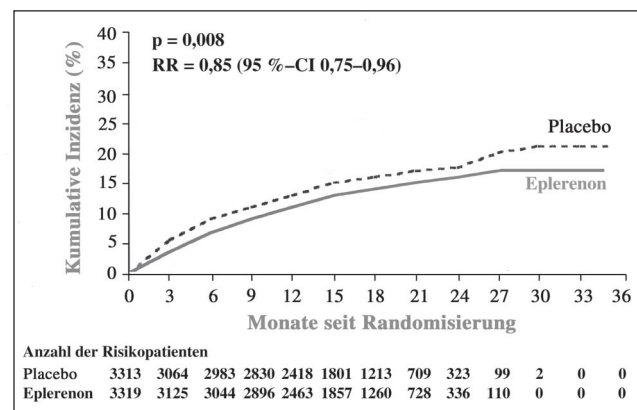


Abbildung 3: Wirkung von Eplerenon und Placebo auf die Gesamtmortalität. Mod. nach [76].

Der zweite primäre Endpunkt betraf den kardiovaskulären Tod oder die Hospitalisierung wegen kardiovaskulärer Komplikationen. Es gelang eine Risikoreduktion um 13 % ($p = 0,002$). Diese Daten unterstützen die Hypothese, daß sich Aldosteron bereits im Frühstadium der Kardiomyopathie (nämlich nach akutem Infarkt) schädlich auswirkt. Die positiven Ergebnisse von EPHESUS lassen erwarten, daß in Zukunft die Zugabe von Eplerenon zur Standardtherapie weitreichende Auswirkungen haben wird, was die Morbidität und Mortalitätsraten bei diesen Hochrisikopatienten betrifft. Ähnliche Vorteile könnten sich auch bei Patienten mit Hypertonie und anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen ergeben. Wichtig ist auch, daß bei den Patienten in EPHESUS, wenn möglich, eine Revaskularisierung der Koronargefäße durchgeführt wurde und daß alle Patienten eine hochwirksame zeitgemäße Therapie erhielten. Subgruppenanalysen legten nahe, daß Patienten, die mit ACE-Hemmer plus Betablocker behandelt wurden, am meisten profitierten (20 % Risikoreduktion, $p = 0,04$). Eine Wechselwirkung mit der Gabe von Aspirin fand sich nicht. Es wurde auch die Subgruppe der Patienten mit Hypertonieanamnese untersucht, die 60 % der Population ausmachte. Bei diesen Patienten senkte Eplerenon die Gesamtmortalität sogar um 23 % ($p = 0,001$) und die kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung um 16 % ($p = 0,002$).

Hinsichtlich der Sicherheit wurden mit Eplerenon weniger metabolische Störungen (Hypokaliämie und Hypoglykämie) als unter Placebo beobachtet. Allerdings zeigte sich bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn die Kreatinin-clearance < 50 ml/Min. erniedrigt war, eine erhöhte Inzidenz für eine schwere Hyperkaliämie (ohne Todesfolge). Das Serumkalium muß deshalb engmaschig überwacht und bei diesem speziellen Kollektiv eine niedrige Eplerenondosis (25–50 mg/die) streng eingehalten werden. Mit Ausnahme der Hyperkaliämie waren Studienabbrüche wegen Nebenwirkungen (meist gastrointestinal) selten. Eplerenon war frei von feminisierenden Wirkungen und Gynäkomastie, Brustschmerz oder Impotenz war nicht häufiger anzutreffen als unter Placebo.

Ist also ein akuter Myokardinfarkt durch eine linksventrikuläre Dysfunktion kompliziert, verlängert eine Triplettherapie mit ACE-Hemmern bzw. Angiotensinrezeptorblockern, Betablockern und Eplerenon das Überleben und senkt die Spitalsaufnahmen. Um einen Todesfall bzw. eine Spitalsaufnahme aus kardiovaskulärer Ursache zu verhindern, müssen nur 33 Patienten behandelt werden.

Die Ergebnisse der schon vorliegenden klinischen Studien zeigen somit ganz deutlich, daß eine Aldosteronblockade mit Eplerenon zur Kardioprotektion therapeutisch genutzt werden kann. Bezüglich Hypertonie und Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt ist diese Empfehlung bereits auf Evidenz gegründet. Studien in der chronischen Herzinsuffizienz laufen noch.

Literatur:

1. Saunders IL, Melby JC. Aldosterone and the edema of congestive heart failure. *Arch Int Med* 1964; 113: 331–4.
2. Brown NJ, Kim KS, Chen YQ, Blevins LS, Nadeau JH, Meranze SG, Vaughan DE. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator-in-

- hibitor-1 production. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 336–44.
3. Xiao F, Puddefoot JR, Vinson GP. Aldosterone mediates angiotensin II stimulated rat vascular smooth muscle cell proliferation. *J Endocrinol* 2000; 165: 533–6.
4. Sun Y, Weber KT. Angiotensin II and aldosterone receptor binding in rat heart

- and kidney: response to chronic angiotensin II or aldosterone administration. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 404–11.
5. Sun Y, Ratajska A, Zhou G, Weber KT. Angiotensin-converting enzyme and myocardial fibrosis in the rat receiving angiotensin II or aldosterone. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 395–403.
6. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689–97.
7. Jessup M. Aldosterone blockade and heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 1380–2.
8. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsson L, for the CONSENSUS Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730–6.
9. Vantrimpont P, Rouleau JL, Ciampi A, Harel F, De Champlain J, Bichet D, Moya LA, Pfeffer M. Two-year time course and significance of neurohumoral activation in the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *Eur Heart J* 1998; 19: 1552–63.
10. Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Judd D, Barlera S, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25: 292–9.
11. Cohen-Solal A. Role of aldosterone in heart failure. *Eur Heart J* 2000; (Supp 2/A): A17–A20.
12. Struthers AD. Aldosterone escape during ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Cardiac Failure* 1996; 2: 47–54.
13. McFayden RL, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 30–4.
14. Lee AF, MacFayden RJ, Struthers AD. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 401–6.
15. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Int Med Res* 2001; 29: 13–21.
16. Rossi GP, DiBello V, Ganzaroli C, Sacchetto A, Cesari M, Bertini A, Giorgi D, Scognamiglio R, Mariani M, Pessina AC. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 23–7.
17. Ciccoira M, Zanolli L, Franchescini L, Rossi A, Golia G, Zeni P, Caruso B, Zardini P. Relation of aldosterone "escape" despite angiotensin converting enzyme inhibitor administration to impaired exercise capacity in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 403–7.
18. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. 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.
19. Struthers AD. Why does spironolactone improve mortality over and above an ACE inhibitor in chronic heart failure? *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 479–82.
20. Zannad F, Alla F, Douset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2700–6.
21. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Matsui T, Kinoshita

- M. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1228–33.
22. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EAG, McMahon EG, Delhanty JA. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 2002; 283: H1802–H1810.
23. Bauersachs J, Heck M, Fraccarollo D, Hildemann SK, Ertl G, Wehling M, Christ M. Addition of spironolactone to angiotensin converting enzyme inhibition in heart failure improves endothelial vasomotor dysfunction: role of vascular superoxide anion formation and endothelial nitric oxide synthase expression. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 351–8.
24. Suzuki G, Morita H, Mishima T, Sharov VG, Todor A, Tanheco EJ, Rudolph AE, McMahon EG, Goldstein S, Hani S. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation* 2002; 106: 2967–72.
25. Zhang ZH, Francis J, Weiss RM, Felder RB. The renin-angiotensin-aldosterone system excites hypothalamic paraventricular nucleus neurons in heart failure. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 2002; 283: H423–H433.
26. Barr CS, Lang CC, Hansson J, Arnett M, Kennedy N, Struthers AD. Effects of adding spironolactone to an angiotensin converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1259–65.
27. Korkmaz ME, Muderrisoglu H, Ulucam M, Ozin B. Effects of spironolactone on heart rate variability and left ventricular systolic function in severe ischemic heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 86: 649–53.
28. Sun Y, Zhang J, Lu L, Chen SS, Quinn MT, Weber KT. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart: role of oxidative stress. *Am J Pathol* 2002; 161: 1773–81.
29. Rajagopalan S, Duquaine D, King S, Pitt B, Patel P. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2212–6.
30. Farquharson CA, Struthers AD. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone – induced vasculopathy. *Clin Sci (London)* 2002; 103: 425–31.
31. Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilatory dysfunction, and suppresses vascular angiotensin II/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 594–7.
32. Duprez DA, De Buyzere M, Rietzschel ER, Taes Y, Clement DL, Morgan D, Cohn JN. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *Eur Heart J* 1998; 19: 1371–6.
33. Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Miyamori I, Mabuchi H. Cardiac aldosterone production in genetically hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 36: 495–500.
34. Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Usukara M, Mabuchi H. Calcineurin inhibition attenuates mineralocorticoid-induced cardiac hypertrophy. *Circulation* 2002; 105: 677–9.
35. Zannad F, Dousset B, Alla F. Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension* 2001; 38: 1227–32.
36. Robert V, Heymes C, Silvestre JS, Sabri A, Swynghedauw B, Celcayre C. Angiotensin AT₁ receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt induced fibrosis. *Hypertension* 1999; 33: 981–6.

37. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25: 563–75.
38. Fiebeler A, Schmidt F, Müller DN, Park JK, Dechend R, Bieringer M, Shagdarsuren E, Breu V, Haller H, Luft FC. Mineralocorticoid receptor affects AP-1 and nuclear factor- κ B activation in angiotensin II-induced cardiac injury. *Hypertension* 2001; 37: 787–93.
39. Le Menuet D, Isnard R, Bichara M, Viengchareun S, Muffat-Joly M, Walker F, Zennaro MC, Lombes M. Alteration of cardiac and renal functions in transgenic mice overexpressing human mineralocorticoid receptor. *J Biol Chem* 2001; 276: 38911–20.
40. Li YY, McTiernan CF, Feldman AM. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodelling. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 214–24.
41. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res* 2002; 90: 520–30.
42. Modena MG, Aveta P, Menozzi A, Rossi R. Aldosterone inhibition limits collagen synthesis and progressive left ventricular enlargement after anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 41–6.
43. Jorde UP, Vittorio T, Katz SD, Colombo PC, Latif F, Le Jemtel TH. Elevated plasma aldosterone levels despite complete inhibition of the vascular angiotensin-converting enzyme in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 1055–7.
44. Delyani JA, Robinson EL, Rudolph AE. Effect of a selective aldosterone receptor antagonist in myocardial infarction. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 2001; 50: H647–H654.
45. Francis J, Weiss RM, Wei SG, Johnson AK, Beltz TG, Zimmerman K, Felder RB. Central mineralocorticoid receptor blockade improves volume regulation and reduces sympathetic drive in heart failure. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 2001; 281: H2241–H2251.
46. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension* 1994; 24: 571–5.
47. Young MJ, Moussa L, Dille R, Funder JW. Early inflammatory responses in experimental cardiac hypertrophy and fibrosis: effects of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inactivation. *Endocrinology* 2003; 144: 1121–5.
48. Young M, Funder JW. Eplerenone, but not steroid withdrawal, reverses cardiac fibrosis in deoxycorticosterone/salt-treated rats. *Endocrinology* 2004; 145: 3153–7.
49. Keidar S, Hayek T, Kaplan M, Pavlotzky E, Hamoud S, Coleman R, Aviram M. Effect of eplerenone, a selective aldosterone blocker, on blood pressure, serum and macrophage oxidative stress, and atherosclerosis in apolipoprotein-E deficient mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 955–63.
50. Fraccarollo D, Galuppo P, Hildemann S, Christ M, Ertl G, Bauersachs J. Additive improvement of left ventricular remodelling and neurohormonal activation by aldosterone receptor blockade with eplerenone and ACE inhibition in rats with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1666–73.
51. Del Monte F, Williams E, Lebecke D, Schmidt U, Rosenzweig A, Gwathmey JK, Lewandowski ED, Hajjar RJ. Improvement in survival and cardiac metabolism after gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in a rat model of heart failure. *Circulation* 2001; 104: 1424–9.
52. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, Minobe WA, Larrabee P, Ferguson D, Wolfel EE, Lindenfeld JA, Tsvetkova T, Robertson AD, Quaife RA, Bristow MR. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med* 2002; 346: 1357–65.
53. Scherrer-Crosbie M, Ullrich R, Bloch KD, Nakajima H, Nasser B, Aretz HAT, Lindsey ML, Vancon AC, Huang PL, Lee RT, Zapol WM, Picard MH. Endothelial nitric oxide synthase limits left ventricular remodelling after myocardial infarction in mice. *Circulation* 2001; 104: 1286–91.
54. Liu YH, Xu J, Yang XP, Yang F, Shesley E, Caretero OA. Effects of ACE inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists on endothelial NO synthase knockout mice with heart failure. *Hypertension* 2002; 39: 375–81.
55. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *J Am Med Assoc* 1996; 275: 1557–62.
56. Deedwania P. The progression from hypertension to heart failure. *Am J Hypertens* 1997; 10: 280S–288S.
57. Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure: a clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1789–96.
58. Liew D, Krum H. The role of aldosterone receptor blockade in the management of cardiovascular disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 1468–73.
59. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 709–16.
60. Krum H, Nolly H, Workman D, He W, Roniker B, Krause S, Fakouhi K. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40: 117–23.
61. Weber MA. Clinical implications of aldosterone blockade. *Am Heart J* 2002; 144 (5 Suppl): S12–S18.
62. White WB, Duprez D, St. Hilaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, Weber MA. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1021–6.
63. Flack JM, Oparil S, Pratt JH, Roniker B, Garthwaite S, Kleiman JH, Yang Y, Krause SL, Workman D, Saunders E. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and white patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1148–55.
64. Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, Ruilope LM, Niegowska J, Kipnes MS, Roniker B, Patrick JL, Krause SL. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2004; 93: 990–6.
65. Yamamoto N, Yasue H, Mizuno Y, Yoshimura M, Fujii H, Nakayama M, Harada E, Nakamura S, Ito T, Ogawa H. Aldosterone is produced from ventricles in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 958–62.
66. Duprez DA, Bauwens FR, De Buyzere ML, De Backer TL, Kaufmann JM, Hoecke JV, Vermeulen A, Clement DL. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 17A–20A.
67. Delles C, Schmidt BMW, Müller HJ, Oehmer S, Klingbeil AU, Schmieder RE. Functional relevance of aldosterone for the determination of left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2003; 91: 297–301.
68. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, Harrison DG. Angiotensin II mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation: contribution of alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996; 97: 1916–23.
69. Warnholtz A, Nickenig G, Schultz E, Macharzina R, Brasen JH, Skatchkov M, Heitzer T, Stasch JP, Griendling KK, Harrison DG, Böhm M, Meinertz T, Münzel T. Increased NADH oxidase mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1999; 99: 2027–33.
70. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000; 86: 494–501.
71. Sorescu D, Griendling KK. Reactive oxygen species, mitochondria, and NAD(P)H oxidases in the development and progression of heart failure. *Congest Heart Fail* 2002; 8: 132–40.
72. Mancina G, Carugo S, Grassi G. Primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiology* 1997; 88 (Suppl 3): 32–7.
73. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Perdersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
74. Pitt B, Reichel N, Willenbrock R, Zannad F, Philips RA, Roniker B, Kleimann J, Krause S, Burns D, Williams GH. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108: 1831–8.
75. Konstam MA, Udelsom JE, Anand IS, Cohn JN. Ventricular remodelling in heart failure: a credible surrogate endpoint. *J Card Fail* 2003; 9: 350–3.
76. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
77. Cleland JGF, Coletta AP, Nikitin N, Louis A, Clark A. Update of clinical trials from the American College of Cardiology 2003. EPHEUS, SPORTIF-III, ASCOT, COMPANION, UK-PACE and T-wave alternans. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 391–8.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Brigitte Stanek

Universitätsklinik für Innere Medizin II

Abteilung für Kardiologie

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: brigitte.stanek@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung