

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Spironolacton - ein "neuer" therapeutischer Ansatz

Porodko M, Eber B, Hubner D

Lassnig E

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2000; 7

(12), 523-526

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

Veranstaltungskalender

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

SPIRONOLACTON – EIN „NEUER“ THERAPEUTISCHER ANSATZ

EINLEITUNG

Spironolacton ist ein spezifischer, kompetitiver Antagonist des Hormons Aldosteron, welches als Mineralokortikoid in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde synthetisiert wird.

Aldosteron reguliert den Natriumtransport in den Nieren, im Kolon sowie in den Schweiß- und Schleimdrüsen. Der Elektrolytstatus und der Flüssigkeitshaushalt werden vorwiegend über die Wirkung auf den distalen Tubulus und das kortikale Sammelrohr der Niere reguliert, wobei es zu einer vermehrten Natrium- und Wasserretention und einer erhöhten Ausscheidung von Kalium und Magnesium führt. Weiters kommt es durch die Freisetzung von Aldosteron zu einer Aktivierung des Sympathikus, einer Inhibition des Parasympathikus und zu einer Barorezeptordysfunktion. Zusätzlich besteht eine wachstumsfördernde Aktivität, die nichtepitheliale Zellen betrifft. Längerfristig erhöhte Aldosteronspiegel in der Zirkulation führen zu einer Proliferation von Fibroblasten mit folgendem vaskulären Remodelling der Vorhöfe, Ventrikel, großen Gefäße und der Organe.

Bei der Resorption von Natrium kommt es zu einer passiven Diffusion durch natriumpermeable Kanäle in der apikalen Membran der epithelialen Zellen des distalen Tubulus und der Sammelrohre. Aldosteron führt dazu, daß mehr derartige Kanäle offen sind. Weiters bewirkt Aldosteron einen gesteigerten Kaliumtransport durch spezifische Kanäle. Es steigert die Synthese von Na-K-ATPase an der

basolateralen Zellmembran, welche einen elektromechanischen Gradienten aufbaut, der der Diffusion von Natrium und Kalium dient.

Die Hauptwirkung entfaltet sich über einen intrazellulären Rezeptor, den Typ I- oder Mineralokortikoidrezeptor, der über die Bindung an DNA die Transkription mehrerer Gene beeinflusst. Zusätzlich dürfte Aldosteron mit einem membrangebundenen Rezeptor interagieren.

Spironolacton ist nur in Gegenwart von Aldosteron wirksam, beim Fehlen dieses Hormons, z. B. bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz oder kochsalzreicher Diät, bei der die Aldosteronsekretion erniedrigt ist, zeigt es keinen Effekt. Die Affinität von Aldosteron zum Rezeptor ist um ein vielfaches höher als die des Antagonisten Spironolacton.

PHARMAKOKINETIK

Pharmakokinetisch betrachtet wird Spironolacton zu etwa 70 % absorbiert sowie rasch und nahezu vollständig metabolisiert. Es zeigt ebenso wie seine Metaboliten eine über 90%ige Bindung an Plasmaproteine.

Die Halbwertszeit von Spironolacton beträgt zirka 1,4 Stunden, die der vorwiegend für die pharmakologische Wirkung verantwortlichen schwefelhaltigen Metaboliten (7alpha-thiomethyl-Spironolacton [TMS], 6beta-hydroxy-7alpha-thiomethyl-Spironolacton [HTMS] und Canrenon) beträgt zwischen 13,8 und 16,5 Stunden. Die Ausschei-

dung dieser Substanzen erfolgt primär über den Harn, sekundär über die Galle.

Die Verabreichung von Spironolacton führt zu einer vermehrten Natrium- und verminderten Kaliumausscheidung. Weiters kommt zu einer geringfügigen Zunahme der Chlorid- und einer deutlicheren Zunahme der Bikarbonatausscheidung mit einem Anstieg des Harn-pHs.

Die diuretische Wirkung ist, da über Aldosteronrezeptoren lediglich 2 % des filtrierten Natriums beeinflusst werden können, gering.

Die durch Aldosteron ausgelöste perivaskuläre Fibrose kann durch Behandlung mit Spironolacton verhindert werden.

DOSIERUNG

Als diagnostische Maßnahme bezüglich eines möglicherweise vorliegenden primären Hyperaldosteronismus wird Spironolacton in einer täglichen Dosis von 400 mg durch 4 Tage (Kurzzeittest) beziehungsweise 3 bis 4 Wochen (Langzeittest) verabreicht. Ein Anstieg des Serumkaliumspiegels und neuerlicher Abfall nach Absetzen beim Kurzzeittest respektive der Ausgleich der Hyperkaliämie und der bestehenden arteriellen Hypertonie beim Langzeittest gelten als Hinweise für eine primäre Nebennierenrindenüberfunktion.

Zur präoperativen Therapie des primären Hyperaldosteronismus wird eine tägliche Dosis von 100 bis 400 mg empfohlen, bei Inope-

abilität sollte die niedrigste wirksame Dosis als Langzeitbehandlung gewählt werden.

In der Verwendung als kaliumsparendes Diuretikum bei Ödemen auf Basis einer Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder eines nephrotischen Syndroms bzw. als Antihypertensivum wird eine Anfangsdosis von 100 mg Spironolacton pro Tag empfohlen, die üblichen Dosierungen reichen von 25 mg bis 400 mg täglich.

Die Wirkung setzt am zweiten Behandlungstag ein und erreicht nach 3 bis 5 Tagen ihr Maximum.

NEBENWIRKUNGEN, KONTRAINDIKATIONEN, WECHSELWIRKUNGEN

Die im Vordergrund stehende unerwünschte Wirkung ist eine mögliche Hyperkaliämie. Diese stellt gemeinsam mit der Hyponatriämie und schweren Niereninsuffizienz (Serumkreatininspiegel > 2,0 mg/dl beziehungsweise Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) auch die Kontraindikation dar.

Weitere beschriebene Nebenwirkungen sind die Entwicklung einer Gynäkomastie (deren Ausprägung sowohl von der Dosis als auch von der Dauer der Behandlung abhängig und normalerweise nach Absetzen der Spironolacton-Gabe reversibel ist), erektile Dysfunktion, Menstruationsstörungen oder Amenorrhoe, gastrointestinale Beschwerden und allergische Erscheinungen wie Urtikaria oder Exantheme sowie Agranulozytose.

Im Tiermodell an Ratten zeigte die chronische Gabe von Spironolacton ein vermehrtes Auftreten von Tumoren der endokrinen Organe und der Leber.

Canrenon, ein aktiver Metabolit von Spironolacton, tritt in der Muttermilch auf.

Im Hinblick auf Wechselwirkungen führt Spironolacton zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Digoxin, was zu erhöhten Digoxinspiegeln und Digitalisintoxikation führen kann. Die gleichzeitige Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika kann die diuretische Wirkung reduzieren, die Kombination mit z. B. Indomethacin kann schwere Hyperkaliämien bewirken. Bei gleichzeitiger Verwendung mit einem ACE-Hemmer besteht ebenfalls die Gefahr schwerer Hyperkaliämien.

ANWENDUNGSGEBIETE

Spironolacton ist beim Vorliegen eines primären Hyperaldosteronismus als diagnostischer Parameter, zur präoperativen Kurzzeittherapie oder Langzeitbehandlung bei Inoperabilität beziehungsweise diskreter Ausprägung indiziert.

Weiters ist die Gabe eines Aldosteronantagonisten zur Ödem- und Flüssigkeitsentlastung bei sekundärem Hyperaldosteronismus im Rahmen chronischer Herzinsuffizienz, Leberzirrhose mit Ödemen und/oder Aszites sowie nephrotischem Syndrom und zur Therapie der essentiellen arteriellen Hypertonie (vor allem in Kombination mit anderen Diuretika und Antihypertensiva) und bei Hypo-

kaliämie beim Ausscheiden anderer therapeutischer Optionen angezeigt.

Durch die im September 1999 veröffentlichte RALES-Studie wurde ein vermehrtes Augenmerk auf die Bedeutung des Aldosteronantagonisten in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz gelenkt.

Erhöhte Plasmaspiegel von Angiotensin II und Aldosteron sind physiologisch zur Erhaltung der Natrium- und Wasserhomöostase bei Natrium- und Flüssigkeitsmangel. Beim Fehlen dieser Voraussetzungen ist eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) als pathologisch zu werten.

Dies trifft bei chronischer Herzinsuffizienz zu, bei der es zu einem Überhandnehmen von Angiotensin und Aldosteron über die natriuretischen Peptide, deren Wirkung auf eine Entlastung des Herzens und Erhaltung von Evolvämie und Kompensation abzielt, kommt. Zusätzlich läuft durch die Aktivierung des RAAS ein fortschreitendes Remodelling des Herzens und des vaskulären Systems ab.

ACE-Hemmer senken den Plasmaspiegel der Effektorhormone des RAAS und stellen eine effiziente Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz dar. Die Standardtherapie von Patienten mit mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Stadium III und IV) beinhaltet neben einem ACE-Hemmer ein Schleifendiuretikum sowie bei Bedarf ein Digitalispräparat.

Im Rahmen der RALES-Studie wurden insgesamt 1663 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

im klinischen Stadium NYHA III und IV mit einer linksventrikulären Auswurfraction von $< 35\%$ eingeschlossen, welche unter Standardtherapie mit ACE-Hemmer, Schleifendiuretikum und eventuell Digitalispräparat bzw. Vasodilatator standen. Patienten mit einem Serumkreatinin von über $2,5\text{ mg/dl}$ oder einem Serumkaliumspiegel von über $5,0\text{ mmol/l}$ wurden exkludiert.

Die Teilnehmenden erhielten zusätzlich entweder 25 mg Spironolacton oder Placebo. Nach 8 Wochen konnte die Dosis bei zunehmender Herzinsuffizienzsymptomatik auf 50 mg/d gesteigert werden, bei Entwicklung einer Hyperkaliämie wurde eine Dosisreduktion auf 25 mg jeden zweiten Tag empfohlen. Die mittlere verwendete Dosis betrug 26 mg/d .

Die anfangs auf 3 Jahre anberaumte Studie wurde jedoch nach einem mittleren Follow-up von 24 Monaten vorzeitig beendet, da in der Spironolacton-Gruppe eine relative Risikoreduktion im Hinblick auf die primären und sekundären Endpunkte von etwa 30% festgestellt werden konnte. Als primärer Endpunkt wurde die Gesamtmortalität bestimmt, sekundäre Endpunkte waren die kardial bedingte Mortalität, kardial bedingte Hospitalisierungsrate, der kombinierte Endpunkt von kardial bedingter Mortalität und kardial bedingter Hospitalisierungsrate sowie eine Änderung der NYHA-Klasse.

Die Auswertung der Daten zeigte bezüglich der Gesamtmortalität und Mortalität durch kardiale Ursache eine relative Risikoreduktion von 30% bzw. 31% mit einer signifikant niedrigeren Wahrscheinlichkeit von Tod durch fort-

schreitende Herzinsuffizienz oder plötzlichem Herztod.

Generell war die Risikoreduktion im Hinblick auf die Linksventrikelfunktion, die Ursache der Herzinsuffizienz, den Ausgangsserumkreatininwert, das Alter, die Verwendung von ACE-Hemmern oder Digitalispräparaten in allen Gruppen ähnlich ausgeprägt. Die retrospektive Analyse mit Berücksichtigung von Geschlecht, NYHA-Klasse, Ausgangsserumkaliumkonzentration, Verwendung einer Kaliumsubstitution und Gabe von Betablockern, zeigte bezüglich dieser Parameter keine unterschiedlichen Ergebnisse.

Es bestand eine entsprechende Reduktion der Hospitalisierungsrate aus kardialen Gründen, und ein signifikant höherer Prozentsatz von Patienten in der Spironolacton-Gruppe zeigte eine Verbesserung des funktionellen Status.

Schwere Hyperkaliämien waren selten bei Patienten mit einem Serumkreatininwert von unter $2,5\text{ mg/dl}$ und traten bei 1% der Patienten in der Placebogruppe und bei 2% der Patienten in der Verumgruppe auf. Sowohl der Anstieg des Serumkreatinins als auch des Serumkaliumspiegels war unter Therapie nicht höher.

Im Hinblick auf weitere Nebenwirkungen bestand lediglich beim Auftreten von Gynäkomastie oder Brustschmerzen ein signifikanter Unterschied (1% bei Placebo zu 10% bei Spironolacton).

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz können die Plasmaaldosteronspiegel das 20fache der normalen Konzentra-

tion erreichen, einerseits durch eine gesteigerte Produktion in den Nebennieren, vorwiegend bewirkt durch erhöhte Plasmaangiotensinpiegel. Andererseits besteht als zweiter Mechanismus eine verminderte Rate der hepatischen Aldosteron-Clearance, da die primäre Determinante des Aldosteronmetabolismus der hepatische Blutfluß ist, der bei Herzinsuffizienz reduziert sein kann. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz kann dadurch eine Einschränkung der Aldosteron-Clearance auf 25 bis 50% des Normalwertes resultieren.

Die Bedeutung des Aldosterons bei der chronischen Herzinsuffizienz wurde, da man davon ausging, daß die ACE-Hemmerbedingte Reduktion von Angiotensin zu einer wirksamen Suppression von Aldosteron führt, bislang weitgehend unterschätzt. Das durch ACE-Hemmer bedingte Absinken des Plasmaaldosteronspiegels ist lediglich zu Beginn der Behandlung feststellbar und transient. Dies ist einerseits dadurch zu erklären, daß die therapeutisch üblichen ACE-Hemmer-Dosen zu keiner vollständigen Suppression der angiotensinregulierten Aldosteronproduktion führen und andererseits eine vermehrte Reninaktivität, z. B. durch körperliche Betätigung oder extreme Kochsalzrestriktion, die Wirkung der ACE-Hemmer schmälert. Zusätzlich besteht eine kaliumabhängige Produktion von Aldosteron, welche von Angiotensin unabhängig arbeitet und dann an Bedeutung gewinnt, wenn unter Kochsalzrestriktion und Natriumverlust durch Schleifendiuretika eine Kaliumsubstitution zum Ausgleich der diuretika-induzierten Hypokaliämie durchgeführt wird.

Kritik an der Interpretation der RALES-Daten bezog sich einerseits auf die nicht im Einklang mit den empfohlenen Zieldosen bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz stehenden verwendeten Dosierungen der ACE-Hemmer. Es wurde vermutet, daß eine Optimierung der ACE-Hemmermedikation den Benefit von Spironolacton schmälern könnte. Die verwendeten Dosierungen spiegeln jedoch andererseits die derzeit übliche Praxis wider, und retrospektive Analysen der vorliegenden Daten zeigten keinen Unterschied der Wirksamkeit der Spironolacton-Gabe bei mittlerer und hoher ACE-Hemmer-Dosis.

Im Hinblick auf die Warnung vor schweren Hyperkaliämien, besonders bei alten Patienten und Diabetikern, fand sich kein signifikanter Unterschied dieser Untergruppen zur gesamten Studienpopulation.

* Erhältlich als Spirobene® (Fa. Ratiopharm); Spirobene® 50- und 100-mg-Tabletten sind mit Bruch- bzw. Kreuzbruchkerben ausgestattet und ermöglichen dadurch die Umsetzung der in der RALES-Studie angewendeten Anfangsdosis von 25 mg/d.

KONKLUSION

Zusammenfassend handelt es sich bei dem Aldosteronrezeptorantagonisten Spironolacton* um ein in der Indikation primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus sowie als kaliumsparendes Diuretikum seit Jahrzehnten eingesetztes Präparat, welches anhand der neuen vorliegenden Ergebnisse aus der RALES-Studie durch die Verwendung in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz eine Renaissance erleben könnte.

Der eindrucksvolle Nutzen für diese Patientengruppe besteht zusätzlich zum therapeutischen Benefit der ACE-Hemmer. Diese Beobachtung stellt einen Fortschritt in der modernen Herzinsuffizienztherapie dar und weist darauf hin, daß in Zukunft die medikamentöse Standardbehandlung von Patienten mit mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz und erhaltener Nierenfunktion durch die Gabe von Spironolacton in niedriger Dosierung ergänzt werden sollte.

Literatur:

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J, for the Randomised Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
2. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
3. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83(2A): 1A–38A.
4. Weber KT, Villareal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 71: 3A–11A.
5. White PC. Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *New Engl J Med* 1994; 331: 250–7.
6. Physicians's desk reference PDR 2000.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Michael Porodko
 II. Int. Abt. mit Kardiologie
 Krankenhaus der Barmherzigen
 Schwestern vom Hl. Kreuz Wels
 4600 Wels, Grieskirchnerstr. 42
 E-Mail: michael.porodko@aon.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