

# INTERAKTIONEN MIT SPIRONOLACTON

Schwere Herzinsuffizienz gehört mit einer Fünf-Jahres-Letalität von bis zu 50 Prozent zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Bei schwereren Fällen gehört neben Beta-Rezeptorblockern und Medikamenten mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System (RAS) der Aldosteron-Antagonist Spironolacton zur Basistherapie. Dieser kann, wenn Dosierungsempfehlungen und mögliche Interaktionen berücksichtigt werden, die Mortalität senken.



Die bekannte bereits 1999 publizierte RALES-Studie zeigte unter der additiven Behandlung mit 12,5-50 mg Spironolacton pro Tag zu einer Basistherapie mit ACE-Hemmer und Schleifendiuretikum bei schwer herzinsuffizienten Patienten (NYHA III-IV, EF  $\leq$  35 Prozent) eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität (NNT = 8). Es wird vermutet, dass Spironolacton nicht nur über die Blockade der Rezeptoren im spät-distalen Tubulus und im Sammelrohr zu einer reduzierten Natriumrückresorption und Kaliumsekretion führt, sondern gleichzeitig dem pathologischen Umbau des Herzmuskels (Remodeling) entgegenwirken kann. Auch zu Eplerenon konnte eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität gezeigt werden, jedoch in geringerem Ausmaß (NNT = 51) [1].

Die überzeugenden Ergebnisse führten zu einer massiven Zunahme der Spironolacton-Verordnungen, nach einer Analyse kanadischer Versichertendaten aber auch zu einer Verdreifachung der Hyperkaliämierate [2]. Ein Grund hierfür war, dass die Studienbedingungen der RALES-Studie – eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem Serum-Krea-

tinwert  $<$  2,5 mg/dl und Kaliumwert  $<$  5,0 mmol/l – nicht berücksichtigt wurden und Spironolacton nun auch in höheren Dosierungen und bei älteren Patienten mit schlechter Nierenfunktion eingesetzt wurde. Die aktuellen Leitlinien empfehlen daher niedrig dosiertes Spironolacton bei denjenigen Herzinsuffizienz-Patienten, die trotz optimaler Therapie mit ACE-Hemmer (beziehungsweise AT<sub>1</sub>-Antagonist bei Unverträglichkeit), Beta-Rezeptorblocker und Diuretikum mäßig bis hochgradig symptomatisch (NYHA II-IV, EF  $\leq$  35%) bleiben. Aldosteron-Antagonisten sollen nur bei ausreichender Nierenfunktion und normalen Kaliumspiegeln, sowie unter regelmäßiger Überwachung (eine Woche nach Therapiebeginn, im ersten Quartal alle vier Wochen, danach alle drei bis sechs Monate beziehungsweise bei Dosisanpassungen) eingesetzt werden. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion wird eine Dosisreduktion, ab einem Kaliumanstieg über 6,0 mmol/l oder Kreatininanstieg über 3,5 mg/dl das Absetzen des Aldosteron-Antagonisten empfohlen. Neben erhöhten Serum-Kalium- oder Kreatinin-Ausgangswerten gelten Diabetes mellitus Typ II, eine fortgeschrittene

NYHA-Klassifikation und die Kombination mit Kalium-haltigen oder -erhöhenden Arzneimitteln als wichtigste Risikofaktoren für Hyperkaliämien unter Spironolacton.

## Strategien zur Risikoreduktion schwerwiegender Hyperkaliämien

- vorsichtige Dosierung von Spironolacton
- engmaschige Kontrolle der Kaliumspiegel
- engmaschige Überwachung der Nierenfunktion
- Vermeidung der kombinierten Gabe mit Kalium-haltigen oder -erhöhenden Arzneistoffen

Tabelle 1

Quelle: KVB

## RAS-wirksame Arzneistoffe

Da die aufgrund der Herzinsuffizienz herabgesetzte Nierendurchblutung eine natürliche Aktivierung des RAS induziert, gehören auch RAS-wirksame Arzneistoffe, insbesondere ACE-Hemmer, zur prognoseverbessernden Basistherapie der Herzinsuffizienz. Über die Verminderung der Aldosteron-Wirkung führen sie wiederum auch zu einer reduzierten renalen Kaliumsekretion. Bei der kombinierten Gabe mit Spironolacton sollte daher der Ka-

liumspiegel vor allem zu Therapiebeginn oder bei Dosisveränderungen kontrolliert werden. Bei fortschreitender Niereninsuffizienz muss beachtet werden, dass sowohl Spironolacton, als auch ACE-Hemmer überwiegend renal eliminiert werden (Kumulationsgefahr).

Trotz eindeutiger Hinweise aus klinischen Studien, die die Risiken einer kombinierten RAS-Blockade verdeutlichen (siehe KVB FORUM 1-2/2014, Seite 32f), werden nach wie vor zahlreiche Patienten in Bayern gleichzeitig mit mindestens zwei RAS-wirksamen Arzneistoffen (ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonist, Renininhibitor) behandelt.

Neben der Dauermedikation müssen auch bei der Behandlung akuter Beschwerden, wie Schmerzen oder bakteriellen Infektionen, mögliche Wechselwirkungen bedacht werden.

## NSAR

NSAR wie Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Meloxicam und Indometacin werden schon bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion kritisch gesehen, da sie durch Reduktion der Prostaglandin-vermittelten renalen Durchblutung zu einer erheblichen Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum akuten Nierenversagen führen können. [3] Die Vorlast-erhöhende Nebenwirkung schwächt zudem den positiven Effekt RAS-wirksamer Arzneistoffe ab und kann zu einer relevanten Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen. Der Einsatz von NSAR gemeinsam mit RAS-wirksamen Arzneistoffen und/oder Aldosteron-Antagonisten darf daher nur nach kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung und wenn überhaupt nur in möglichst geringen Dosierungen erfolgen. Bei schwerer Herzinsuffizienz dürfen Ibuprofen, Naproxen, Meloxicam und Indometacin nicht ein-

gesetzt werden, Diclofenac und selektive COX-2-Hemmer sind bereits bei Herzinsuffizienz ab NYHA II kontraindiziert (siehe Rote-Hand-Brief 07/2013). Paracetamol, Metamizol oder Tilidin sowie topisch eingesetzte Analgetika können mögliche Alternativen darstellen.

## Antibiotika

Für Trimethoprim wurden Amilorid-ähnliche pharmakologische Wirkungen gezeigt. So kann Trimethoprim die renale Kalium-Ausscheidung um bis zu 40 Prozent reduzieren und Hyperkaliämien verursachen. Eine kanadische Forschergruppe hatte bereits in einer früheren Publikation 2011 einen Zusammenhang zwischen Hyperkaliämie-bedingter Krankenhauseinweisungen bei Spironolacton-Anwendern unter Trimethoprim/Sulfamethoxazol-Antibiose im Vergleich zu einer Amoxicillin-Antibiose beobachtet und errechnete daraus eine 12-fache Risikoerhöhung unter Trimethoprim/Sulfamethoxazol im Vergleich zum Amoxicillin [4]. Zu Nitrofurantoin gibt es Hinweise, dass dieses Antibiotikum den Aldosteronspiegel senken und damit die Wirkungen und Nebenwirkungen von Spironolacton verstärken könnte.

Aktuell wurde nun der Zusammenhang zwischen einer kombinierten Gabe von Spironolacton und Antibiotika bei Patienten über 65 Jahren und dem Auftreten eines plötzlichen Herztodes untersucht [2]. Dabei wurden Spironolacton-Patienten miteinander verglichen, die innerhalb von 14 Tagen nach einer Verordnung eines „Studien-Antibiotikums“ (Amoxicillin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Ciprofloxacin, Norfloxacin oder Nitrofurantoin) am plötzlichen Herztod verstarben. Nach Adjustierung auf bekannte Risikofaktoren wurde die odds ratio für jedes Antibiotikum, relativ zu Amoxicillin bestimmt. 11.968

der untersuchten Spironolacton-Patienten verstarben an einem plötzlichen Herztod, 328 davon wurden in den 14 vorangegangenen Tagen mit einem Studien-Antibiotikum behandelt. Verglichen mit Amoxicillin war die Behandlung mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol mit einem mehr als doppelt so hohen Risiko verbunden. Auch unter Ciprofloxacin erschien die Gefahr erhöht, was wohl auch durch die QT-Zeit-verlängernde Wirkung dieses Fluorchinolons mitbedingt sein dürfte (siehe KVB FORUM 10/2013, Seite 24). Unter Norfloxacin wurde kein erhöhtes Risiko beobachtet. Die Daten zu Nitrofurantoin waren inkonsistent.

Selbstverständlich können die retrospektiv ausgewerteten Daten dieser Fall-Kontrollstudie keinen Beweis für den Zusammenhang zwischen der Antibiotikagabe und dem Auftreten eines plötzlichen Herztodes darstellen. Nichtsdestotrotz sollten die Hinweise zur Sicherheit Ihrer Patienten berücksichtigt und jede Antibiotikaverordnung kritisch hinterfragt beziehungsweise Substanzen mit geringerem Risiko in Erwägung gezogen werden. Ist eines der potenziell interagierenden Antibiotika indiziert, sollten Sie Ihre Patienten engmaschig überwachen und auf mögliche Symptome einer Hyperkaliämie (Muskelschwäche, Parästhesien, gastrointestinale Störungen) sensibilisieren, um die Risiken der prognoseverbessernden Spironolacton-Therapie so gering wie möglich zu halten.

*Katharina Kreitmeyr (KVB)*

- [1] AMB 2011, 45, 50
- [2] Juurlink et al., NEJM 2004
- [3] Kumar et al., JAMA 2015
- [4] Antoniou et al., BMJ 2011
- [5] Antoniou et al., CMAJ 2015