

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Rückkehr eines alten Bekannten? Spironolacton. Die RALES-Studie

Spironolacton wurde bereits im Oktober 1967 in Deutschland zur Therapie zugelassen und registriert. Es war das erste Medikament, das in die Wirkung des Regelkreises Renin-Angiotensin-Aldosteron eingreift. Zunächst setzte es sich als Diuretikum durch, das oft als Kombinationspartner von Schleifendiuretika verwendet wurde. Nebenwirkungen wie Hyperkaliämie, Gynäkomastie und Libidoverlust, Hauterscheinungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten (z.B. Anstieg der Serumkonzentration von Digitalis-Präparaten) waren häufig: Spironolacton trat in den Hintergrund. Später wurden ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten in die Therapie der Herzinsuffizienz eingeführt. Sie hemmen die Produktion von Aldosteron. Es lag nahe zu prüfen, ob ein Aldosteronrezeptor-Blocker (Spironolacton) zusätzliche Effekte erzielen kann. Eine international zusammengesetzte Forschergruppe prüfte daher jetzt den Effekt von Spironolacton auf Krankheitsverlauf und Sterblichkeit bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz in der RALES-Studie (**R**andomized **AL**dactone **E**valuation **S**tudy; 1). Die Dosis betrug 25 mg einmal täglich; sie konnte, wenn sich die Herzinsuffizienz verschlechterte und keine Hyperkaliämie bestand, auf 50 mg/d gesteigert werden.

Etwa 1700 Patienten mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV) wurden eingeschlossen und mit ACE-Hemmern und Schleifendiuretika behandelt. Weitere Medikamente, allerdings keine „kaliumsparenden“ Diuretika, waren den Ärzten freigestellt. Ausschlußkriterien waren unter anderen Erhöhung des Kreatinins auf $> 2,5$ mg/dl und Hyperkaliämie $> 5,0$ mmol/l. Nach einer Eingangsuntersuchung wurden die Patienten entweder der Spironolacton- oder der Placebo-Gruppe zugeordnet; sie sollten 36 Monate nachbeobachtet werden. Primärer Endpunkt war Tod jeglicher Ursache, sekundäre Endpunkte waren kardialer Tod, Krankenhausaufenthalte wegen kardialer Erkrankungen und die Kombination beider.

Die Ergebnisse sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Schweregrad und Art der Erkrankung waren in beiden Gruppen etwa gleich, auch die Art der Therapie. Es starben in den ersten 24 Monaten in der Placebo-Gruppe signifikant mehr Patienten an Herzerkrankungen als in der mit Spironolacton behandelten Gruppe, so daß die Studie abgebrochen wurde. Die Patienten der Placebo-Gruppe mußten auch häufiger wegen Herzerkrankungen stationär behandelt werden. Nebenwirkungen waren in der Spironolacton-Gruppe nicht häufiger als in der Placebo-Gruppe.

Ein Editorial (2) macht darauf aufmerksam, daß der beschriebene Effekt von Spironolacton in der gewählten niedrigen Dosierung (25 mg/d) offenbar unabhängig von seiner diuretischen Wirkung ist und additiv zu der Wirkung von ACE-Inhibitoren. So lange die Nierenfunktion intakt sei, könne – ohne eine bedrohliche Hyperkaliämie befürchten zu müssen – Spironolacton in dieser Dosierung als erfolgversprechendes zusätzliches Therapieprinzip versucht werden.

Einige kritische Anmerkungen sind jedoch zu machen. Die Patienten in der RALES-Studie waren, bevor Spironolacton eingesetzt wurde, offenbar mit ACE-Hemmern in niedrigeren Dosierungen behandelt worden als in anderen Studien. Außerdem erhielten nur 10% der Patienten Betarezeptoren-Blocker. Darüber hinaus muß festgehalten werden, daß randomisierte *Therapie-Studien* grundsätzlich nicht in der Lage sind, Unterschiede in der *Häufigkeit von Nebenwirkungen* zu erfassen, weil diese zu selten sind. Ob Spironolacton daher nach den Ergebnissen der RALES-Studie eine Renaissance in der Therapie der Herzinsuffizienz erfährt, muß abgewartet werden. Möglicherweise kann es speziell bei Patienten eingesetzt werden, bei denen eine arterielle Hypotonie die Behandlung mit ACE-Hemmern begrenzt. Vorsicht ist sicher geboten.

Fazit: Die RALES-Studie belegt, daß Spironolacton in niedriger Dosierung – mit der gebotenen Vorsicht im Hinblick auf die Nebenwirkungen (besonders Hyperkaliämie) -zusätzlich zur Behandlung bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz eingesetzt werden kann.

Tabelle 1
Ausgangsparameter und Endpunkte in der RALES-Studie

| Parameter | Plazebo (n = 841) | Spironolacton (n = 822) |
|--|----------------------|----------------------------|
| Alter (Jahre) | 65 | 65 |
| Geschlecht M/F (%) | 73/27 | 73/27 |
| Ejektionsfraktion (%) | 25,2 | 25,6 |
| Ischäm. Herzkrankheit | 453 | 454 |
| Medikation (%) | | |
| ACE-Hemmer | 94 | 95 |
| Diuretika | 100 | 100 |
| Digitalis | 72 | 75 |
| Beta-Blocker | 10 | 11 |
| Herztod | 314 | 226 |
| Nicht kardialer Tod | 41 | 29 |
| Krankenhausbehandl. wegen Herzkrankheiten | 753 | 515 |