

AMB 2005, 39, 6a

Deutliche Zunahme gefährlicher Hyperkaliämien nach Veröffentlichung der RALES-Studie

In der RALES-Studie wurde der Effekt einer niedrig dosierten Spironolacton(Spiro)-Therapie zusätzlich zu ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika etc. bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) überprüft. Die Sterblichkeit wurde innerhalb von 36 Monaten um ca. 30% gesenkt, und im gleichen Ausmaß nahmen Krankenhausbehandlungen ab (1). Wir haben eine Veröffentlichung aus Deutschland vorgestellt, in der über eine größere Zahl schwerer, in einigen Fällen tödlicher Hyperkaliämien nach Anwendung der Kombination von ACE-Hemmern und Spiro bei Herzinsuffizienz berichtet wurde (2). In den meisten Fällen hatten die behandelnden Ärzte zu hohe Spiro-Dosen verordnet, das Serum-Kalium nach Beginn der Kombinationstherapie nicht oft genug kontrolliert und/oder Patienten mit zu hohem Serum-Kreatinin ($> 2,5$ mg/dl) in dieser Weise therapiert. Jetzt erschien eine Arbeit von D.N. Juurlink et al. aus Kanada, in der über die Beziehung zwischen der Häufigkeit der Verschreibung von Spiro und Krankenhausaufnahmen wegen schwerer Hyperkaliämie von 1994-2001 bei 1,3 Millionen Bewohnern der Provinz Ontario im Alter über 65 Jahre berichtet wird (3).

Die Verschreibung von Spiro zusammen mit ACE-Hemmern bei Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz war im Jahr 1994 3,4%, im Jahr 2001 (etwa zwei Jahre nach Veröffentlichung von RALES) 14,9% ($p < 0,0001$). Die Aufnahmen wegen Hyperkaliämie stiegen im gleichen Zeitraum von 2,4 pro 1000 auf 11 pro 1000 ($p < 0,001$), und die durch Hyperkaliämie bedingte Letalität stieg von 0,3 auf 2 von 1000 ($p < 0,001$). Es wird geschätzt, daß 2001 im Einzugsbereich der Studie 560 mehr Patienten mit Herzinsuffizienz und ACE-Hemmer-Therapie zur Aufnahme kamen und daß pro Jahr 73 mehr an einer Hyperkaliämie starben als in der Zeit vor RALES. Andererseits nahmen die Krankenhauseinweisungen wegen sich verschlimmernder Herzinsuffizienz nach RALES nicht ab.

Autoren und Kommentatoren (3, 4) erteilen den Lesern noch einmal eine Lektion über den funktionellen Zusammenhang zwischen Glomerulusfiltrat, Renin-Aldosteron-System, Kalium- und Natrium-Haushalt bei Patienten mit Herzinsuffizienz und dem Effekt von ACE-Hemmern und Spiro. In die RALES-Studie waren sorgfältig

selektierte Patienten mit Schweregrad NYHA III-IV eingeschlossen worden, die relativ niedrige ACE-Hemmer-Dosen und nur in 10% Betablocker einnahmen. Kaliumsparende Diuretika waren nicht erlaubt, das Serum-Kreatinin durfte anfangs nicht höher als 2,5 mg/dl und das Kalium nicht höher als 5 mmol/l sein. In den meisten Fällen von gefährlicher Hyperkaliämie in den Studien aus Deutschland (2) und Kanada (3) war gegen eine oder mehrere dieser Richtlinien verstoßen worden.

Fazit: Die Kombinationstherapie von ACE-Hemmern (und analog Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern) mit Spironolacton bei schwerer Herzinsuffizienz ist risikoreich. Serum-Kalium und -Kreatinin müssen engmaschig kontrolliert werden. Patienten mit Kreatinin > 2 mg/dl (> 177 µmol/l) sollten nicht in dieser Weise behandelt werden. Die Spironolacton-Dosis sollte 25 mg/d, maximal 50 mg/d betragen. Eine Ko-Medikation mit weiteren Medikamenten, die das Serum-Kalium erhöhen können (z.B. NSAID, Co-trimoxazol, Amilorid, Triamteren) muß unterbleiben. Auch Betarezeptoren-Blocker können das Serum-Kalium via Renin-Suppression und Auswärtsschift von intrazellulärem Kalium erhöhen. Vorsicht auch bei älteren Diabetikern, die nicht selten einen hyporeninämischen Hypoaldosteronismus (Schambelan-Syndrom; 5) haben, niereninsuffizient sind und zur Hyperkaliämie neigen!

Literatur

1. Pitt, B., et al. (RALES = **R**andomized **A**ldactone **E**valuation **S**tudy): N. Engl. J. Med. 1999, **341**, 709; s.a. AMB 1999, **33**, 83.
2. Wrenger, E., et al.: Brit. Med. J. 2003, **327**, 147; s.a. AMB 2003, **37**, 79b.
3. Juurlink, D.N., et al.: N. Engl. J. Med. 2004, **351**, 543.
4. McMurray, J.J.V., und O'Meara, E.: N. Engl. J. Med. 2004, **351**, 526.
5. Schambelan, M., et al.: N. Engl. J. Med. 1972, **287**, 573.