

1 EINLEITUNG

Die effektive Behandlung der hydropischen Herzinsuffizienz mit Schleifendiuretika ist nicht selten durch die Entwicklung einer Diuretika-Resistenz limitiert. Die sukzessive Dosissteigerung des Schleifendiuretikums Furosemid führt hierbei zu keiner weiteren Zunahme des Urinvolumens. Konsekutiv bleibt die vollständige Beseitigung der Lungenstauung, Pleuraergüsse und peripherer Ödeme aus. Zusätzlich wird die ACE-Hemmung wegen arterieller Hypotension nur in niedriger Initialdosis toleriert, zumal häufig eine prärenale Nierenfunktionseinschränkung begleitend vorliegt. Durch arterioläre Vasokonstriktion ist die renale Perfusion dabei stärker beeinträchtigt als die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) [1, 52].

Die Schleifendiuretika-Resistenz kann z. B. durch eine Kombination von Diuretika mit unterschiedlichen renal-tubulären Wirkorten überwunden werden [28], heute als sequentielle Nephronblockade bekannt. Als Kombinationspartner zu Furosemid stehen dafür Aldosteronantagonisten sowie Thiazide zur Verfügung. Primär empfehlen KNAUF und MUTSCHLER für diese Situation der Furosemid-Resistenz das am proximalen Tubulus wirkende Acetazolamid. Dessen geläufige Nebenwirkungen sind metabolische Azidose und ausgeprägte Kaliurie. Thiazide weisen bei eingeschränkter Nierenfunktion ebenfalls gravierende Nachteile auf: Verlust des natriuretischen Effektes und weitere Abnahme der GFR um 30 % innerhalb von 3–8 Tagen nach Therapiebeginn [31].

Xipamid nimmt in dieser Hinsicht eine Sonderstellung ein: Bei chronischer Therapie über Wochen bleibt die diuretische Wirkung ohne Reduktion der GFR selbst bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR 10–30 ml/min) erhalten [31]. Neben einer Stimulation der Synthese vasodilatierender renaler Prostaglandine [14] wird das Erreichen des Tubulusepithels durch intravasalen Transport von der Kapillarseite an das Tubulusepithel (statt aktiver Sekretion in das Tubuluslumen) als Mechanismus der erhaltenen Effektivität bei Niereninsuffizienz angenommen [19].

Diese theoretischen Aspekte sequentieller Nephronblockade haben sich in der Praxis der Behandlung terminal herzinsuffizienter Patienten bewährt. Seit Mitte der

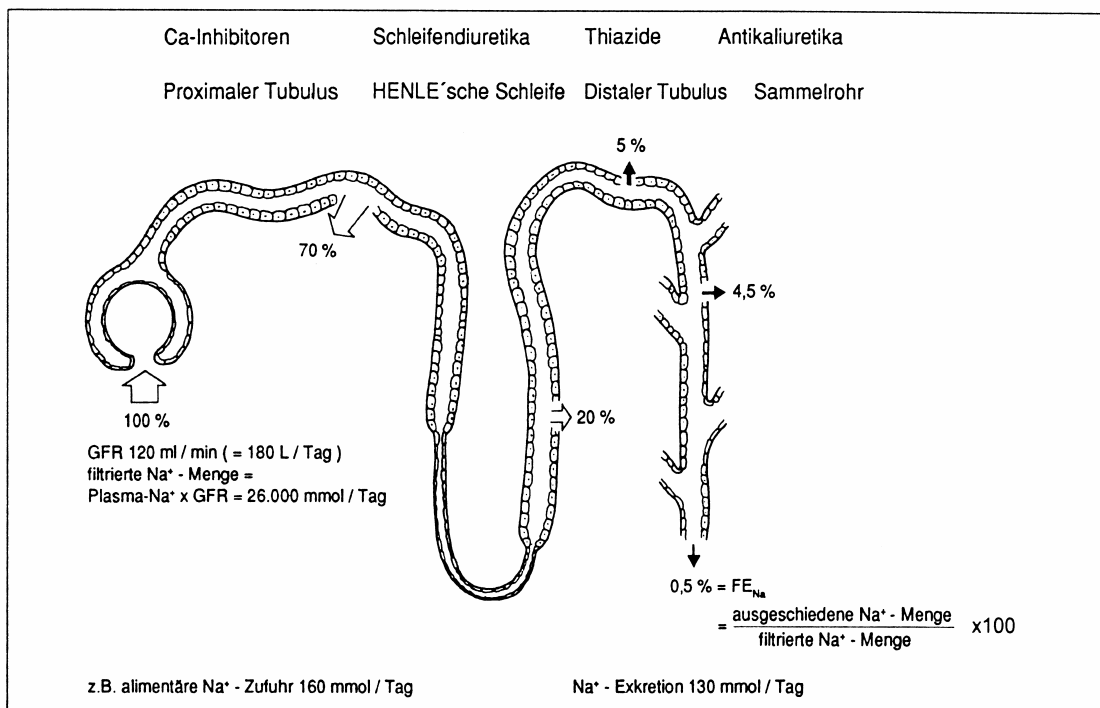
achtziger Jahre wurden Patienten mit therapierefraktärer Herzinsuffizienz, die vom benachbarten Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) für eine Herz-Transplantation (HTX) akzeptiert worden waren, zur weiteren stationären Behandlung in die kardiologische Abteilung des Krankenhauses Moabit zur Überbrückung der Wartezeit bis zur HTX überwiesen. Alle Patienten standen zum Zeitpunkt der Übernahme aus anderen Krankenhäusern unter dem Schleifendiuretikum Furosemid, das wegen des therapierefraktären Status in teilweise höchsten Tagesdosen bis 1000 mg verabreicht wurde. Daneben erhielten fast alle Patienten Digitalis und die Mehrheit auch ACE-Hemmer, zumeist in niedriger Dosis, da es bei Dosissteigerung zu symptomatischer arterieller Hypotension gekommen war. Besonders schwer wiegend und lang dauernd dekompenzierte Patienten waren intensivpflichtig und standen unter einer Katecholamintherapie. Ab Anfang 1992 unternahmen wir den systematischen Versuch, bei diesen Patienten mit Furosemid-Resistenz eine effektive Diurese durch die Kombination von Furosemid mit dem Thiazid-Analogen Xipamid zu erzielen. Empirisch war dabei rasch zu erkennen, dass die Furosemiddosis dadurch drastisch zu reduzieren war. In der Folge war es möglich, die Dosierungen der ACE-Hemmer überwiegend bis in die Zielbereiche ohne symptomatische arterielle Hypotension zu steigern und häufig eine anhaltende kardiale Rekompensation unter gleichzeitig konsequent limitierter Trinkmenge zu erreichen.

1.1 Pharmakologische Grundlagen

Die Einteilung der Diuretika erfolgt nach ihrem Wirkort innerhalb des Nephrons.

Abb. 1: Einteilung der Diuretika nach dem Ort ihrer Wirkung am Nephron und Angaben der Natrium-Re-Absorptionsquote in Prozent der glomerulären Filtrationsrate (100 %).

Abk.: Ca-Inhibitoren = Carboanhydrase-Inhibitoren (aus: H. Knauf, E. Mutschler: Das Wirkprofil von Diuretika. Internist 33 (1992): S16-S22)



Die diuretische Wirkung ist Folge der renalen Elimination der Diuretika durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion, sodass sich in der Tubulusflüssigkeit eine bis zu 100-fach gesteigerte Konzentration im Vergleich zur Plasma-Konzentration ergibt.

Die maximal erzielbare Natriurese ist von der Größe des Natriumangebotes am tubulären Wirkort, angegeben in Prozent der filtrierten Menge im Primärharn (siehe Abb. 1), und von der Wirkdauer des Diuretikums abhängig. Je proximaler im Tubulus der Wirkort des Diuretikums liegt, umso ausgeprägter sollte demnach die Diurese stimuliert werden. Allerdings wird ein nicht unbeträchtlicher Teil des proximal an der Reabsorption gehemmten Natriums weiter distal doch noch reabsorbiert. Daraus resultiert der Vorschlag zu einer Kombination verschiedener Diuretika [27].

1.2 Furosemid

Im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife bindet Furosemid reversibel an den Natrium-Kalium-Chlorid-Cotransporter, in der Folge kommt es zu einem fast vollständigen Verlust des Harn-Konzentrierungsvermögens.

Am Ende der Henle'schen Schleife hat das Nephron mit seiner Macula densa direkten Kontakt mit dem Gefäßpol des Glomerulums. Wenn die Harnkonzentrationen von Natrium, Kalium und Chlorid an der Macula densa ansteigen, schützt ein physiologischer tubuloglomerulärer negativer Feedback vor hohen Elektrolytverlusten durch Konstriktion des glomerulären Vas afferens, indem diese Vasokonstriktion die Filtrationsrate des Nephrons drosselt [45]. Furosemid und andere Schleifendiuretika hemmen zusätzlich dieses Membranprotein der Macula densa, das die tubulären Elektrolytkonzentrationen erkennt und molekular sowie funktionell mit dem Natrium-Kalium-Chlorid-Cotransporter nahezu identisch ist [45]. Dadurch wird die zu erwartende physiologische Filtrationsverminderung aufgehoben und es resultiert eine starke diuretische Wirkung. Furosemid stimuliert sowohl direkt die Renin-Freisetzung der juxtaglomerulären Zellen der Macula Densa als auch indirekt über die Verminderung des Intravasalvolumens [45].

Die durch Furosemid induzierte Natriurese erreicht im Vergleich zu Thiaziden und Thiazid-Analoga ihr Wirkungsmaximum rasch nach oraler Einnahme mit anschließend schnellem Wirkungsverlust („Sturzdiurese“), wobei nach 5–6 Stunden nicht nur kein pharmakologischer Effekt mehr vorhanden ist, sondern im Gegenteil

die Natriurese deutlich unterhalb des Basalwertes liegt (siehe auch Abbildung 2); die Stärke dieses Rebound steigt proportional mit der Stimulation des RAAS [28]. Die orale Bioverfügbarkeit von Furosemid liegt bei ca. 50–60 % mit hoher inter- und intraindividuelle Variabilität [36], zudem wird das Ausmaß der enteralen Resorption durch Nahrungsaufnahme beeinträchtigt [5]. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 98 %. Furosemid erreicht den tubulären Wirkort überwiegend durch aktive tubuläre Sekretion über einen unspezifischen organischen Anionentransporter, um den auch andere Substanzen wie z. B. Probenecid und Penicilline konkurrieren. Furosemid wird zu 60–70 % unverändert renal ausgeschieden, der Rest nach hepatischer Biotransformation. Die Halbwertszeit beträgt 40–90 Minuten, sie kann bei Herz-, Nieren- und Leberinsuffizienz sowie im Senium auf bis zu neun Stunden verlängert sein [45].

Furosemid ist indiziert zur Behandlung von Ödemen kardialer, hepatischer sowie renaler Genese. Bei kardialem Lungenödem ist es Standard-Therapeutikum. Es wird zur Dauertherapie der chronischen Herzinsuffizienz oder der arteriellen Hypertonie empfohlen, wenn mit Thiazid-Diuretika kein ausreichender klinischer Effekt zu erzielen ist.

1.3 Xipamid

Ogleich chemisch strukturell deutlich unterschiedlich, wird Xipamid als Analogon den Thiaziden zugeordnet, da sein Wirkort ebenfalls im distalen Tubulus des Nephrons liegt. Der Wirkungsbeginn tritt nach oraler Einnahme wie bei Hydrochlorothiazid innerhalb von ein bis zwei Stunden ein, das Maximum der Natriurese wird nach drei bis sechs Stunden erreicht; die Diurese liegt, je nach Dosis, bis zu 24 Stunden über dem Basalwert [48].

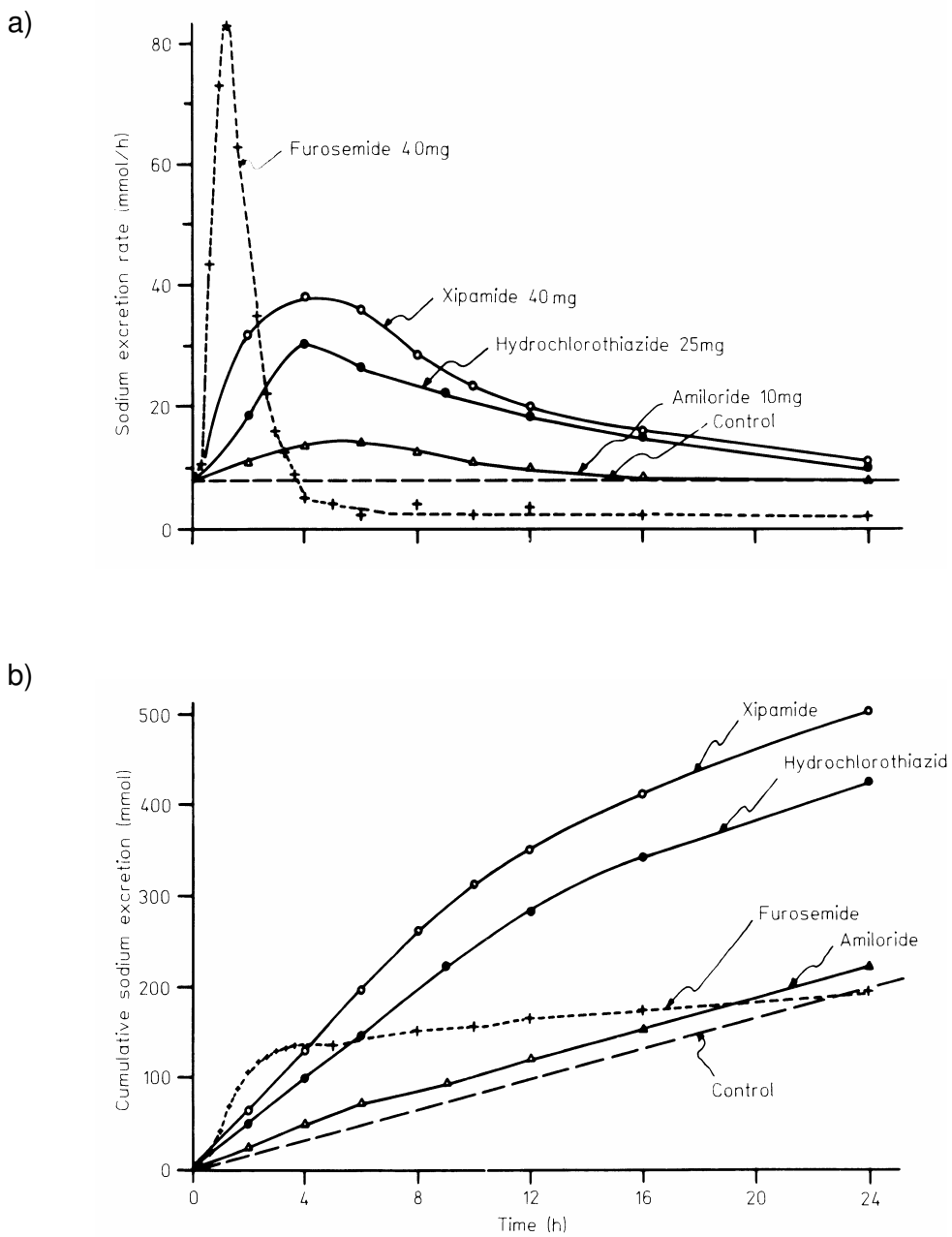
Zur Einschätzung der Wirkstärke gibt es unterschiedliche Aussagen: Bei identischen Dosierungen (40 mg) soll die über 24 Stunden kumulierte Natriurese von Xipamid ähnlich der von Furosemid sein (48). Nach KNAUF und MUTSCHLER [29] bestimmt dagegen die bis zu 24 Stunden anhaltende Natriurese von Xipamid (ohne nachweisbaren Rebound) die Quantität der Salzausscheidung, nicht das kurz anhaltende Maximum der durch Furosemid induzierten Natriurese [29], siehe auch Abbildung 2: Xipamid induziert eine starke Natriurese über 24 Stunden bei täglicher oraler Einmal-Applikation, Furosemid führt dagegen zu keiner nennenswerten kumulativen Natriumausscheidung über das Maß der Kontrolle hinaus (Abb. 2 b).

Die intestinale Absorption ist nahezu vollständig, die absolute Bioverfügbarkeit (73 %) und die Plasma-Eiweißbindung (99 %) von Xipamid sind jeweils hoch [23, 29]. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt sechs bis acht Stunden. Bei Niereninsuffizienz steigt sie lediglich bis auf neun Stunden an. Xipamid wird hepatisch zu Glucuronid (als unwirksamem Metaboliten) konjugiert, renal sowohl ihn Reinform als auch als Konjugat ausgeschieden und darüber hinaus auch extrarenal (biliär) eliminiert. Eine Akkumulation bei schwerer (dialysepflichtiger) Niereninsuffizienz ist daher nicht zu beobachten (31).

Als weitere Besonderheit von Xipamid im Vergleich mit Hydrochlorothiazid bleibt die Effektivität der Natriurese von Xipamid bis zur terminalen Niereninsuffizienz erhalten [29, 31]. Auch in seinem Elektrolyt-Ausscheidungsmuster (calciuretischer Effekt) ähnelt es mehr den Schleifendiuretika, wobei die Entwicklung eines Kaliummangels weniger stark ausgeprägt ist [29, 65].

Obgleich ein Rebound-Effekt wie bei Furosemid nicht beobachtet wird, führt Xipamid gleichfalls zu einer Aktivierung des RAAS: Das Plasma-Renin steigt unter Therapie 8-fach an, Plasma-Aldosteron zweifach [29].

Abb. 2: Natriurese (a) und kumulative Natrium-Ausscheidung (b) nach einer einzelnen Dosis verschiedener Diuretika im Vergleich mit der vorangegangenen Kontrollperiode (gesunde Freiwillige). (Dosierungen der Diuretika in 2 b wie in 2 a). (Aus: H. Knauf und E. Mutschler: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Xipamid in Patients with Normal and Impaired Kidney Funktion. Eur J Clin Pharmacol 26 (1984): 513-520 [29]).



1.4 Spironolacton

Spironolacton gehört zu den Antikaliuretika mit schwacher Natriurese bei Monotherapie, maximal 2 % des Glomerulumfiltrates werden ausgeschieden. Es wirkt als kompetitiver Aldosteron-Antagonist an direkten intrazellulären Rezeptoren im distalen Tubulus und in den Sammelrohren über eine Synthesehemmung aldosteronabhängigen Membranproteins und verhindert so die Reabsorption von Natrium. Die dabei auftretende Retention von Kalium ist ein Nebeneffekt.

Das zu 73 % resorbierbare Spironolacton unterliegt als Steroid einer ausgeprägten komplexen Biotransformation. Für einen der pharmakologisch wirksamen Hauptmetaboliten Canrenon wird eine Halbwertszeit von 18–23 Stunden angegeben. Der Eintritt der Diuresesteigerung erfolgt langsam innerhalb von zwei bis drei Tagen und kann durch eine erhöhte Startdosis nicht verkürzt werden, die Wirkdauer beträgt ebenfalls zwei bis drei Tage. Die Stoffwechselmetabolite des Spironolactons werden bis zu 57 % renal und ca. 41 % hepatisch eliminiert, geringe Anteile werden unverändert ausgeschieden [55].

Spironolacton ist indiziert zur Ödemtherapie bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen. Kontraindikationen stellen eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) und Hyperkaliämie dar. Bei Niereninsuffizienz besteht ein hohes Risiko der Hyperkaliämie, zumal in der Kombination mit ACE-Hemmer [55].

Aktuelle Studien zur prognostischen Wirksamkeit der Aldosteron-Antagonisten Spironolacton (RALES) und Eplerenon (EPHESUS) zeigen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bzw. nach akutem Myokardinfarkt mit Linksherzinsuffizienz eine zusätzliche Letalitätssenkung:

Der vorzeitige Abbruch der RALES-Studie [46] nach im Mittel 24 Behandlungsmonaten erfolgte aufgrund einer relativen Sterblichkeitsreduktion von 30 % unter 25 mg Spironolacton im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$). Spironolacton verringerte die Letalität wegen progredienten Pumpversagens ebenso wie die durch plötzliche Herztodesfälle bei 822 behandelten Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz NYHA III und IV (Ejektionsfraktion ≤ 35 %) und hoher Gesamtmortalität (46 % bei 841 Patienten unter Placebo innerhalb von zwei Jahren). Die übrige Pharmakotherapie bestand aus ACE-Hemmer,

Schleifendiuretikum und Digitalis. β -Blocker erhielten nur 10 % der Patienten. Schmerzhaftes Gynäkomastien traten bei 10 % der Männer unter Spironolacton auf. Zu schweren Hyperkaliämien kam es nur bei 2 % der Patienten unter Spironolacton ohne signifikanten Unterschied zu Placebo.

In der randomisierten, Placebo kontrollierten EPHESUS-Studie [47] wurden 6632 Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit Linksherzinsuffizienz mit dem Aldosteron-Antagonisten Eplerenon (25–50 mg) behandelt. Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 16 Monaten ergab sich ein signifikanter Vorteil der Eplerenon-Therapie mit Reduktion der Gesamtmortalität um 15 % ($p = 0,008$) und der Rate plötzlicher Herztodesfälle um 21 % ($p = 0,03$). Schwere Hyperkaliämien traten mit 5,5 % signifikant häufiger als unter Placebo auf, zu Hypokaliämien kam es seltener (bei 8 % der Patienten unter Eplerenon und 13 % unter Placebo).

Im Vergleich zu Spironolacton zeichnet sich Eplerenon durch die selektive Blockade von Mineralokortikoid-Rezeptoren aus. Glukokortikoid-, Progesteron- bzw. Androgenrezeptoren bleiben unbesetzt, und Nebenwirkungen wie Gynäkomastie oder Impotenz treten nicht in Erscheinung.

In experimentellen Modellen werden durch Aldosteron-Antagonisten die kardiale Fibrosierung und Expression inflammatorischer Zytokine gehemmt [8]. Kardiales Remodelling nach Myokardinfarkt wird auf die Aktivierung von lokalem RAA zurückgeführt, dabei betragen die intramyokardial nachweisbaren Aldosteron-Spiegel das 10-fache der Plasma-Spiegel. In diesem Zusammenhang gewinnt die Beachtung des „Aldosteron-escape-Phänomens“ nach mehrmonatiger ACE-Hemmer-Behandlung erhebliche Bedeutung.

Inzwischen empfehlen die kardiologischen Fachgesellschaften, Spironolacton in niedriger Dosis zusätzlich zu einem Schleifen- und/oder Thiazid-Diuretikum sowie einem ACE-Hemmer bei chronischer Herzinsuffizienz einzusetzen [8]. Das Risiko einer Hyperkaliämie ist bei dieser kombinierten Pharmakotherapie gering, wenn die Kontraindikationen (Niereninsuffizienz mit Serum-Kreatinin von 2,0–2,5 mg/dl oder Serum-Kalium $> 5,0$ mmol/l) beachtet werden und engmaschige Kontrollen des Kaliumspiegels erfolgen.

1.5 Klinische Unterschiede von Furosemid und Torasemid

Der Vergleich beider Schleifendiuretika gewinnt an Bedeutung, seit mit der Veröffentlichung der TORIC-Studie [13] die verringerte Gesamt- und kardiale Letalität einschließlich der Reduktion des plötzlichen Herztodes unter Torasemid mitgeteilt wurde. Bei der TORIC-Studie handelte es sich ursprünglich um eine offene, nicht randomisierte Untersuchung zu Sicherheit und Verträglichkeit von Torasemid im Vergleich zu anderen Diuretika einschließlich Furosemid. Der Endpunkt „Mortalität“ war nicht im Voraus definiert. Bezüglich der Therapie der Furosemid-Resistenz durch Ersatz mit Torasemid gibt es nur wenige randomisierte Studien mit Verblindung und kleinen Fallzahlen: Trotz bekannter Unterschiede in der Pharmakokinetik finden sich keine klinisch relevanten Vorteile für Torasemid [18, 20, 63].

Weitere, ebenfalls nicht verblindete Studien zeigen die Kosteneffektivität von Torasemid durch eine verringerte Hospitalisierungsrate [36]. Wegen Mängeln im Studiendesign gelten klinische Vorteile von Torasemid gegenüber Furosemid bislang als nicht ausreichend belegt [61]. Diese Einschätzung wird gestützt durch eine randomisierte Doppelblind-Studie an 14 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die unter bioäquivalenter Dosis keine signifikanten Unterschiede der Natriurese und der 24-Stunden-Blutdruckmessung zwischen Furosemid und Torasemid ergab [64].