DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 49, S. 73; Ausgabe 10 / 2015

„Therapieresistente“ Hypertonie: Spironolacton als Zusatztherapie gut wirksam

Zusammenfassung: Erstmals hat eine randomisierte kontrollierte Studie bei Patienten mit „therapieresistenter“ Hypertonie (nicht ausreichende Blutdrucksenkung unter antihypertensiver Dreifachkombination einschließlich Diuretika) drei verschiedene Wirkstoffe und Plazebo als zusätzliche Behandlung untersucht. Spironolacton erwies sich in dieser Indikation als gut wirksam und war signifikant wirksamer als Bisoprolol und Doxazosin. Diese können als Alternativen angesehen werden, beispielsweise bei Unverträglichkeit von Spironolacton. Aus unserer Sicht ist bei dieser Patientengruppe (insbesondere bei postmenopausalen Frauen) zusätzlich zu einer konsequenten Modifikation des Lebensstils (einschließlich Salzrestriktion!) ein Therapieversuch mit Spironolacton (25 mg-50 mg/d) unter Beachtung von Kontraindikationen und Risiken (Kontrollen des Serumkaliums; vgl. 9) sinnvoll.

Wenn bei der Arzneimitteltherapie der Hypertonie mit drei Antihypertensiva – typischerweise ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist (A), Kalziumantagonist (C) oder Diuretikum (D) – keine ausreichende Senkung des Blutdrucks erreicht wird, empfehlen Internationale Leitlinien die Kombination mit einem vierten Antihypertensivum (1, 2). Aufgrund fehlender Studiendaten ist die Wahl des Wirkstoffs bisher rein empirisch. Auf die Wirksamkeit von Aldosteron-Antagonisten in dieser Indikation wiesen sowohl Erfahrungen klinisch tätiger Endokrinologen und Hypertensiologen als auch limitierte Studiendaten aus den vergangenen Jahren hin (3). In einer gerade publizierten Metaanalyse werden diese Ergebnisse zusammengefasst und bestätigt (4).

Die aktuell in Lancet publizierte britische PATHWAY-2-Studie (5) analysierte nun erstmals randomisiert die Wirksamkeit mehrerer Wirkstoffe bei Patienten mit „therapieresistenter“ Hypertonie. Spironolacton, Betablocker und Doxazosin wurden dabei in einem randomisierten, plazebokontrollierten Cross-Over-Design untersucht. Primäres Ziel der Studienautoren war es, die Hypothese zu testen – unter der Annahme einer Natriumretention als vorwiegenden Pathomechanismus – dass Spironolacton der antihypertensiv wirksamste zusätzliche Wirkstoff bei diesen Patienten ist. Die Studie wurde von der British Heart Foundation und dem National Institute for Health Research finanziert.

Design: Eingeschlossen wurden Patienten aus 14 britischen Zentren im Alter von 18-79 Jahren mit „therapieresistenter“ Hypertonie (Definition: systolischer Blutdruck > 140 mmHg in der Klinik bzw. > 130 mmHg bei Selbstmessung unter maximal tolerierten Dosen von A, C und D). Nach einer 4-wöchigen zusätzlichen Plazebo-Phase rotierten die Patienten durch vier Zyklen mit Spironolacton 25-50 mg, Doxazosin 4-8 mg, Bisoprolol 5-10 mg und Plazebo (jeweils einmal täglich) in randomisierter Reihenfolge. Die Zyklen wurden jeweils für sechs Wochen mit der niedrigen Dosierung begonnen und

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

dann für weitere sechs Wochen mit der jeweils doppelten Dosierung fortgeführt, so dass die Gesamtstudiendauer für jeden Patienten ein Jahr betrug. Es erfolgten neun Nachuntersuchungen (jeweils eine nach der Plazebo-Phase und nach den einzelnen Zyklen), bei denen als primäre Endpunkte der selbst gemessene Blutdruck (morgens und abends je dreimal an den jeweils vier vorangegangenen Tagen) und der bei den Nachuntersuchungen gemessene Blutdruck in der Klinik erfasst wurden. Außerdem wurde zu Beginn der Studie die Plasma-Renin-Konzentration gemessen. Es wurde besonderes Augenmerk auf die Therapieadhärenz (u.a. Serum-ACE-Bestimmung, Drug-Monitoring durch Urintests) und den sorgfältigen Ausschluss sekundärer Hypertonieformen gelegt.

Ergebnisse: 436 Patienten wurden von Mai 2009 bis Juli 2014 gescreent und davon 335 randomisiert. Von insgesamt 314 Patienten lagen zum Ende der Studie auswertbare Daten vor, 230 davon machten alle Zyklen wie vorgesehen durch. Die Senkung des systolischen Blutdrucks durch Spironolacton war hochsignifikant stärker im Vergleich zu Plazebo und den anderen beiden Substanzen (s. Tab. 1). Die diastolischen Drücke unter Spironolacton unterschieden sich kaum von denen unter Bisoprolol und Doxazosin.

Das Therapieziel von 135 mmHg bei Selbstmessung erreichten mit Spironolacton 58% der Patienten vs. 44% unter Bisoprolol und 42% unter Doxazosin. Erwartungsgemäß war der Spironolacton-Effekt umso ausgeprägter, je niedriger der Plasma-Renin-Spiegel vor Studienbeginn war. Lediglich bei den 3% der Patienten mit den höchsten Plasma-Renin-Spiegeln war Spironolacton nicht überlegen. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war bei allen Substanzen etwa gleich. Unter Spironolacton kam es zu keinen klinisch relevanten Veränderungen der errechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR im Mittel: - 10,02 ml/min), des Serumkaliums (Mittel: + 0,45 mmol/l) oder des Serumnatriums (Mittel: - 1,19 mmol/l) und zu keinen diesbezüglichen Therapieabbrüchen. Unter Spironolacton wurde (bei der relativ kurzen Therapiedauer von 12 Wochen) auch keine Gynäkomastie registriert.

Diskussion: Diese gut durchgeführte, erste randomisierte Studie zur „therapieresistenten“ Hypertonie zeigt, dass Spironolacton für den größten Teil dieser Patienten eine gut wirksame Viertlinien-Therapie ist, wenn eine antihypertensive Dreifachkombination nicht ausreicht. Bisoprolol und Doxazosin sind demgegenüber weniger wirksam, kommen aber als Alternative bei Spironolacton-Unverträglichkeit in Frage. Die Resultate unterstützen die Hypothese, dass eine Natriumretention der vorherrschende Pathomechanismus bei diesen Patienten ist. Die Autoren schließen nicht aus, dass einige der eingeschlossenen Patienten einen leichten primären Hyperaldosteronismus hatten oder vor Einschluss in die Studie mit Diuretika unterdosiert waren. Als Einschränkungen der Studie sind zu nennen: die relativ kurze Therapiedauer (jeweils 12 Wochen pro Substanz), die (wie bei vielen Hypertoniestudien) fehlenden Daten zu kardiovaskulären Endpunkten sowie zu Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz (eGFR 45 ml/min) und zu nicht-weißen Patienten.

Dass fast 60% der Patienten das angestrebte Therapieziel innerhalb von 12 Wochen erreichten, zeigt auch, dass das Konzept der arzneimittelresistenten Hypertonie hinterfragt werden muss. Dieses war in den vergangenen Jahren Hauptargument für fragwürdige alternative Strategien wie beispielsweise die renale Denervierung (6, 7). Das übliche Einschlusskriterium für Studien zur renalen Denervierung – systolischer Blutdruck bei Selbstmessung > 150 mmHg trotz antihypertensiver Dreifachkombination –

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

fand sich in PATHWAY-2 nach 12-wöchiger Therapie mit Spironolacton nur bei etwa 5% der Patienten. Anders formuliert: 95% der Patienten mit sogenannter „resistenter“ Hypertonie hatten unter zusätzlicher Therapie mit Spironolacton demnach keine Indikation für eine renale Denervierung.

Spironolacton hat außer der erwünschten Blockade des Mineralokortikoid-Rezeptors (Nebenwirkung: Hyperkaliämie; vgl. 9) auch antiandrogene und progestagene Eigenschaften. Diese können bei höherer und längerer Dosierung bei prämenopausalen Frauen zu Regelstörungen und bei Männern jeden Alters zu Potenzstörungen und zur Mastodynie/Gynäkomastie führen. Bei postmenopausalen Frauen entfallen diese Nebenwirkungen des „unreinen“ Aldosteron-Antagonisten Spironolacton weitgehend, so dass bei ihnen das Nutzen-Risiko-Profil günstiger ist.

Doxazosin hat sich als vierter Wirkstoff bei schwer behandelbarer Hypertonie bereits bewährt. Betablocker sind aus unserer Sicht hierfür weniger gut geeignet, da eine Komponente ihrer Wirkung auf den Blutdruck, die Senkung des Plasma-Renins, mit dem Wirkprinzip der ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten konkurriert.

Wir stimmen mit den Studienautoren überein, dass die Definition der „therapieresistenten“ Hypertonie revidiert und ein Therapieversuch mit Spironolacton eingeschlossen werden sollte, bevor diese Bezeichnung verwendet wird. In weiteren randomisierten kontrollierten Studien sollte auch untersucht werden, ob andere, selektivere Aldosteronantagonisten (z.B. Eplerenon, zugelassen zur Therapie der Herzinsuffizienz; Finerenon zurzeit in Phase-II-Studien) in dieser Indikation ebenso wirksam und möglicherweise (auch in höheren Dosen) besser verträglich sind. Eplerenon hat beispielsweise keine antiandrogenen und progestagenen Wirkungen. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass neue Kaliumbinder (z.B. Patiromer; 8) zur Behandlung von Hyperkaliämien (in den USA) kurz vor der Zulassung stehen. Langfristig ist auch die Frage zu klären, ob Patienten mit „therapieresistenter“ Hypertonie unter antihypertensiver Dreifachkombination eine Subgruppe sind, in der ein Aldosteron-Antagonist bereits in einem früheren Behandlungsstadium sinnvoll ist.

Literatur

1. Mancia, G., etal.: J. Hypertens. 2013, **31**, 1281. Link zur Quelle
2. James, P.A., et al. (JNC8 = Eighth Joint National Committee): JAMA 2014, **311**, 507 Link zur Quelle . Erratum: JAMA 2014, **311**,1809.
3. AMB 2009, **43**, 38. Link zur Quelle
4. Dahal, K., et al.: Am. J. Hypertens.2015; doi: 10.1093/ajh/hpv031. Link zur Quelle
5. Williams, B., et al.(PATHWAY-2 = **P**revention**A**nd **T**reatment of **H**ypertension **W**ith **A**lgorithm-basedtherap**Y**-2): Lancet 2015; doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3. Link zur Quelle
6. AMB 2012, **46**, 33. Link zur Quelle
7. AMB 2014, **48**, 16. Link zur Quelle
8. Bakris, G.L., et al.(AMETHYST-DN = RLY5016in the treatment of hyperkalemia in patients with hypertension and **D**iabetic**N**ephropathy): JAMA 2015, **314**, 151. Link zur Quelle
9. AMB 1999, **33**, 83 Link zur Quelle. AMB 2005, **39**, 06a. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 1
Ergebnisse der PATHWAY-2-Studie zur antihypertensiven Vierfachtherapie bei „therapieresistenter“ arterieller Hypertonie (nach 5)

Zusätzlicher Wirkstoff	Systolischer RR* nach 12 Wochen	Mittl. RR-Differenz zum Ausgangswert
Spironolacton	134,9 (134,0 bis 135,9)	-12,8 (-13,8 bis -11,8)
Doxazosin	139,0 (138,0 bis 140,0)	-8,7 (-9,7 bis -7,7)
Bisoprolol	139,4 (138,4 bis 140,4)	-8,3 (-9,3 bis -7,3)
Plazebo	143,6 (142,6 bis 144,6)	-4,1 (-5,1 bis -3,1)

Vergleiche	Mittlere syst. RR*-Differenz	p-Wert
Spironolacton vs. Plazebo	-8,70 (-9,72 bis -7,69)	< 0,0001
Spironolacton vs. Mittel Bisoprolol und Doxazosin	-4,26 (-5,13 bis -3,38)	< 0,0001
Spironolacton vs. Doxazosin	-4,03 (-5,04 bis -3,02)	< 0,0001
Spironolacton vs. Bisoprolol	-4,48 (-5,50 bis -3,46)	< 0,0001

* RR = Blutdruck in mmHg (95%-Konfidenzintervall)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.