DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 48, S. 52; Ausgabe 07 / 2014

Spironolacton bei diastolischer Herzinsuffizienz nur wenig wirksam

Patienten, mit klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz trotz relativ gut erhaltener systolischer Pumpfunktion sind eine große therapeutische Herausforderung (Diagnose: Heart Failure with preserved Ejection Fraction = HFpEF; synonym: diastolische Herzinsuffizienz). Bislang gibt es für sie kaum evidenzbasierte Behandlungen. Nach einer Metaanalyse aus dem Jahr 2011 haben bisher kein Wirkstoff und keine Wirkstoffkombination (z.B. ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, Betablocker, Vasodilatatoren) das Überleben von Patienten mit HFpEF verlängert (1). Aus kleinen Studien gibt es jedoch Hinweise, dass regelmäßiges körperliches Training die Belastbarkeit steigert und die Lebensqualität verbessert (2). Immer wieder werden Aldosteronantagonisten als Behandlungsoption bei HFpEF diskutiert. Sie sind bekanntlich bei systolischer Herzinsuffizienz gut wirksam, und es gibt genügend experimentelle Daten, die einen Einsatz bei HFpEF plausibel machen und rechtfertigen. Die Ergebnisse einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie, die vom National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health finanziert wurde, sind für dieses Konzept jedoch ein Rückschlag (3).

In die TOPCAT-Studie wurden an über 200 Zentren in Nord- und Südamerika sowie in Russland und Georgien insgesamt 3445 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und einer LVEF > 45% (im Mittel 56%) eingeschlossen. 91% hatten eine arterielle Hypertonie. Das mittlere Alter der Patienten betrug 68,7 Jahre, 27% waren ≥ 75 Jahre alt und 52% Frauen. Ein Drittel der Patienten war bei Studienbeginn in NYHA-Klasse III/IV und zwei Drittel waren in NYHA-Klasse II.

71,5% der Patienten qualifizierten sich für die Studie, weil sie innerhalb des vorangegangenen Jahres mindestens einmal wegen dekompensierter Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt werden mussten („Hospitalisierungs-Stratum“) und 28,5%, weil bei ihnen innerhalb von 60 Tagen zuvor das B-Typ natriuretische Peptid (BNP) signifikant erhöht war („BNP-Stratum“). Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit einer GFR 30ml/min bzw. einem Serum-Kreatinin > 2,5 mg/dl. Die Patienten wurden doppelblind in zwei Gruppen randomisiert und erhielten zusätzlich zu ihrer Basismedikation (84% ACE-Hemmer oder AT-II-RB, 77% Betablocker, 82% Diuretikum) entweder Spironolacton (im Mittel 25 mg/d) oder Plazebo. Der primäre Studienendpunkt war kombiniert, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und Plötzlichem Herztod. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 3,3 Jahre. Nach dieser Zeit war der gesundheitliche Status bei 96,2% der Studienteilnehmer bekannt. Am Ende hatten 34,3% in der Spironolacton-Gruppe und 31,4% in der Plazebo-Gruppe die Studienmedikation abgesetzt. Die häufigsten Gründe hierfür waren Hyperkaliämien, Verschlechterung der Nierenfunktion oder die Open-label-Einnahme eines Aldosteronantagonisten oder kaliumsparenden Diuretikums.

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

Ergebnisse: Nach drei Jahren wurde der primäre kombinierte Endpunkt in der Spironolacton-Gruppe von 18,6% und in der Plazebo-Gruppe von 20,4% der Patienten erreicht. Dieser Unterschied war nicht signifikant (Hazard ratio = HR: 0,89; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,77-1,04; p = 0,138). Nur Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz (sekundärer Endpunkt) waren signifikant seltener in der Spironolacton-Gruppe (12,0% vs. 14,2%; HR: 0,83; CI: 0,69-0,99; p = 0,042). Bei allen anderen sekundären Endpunkten zeigte sich kein Vorteil durch Spironolacton.

Unter den 22 vordefinierten Subgruppen ergab sich nur für Patienten, die wegen eines erhöhten BNP eingeschlossen worden waren, ein signifikanter Vorteil für Spironolacton. Diese Patienten erreichten sowohl den primären Endpunkt signifikant seltener als mit Plazebo (15,9 vs. 23,6%; HR: 0,65; CI: 0,49-0,87; p = 0,003), und sie mussten auch seltener wegen Dekompensationen ins Krankenhaus (HR: 0,64). Keinen Vorteil von Spironolacton hatten dagegen Patienten mit klinisch fortgeschrittenerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV; HR: 0,91). Generell fiel auf, dass die Prognose im BNP-Stratum schlechter war als im Hospitalisierungs-Stratum (Ereignisrate 23,6% vs. 19,2%, jeweils in den Plazebo-Armen). Dies wird von den Autoren damit begründet, dass die Patienten im Hospitalisierungs-Stratum jünger waren und weniger Risiken hatten als Patienten im BNP-Stratum. Auch dass bei Patienten aus Russland und Georgien (n = 1678) die Ereignisrate deutlich niedriger war als bei den amerikanischen Studienteilnehmern (8,4% vs. 31,8%, jeweils in der Plazebo-Gruppe), ist sehr wahrscheinlich so zu erklären. In Russland und Georgien war die kardiale Dekompensation Haupt-Einschlusskriterium (88,7% aller Rekrutierungen). Befürworter der Spironolacton-Therapie argumentieren, dass in diesen Ländern – aus welchen Gründen auch immer – die Diagnose viel zu großzügig gestellt wurde und daher das positive Ergebnis für Spironolacton bei Patienten mit HFpEF und erhöhtem BNP „verwässert“ wurde. Auch weist dieses Ergebnis auf ein wichtiges Problem hin, eine diastolische Herzinsuffizienz zu diagnostizieren: Wahrscheinlich wird der Einfluss von Komorbiditäten (z.B. Arrhythmien, Vitien u.a.) häufig unterschätzt und somit die Diagnose nicht korrekt gestellt.

Die Wahrscheinlichkeit von Hyperkaliämien war in der Spironolacton-Gruppe deutlich höher als mit Plazebo (18,7% vs. 9,1%; p 0,001), wobei kein Todesfall wegen Hyperkaliämie berichtet wurde. Auch eine Verdopplung des Serum-Kreatinins kam signifikant häufiger unter Spironolacton vor (10,2% vs. 7,0%), ohne dass die Wahrscheinlichkeit für Dialysepflichtigkeit stieg. Außerdem waren Studienabbrüche wegen Gynäkomastie oder Spannungen in der Brust unter Spironolacton signifikant häufiger (2,5% vs. 0,3%).

Fazit: Nach Ergebnissen der TOPCAT-Studie ist Spironolacton zwar eine Behandlungsoption bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz, doch war der Effekt nicht groß. Krankenhausaufnahmen wegen kardialer Dekompensation wurden geringfügig reduziert (NNT ca. 140/Jahr), jedoch das Überleben dieser Patienten nicht verlängert. Bei Patienten mit erhöhtem B-Typ des natriuretischen Peptids (BNP) ist der Nutzen von Spironolacton wahrscheinlich größer. Eine Dauertherapie mit Aldosteronantagonisten ist bekannterweise nicht unproblematisch. Es müssen regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion und des Serumkaliums gewährleistet sein (vgl. 4).

Literatur

1. Edelmann,F., et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 2011, **58**, 1780. 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.

2. Holland, D.J.,et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 2011, **57**, 1676. Link zur Quelle
3. Pitt,B., et al. (TOPCAT = **T**reatment **O**f **P**reserved **C**ardiacfunction heart failure with an **A** ldosterone an**T**agonist): N. Engl.J. Med. 2014, **370**, 1383. Link zur Quelle
4. AMB1999, **33**, 83 Link zur Quelle . AMB 2005, **39**, 06a Link zur Quelle. AMB 2009, **43**, 38 Link zur Quelle . AMB 2011, **45**, 77b. 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.