

Pro und Kontra

Spironolacton bei resistenter Hypertonie

Ob nun Spironolacton bei therapierefraktärem Bluthochdruck das ultimative Add-on ist, darüber lässt sich streiten. Laut Prof. Middeke sprechen Daten der PATHWAY-2-Studie eindeutig dafür. Prof. Zidek spricht sich dafür aus, dass es ganz auf den individuellen Patienten ankommt und es daher neben Spironolacton noch weitere gute Möglichkeiten gibt.

Pro: Zusätzliche Gabe von Spironolacton senkt Blutdruck am stärksten

Die übliche Definition einer sog. resistenten Hypertonie, d.h. keine Blutdrucknormalisierung unter drei verschiedenen Antihypertensiva einschließlich eines Diuretikums, ist völlig willkürlich und nicht mehr zeitgemäß. Dies insbesondere, wenn der Blutdruck nur auf die konventionelle (schlechte) Messung in der Praxis/Klinik bezogen wird. Es darf bezweifelt werden, ob es überhaupt eine Resistenz im klassischen pharmakologischen Sinne gibt. Zwar gibt es Nonresponder für jede Substanzklasse der Antihypertensiva je nach Definition der Ansprechrate, aber keine Resistenz gegen alle Substanzklassen und erst recht nicht gegen sinnvolle Kombinationen in der richtigen Dosierung und zum richtigen Zeitpunkt bzw. in den richtigen Zeitintervallen. Auch ein pharmakologischer Wirkungsverlust (Tachyphylaxie) ist bei den Antihypertensiva der ersten Wahl nicht vorhanden.

Anstatt von resistenter Hypertonie sollte man besser von einer schwer einstellbaren Hypertonie sprechen. Bei diesem

Begriff wird noch eine Spur von Bemühen impliziert und keine Kapitulation wie beim dem Begriff „Resistenz“. Es gibt auch den Vorschlag, erst von einer therapierefraktären Hypertonie zu sprechen, wenn nach zusätzlicher Gabe von Spironolacton zur bewährten Triple-Therapie (ACE-Hemmer oder AT1-Blocker, Kalziumantagonist und Diuretikum) keine Blutdrucknormalisierung erreicht werden kann [1]. Die additive Blutdrucksenkung des Aldosteronantagonisten Spironolacton ist inzwischen mehrfach beschrieben worden [1, 2, 3].

Epidemiologie

Wie häufig ist nun die sog. resistente Hypertonie tatsächlich? Selbst wenn man die o.g. Definition gelten lässt, ist sie selten! Die Prävalenzzahlen sind sehr unterschiedlich und nicht sehr informativ: Es handelt sich dabei in der Mehrzahl um eine punktuelle Betrachtung von häufig unzureichend charakterisierten und unzureichend behandelten Patienten in Querschnittsuntersuchungen.

Wie bedeutsam die optimale Blutdruckcharakterisierung mittels ambulanter Langzeitmessung (ABDM) ist, konnten de la Sierra et al. [4] in einer großen Studie 2012 zeigen: 14.461 Patienten mit resistenter Hypertonie wurden mit 13.436 Patienten verglichen, deren Blutdruck mit drei oder weniger Antihypertensiva kontrolliert war. Von den angeblich resistenten Hypertonikern hatten 40% (!) einen normalen Blutdruck in der ABDM! Andererseits waren 31% der angeblich kontrollierte Hypertoniker in der ABDM nicht im Normbereich (sog. maskierte Hypertonie). Das zeigt einmal mehr, dass die alleinige Praxismessung für die korrekte Klassifizierung völlig unzureichend und eine Praxishypertonie bei resistenter Hypertonie sehr häufig ist. Die Patienten mit resistenter Hypertonie waren älter, übergewichtiger und hatten eine längere Hypertoniedauer sowie häufiger kardiale und renale Folgeschäden.

Interessanter und klinisch bedeutsamer als die Prävalenz ist die Betrachtung

Tab. 1: Senkung des systolischen Blutdruckes nach 12 Wochen

Substanz	Dosis (mg)	N	BD-Senkung (mmHg)
Spironolacton	25–50	285	14,4
Doxazosin	4–8	282	9,1
Bisoprolol	5–10	285	8,4
Placebo	-	274	4,2

der Inzidenz, d.h. das Auftreten in einem bestimmten Behandlungszeitraum mit strukturierter Blutdruckmessung und -behandlung.

Die wohl umfangreichste Untersuchung zur Inzidenz einer resistenten Hypertonie ist von Daugherty et al. [5] aus 2012. In einem sehr großen Patientenkollektiv (n=205.750) mit inzidenter Hypertonie wurde untersucht, wie viele Hypertoniker nach Behandlungsbeginn zwischen 2002 und 2006 eine resistente Hypertonie entwickelten. Dabei wurde die „klassische“ Definition zugrunde gelegt. Nur 1,9% der Patienten entwickelten eine resistente Hypertonie nach im Median 1,5 Jahren. Das sind 0,7 Fälle auf 100 Patientenjahre im Verlauf. Die Patienten mit resistenter Hypertonie waren häufiger männlich, älter und hatten häufiger einen Diabetes im Vergleich zu den Patienten ohne Resistenz. In einem Beobachtungszeitraum von 3,8 Jahren war die Rate kardiovaskulärer Ereignisse mit 18 vs. 13,5% signifikant höher. Nach Adjustierung für Alter und klinische Charakteristika betrug die Hazardratio 1,47 für kardiovaskuläre Ereignisse.

Pharmakotherapie

Die Pharmakotherapie bei resistenter Hypertonie basiert auf den Hauptsub-

stanzgruppen, die von allen Gesellschaften empfohlen werden. Die Basis ist eine Dreifachkombination aus AT1-Rezeptorblocker oder ACE-Hemmer, Kalziumantagonist und Diuretikum. Hierfür stehen auch fixe Kombinationspräparate in verschiedener Dosierung in Deutschland zur Verfügung. Damit wird die Tablettenzahl minimiert und die Therapieadhärenz gefördert. Die Vereinfachung des Medikamentschemas ist die effektivste Einzelmaßnahme zur Verbesserung der Therapieadhärenz.

Da die Anzahl der Tabletten und deren Verträglichkeit für die Therapieadhärenz die wesentlichen Faktoren darstellen, ist die optimale Auswahl von überragender Bedeutung. Auch bei der Verordnung einer fixen Dreifachkombination sollte zunächst die niedrigere Dosierung zur Eingewöhnung zum Einsatz kommen, denn die subjektiv unangenehmen Nebenwirkungen sind häufig dosisabhängig. Bei guter Verträglichkeit und noch unzureichender Blutdrucksenkung ist eine Steigerung auf die volle Dosis sinnvoll.

Wenn die Triple-Therapie nicht reicht, stehen verschiedene zusätzliche Substanzen wie Spironolacton, Alpha- oder Betablocker zur Auswahl. Die renale Denervierung schneidet übrigens in dieser Situation schlechter ab als Spironolacton [6]. Also bleiben wir bei der bewährten antihypertensiven Pharmakotherapie und schauen auf den Vergleich von Spironolacton mit Bisoprolol, Doxazosin und Placebo in der PATHWAY-2-Studie [3]: In dieser doppelblinden, placebo-kontrollierten Untersuchung erhielten Patienten mit resistenter Hypertonie im Crossover-Design die drei Substanzen initial in niedriger Dosierung und nach sechs Wochen in voller Dosis (**Tab. 1**). Die stärkste Blutdrucksenkung wurde

mit Spironolacton erreicht. Schwerwiegende Nebenwirkungen werden mit jeweils ca.2% in allen Gruppen gleich häufig berichtet – einschließlich Placebo! Das sollte im klinischen Alltag aber nicht zur Sorglosigkeit beim Einsatz mit Spironolacton führen. Nierenfunktion und Elektrolyte müssen unabdingbar rasch und regelmäßig kontrolliert werden. Die Entwicklung einer unangenehmen Gynäkomastie bei Männern kann nicht toleriert werden und sollte zum Absetzen führen. Es gibt übrigens keinen direkten Vergleich mit Eplerenon der zeigen kann, dass dieser Aldosteronantagonist in äquieffektiver Dosierung weniger Gynäkomastie verursacht.

Als Alternative zu Spironolacton kann in der Situation auch Chlorthalidon (25–50 mg) als stärkstes Thiazid-Diuretikum zum Einsatz kommen.

Fazit

Spironolacton hat als vierte (add-on) Substanz bei sog. resistenter Hypertonie die stärkste blutdrucksenkende Wirkung. Die initiale Dosierung ist 25 mg; Nierenfunktion und Elektrolyte sind zu kontrollieren und eine Gynäkomastie bei Männern sollte nicht toleriert werden.

Literatur

www.springermedizin.de/cardiovasc



Prof. Dr. med. Martin Middeke
Hypertoniezentrum
München
Hypertension Excellence
Centre of the European
Society of Hypertension
Herzzentrum Alter Hof
Dienerstr. 12,
80331 München
info@hypertoniezentrum.de

Kontra: Spironolacton nicht grundsätzlich indiziert

Die Ergebnisse der Studie PATHWAY-2 [1] haben gezeigt, dass bei resistenter Hypertonie die zusätzliche Gabe von Spironolacton bei einem hohen Prozentsatz der Fälle eine Blutdrucknormalisierung bewirkt. Die folgende Kontra-Position will nicht be-

streiten, dass durch Spironolacton ein Großteil der resistenten Hypertoniker behandelt werden kann. Vielmehr geht es um die Frage, ob grundsätzlich bei resistenter Hypertonie Spironolacton indiziert ist, oder ob auch andere Alternativen gleichwertig sind.

In PATHWAY-2 hatte ein Großteil der Hypertoniker einen relativ niedrigen Renin-Spiegel. Diese Patienten zeigten ein besonders gutes Ansprechen auf Spironolacton. Nach gängiger Ansicht befinden sich hierunter überwiegend Patienten mit einem Volumenüberschuss.

Speziell für diese Gruppe von Hypertonikern ist es allerdings in zahlreichen Publikationen gezeigt, dass eine bessere Blutdruckeinstellung in jedem Fall möglich ist, wenn der Volumenüberschuss beseitigt wird, unabhängig von der gewählten Methode. Die folgenden Studien machen deutlich, dass andere Diuretika eine vergleichbare Blutdrucksenkung wie Spironolacton erzielen.

Vergleich verschiedener Diuretika

Abb. 1a zeigt den Effekt von Spironolacton als zusätzliche antihypertensive Therapie resistenter Hypertoniker in PATHWAY-2 [2]. Das Einschlusskriterium in PATHWAY-2 war Therapieresistenz. In **Abb. 1b** sind die Ergebnisse einer vergleichbaren Studie dargestellt: Eide et al. haben die Rolle der low Renin-Hypertonie für die Therapieresistenz sowie die therapeutische Beeinflussbarkeit resistenter low Renin-Hypertoniker an einer Gruppe von 38 therapieresistenten Hypertonikern mit niedrigen Reninspiegeln untersucht [3]. Im Vergleich zu PATHWAY-2 ist der Effekt einer Kombination von Amilorid und Hydrochlorothiazid in einem vergleichbaren Patientenkollektiv mindestens ebenso ausgeprägt. Ein Volumenentzug mit einer anderen Diuretika-Kombination hatte also einen ähnlichen Effekt wie die Anwendung von Spironolacton.

Ein Vergleich zwischen Spironolacton und anderen Diuretika ist aber in PATHWAY-2 nicht durchgeführt worden. Die Vergleichspartner für Spironolacton waren hingegen Doxazosin und Bisoprolol. Doxazosin ist bekanntlich nicht als Mittel der Primärtherapie in zahlreichen Leitlinien angesehen worden, nicht zuletzt auch in Anbetracht der für Doxazosin eher nachteiligen Befunde von ALLHAT. Die Betablocker sind bekanntlich in verschiedenen Leitlinien nicht mehr als Mittel der Primärtherapie empfohlen worden. Es ist somit wahrscheinlich, dass das Studiendesign von PATHWAY-2 ein für Spironolacton günstiges Ergebnis zeigen musste. Ein Vergleich mit anderen Diuretika hätte möglicherweise ein anderes Bild ergeben.

Um hingegen einen spezifischen Effekt der Aldosteron-Blockade über den Volumenentzug hinaus darzustellen, wäre ein Vergleich mit anderen Diureti-

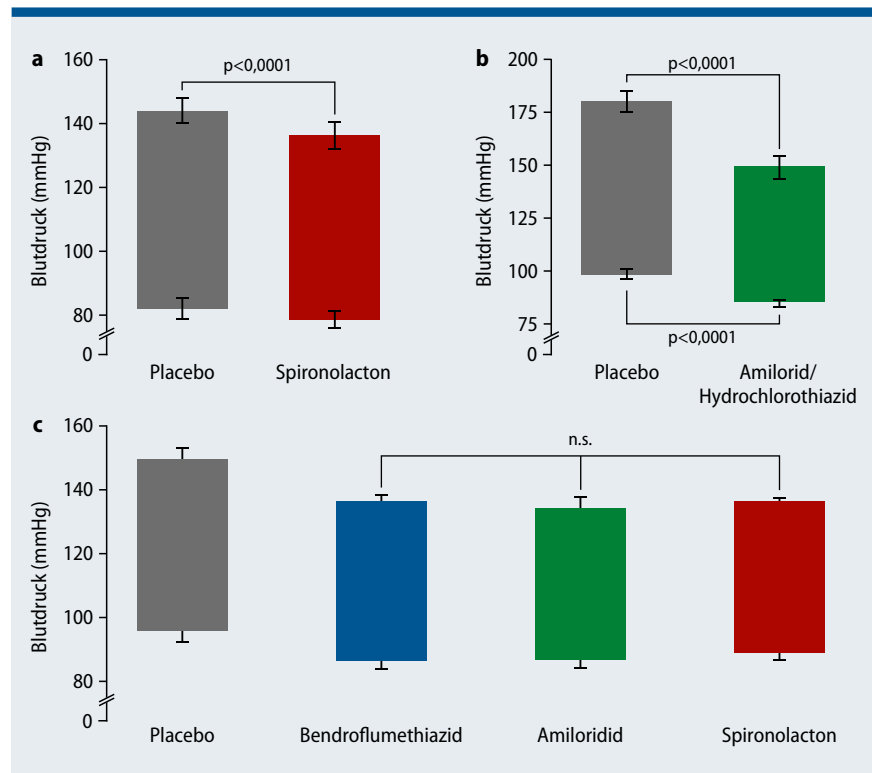


Abb. 1: Effekte von Spironolacton im Vergleich zu anderen Diuretika bei resistenter Hypertonie und bei low renin-Hypertonie. **A** Effekte von Spironolacton im Vergleich zu Placebo bei resistenter Hypertonie in der PATHWAY-2-Studie [2]. **B** Effekte einer Kombination von Amilorid und Hydrochlorothiazid bei therapieresistenter low Renin-Hypertonie [3]. **C** Effekte von Spironolacton, Amilorid und Bendroflumethiazid auf den Blutdruck bei low renin-Hypertonie [5].

ka wie in der Studie von Eide et al. [3] sinnvoll gewesen.

Low Renin-Hypertonie

Weiterhin ist es im Einzelfall erfahrungsgemäß schwierig, die low Renin-Hypertonie von einem primären Aldosteronismus abzugrenzen. Dies ist möglicherweise in der PATHWAY-2-Studie nur unvollständig gelungen. Spätere Berichte zeigen, dass einzelne Probanden der PATHWAY-2-Studie nachträglich die Diagnose eines primären Aldosteronismus erhielten [4]. Dies macht selbstverständlich das besonders gute Abschneiden von Spironolacton im Vergleich zu anderen Antihypertensiva erklärlich.

Auf der anderen Seite haben Eide et al. [3] vor Studienbeginn eine sorgfältige Abklärung der Probanden hinsichtlich eines primären Aldosteronismus durchgeführt.

Schließlich ist die SALT-Studie [5] zu erwähnen (**Abb. 1c**): Das Patientenkollektiv umfasste 51 Patienten mit low Renin-Hypertonie. Im Unterschied zu PATHWAY-2 war therapieresistente Hypertonie kein Einschlusskriterium. Die eingeschlossenen Probanden erhielten neben Spironolacton auch Amilorid und Bendroflumethiazid in einer placebo-kontrollierten, doppelblinden, randomisierten Cross-over-Studie. Die Blutdruckantwort war dosisabhängig. Letztlich ließ sich aber mit Amilorid oder Bendroflumethiazid ein ähnlicher Blutdruckeffekt erzielen wie mit Spironolacton. Auch diese Studie zeigt somit, dass bei low Renin-Hypertonie durch einen vergleichbaren Volumenentzug ein ähnlicher Effekt auf den Blutdruck erzielt werden kann. Dieser Befund spricht dafür, dass hier weniger spezielle Effekte einer Aldosteron-Blockade wirksam sind, sondern dass vielmehr der Volu-

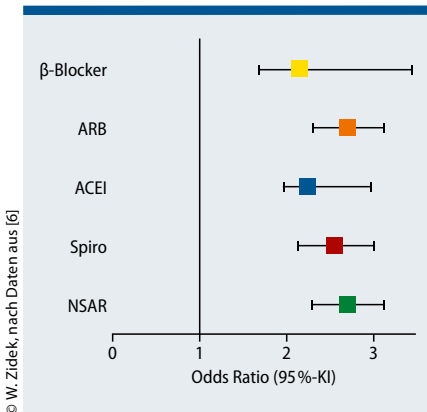


Abb. 2: Risiko einer Hyperkaliämie in Abhängigkeit von den verabreichten Medikamenten (ARB Angiotensin-Rezeptorblocker, ACEI ACE-Hemmer, KI Konfidenzintervall, Spiro Spironolacton, NSAR nichtsteroidale Antirheumatika).

menentzug die entscheidende Rolle spielt.

Ausreichender Volumenentzug für Therapie wichtig

Insgesamt zeigt also der Vergleich von PATHWAY-2 mit anderen Studien, dass Spironolacton durchaus bei resistenter Hypertonie unter Beachtung der Kontraindikationen einzusetzen ist. Andererseits zeigen die Befunde, dass speziell bei resistenter Hypertonie und niedrigem Renin-Spiegel auch andere Diuretika vergleichbare Effekte haben. Wenn man daher die Daten aus PATHWAY-2 mit denen anderer Studien gemeinsam betrachtet, lautet die Schlussfolgerung, dass bei resistenter Hypertonie und speziell bei niedrigem Renin-Spiegel der ausreichende Volumenentzug eine wesentliche Voraussetzung zur Beherrschung der Hypertonie ist.

Auf der einen Seite zeigen die Befunde also, dass auch andere Diuretika vergleichbare Effekte wie Spironolacton erzielen. Weiterhin darf auch nicht außer acht gelassen werden, dass gerade bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Spironolacton erhebliche und bedrohliche Nebenwirkungen auslösen kann. **Abb. 2** zeigt das Risiko einer Hyperkaliämie bei älteren Patienten in Abhängigkeit von den verabreichten Medikamenten. Insgesamt wurden in dieser Studie 249 Patienten in einem Alter von ≥ 65 Jahren, die mit einer Hyperkaliämie stationär eingewiesen wurden, hinsichtlich der zugrunde liegenden Ursachen analysiert [6]. Nicht nur Spironolacton zeigte einen hochsignifikanten Zusammenhang zum Auftreten einer Hyperkaliämie, sondern auch Betablocker, An-

giotensin-Rezeptorblocker, ACE-Hemmer und nichtsteroidale Antirheumatika. Gerade der ältere, multimorbide Patient hat sehr häufig eine Komedikation mindestens eines dieser Medikamente zusammen mit Spironolacton, falls letzteres im Rahmen der Hypertoniebehandlung verschrieben wird. Da andererseits auch bei therapieresistenter Hypertonie eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht selten auftritt, könnte das Gefahrenpotenzial hier wesentlich höher liegen als in PATHWAY-2. In der Studie war ja eine glomeruläre Filtrationsrate von < 45 ml/min als Ausschlusskriterium definiert.

Individueller Ansatz notwendig

Diese Befunde lassen vermuten, dass es auch weiterhin bei resistenter Hypertonie sinnvoll ist, unter den vorhandenen Reserve-Antihypertensiva nach individueller Einschätzung eine Auswahl zu treffen. Diese bislang wohl überwiegend geübte Vorgehensweise ist in der Tat im Vergleich zu Spironolacton untersucht worden [7]: Die Autoren behandelten resistente Hypertoniker in einer Gruppe mit Spironolacton und in der anderen entsprechend den Reninwerten. Diese Patienten erhielten entweder bei niedrigem Renin zusätzliche Diuretika oder bei hohem Renin zusätzlicher RAS-Blocker oder Kalziumantagonisten. Dieser individualisierte Ansatz führte zu einer besseren Blutdruckeinstellung als die Gabe von Spironolacton jeweils als Add-on-Therapie bei resistenter Hypertonie (**Abb. 3**). Diese Studie belegt somit, dass der individualisierte Ansatz zur Behandlung der resistenten Hypertonie nach wie vor am ehesten geeignet ist, die resistenten Hypertoniker optimal einzustellen.

Literatur

www.springermedizin.de/cardiovasc

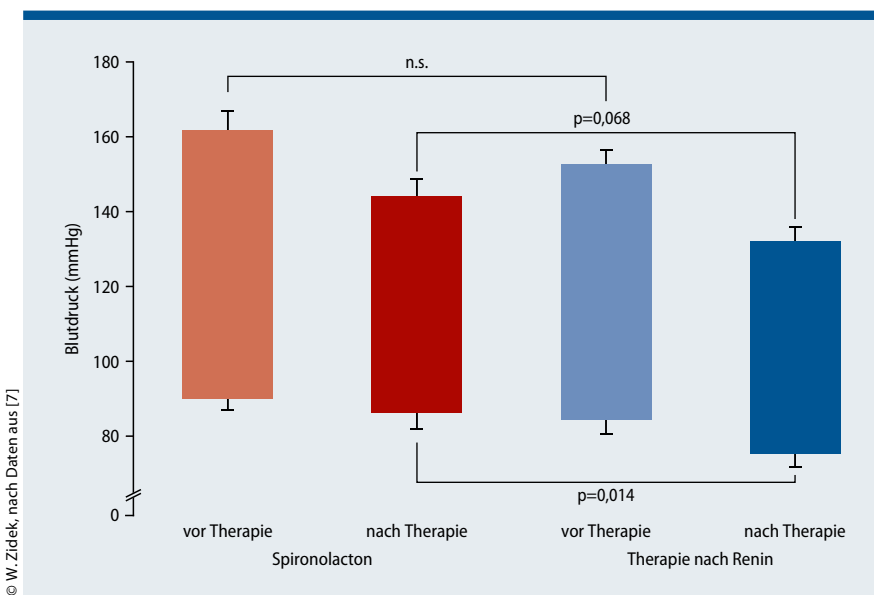


Abb. 3: Blutdrucksenkung bei resistenter Hypertonie nach Gabe von Spironolacton bzw. nach individualisierter Therapie in Abhängigkeit von den Reninwerten jeweils zusätzlich zur bestehenden antihypertensiven Therapie.



Prof. Dr. med. Walter Zidek
 Charite – Universitätsmedizin Berlin
 Med. Klinik mit SP Nephrologie
 Hindenburgdamm 30,
 12203 Berlin
 Walter.Zidek@charite.de

Literatur PRO

1. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T et al. Refractory hypertension: definition, prevalence and patient characteristics. *J Clin Hypertens.* 2012;14(1):7-12
2. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens.* 2007;25:891-4
3. Williams B, MacDonald TM, Morant S et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386:2059-68
4. de la Sierra A, Banegas J, Oliveras A et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens.* 2012;30 (6):1211-16
5. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012;125(13):1635-42
6. Rosa J, Widimský P, Waldauf P. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension.* 2016;67(2):397-403

Literatur KONTRA

1. Williams B, MacDonald TM, Morant S et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386:2059-68
2. Group SR, Wright JT Jr., Williamson JD et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-16
3. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens.* 2004;22:2217-26
4. British Hypertension Society. Pickering Lecture 2014; <https://www.youtube.com/watch?v=wqLZD8cvT4o>
5. Hood SJ, Taylor KP, Ashby MJ, Brown MJ. The spironolactone, amiloride, losartan, and thiazide (SALT) double-blind crossover trial in patients with low-renin hypertension and elevated aldosterone-renin ratio. *Circulation.* 2007;116:268-75
6. Turgutalp K, Bardak S, Helvacı I et al. Community-acquired hyperkalemia in elderly patients: risk factors and clinical outcomes. *Ren Fail.* 2016;38(9):1405-12
7. Egan BM, Laken MA, Sutherland SE et al. Aldosterone Antagonists or Renin-Guided Therapy for Treatment-Resistant Hypertension: A Comparative Effectiveness Pilot Study in Primary Care. *Am J Hypertens.* 2016;29:976-83