



Pro und Kontra

Spironolacton bei resistenter Hypertonie

Ob nun Spironolacton bei therapierefraktärem Bluthochdruck das ultimative Add-on ist, darüber lässt sich streiten. Laut Prof. Martin Middeke sprechen Daten der PATHWAY-2-Studie eindeutig dafür. Prof. Walter 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 genannte 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 [3]

Substanz	Dosis (mg)	n	BD-Senkung (mmHg)
Spirolacton	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 Spirolacton, Alpha- oder Betablocker zur Auswahl. Die renale Denervierung schneidet übrigens in dieser Situation schlechter ab als Spirolacton [6]. Also bleiben wir bei der bewährten antihypertensiven Pharmakotherapie und schauen auf den Vergleich von Spirolacton 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 Spirolacton 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 Spirolacton 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 Spirolacton kann in der Situation auch Chlorthalidon (25–50 mg) als stärkstes Thiazid-Diuretikum zum Einsatz kommen.

Fazit

Spirolacton 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: Spirolacton nicht grundsätzlich indiziert

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

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

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