

# DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängiges

Gegründet von

Schriftleitung

Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,  
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,  
Jochen Schuler  
Mitarbeiterinnen  
Josefa Lehmknecht, Gisela Schott

Jahrgang 49

Nr. 10

Berlin

Oktober 2015



## „Therapieresistente“ Hypertonie: Spironolacton als Zusatztherapie gut wirksam [CME]

**Zusammenfassung:** Erstmals hat eine randomisierte kontrollierte Studie bei Patienten mit „therapieresistenter“ Hypertonie (nicht ausreichende Blutdrucksenkung unter antihypertensiver Dreifachkombination einschließlich Diuretika) drei verschiedene Wirkstoffe und Placebo 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 Placebo-Phase rotierten die Patienten

## Inhalt

„Therapieresistente“ Hypertonie: Spironolacton als Zusatztherapie gut wirksam. . . . .	73
Neue Cholesterinsenker: Evolocumab und Alirocumab . 74	
Antikoagulation bei Vorhofflimmern: Schluss mit dem perioperativen „Bridging“? . . . . .	75
Präventive kardiovaskuläre Wirksamkeit von Warfarin im Alltag bei alten Patient(inn)en nach Schlaganfall mit Vorhofflimmern. . . . .	76
Idebenon bei Muskeldystrophie Duchenne . . . . .	77
Behandlung der Kardiomyopathie mit Benznidazol bei chronischer Chagas-Infektion nicht erfolgreich . . .	79
Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel . . . . .	79

Dosisangaben ohne Gewähr.

durch vier Zyklen mit Spironolacton 25-50 mg, Doxazosin 4-8 mg, Bisoprolol 5-10 mg und Placebo (jeweils einmal täglich) in randomisierter Reihenfolge. Die Zyklen wurden jeweils für sechs Wochen mit der niedrigen Dosierung begonnen und dann für weitere sechs Wochen mit der jeweils doppelten Dosierung fortgeführt, so dass die Gesamtstudien-dauer für jeden Patienten ein Jahr betrug. Es erfolgten neun Nachuntersuchungen (jeweils eine nach der Placebo-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 Placebo 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