



ESC-Kongress 2015: Studie PATHWAY 2

Überzeugende Behandlung der resistenten Hypertonie mit Spironolacton

«Wenn ich eine Studie hervorheben müsste, würde ich PATHWAY 2, zur Anwendung von Spironolacton bei resistentem Bluthochdruck, zitieren», sagte Prof. Dr. med. Geneviève Derumeaux, Vorsitzende des ESC-Kongress-Programm-Komitees, und ergänzte betreffend Spironolacton: «Dies ist ein sehr renommiertes Medikament, das es schon seit Jahren gibt. Es bietet Hoffnung für Patienten mit resistenter Hypertonie, nach den enttäuschenden Ergebnissen mit anderen Behandlungen bei dieser Erkrankung. Spironolacton wurde in der realen Welt versucht, ist überall verfügbar und nicht teuer. PATHWAY 2 sendet eine positive Botschaft aus zur Verwendung von traditionellen, gut bekannten Arzneimitteln und wird erhebliche Auswirkungen auf die klinische Praxis haben.»

Die Studien PATHWAY 2 und 3, die in der gleichen Hotline-Sitzung vorgestellt wurden, sind Teil des PATHWAY-Programms dreier Studien zu Bluthochdruck, die von akademischen Untersuchern innerhalb der British Hypertension Society durchgeführt wurden, unter der Leitung von Prof. Morris Brown von der University of Cambridge, Prof. Bryan Williams, und Prof. Tom MacDonald von der Universität Dundee. (Zu PATHWAY 3 siehe auch Beitrag von Dr. Peter Stiefelhagen in dieser Ausgabe.)

Bei Patienten mit schlechter Blutdruckkontrolle trotz Behandlung mit einer Kombination von drei Medikamenten („resistentem Bluthochdruck“) war die Zugabe des Diuretikums Spironolacton signifikant wirksamer als die Zugabe von anderen blutdrucksenkenden Medikamenten, so die Ergebnisse der PATHWAY-2-Studie.

Die Erkenntnisse der Hot-Line-Veranstaltungen, die am ESC-Kongress 2015 präsentiert wurden, deuten darauf hin, dass Spironolacton „ein klarer Sieger war und die erste Wahl für die zusätzliche Behandlung von resistenter Hypertonie sein sollte“, sagte Untersucher Prof. Dr. med. Bryan Williams, London, und bemerkte: „Diese Ergebnisse haben breite internationale Relevanz und Anwendbarkeit.“

Die PATHWAY 2-Studie zeigte, dass Spironolacton die überwältigend effektivste blutdrucksenkende Therapie ist, verglichen mit Bisoprolol oder Doxazosin, und sie legt nahe, dass die überwiegende Ursache der resistenten Hypertonie die Natrium-Retention ist – auch bei Patienten mit Baseline-Diuretika-Therapie. Dadurch wird zum ersten Mal eine klare Hierarchie für die medikamentöse Behandlung der resistenten Hypertonie festgelegt, die zukünftige Behandlungsleitlinien und die klinische Praxis global beeinflussen dürfte.

Resistente Hypertonie ist als unkontrollierter Blutdruck (BD) trotz Behandlung mit mindestens 3 BD-senkenden Medikamenten definiert. Vor der Pathway-2-Studie gab es keine starken Beweise für Empfehlungen des am besten geeigneten zusätzlichen Medikaments zur Kontrolle des Blutdrucks, und „zunehmend setzte sich die Erkenntnis durch, dass die Steuerung des Blutdrucks bei

resistentem Bluthochdruck ausserhalb der Reichweite bestehender Therapien ist“, erklärte Prof. Williams. „Aber PATHWAY 2 zeigt, dass es bei der Mehrzahl der Patienten möglich ist, den Blutdruck mit einem Medikament, das seit vielen Jahrzehnten zur Verfügung steht, zu kontrollieren.“

Während die Pathogenese der resistenten Hypertonie wenig verstanden wird, gibt es eine Hypothese, dass dieses Problem mit einer Natriumretention zusammenhängen könnte – als Ergebnis geringerer Diuretikum-Dosen, die während der letzten Jahre verordnet wurden, ergänzte Williams.

PATHWAY 2 untersuchte, ob eine zusätzliche Diuretika-Therapie mit Spironolacton die zur Blutdrucksenkung wirksamste Therapie ist im Vergleich zur Behandlung mit zwei anderen Antihypertensiva, die verschiedene Wirkungsmechanismen haben, nämlich Doxazosin, welches die arterielle Resistenz reduziert und Bisoprolol, welches zu einer verbesserten Herzleistung führt.

Die Studie umfasste Patienten mit resistenter Hypertonie, die bereits mit maximal verträglichen Dosen einer Kombination von drei Medikamenten behandelt wurden: einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB), einem Kalziumkanalblocker (CCB) und einem Thiazid-Diuretikum. „Die entscheidende Frage war, welches Medikament hinzugefügt werden sollte, um den Blutdruck zu kontrollieren“, sagte Prof. Williams.

Unkontrollierter Blutdruck wurde als systolischer Blutdruck von 140 mmHg oder mehr im Sitzen für nicht-diabetische Patienten, oder 135 mmHg oder mehr für Patienten mit Diabetes und ein systolischer Heim-Blutdruck (HSBD) von 130 mmHg für alle Patienten definiert. Zusätzlich zu ihrem Ausgangswert wurden die Patienten randomisiert, um sequentiell während 12 Wochen Spironolacton (25–50 mg), Bisoprolol (5–10 mg), Doxazosin (4–8 mg) und Placebo in zufälliger Reihenfolge zu erhalten.

Der Blutdruck wurde mit einem automatisierten Blutdruck-Monitor sowohl in der Klinik als auch zu Hause an mehr als 4 aufeinanderfolgenden Tagen zu Beginn der Studie sowie nach 6 und 12 Wochen nach jedem Behandlungszyklus gemessen und aufgezeichnet.

Der primäre Endpunkt war der durchschnittliche systolische Blutdruck zu Hause für jede der Behandlungen. Der klinische systolische Blutdruck war ein sekundärer Endpunkt.

Bei 314 Patienten ergab Spironolacton eine überlegene Heim-Blutdruckkontrolle im Vergleich zu Placebo (Reduktion von 8,70 mmHg, $p < 0,001$), zu Doxazosin (Reduktion von 4,03 mmHg, $p < 0,001$) und Bisoprolol (Reduktion von 4,48 mmHg, $p < 0,001$) sowie im Vergleich zur mittleren Senkung durch Doxazosin und Bisoprolol (Reduktion von 4,26 mmHg, $p < 0,001$).

Insgesamt wurde bei fast drei Viertel der Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck eine wesentliche Verbesserung ihres Blutdrucks unter Spironolacton erreicht. Spironolacton war das beste Medikament zur Senkung des Blutdrucks bei 60%, während Bisop-

rolol und Doxazosin nur bei 17% bzw. 18% jeweils das beste Medikament war.

Klinische Messungen widerspiegeln die Heimblutdruckmessungen, mit Ausnahme eines grossen Placebo-Effekts in der Klinik, der zu Hause nicht beobachtet wurde.

„Dies ist die erste Studie mit Blutdruckmessung zu Hause statt in der Klinik als primärer Endpunkt bei diesen Patienten“, sagte Professor Williams. In dieser reduzierte sich nicht nur der Placebo-Effekt, sondern es wurden auch die Patienten mit „Weisskittel-

Hypertonie“ eliminiert, deren Blutdruck möglicherweise fälschlich wegen Angst vor der Klinik erhöht war.

Die Ergebnisse „fordern das Konzept, dass resistente Hypertonie nicht angemessen mit medikamentösen Therapien behandelt werden kann und schlagen vor, dass Behandlungen, die eine natriuretische Wirkung haben, indem sie die Ausscheidung von Natrium fördern, wahrscheinlich die effektivste Therapie darstellen“, schloss Williams.

▼ **Dr. med. Urs Dürst, Zollikon**

Quelle: ESC-Kongress 2015 in London, Hot Line Session IV, 31. August 2015