

Spironolacton toevoegen bij therapieresistente hypertensie?

Referentie

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 randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68.

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Klinische vraag

Wat is het effect van het toevoegen van spironolacton versus andere antihypertensiva aan de standaardbehandeling bij patiënten met therapieresistente hypertensie?

Achtergrond

Aldosteron wordt door de bijnierschors afgescheiden als eindproduct van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS). Zoals angiotensine II doet het de bloeddruk stijgen door een actieve tubulaire zout- en waterresorptie in de nier. Logischerwijs biedt een inhibitie van dit systeem op niveau van de productie van renine, angiotensine of aldosteron therapeutische mogelijkheden voor patiënten met hypertensie, tenminste als we ervan uitgaan dat natriumretentie hiervan een belangrijke oorzaak is. Aldosteronantagonisten worden niet beschouwd als een eerste keuze behandeling voor ongecompliceerde hypertensie (1). Kleinere RCT's konden wel een meerwaarde van spironolacton aantonen in geval van therapieresistente hypertensie (2). Minstens 10% van de patiënten met essentiële hypertensie kan immers met een maximale triple therapie (ACE-inhibitoren of angiotensine II-antagonisten plus calciumantagonisten plus thiazide-diuretica (A+C+D)) de streefwaarde niet bereiken (3).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 335 patiënten tussen 18 en 79 jaar (gemiddeld 61,4 (SD 9,6) jaar) oud, van wie 69% mannen, gerekruteerd in 2 eerstelijnscentra en 12 tweedelijnscentra in het VK, met een conventionele systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg (≥ 135 mmHg voor diabetici) én een thuisbloeddruk ≥ 130 mmHg ondanks maximale behandeling gedurende minstens drie maanden met ACE-inhibitoren of angiotensine II-antagonisten plus calciumantagonisten plus thiazide-diuretica
- exclusiecriteria: o.a. secundaire hypertensie, type 1-diabetes mellitus, eGFR < 45 ml/min, hypo- of hyperkaliëmie, zwangerschap, persisterende VKF, recente cardiovasculaire gebeurtenis, onvoldoende therapietrouw ($< 70\%$ therapietrouw tijdens de run-in-fase van 4 weken met placebo).

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde, placebogecontroleerde crossover RCT

- patiënten kregen afwisselend gedurende 12 weken een behandeling met spironolacton 25-50 mg/dag (n=285), doxazosine 4-8 mg/dag (n=282), bisoprolol 5-10 mg/dag (n=285) of placebo (n=274)

- verdubbeling van de initiële dosis van elk medicament na 6 weken; overschakeling naar het volgende geneesmiddel wanneer een bepaald medicament niet verdragen werd
- placebo-inloophase van 4 weken; geen **washout-periode** tussen de behandelingen
- totale studieduur bedroeg 1 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in gemiddelde systolische thuisbloeddruk (gemiddelde van 6-18 metingen, verricht gedurende 4 dagen, 3 maal 's morgens en 3 maal 's avonds) in week 6 en 12 van iedere behandelperiode
- secundaire uitkomstmaten: conventionele bloeddruk (gemiddelde van minstens 2 zittende metingen), aantal patiënten met een thuisbloeddruk <135 mmHg, correlatie van bloeddrukverlagend effect met plasma-renineconcentratie bij start van de studie, ongewenste effecten
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- met spironolacton was de gemiddelde thuisbloeddruk 8,7 mmHg (95% BI van -9,72 tot -7,69; $p < 0,0001$) lager versus placebo, 4,03 mmHg (95% BI van -5,04 tot -3,02; $p < 0,0001$) lager versus doxazosine en -4,48 mmHg (95% BI van -5,50 tot -3,46; $p < 0,0001$) lager versus bisoprolol; dezelfde resultaten voor conventionele bloeddrukmetingen
- de streefbloeddruk werd bereikt voor 58% van de patiënten in de spironolactongroep, voor 24% in de placebogroep, voor 42% in de doxazosinegroep en voor 44% in de bisoprololgroep; dit kwam neer op een **relatieve toename** met spironolacton van 136% (95% BI van 88 tot 199) versus placebo, van 39% (95% BI van 17 tot 65) versus doxazosine en van 33% (95% BI van 12 tot 57) versus bisoprolol
- alleen met spironolacton was er een omgekeerde **correlatie** tussen het bloeddrukverlagende effect en de reninespiegel bij de start van de studie
- geen verschil in ernstige ongewenste effecten en studie-uitval door ongewenste effecten tussen de actieve behandelgroepen; met spironolacton zag men slechts 6 van de 285 patiënten met een éénmalige hyperkaliëmie van >6,0 mmol/L, maar <6,5 mmol/L.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat spironolacton de meest effectieve medicatie is om toe te voegen aan de behandeling bij therapieresistente hypertensie. De superioriteit van spironolacton ondersteunt het feit dat natriumretentie de belangrijkste oorzaak van deze aandoening is.

Financiering van de studie

British Heart Foundation en National Institute for Health Research.

Belangenconflicten van de auteurs

De meeste auteurs ontvingen honoraria voor lezingen en studies van meerdere farmaceutische firma's.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het betreft een methodologisch goed opgezette dubbelblinde crossover RCT met vier behandelingsfasen, voornamelijk uitgevoerd in de 2^e lijn (hypertensiekliniek) in het VK. De in- en exclusiecriteria zijn duidelijk beschreven maar blijven vaag over de co-morbiditeit. Ook de tabel met basiskarakteristieken van de deelnemers is te beperkt. We weten dat er 14% van de deelnemers diabetes had maar niet hoeveel deelnemers hartfalen, nierinsufficiëntie... hadden. Evenmin is geweten in hoeverre de basisbehandeling van A+C+D maximaal getitreerd was. Voor de randomisatie is een extern computergestuurd systeem gebruikt en de medicatie is perfect geblindeerd.

In hun bespreking geven de auteurs toe dat een washout-periode tussen de verschillende studiefasen ontbreekt. Het is daardoor dus niet zeker of het therapeutische effect van spironolacton niet verdund is en in realiteit nog sterker is. Om dit argument te weerleggen verwijzen de auteurs naar een uitgevoerde sensitiviteitsanalyse die zou aantonen dat het ontbreken van een washout-fase de resultaten niet beïnvloed heeft. De details van deze berekeningen vinden we echter niet terug in de publicatie. De auteurs geven alleen aan dat er geen bloeddrukschommelingen waren in de placebogroep en dat het verschil in de primaire uitkomstmaat tussen de groepen gelijk bleef tijdens de volledige studieduur. Het gebruik van de thuisbloeddruk als uitkomstmaat is een niet te onderschatten winstpunt in deze studie. Hoewel de bloeddrukreductie met de conventionele metingen in dezelfde lijn lag als met de thuisbloeddrukmetingen, was er een aanzienlijk groter (meer dan 10 mmHg) placebo-effect aantoonbaar. Minerva benadrukte meermaals het belang van de thuisbloeddrukmeting (4). In de intention-to-treat-analyse worden alleen de 21 patiënten met volledig ontbrekende thuisbloeddrukgegevens geweerd. Voor harde eindpunten en voor de evaluatie van ongewenste effecten is deze studie van te korte duur.

Resultaten in perspectief

Een recente systematische review en meta-analyse (2) selecteerde RCT's en observationele studies tot juli 2015 die een medicamenteuze behandeling bij therapieresistente hypertensie onderzochten. De auteurs besluiten dat spironolacton in deze indicatie nuttig kan zijn, maar dat de graad van evidentie laag is door de ondermaatse methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies. Twee kleinere RCT's (5,6) konden inderdaad aantonen dat spironolacton als toegevoegde medicatie bij therapieresistente hypertensie beter was dan placebo, maar het ontbrak aan studies die spironolacton vergeleken met een alternatieve 'vierde behandeling'.

Met een eerder lage therapeutische dosis (25 mg-50 mg) van spironolacton kon men meer bloeddrukdaling bereiken dan met doxazosine of met bisoprolol en kon men na 3 maanden behandeling bij 60% van de therapieresistente patiënten de bloeddruk normaliseren. De kans op hyponatriëmie of hyperkaliëmie bleek met deze dosis ook eerder beperkt te zijn en de daling van eGFR was van dezelfde grootteorde als deze van de alternatieve behandelingen. Anderzijds was de behandelperiode te kort om de incidentie van gynaecomastie te beoordelen. Een recente prospectieve cohortstudie in het VK beschrijft de enorme toename van het gebruik van spironolacton sedert de RALES-studie (7) bij patiënten met of zonder hartfalen en vond geen toename van het risico op de ontwikkeling van hyperkaliëmie en de frequentie van hospitalisatie wegens hyperkaliëmie (8). Interessant is dat men in de huidige studie ook de plasma-renineconcentratie bij aanvang van de studie registreerde. De auteurs konden zo aantonen dat het bloeddrukverlagende effect van spironolacton het grootst was bij een lage reninespiegel. Deze lage reninespiegel weerspiegelt een inhibitie van de reninesecretie als gevolg van natriumretentie en dit ondanks het feit dat alle patiënten een diureticum kregen. In deze context blijft het bij patiënten met therapieresistente hypertensie ook belangrijk om zoutrestrictie in de voeding te beklemtonen (9).

Besluit van Minerva

Deze placebogecontroleerde crossover RCT van goede methodologische kwaliteit maar zonder harde eindpunten toont de voordelen aan op korte termijn (3 maanden) van spironolacton in geval van therapieresistente hypertensie. Er is dringend nood aan langetermijnstudies om de reductie van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit met spironolacton voor deze indicatie te onderzoeken.

Voor de praktijk

Het gebruik van spironolacton heeft geen plaats in de behandeling van ongecompliceerde hypertensie (1). Deze studie toont aan dat bij patiënten jonger dan 80 jaar met therapieresistente hypertensie (thuisbloeddruk ≥ 135 mmHg ondanks maximaal getolereerde behandeling met ACE-inhibitoren of angiotensine II-antagonisten plus calciumantagonisten plus thiazide-diuretica (A+C+D)) en een eGFR

>45 ml/min zowel bisoprolol, doxazosine als spironolacton effectief zijn als toegevoegde behandeling. Gezien een duidelijke meerwaarde op gebied van bloeddrukreductie en gezien een goede tolerantie op korte termijn geniet spironolacton (dosis 25 mg tot 50 mg/d) echter de voorkeur. Een regelmatige monitoring van de nierfunctie en het ionogram (Na-K) blijven nodig. De minder effectieve alternatieven (bisoprolol of doxazosine) zouden in geval van spironolactonintolerantie overwogen kunnen worden.

Referenties

1. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertensie. Herziane aanbeveling gevalideerd door CEBAM in 2009 + opvolgrapport 2013. URL: <http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/hypertensie-horizontaalmenu-384.html>
2. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Am J Hypertens* 2015;28:1376-85.
3. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens* 2015;28:355-61.
4. De Cort P. Effect van thuisbloeddrukmeting op de bloeddruk. *Minerva* 2006;5(3):48-50.
5. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011;57:1069-75.
6. Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, et al. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized trial. *J Hypertens* 2013;31:2094-102.
7. Lemiengre M. Spironolacton bij hartfalen. *Minerva* 2000;29(7):322-6.
8. Wei L, Struthers AD, Fajey T, et al. Spironolactone use and renal toxicity: population based longitudinal analysis. *BMJ* 2010;340:c1768.
9. De Cort P. Het effect van gewichtsverlies en zoutbeperking op hypertensie bij ouderen. *Minerva* 1998;27(3):329-31.