

Stärkere antihypertensive Power

Ein neuer Wirkstoff erweitert die Behandlungspalette

ESH-Kongress 2012

Minisymposium, 27. April 2012

ULRIKE NOVOTNY

Durch jeden Hypertoniekongress, auch durch das Symposium 2012 der European Society of Hypertension, zieht es sich wie ein roter Faden: Potentere Antihypertensiva werden gewünscht, 1-mal täglich dosierbar und gut verträglich. Professor Luis M. Ruilope, Unidad de

Hipertensión, Hospital 12 de Octubre, Madrid, fasste im Rahmen eines Satellitensymposiums die Evidenz zum neuen Angiotensinrezeptorblocker Azilsartan medoxomil zusammen.

Effektivität und Effizienz sind nicht dasselbe. Letzteres ist die Wirksamkeit unter idealen Umständen (also eher in Studien) und Ersteres die Wirkung unter Alltagsbedingungen (also eher beim einzelnen Patienten in der Praxis). Auf der Suche nach dem «idealen» Medikament, bei dem Effizienz und Effektivität übereinstimmen, ist offenbar Azilsartan medoxomil ein weiterer Meilenstein.

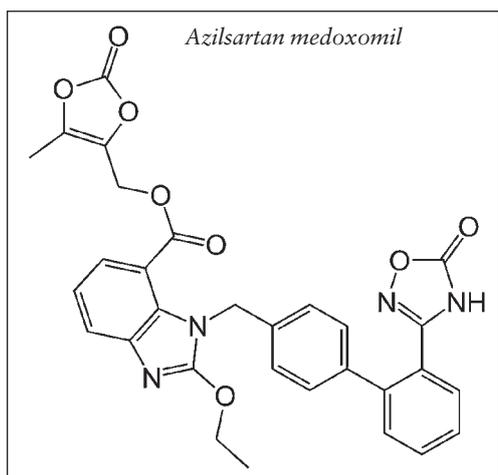
Der neue Angiotensinrezeptorblocker (ARB) ist in den USA und in der Europäischen Union zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen in Mono- oder Kombinationstherapie zugelassen (nicht in der Schweiz). Das Prodrug wird rasch zum hochselektiven Azilsartan hydrolysiert. Mit einer Eliminationsgeschwindigkeit von 11 Stunden reicht eine 1-mal tägliche Dosierung aus.

Zu Phase III liegen vier Studien vor: 2 Kopf-an-Kopf-Monotherapiestudien – ein Vergleich mit 2 Sartanen und mit Plazebo über 6 Wochen, einmal ein

Tabelle:

Phase-III-Studien zu Azilsartan medoxomil. Responder: sowohl systolischer Blutdruck < 140 mmHg oder Senkung um mindestens 20 mmHg vom Ausgangsdruck als auch diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um mindestens 10 mmHg vom Ausgangsdruck

| Studie | Patientenzahl | Studien-dauer | BD-Senkung systolisch (mmHg) | BD-Senkung diastolisch (mmHg) | Responder |
|--|---------------|---------------|------------------------------|-------------------------------|-----------|
| Azilsartan medoxomil | | | | | |
| 20 à 40 mg | n = 1291 | 6 Wochen | -16,4 | -7,0 | 49,1% |
| Azilsartan medoxomil 40 à 80 mg | | | | | |
| | | | -16,7 | -8,3 | 52,6% |
| Valsartan 160 à 320 mg | | | | | |
| | | | -11,2 | -5,1 | 43,9% |
| Olmesartan 20 à 40 mg | | | | | |
| | | | -13,2 | -6,1 | 44,5% |
| Plazebo | | | | | |
| | | | -1,8 | -0,8 | 18,2% |
| Azilsartan medoxomil 20 à 40 mg | | | | | |
| | n = 884 | 24 Wochen | -20,6 | -10,2 | 54,0% |
| Azilsartan medoxomil 40 à 80 mg | | | | | |
| | | | -21,2 | -10,5 | 53,6% |
| Ramipril 25 à 10 mg | | | | | |
| | | | -12,2 | -4,9 | 33,8% |
| Azilsartan medoxomil | | | | | |
| 40 mg + Amlodipin 5 mg | n = 566 | 6 Wochen | -27,0 | -12,0 | 65,8% |
| Azilsartan medoxomil 80 mg + | | | | | |
| Amlodipin 5 mg | | | -25,5 | -12,7 | 69,7% |
| Plazebo + Amlodipin 5 mg | | | | | |
| | | | -15,9 | -7,1 | 43,0% |
| Azilsartan medoxomil 40 mg | | | | | |
| + Chlortalidon 25 mg | n = 551 | 6 Wochen | -36,2 | -16,2 | 84,9% |
| Azilsartan medoxomil 80 mg | | | | | |
| + Chlortalidon 25 mg | | | -34,2 | -16,0 | 80,7% |
| Plazebo + Chlortalidon | | | | | |
| | | | -21,8 | -8,9 | 58,4% |



Vergleich mit Ramipril – ferner 2 Studien zur Kombinationstherapie, einmal mit Amlodipin und einmal mit einem Diuretikum.

Die Patienten in diesen Studien litten an mittelgradiger bis schwerer essenzieller Hypertonie. Die grösste Studie (n = 1291) beobachtete 5 Arme: 2 Azilsartandosierungen, 2 weitere Sartane und Plazebo. Primärer Endpunkt war die Änderung des 24-Stunden-Blutdruck-Durchschnitts (systolisch) nach 6 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem der diastolische Blutdruck sowie der Anteil der Zweifachresponder (systolischer Praxisblutdruck < 140 mmHg oder Senkung um mindestens 20 mmHg vom Ausgangsdruck sowie diastolischer Druck gesenkt um 10 mmHg bzw. unter 90 mmHg).

Systolische und diastolische Drucksenkung fielen unter den beiden Azilsartandosierungen signifikant stärker aus als unter Valsartan und Olmesartan (Tabelle). Sicherheit und Verträglichkeit bewegten sich im Plazebobereich. Häufiger als unter den Vergleichssartanen und Plazebo wurde ein (reversibler) Kreatininanstieg verzeichnet. Dessen Raten gingen bis Studienende zurück.

Eine zweite Studie mit 884 Patienten verglich Azilsartan mit Ramipril über 24 Wochen. Der systolische Druck (primärer Endpunkt) sank auch hier signifikant stärker (Tabelle). Mehr als jeder zweite Patient konnte unter Azilsartan als Zweifachresponder bezeichnet werden. Husten war unter Azilsartan signifikant seltener, ein Kreatininanstieg häufiger, mit wiederum auch hier beobachtetem Rückgang über die Behandlungsdauer (Kreatininanstieg > 50% gegenüber Ausgangswert nach 24 Wochen bei 0,3/0,0% versus 0%).

Die Kombination Azilsartan und Amlodipin wurde bei 566 Patienten über 6 Wochen untersucht. Primärer Endpunkt war der durchschnittliche systolische Druck über 24 Stunden. Die Azilsartankombination senkte den Druck signifikant stärker. Die Rate schwerer unerwünschter Wirkungen unterschied sich zwischen den Armen insgesamt nicht. Ein Kreatininanstieg um bis zum Dreifachen vom Ausgangswert zeigte sich bei 0,5 Prozent in beiden Azilsartangruppen.

Die Kombination von Azilsartan mit Chlorthalidon als Diuretikum wurde bei 551 Patienten geprüft. Die Drucksenkung im Verumarm war eindrucksvoll, das doppelte Blutdruckziel erreichten hier knapp 85 Prozent der Patienten. Ein relevanter Kreatininanstieg war jedoch deutlich häufiger (7,7 und 10,2% versus 1,1%).

Angiotensin wird durch Azilsartan (30 nM) stärker inhibiert als durch Valsartan (300 nM), Olmesartan und Telmisartan (je 30 nM), demonstrierte Prof. Ruilope und fasste als Quintessenz der Studien zusammen: Azilsartan medoxomil ist bei essenzieller Hypertonie blutdruckwirksamer als die maximale zugelassene Dosis des ACE-Hemmers Ramipril und die ARB Olmesartan und Valsartan, belegt durch robuste Evidenz, und es ist sowohl in Mono- wie Kombinationstherapie gut verträglich. «Dies liefert eine starke Rationale, die Behandlungsoptionen in der täglichen Praxis um dieses neue Medikament zu erweitern», lautete Ruilopes Fazit für Kollegen, die in den Ländern mit bereits erteilter Zulassung damit praktizieren. ❖

Ulrike Novotny

The role of RAAS blockade in achieving effective blood pressure reduction. Minisymposium supported by an unrestricted educational grant by Takeda Pharmaceuticals Europe. 27. April 2012.