

# Bluthochdruck

## Neue Medikamente, Verfahren und Geräte

Obwohl einige pharmakologische Ziele zur Senkung des Blutdrucks identifiziert werden konnten, ist die Entwicklung neuer Medikamente schwieriger und weniger Erfolg versprechend als erwartet. Die Wirksamkeit und die Sicherheit neuer Verfahren und Geräte werden derzeit bei Personen mit resistentem Bluthochdruck untersucht.

### LANCET

Die erfolgreiche Behandlung des Bluthochdrucks ist immer noch schwierig, obwohl zahlreiche Medikamentenklassen und blutdrucksenkende Strategien zur Verfügung stehen. Bei 5 bis 30 Prozent der Patienten wird ein resistent erscheinender Bluthochdruck beobachtet. Zu dessen Ursachen gehören der Widerstand der Patienten, lebenslang Medikamente einzunehmen, die Trägheit mancher Ärzte, der Weiskitteleffekt sowie die gegenläufige Wirkung bestimmter gleichzeitig eingenommener Medikamente oder eine ungünstige Auswahl der Antihypertensiva. Nur etwa 10 Prozent der Patienten leiden unter einem «echten» resistenten Bluthochdruck. Obwohl auch dieser meist mit einer geeigneten Medikamentenkombination gesenkt werden kann, verbleibt ein beträchtlicher Anteil an Hypertonikern, bei dem der Zielwert trotz korrekter Einnahme geeigneter Medikamente nicht erreicht wird. Möglicherweise spricht die Pathophysiologie dieser Betroffenen nicht auf die meistens verschriebenen Renin-Angiotensin-System-Antagonisten, Dihydropyridin-Kalziumkanal-Blocker oder Diuretika an. In einer Übersichtsarbeit haben französische Wissenschaftler nun neue therapeutische Optionen für Patienten mit einer echten therapieresistenten Hypertonie zusammengefasst.

## Merksätze

- ❖ Zu den neuen Antihypertensiva gehören duale Vasopeptidase-Inhibitoren, dual wirksame Angiotensinrezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren, Endothelinantagonisten und Stickoxiddonatoren.
- ❖ Als neue Verfahren zur Blutdrucksenkung werden die Stimulierung der arteriellen Barorezeptoren und die katheterbasierte renale Denervation untersucht.

### Duale Vasopeptidaseinhibitoren

Neben dem angiotensinkonvertierenden Enzym (ACE) sind auch die Zinkmetalloproteinasen Nepriylsin (neutrale Endopeptidase) und das endothelinkonvertierende Enzym (ECE) pharmakologische Ziele zur Regulierung des Bluthochdrucks. Die kombinierte Hemmung dieser drei Enzyme zielt nicht nur auf eine bessere Kontrolle des Bluthochdrucks, sondern zudem über verstärkte antiproliferative, antifibrotische und antiinflammatorische Wirkungen auf eine Reduzierung von Endorganschädigungen ab. Bis anhin wurden bereits einige dieser Inhibitoren entwickelt, aber nur wenige erreichten Stadien einer klinischen Prüfung.

Die Hemmung des Enzyms Nepriylsin, das natriuretische Peptide abbaut, wurde aufgrund der dadurch erzielten Verstärkung der diuretischen, natriuretischen und vasorelaxierenden Wirkungen endogener natriuretischer Peptide als potenzielles Ziel zur Senkung des Blutdrucks erachtet. Die antihypertensive Wirksamkeit reiner Nepriylsininhibitoren war jedoch nur gering ausgeprägt, da durch die Nepriylsinhemmung gleichzeitig die Konzentrationen einiger Vasokonstriktorpeptide wie Angiotensin-2 und Endothelin-1 anstiegen, die ebenfalls über Nepriylsin abgebaut werden. Die Forschung konzentrierte sich daher auf die Hemmung von Nepriylsin in Kombination mit einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems und speziell auf die Kombination mit ACE-Inhibitoren.

Omapatrilat (nicht im AK der Schweiz) war das erste einer neuen Klasse hoch spezifischer, oraler, dualer Vasopeptidaseinhibitoren. Diese Substanz vermochte den Blutdruck wirksamer zu senken als ACE-Hemmer wie Lisinopril (Zestril® und Generika) oder Enalapril (Reniten® und Generika) allein. Allerdings war Omapatrilat mit einer drei- bis viermal höheren Häufigkeit an Angioödemem im Vergleich zu Enalapril verbunden. Die verstärkte Entwicklung von Angioödemem war vor allem auf eine Akkumulation von Bradykinin infolge einer synergistischen Hemmung seines Abbaus durch die duale Vasopeptidasehemmung zurückzuführen.

Diese Ergebnisse forcierten die Entwicklung neuer oraler Vasopeptidaseinhibitoren mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil, vor allem im Hinblick auf Angioödemem. Derzeit wird der neue kombinierte Nepriylsin-ACE-Inhibitor Ilopatril (nicht im AK der Schweiz) in Phase-III-Studien untersucht (siehe *Tabelle*). Das Medikament ist im Vergleich zu anderen selektiven ACE-Hemmern wie Ramipril (Triatec® und Generika) durch eine längere und intensivere Hemmung des ACE charakterisiert.

Das ECE ist eine bedeutsame Peptidase im Endothelinsystem. Dieses Enzym spaltet das inaktive Big-Endothelin-1 zum

Tabelle:

**Neue Medikamente gegen Bluthochdruck (modifiziert nach Laurent et al.)**

	Medikament	Präklinisches Stadium	Phase 1–3
<b>dualer Vasopeptidaseinhibitor</b>			
❖ dualer Neprilysin-ACE-Inhibitor	Ilepatril (AVE7688)	---	Phase 3
❖ dualer Neprilysin-ECE-Inhibitor	Daglutril (SLV306)	---	Phase 2
<b>dualer ARNI</b>			
	LCZ696	---	Phase 3
<b>Aldosteronsynthaseinhibitor</b>			
	LCI699	---	Phase 2*
<b>Endothelinantagonist</b>			
	Bosentan	---	Phase 2
	Darusentan	---	Phase 3*
<b>Stickoxiddonator</b>			
❖ stickoxidfreisetzende Substanzen	Nitrosyl-Cobinamid	Ja	---
❖ stickoxidfreisetzende Hybride	Stickoxid-Losartan	Ja	---
	Stickoxid-Telmisartan	Ja	---
<b>CINOD</b>			
	Naproxcinod	---	Phase 3
<b>Renin-Prorenin-Blocker</b>			
	---	Ja	---
<b>ACE-2-Aktivator</b>			
	---	Ja	---
<b>Aminopeptidase-A-Inhibitor</b>			
	QGC001	Ja	---
<b>Impfstoffe</b>			
❖ Angiotensin-1-Vakzin	PMD3117	---	Phase 2
❖ Angiotensin-2-Vakzin	Cyt006-AngQb	---	Phase 2
<b>dualer AT1R/ETA-Antagonist</b>			
	PS-433540	---	Phase 2
<b>neuer dualer ARB und partieller PPAR-gamma-Agonist</b>			
	---	Ja	---
<b>AGE-spaltende Substanz</b>			
	Alagebrium (ALT-711)	---	Phase 2*

ACE: angiotensinkonvertierendes Enzym; ARNI: Angiotensinrezeptor-Neprilysin-Inhibitor; CINOD: cyclooxygenaseinhibierender Stickoxiddonator; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; PPAR gamma: Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma; AGE: fortgeschrittenes Glykosilierungsendprodukt

\* Entwicklung wurde gestoppt

aktiven Endothelin-1, das an Endothelin-Typ-A-Rezeptoren bindet und so einen Vasokonstriktionseffekt entfaltet. Kombinierte Neprilysin-ECE-Inhibitoren weisen theoretisch einige Vorteile auf. Sie unterbinden die proinflammatorischen und profibrotischen Wirkungen von Endothelin-1 und erhöhen gleichzeitig die Plasmakonzentrationen natriuretischer Peptide, die gefässerweiternde, antihypertrophe und antifibrotische Wirkungen aufweisen. Zudem kann eine Limitierung der isolierten Neprilysinhemmung vermieden werden, die zu einem gewissen Ausmass an Vasokonstriktion führt, weil Neprilysin Endothelin-1 abbaut. Der kombinierte Neprilysin-ACE-Inhibitor Daglutril (nicht im AK der Schweiz) wird derzeit in Phase-II-Studien bei Patienten mit Bluthochdruck untersucht.

**Dual wirksame Angiotensinrezeptor-Neprilysin-Inhibitoren**

Zur Vermeidung des Risikos für Angioödem wurden Neprilysininhibitoren auch mit Angiotensin-2-Typ-1-Rezeptor-Blockern kombiniert, die keine Wirkung auf die am Abbau von Bradykinin beteiligten Metallopeptidasen ausüben. In einer Proof-of-Concept-Studie wurde LCZ696 als erste Substanz einer Klasse dual wirksamer Angiotensin-2-Typ-1-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren bei 1328 Patienten mit leichtem bis moderatem Bluthochdruck mit Valsartan verglichen

und war hier mit einer vollständigen zusätzlichen Senkung des Blutdrucks verbunden. Zudem wurde im achtwöchigen Untersuchungszeitraum keine Entwicklung von Angioödem beobachtet. Diese gute Verträglichkeit sollte nun auch noch für schwarze Patienten bestätigt werden, da Angioödem unter Omapatrilat bei diesen häufiger aufgetreten waren als bei weissen Patienten und in der Proof-of-Concept-Studie nur 8 Prozent der Teilnehmer von schwarzer Hautfarbe waren.

**Aldosteronsynthaseinhibitoren**

Aldosteronantagonisten wie Spironolacton (Aldactone® und Generika) und Eplerenon (Inspra®) werden nicht nur für Patienten mit primärem Aldosteronismus, sondern auch bei resistenter Hypertonie immer häufiger verschrieben. Beide Substanzen sind bei resistenstem Bluthochdruck wirksam. Die geringe Selektivität von Spironolacton gegenüber Mineralokortikoidrezeptoren ist jedoch oft mit unerwünschten progesteron- und testosteronabhängigen Wirkungen wie einer Gynäkomastie verbunden. Eplerenon ist selektiver und daher mit weniger Nebenwirkungen dieser Art assoziiert. Beide Substanzen können zu Hyperkaliämie führen, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die Anwendung von Aldosteronantagonisten führt zudem zu einem reaktiven Anstieg der Aldosteron-Plasmakonzentrationen,

was die genetisch vorgegebene Aktivität von Aldosteron verstärken könnte.

Um die Aldosteronkonzentration unter Vermeidung von Nebenwirkungen zu reduzieren, ist die Hemmung der Aldosteronsynthese eine neue Option. Die Substanz LCI699 ist der erste Vertreter einer neuen Klasse oraler Aldosteronsynthaseinhibitoren. Das Medikament reduzierte bei 524 Patienten mit primärem Bluthochdruck in einer Dosierung von 1,0 mg einmal täglich über vier Wochen signifikant den ambulanten systolischen 24-Stunden-Blutdruck im Vergleich zu Plazebo und in einer ähnlichen Grössenordnung wie Eplerenon (50 mg, 2-mal täglich). Allerdings wurde bei etwa 20 Prozent der Patienten, die 1,0 mg LCI699 erhielten, die durch das adrenokortikotrope Hormon stimulierte Freisetzung von Kortison unterdrückt. Im Jahr 2010 wurde die Entwicklung von LCI699 eingestellt, und die Forschung konzentrierte sich auf Aldosteronsynthaseinhibitoren mit ausgeprägter Selektivität gegenüber der Aldosteronsynthese, sodass die normale Stimulierung der Kortisonfreisetzung erhalten bleibt.

#### Endothelinantagonisten

Endothelin ist ein starkes, aus dem Endothelium stammendes Vasokonstriktorpeptid, das über Endothelin-A- und Endothelin-B-Rezeptoren wirkt und speziell die Gefässverengung und die Inflammation vermittelt. Bosentan (Tracleer®) war das erste Medikament einer Klasse hoch spezifischer, oraler kombinierter Endothelin-A-Endothelin-B-Rezeptor-Antagonisten, das zur Langzeitbehandlung geeignet ist. Weitere Medikamente dieser Klasse sind Avasentan (nicht im AK der Schweiz), Enrasentan (nicht im AK der Schweiz) und Tesozentan (nicht im AK der Schweiz). Endothelin-1-Antagonisten wurden zwar nur zur Behandlung des pulmonalen arteriellen Bluthochdrucks zugelassen, manche Substanzen wurden aber auch bei Patienten mit resistentem Bluthochdruck untersucht. So reduzierte Bosentan signifikant den von Ärzten gemessenen Bluthochdruck im Vergleich zu Plazebo. Aufgrund von Nebenwirkungen wie einer Erhöhung der Lebertransaminase oder der Entwicklung von Ödemen und Wasserretention beschränkten sich weitere randomisierte Studien auf Patienten mit resistentem Bluthochdruck.

Bei diesen Patienten erwies sich der Endothelin-A-Endothelin-B-Antagonist Darusentan (nicht im AK der Schweiz), der gerade in Phase-III-Studien untersucht wird, als Ergänzung einer Behandlung mit drei oder mehr Antihypertensiva bei der Senkung eines von Ärzten und eines ambulant gemessenen Bluthochdrucks als wirksamer im Vergleich zu Plazebo. Die höhere Rate an Nebenwirkungen wie Flüssigkeitsretention und Ödeme im Vergleich zu Plazebo wurde in dieser Studie über eine Erhöhung der Diuretikadosierungen reguliert. Die Entwicklung des Medikaments wurde jedoch infolge einer weiteren Studie gestoppt, in der Darusentan den systolischen Bluthochdruck im Sitzen nicht wirksamer senken konnte als Plazebo, obgleich eine bessere Senkung des systolischen Blutdrucks beim ambulanten Blutdruckmonitoring beobachtet wurde.

#### Stickoxidendonatoren

Stickoxid ist ein wirksamer Vasodilatator. Die klinische Anwendung von Nitraten zur langfristigen Behandlung eines

Bluthochdrucks ist jedoch durch ihre kurze Wirksamkeit, eine Toleranzentwicklung und Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen eingeschränkt. Zur Vermeidung von Gewöhnungseffekten, die im Zusammenhang mit der Biotransformation organischer Nitrats in eine aktive Form auftreten, konzentriert sich die Forschung auf Substanzen, die Stickoxid direkt freisetzen. Dazu gehören Nitrosyl-Cobinamid, stickoxidfreisetzende pharmakodynamische Hybride von Losartan und Telmisartan, nicht peptidische Renininhibitoren, Nitroderivate und Naproxinod, ein cyclooxygenaseinhibierender Stickoxidendonator (NicOx), der zurzeit in Phase-III-Studien bei Patienten mit Bluthochdruck und Arthrose untersucht wird.

#### Neue Medikamente in der präklinischen Entwicklung

Zu neuen Medikamenten in der präklinischen Entwicklung gehören nicht peptidische Antagonisten des (Pro-)Reninrezeptors wie Renin-Prorenin-Rezeptor-Blocker und Aktivatoren des angiotensinkonvertierenden Enzyms-2, das Angiotensin-2 abbaut, während es Angiotensin-(1-7), ein vermutlich kardioprotektives Peptid, generiert.

Orale Aminopeptidase-A-Inhibitoren stellen eine neue Klasse zentral wirksamer Antihypertensiva dar. Der neue Inhibitor QGC001 zielt auf das Enzym Aminopeptidase A ab, welches Angiotensin-3 im Gehirn generiert, das zu den wirksamsten Peptiden des Renin-Angiotensin-Systems im Gehirn zur Kontrolle der Arginin-Vasopressin-Freisetzung und des Blutdrucks gehört.

#### Impfstoffe

Impfstoffe gegen Bluthochdruck befinden sich beim Menschen noch in einer frühen Untersuchungsphase. Derzeit werden zwei angiotensinbasierte Impfstoffe untersucht. In einer Phase-II-Studie reduzierte das Angiotensin-2-Vakzin CYT006 den Blutdruck hypertensiver Patienten signifikant im Vergleich zu Plazebo. Bei häufigerer Dosierung konnte ein ähnlicher Effekt jedoch nicht mehr reproduziert werden. Mit dem Angiotensin-1-Impfstoff PMD3117 konnte zwar der Blutdruck von Ratten, jedoch nicht der von Menschen gesenkt werden.

#### Pharmakologische Klassen: neue versus alte Moleküle

Einige neue Angiotensinrezeptorblocker erhöhen die Genexpression oder die Rezeptoraktivität des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors gamma, der antidiabetische und antiatherosklerotische Eigenschaften aufweist. Dazu gehört eine neue Serie von Imidazo-[4,5-b]-Pyridinen mit dualer Aktivität am Angiotensin-2-Typ-1-Rezeptor und am Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor gamma.

Auch bereits bekannte Substanzen oder Klassen können mit bedeutsamen therapeutischen Vorteilen verbunden sein. Die Angiotensinrezeptorblocker Telmisartan (Micardis® und Generika) und Azilsartan (Edarbi®) weisen partiell gegen den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor gamma gerichtete Eigenschaften auf. Zudem ist die Optimierung von Antihypertensivakombinationen von grosser Bedeutung, vor allem zur Verhinderung grosser kardiovaskulärer Ereignisse. So war Amlodipin (Norvasc® und Generika) in der ACCOMPLISH-Studie in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System-Inhibitor im Hinblick auf den kardio-

vaskulären und den renalen Schutz wirksamer als ein Thiazid in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System-Inhibitor.

#### AGE-Inhibitoren

Inhibitoren oder katalytische Spalter fortgeschrittener Glykosilierungsendprodukte (AGE), die auf molekulare Komponenten der Aortenwand abzielen, welche für die arterielle Versteifung verantwortlich sind, können nicht nur für den isolierten systolischen Bluthochdruck, sondern auch für hypertensive Patienten mit Diabetes oder chronischen Nierenerkrankungen interessant sein. AGE-Inhibitoren (Aminoguanidin, Pyridoxamin; beide nicht im AK der Schweiz) können die Bildung von AGE-Querverbindungen zwischen Proteinen verhindern, und spaltende Substanzen wie Alagebrium oder die Pyridinanaloga TRC4186 und TRC4149 können diese Querverbindungen katalytisch aufbrechen. Das Thiazoliumderivat Alagebrium wurde als vielversprechendes Molekül zur Reduzierung der Aortenversteifung unabhängig vom Blutdruck bei Patienten mit isoliertem systolischem Bluthochdruck erachtet. Da bei Patienten mit Bluthochdruck oder chronischer Herzinsuffizienz mit Alagebrium in mehreren Studien jedoch kein Nutzen erzielt werden konnte, wurde die Entwicklung des Medikaments im Jahr 2000 eingestellt.

#### Stimulierung der arteriellen Barorezeptoren

Zur Behandlung des Bluthochdrucks wurden auch Geräte zur Stimulierung des Karotissinus-Baroreflexes entwickelt, die derzeit klinisch getestet werden. Der implantierbare Karotissinusstimulator Rheos wurde bei Patienten mit schwerem medikamentenresistentem Bluthochdruck untersucht. In einer Studie an Patienten mit refraktärem Blutdruck konnte der Stimulator den Blutdruck nach sechs Monaten zwar senken, der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde jedoch nicht erreicht. Zudem konnte die Sicherheit des Verfahrens nicht ausreichend belegt werden. Der Nutzen dieses oder vergleichbarer Geräte kann somit derzeit noch nicht abgeschätzt werden.

#### Katheterbasierte renale Denervation

Ein anderes Verfahren, das derzeit untersucht wird, besteht in der Ablation der renalen Sympathikusnerven mit einem radiofrequenzemittierenden Katheter, der perkutan über den Femur in die Lumen der beiden renalen Arterien eingebracht wird.

Um in eine randomisierte Studie mit dem Radiofrequenzkatheter Simplicity aufgenommen zu werden, mussten die Patienten strengere Kriterien eines unkontrollierbaren essenziellen Bluthochdrucks erfüllen als den internationalen Standard ( $> 160/90$  mmHg statt  $> 140/90$  mmHg) und gleichzeitig drei oder mehr Medikamente einnehmen.

Anhand dieser randomisierten Studie und einer Pilotstudie sollte gezeigt werden, dass eine katheterbasierte renale Denervation eine renale Sympathektomie bewirkt, sicher durchgeführt werden kann und mit diesem Verfahren der Blutdruck gesenkt wird. Diese Ziele konnten erreicht werden. In der randomisierten Studie betrug die durchschnittliche Blutdrucksenkung  $32/12$  mmHg nach sechs Monaten ( $p < 0,001$ ). Die Pilotstudie und die Registrierungsstudien wurden über ein längeres Follow-up von 2 Jahren

durchgeführt. Hier wurde eine dauerhafte Senkung des Blutdrucks beobachtet, die sich über die Zeit nicht abschwächte und nach 24 Monaten durchschnittlich  $32/14$  mmHg betrug. Da nur eine sehr geringe Regeneration afferenter renaler Nerven stattfindet, ist eine Blutdrucksenkung durch die Ablation wahrscheinlich dauerhaft. Die Nierenfunktion wird durch den Eingriff nicht akut beeinträchtigt und nimmt minimal in ähnlichem Ausmass wie bei den medikamentös behandelten Patienten der Kontrollgruppen ab.

#### Verfahren und Geräte in der Diskussion

Die folgenden Optionen sind zwar wirksam, werden aber nicht primär zur Behandlung des Bluthochdrucks angewendet oder sind von fragwürdiger klinischer Relevanz:

*CPAP-Therapie (Continuous Positive Airway Pressure):* Bei übergewichtigen Patienten steht der Bluthochdruck häufig mit einer obstruktiven Schlafapnoe in Verbindung, da beide Störungen eng verbunden sind. Zum Nutzen einer CPAP-Behandlung gehört daher auch die Senkung des Blutdrucks, die auf eine Beseitigung der ständigen Aktivierung des Sympathikus durch die verbesserte Atmung zurückzuführen ist.

*Tiefe Gehirnstimulation:* Stimulierende Elektroden, die dauerhaft ins Gehirn eingebracht werden, finden zunehmend bei neurologischen Störungen wie Parkinson oder chronischen Schmerzen Anwendung. Bei Patienten mit komorbidem Bluthochdruck wurden diese Elektroden auch zur Stimulierung von Gehirnregionen eingesetzt, die mit einer Blutdrucksenkung in Verbindung gebracht werden. Diese Anwendung ist zwar im Alltag keine gängige Option, verweist aber auf verschiedene Mechanismen zur Blutdruckkontrolle über das Gehirn.

*Gerätgesteuerte Atmung:* Die Gehirnbereiche zur Kontrolle der Atmung und des Blutdrucks sind funktional miteinander verbunden. Dieser Zusammenhang führte zur Entwicklung von Geräten zur Verlangsamung der Atmung mit dem Ziel, gleichzeitig den Blutdruck zu senken. Studien mit robustem Design wurden dazu jedoch bis anhin nicht durchgeführt.

*Neurovaskuläre Gehirnstammdekompression:* Man nimmt an, dass der menschliche Bluthochdruck häufig auf eine Kompression der Medulla durch Arterien zurückgeführt werden kann. Chirurgische Techniken zielen auf die Beseitigung dieser vaskulären Kompression ab, und die bisherigen Ergebnisse weisen auf eine bedeutsame Senkung des Blutdrucks hin. Auch hierzu wurden noch keine kontrollierten Studien durchgeführt.

*Renale arterielle Stents:* Bei einer atherosklerotischen Stenose der renalen Arterie ist die Insertion eines Stents ein gängiges Verfahren. Aus einer Metaanalyse und einer randomisierten Studie geht jedoch hervor, dass durch die Insertion eines Stents in eine atherosklerotische renale Arterie nur ein geringer bis gar kein Nutzen zur Senkung des Blutdrucks oder zum Erhalt der Nierenfunktion erzielt wird. ❖

#### Petra Stölting

Quelle: Laurent S et al.: New drugs, procedures, and devices for hypertension, *Lancet* 2012; 380: 591–600.

Interessenkonflikte: Alle drei Autoren haben Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten.