

Was wird aus der «Hypertonie-Impfung»?

Interview mit Professor Jürg Nussberger, CHUV Lausanne

Die Compliance bei der medikamentösen Hypertonie-therapie ist in der Regel eher dürftig. Eine Impfung gegen Komponenten des Angiotensin-Renin-Systems könnte eine verlockende Alternative sein. Während eine Pilotstudie zu einer beeindruckenden Senkung des Blutdrucks führte, enttäuschte die Folgestudie, und die Zukunft der «Hypertonie-Impfung» ist unklar. Wir sprachen mit Professor Jürg Nussberger, der an den Studien beteiligt war und sich seit Jahren mit Impfstrategien gegen Hypertonie befasst.

ARS MEDICI: Herr Professor Nussberger, normalerweise verbindet man mit dem Begriff Impfung die Abwehr von Krankheitserregern. Wie soll eine Impfung gegen Hypertonie funktionieren?

Professor Jürg Nussberger: Eine Impfung mit dem Ziel der Blutdrucksenkung betrifft das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Wie Sie wissen, wird durch das Renin der Niere zunächst Angiotensin I, ein Dekapeptid, freigesetzt. Dieses ist physiologisch inaktiv, wird aber praktisch innert Sekunden durch das Konversionsenzym, das sich hauptsächlich auf den Endothelzellen befindet, zum physiologisch aktiven Oktapeptid Angiotensin II aktiviert. Angiotensin ist sozusagen der Hauptakteur des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Man kennt etwa 60 physiologische Wirkungen des Angiotensins. Für die Hypertonie besonders wichtig ist die starke vasokonstriktorische Wirkung des Angiotensins. Hier setzen die derzeitigen Versuche einer Impfung gegen Hypertonie an, nämlich am Angiotensin II.

ARS MEDICI: Impft man auch gegen andere Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems?

Jürg Nussberger: Man hat versucht, gegen Renin zu impfen, um sozusagen ganz oben in die Kaskade einzugreifen. Das führte bei den Versuchstieren zwar zu guten Antikörpertitern und einer Blutdrucksenkung, zerstörte aber deren Nieren. Es kam zu so etwas wie einem Good-pasture-Syndrom, und die Tiere sind daran gestorben. Die Immunisierung gegen Renin war also eine Sackgasse. Ebenfalls nicht brauchbar war die Immunisierung gegen Angiotensin I. Es gab hier zwar keine Komplikationen, aber der Effekt auf den Blutdruck war praktisch gleich null. Dieses Angiotensin I war einfach ein schlechtes Antigen, und darum funktionierte die Impfung nicht.

ARS MEDICI: Es gibt eine ganze Reihe guter Medikamente gegen Hypertonie. Wozu dann die Impfung?

Jürg Nussberger: Das grosse Problem bei der Hypertoniebehandlung ist zunächst einmal die Compliance der Patienten. Wir wissen, dass etwa 50 bis 80 Prozent der Hypertoniker nicht alle vorgeschriebenen Medikamente auch tatsächlich einnehmen. Das zweite, nicht minder wichtige Problem ist der morgendliche Blutdruckanstieg. Schon beim Gesunden steigt der Blutdruck beim Erwachen physiologisch um etwa 30 mmHg systolisch an. Beim Hypertoniker können das aber bis zu 60 mmHg sein. Es gibt grosse Blutdruckveränderungen am Morgen, und das ist auch die Tageszeit mit den meisten kardiovaskulären Komplikationen. Die meisten Herzinfarkte oder Schlaganfälle geschehen zwischen drei und neun Uhr am Morgen, ebenso der plötzliche Herztod oder transiente Isch-

«Ich war zunächst skeptisch, denn ich dachte, dass die Gegenreaktion des Renin-Angiotensin-Systems einen allfälligen blutdrucksenkenden Effekt wieder ausbremsen würde. Aber dem war nicht so.»

ämien des Myokards. Somit haben wir das Problem, dass genau dann, wenn wir die Blutdruckkontrolle am dringendsten benötigen, der Effekt antihypertensiver Medikamente wegen der pharmakologischen Halbwertszeiten am geringsten ist. Wenn man aber gegen Angiotensin II impfen könnte,



Professor Jürg Nussberger, CHUV Lausanne

könnte man erstens vergessen, jeden Tag eine Pille zu nehmen, und zweitens hätte man eine gleichbleibende Blutdruckkontrolle und keinen Jo-Jo-Effekt mehr beim Anfluten und Absinken von Medikamentenspiegeln.

ARS MEDICI: Womit wurde in den aktuellen Impfstudien geimpft?

Jürg Nussberger: Das war Angiotensin II, gebunden an ein Carriermolekül. Das ist ein extrem gutes Antigen, mit dem sich hohe Antikörpertiter generieren lassen. Ich war trotzdem zunächst skeptisch, denn ich dachte, dass die Gegenreaktion des Renin-Angiotensin-Systems einen allfälligen blutdrucksenkenden Effekt wieder ausbremsen würde. Aber dem war nicht so. In den Tierversuchen mit spontan hypertensiven Ratten konnte man mit der Impfung eine anhaltende Blutdrucksenkung erreichen.

ARS MEDICI: Welche Resultate hatte die erste klinische Studie?

Jürg Nussberger: Es handelte sich um 72 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie, die zuvor noch nicht medikamentös behandelt worden waren. Die Studie dauerte 4 Monate mit einer Nachbeobachtungsdauer von 8 Monaten. Es gab drei Gruppen, denen man eine niedrige oder hohe Dosis Antigen oder Plazebo impfte. Frühestens nach 4 und 12 Wochen erfolgten die Boosterimpfungen. Wir hatten damals aus Sicherheitsgründen festgelegt, dass der Antikörpertiter um mindestens 25 Prozent des Maximalwerts wieder abfallen muss, bevor man die zweite Boosterimpfung wagte. Alle Patienten entwickelten spezifischen Antikörper, und bei allen sank der Titer innerhalb der 6. bis 8. Woche um diese 25 Prozent. Im Vergleich mit Plazebo gab es keine schweren Nebenwirkungen, sondern im Wesentlichen nur impftypische Beschwerden wie Schwellung, Schmerz oder Rötung an der Ein-

stichstelle und gelegentlich grippeartige Symptome, die aber alle zwei Tage nach der Impfung abgeklungen waren. Der Blutdruck wurde kontinuierlich über 24 Stunden ambulant gemessen. Vor allem in den Morgenstunden gab es ganz deutliche Unterschiede im 24-Stunden-Blutdruck bei den Verum-Geimpften gegenüber den Plazebo-Geimpften. Wir haben alle Blutdruckunterschiede zwischen acht und neun Uhr morgens

«Was wir mit der Impfung wahrscheinlich erreichen könnten, ist eine Senkung von durchschnittlich 10 bis 15 mmHg.»

14 Wochen nach der Erstimpfung gegenüber vorher verglichen und eine Abnahme von 25 mmHg systolisch und 13 mmHg diastolisch festgestellt. Das war schon sehr eindrücklich. Über den gesamten Tag gemittelt waren es -5,6 mmHg systolisch und -2,8 mmHg diastolisch.

ARS MEDICI: Was passierte eigentlich mit dem Renin? Wenn man das Angiotensin II in seinem Effekt oder in seiner Genese blockiert, dann gibt es in der Niere eine Gegenreaktion, und Renin steigt an. Kam es zu dieser Gegenreaktion?

Jürg Nussberger: Erstaunlicherweise fiel diese Gegenreaktion relativ gering aus, jedenfalls viel geringer, als wir das sonst bei ACE-Hemmern, Angiotensinrezeptorblockern oder Reninhemmern beobachten. Möglicherweise senkt man das Angiotensin II durch die Antikörperentwicklung so sanft, dass es sozusagen keine Panikreaktion in der Niere gibt.

ARS MEDICI: Dann folgte die zweite klinische Studie und die Ernüchterung ...

Jürg Nussberger: Stimmt, so war es. Man impfte nur noch die hohe Dosis gegenüber Plazebo und boosterte intensiv, um die Antikörpertiter möglichst hochzutreiben: Insgesamt fünfmal innert 70 Tagen wurde geimpft. In der Tat trieb man die Titer damit auf 40 000 gegenüber 8000 in der ersten Studie. Aber: Der Blutdruck wurde sehr viel schlechter gesenkt. Man hatte nur eine etwa halb so gute Blutdrucksenkung erreicht wie in der ersten Studie.

ARS MEDICI: Woran könnte das gelegen haben?

Jürg Nussberger: Das Schnellbooster-Schema war vermutlich keine gute Idee. Eigentlich weiss man, dass man beim Impfen den B-Lymphozyten etwas Zeit zum Reifen lassen sollte, aber man wollte eben sehr rasch hohe Titer erreichen, in der Hoffnung auf eine eindrückliche Blutdrucksenkung. In diesem Fall war aber die Strategie «viel hilft viel» nicht erfolgreich. Die neue Impfstrategie bewirkte zwar in der Tat höhere Titer, aber die Antikörper hatten eine geringere Affinität. Wie man beim Impfen boostert, ist schon noch eine Kunst für sich. Man könnte auch spekulieren, dass eine stärkere Verminderung der Angiotensin-II-Spiegel eine stärkere kompensatorische

INTERVIEW

Reninausschüttung hervorgerufen haben könnte, die Gegenreaktion also nicht mehr so segensreich sanft wie in der ersten Studie, sondern vielleicht zu stark ausgefallen ist. Was wirklich geschehen ist, wissen wir aber noch nicht genau, und entsprechende Datenauswertungen laufen noch. Immerhin können wir immer noch sagen, dass die Impfung sicher und gut verträglich ist, und das ist ein positives Ergebnis.

«Das Schnellbooster-Schema war vermutlich keine gute Idee. Immerhin können wir immer noch sagen, dass die Impfung sicher und gut verträglich ist, und das ist ein positives Ergebnis.»

ARS MEDICI: Sie sagen, dass die Impfung sicher und gut verträglich war. Aber ganz wohl ist mir bei dem Gedanken einer Anti-Angiotensin-Impfung nicht. Schliesslich ist es ein lebensnotwendiges Molekül mit – wie Sie selbst sagten – mehr als 60 physiologischen Funktionen.

Jürg Nussberger: Diese Frage kommt immer, und sie ist auch wichtig. Selbstverständlich stellen wir das System nicht ganz ab. Wir haben im Grunde eine Situation, wie wir sie seit bald 30 Jahren von der ACE-Hemmer-Behandlung her kennen. Auch da kann es zum Problem werden, wenn jemand gerade seinen ACE-Hemmer oder sein Sartan genommen hat, dann einen Unfall hat, blutet, kollabiert und dringend seine Vaso-

konstriktion brauchen würde. Da müssen wir intervenieren. Aber chronische Probleme sahen wir durch die Impfung eben keine, weil wir das System offenbar nicht völlig abschalten. So hatten die Geimpften beispielsweise keine Orthostasebeschwerden.

ARS MEDICI: Die Blutdrucksenkung ist auf Jahre hinaus angelegt, aber das Follow-up der ersten Studien noch sehr kurz. Darf man da schon von einer sicheren Therapie sprechen?

Jürg Nussberger: Natürlich müssen wir die Geimpften weiter beobachten. Aber ich mache mir keine allzu grossen Sorgen über allfällige Langzeiteffekte dieser Impfung. Ich befasse mich schon seit Jahrzehnten mit Impfungen gegen Angiotensin. Die Kaninchen mit den höchsten Antikörpertitern lebten immer am längsten. Möglicherweise haben wir uns um die auch am meisten gekümmert, aber die Angiotensinantikörper über Jahre hinweg scheinen ihnen jedenfalls nichts ausgemacht zu haben. Unstrittig ist natürlich, dass etwas anderes ist, ob Sie einen tödlichen Krebs oder HIV mit einer Impfung stoppen wollen oder nur eine Hypertonie, wo die Impfung einfach bequemer wäre als Tabletten. Da sind die Ansprüche an die Sicherheit mit Recht besonders hoch, sodass man das weiter kontrollieren muss.

ARS MEDICI: Wie lange hält der Blutdruckeffekt nach der Impfung an?

Jürg Nussberger: Das können wir leider noch nicht beantworten, weil die Studienteilnehmer nach Ende der Studie wieder mit Medikamenten behandelt wurden. Wir wissen zwar,

BEKANNTMACHUNG

Symposium: Perspektiven der psychiatrischen Therapie 2009

Hotel Marriott Zürich, Donnerstag, 10. Dezember 2009

Themen: ■ Soma und Psyche
■ Angst und ihre Therapie

Wissenschaftliche Leitung: PD Dr. med. Josef Schöpf, Zürich
Prof. Dr. med. Ulrich Schnyder, Zürich

Kongresssprache: Deutsch

Administrative Leitung: Dr. Schlegel Healthworld AG, Sennweidstrasse 46, 6312 Steinhausen
Tel. 041-748 76 00 / Fax 041-748 76 11
E-Mail: t.vonwyl@schlegelhealth.ch, Internet: www.congress-info.ch/psychiatrie

Hauptsponsor: Pfizer AG, Zürich,

Sponsor: Bristol-Myers Squibb SA, Baar

Medienpartner: Springer Medizin Verlag Schweiz AG, Zürich

dass die Halbwertszeit für die Antikörper vier Monate beträgt, aber das heisst noch lange nicht, dass wir dann auch noch einen mindestens halb so grossen Effekt bei der Blutdrucksenkung erwarten dürfen. Das war auch ein Grund, warum man in der zweiten Studie versucht hat, höhere Titer zu erreichen.

«Ich möchte natürlich unbedingt, dass die Entwicklung der Angiotensinimpfung weitergeht.»

ARS MEDICI: Wie geht es jetzt weiter?

Jürg Nussberger: Ich möchte natürlich unbedingt, dass die Entwicklung der Angiotensinimpfung weitergeht. Aber es besteht natürlich die Gefahr, dass die Sache aus finanziellen Gründen wieder eine Zeit lang einschläft. Letztlich müsste ja ein Unternehmen weitere Studien finanzieren.

ARS MEDICI: Für welche Hypertoniker könnte die Impfung – wenn sie einmal kommen sollte – Erfolg versprechend sein?

Jürg Nussberger: Antikörper entwickeln eigentlich alle Geimpften. Aber es gibt eher volumenbedingte und eher vaso-konstriktionsbedingte Hypertonien. Da sich die Impfung in erster Linie gegen die Vasokonstriktion richtet, sind bei allen

Patienten, bei denen man mit einem ACE-Hemmer, einem Sartan oder einem Reninhemmer klinischen Erfolg erzielt, auch Erfolge mit der Impfung zu erwarten. A la longue ist natürlich klar, dass das Reninsystem auch mit dem Volumen interferiert.

ARS MEDICI: Dann ginge es trotz Impfung doch nicht ganz ohne Medikamente?

Jürg Nussberger: Ja, das wird wohl so sein. Was wir mit der Impfung wahrscheinlich erreichen könnten, ist eine Senkung von durchschnittlich 10 bis 15 mmHg. Wir können nicht alle Hypertoniker mit einer Impfung auf normale Blutdruckwerte bringen, aber wir könnten das System etwas dämpfen. Wenn Sie jemanden permanent mit ACE-Hemmern behandeln, steht das Angiotensin nach zwei Jahren vielleicht auch nur auf 90 Prozent des Ausgangswertes. Aber schon die klein erscheinende Differenz von 10 Prozent weniger Angiotensinaktivität ist nützlich. Es geht nie um alles oder nichts, und das ist bei der Impfung sicher auch so.

ARS MEDICI: Herr Professor Nussberger, wir danken Ihnen für das Gespräch.

Das Interview führte Renate Bonifer.
