

Darusentan, ein Endothelinrezeptor-Antagonist, bei „therapieresistenter“ Hypertonie?

Über die oft erfolgreiche Behandlung der therapieresistenten Hypertonie (TRH) mit Spironolacton und über die Definition dieses Terminus haben wir kürzlich berichtet (1). Bei manchen Patienten mit Hypertonie oder Diabetes mellitus sind die Plasmaspiegel von Endothelin-1, einem vasokonstriktorisches Peptid, erhöht. Darusentan, ein selektiver Antagonist des Type A -Endothelinrezeptors, der sich bei Herzinsuffizienz als nicht additiv wirksam gezeigt hat (2), senkt bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie in einer Dosierung von einmal täglich 100 mg nach sechs Wochen den Blutdruck im Mittel um 11/8 mm Hg stärker als Plazebo (3). Im Lancet wurden jetzt die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie (Nord- und Südamerika, Europa, Australien) zur Behandlung der TRH mit Darusentan mitgeteilt (4). Gesponsert von der Herstellerfirma Gilead wurde die Studie an 117 (!) verschiedenen akademischen Zentren (überwiegend in den USA) durchgeführt. Von 718 gescreenten Patient(inn)en wurden schließlich 348 (mittleres Alter ca. 62 Jahre, ca. 50% Frauen) randomisiert. Sie mussten trotz längerer Einnahme von drei oder mehr Antihypertensiva in hoher Dosis, einschließlich mindestens 25 mg/d Hydrochlorothiazid oder äquivalenter Dosis eines anderen Thiazid-Diuretikums, einen im Sitzen gemessenen Blutdruck (RR) von > 140/90 mm Hg oder bei Nierenkranken oder Diabetikern von > 130/80 mm Hg haben. Patienten mit manifester Herzinsuffizienz waren ausgeschlossen. 132 Patienten erhielten Plazebo, je ca. 40 Patienten 50 mg oder 100 mg oder 300 mg Darusentan einmal täglich morgens. De facto betrug der im Sitzen gemessene Ausgangsblutdruck in den vier Gruppen ca. 150-152/86-87 mm Hg und der 24-Stunden-Blutdruck 134-136/78-81 mm Hg. In den beiden höher dosierten Darusentan-Gruppen wurde in den ersten 2-4 Wochen aufdosiert. Die Studie dauerte 14 Wochen. Die Basismedikation musste beibehalten werden. Falls während der Studie Ödeme oder andere Zeichen einer Volumenretention auftraten, durften die Thiazid-Dosis erhöht oder Schleifendiuretika verordnet werden.

Der im Sitzen gemessene Blutdruck war am Ende nach Plazebo -9/-5 mm Hg und nach 50 mg, 100 mg, 300 mg Darusentan -17/-10 bzw. -18/-10 bzw. -18/-11 mm Hg. Ähnlich waren die Unterschiede zwischen Plazebo und Verum bei der 24-Stunden-Blutdruck-Messung: Plazebo ca. -2/-1 mm Hg, Darusentan etwa -8/-7 mm Hg ohne Unterschied zwischen niedriger und höherer Dosis. Bei Diabetikern oder Nierenkranken waren die RR-Effekte nicht anders als bei den anderen Patienten. Mehr Verum- (27%) als Plazebo-Patienten (14%) entwickelten Ödeme und benötigten eine intensiviertere Diuretikum-Therapie und bei einigen musste Darusentan wegen Ödemen oder Herzinsuffizienz abgesetzt werden. Ein mittlerer Abfall der Hämoglobinkonzentration um etwa 1 g/dl zeigte am Ende eine Volumenretention in allen Verum-Gruppen an. Ein Patient in der Plazebo-Gruppe starb plötzlich, zwei Patienten in den Verum-Gruppen hatten Myokard-Infarkte, bei einem weiteren

trat Vorhofflimmern neu auf.

Die Ergebnisse werden in einem Kommentar von B. Williams aus Leicester, UK, ohne wesentliche eigene Ideen diskutiert (5). Wir referieren diese Studie nicht, weil wir die Ergebnisse für besonders eindrucksvoll halten. Darusentan wird aber in absehbarer Zeit auf den Markt kommen, und unsere Leser können dann das neue Antihypertensivum besser einschätzen.

Bei Patienten mit schwierig zu behandelnder Hypertonie sollte, wie früher empfohlen (1), eine sekundäre Hypertonie (renal, endokrin) unbedingt ausgeschlossen werden. Zudem muss die regelmäßige Tabletteneinnahme gründlich überprüft werden. Bei Therapieresistenz sollten Renin und Aldosteron im Plasma gemessen werden, auch bei Patienten, bei denen man keine renovaskuläre oder adrenale Hypertonie vermutet. Bei sehr niedrigem Plasma-Renin (unbehandelt oder unter Therapie) sollte nicht in erster Linie ein ACE-Hemmer oder ein Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist gegeben oder die Therapie hiermit intensiviert werden. Bei solchen Patienten muss in der Regel die diuretische Therapie, evtl. unter Zusatz von Spironolacton intensiviert werden. Da jedes neue wirksame und UAW-arme Antihypertensivum die therapeutischen Möglichkeiten prinzipiell bereichern kann, kommt bei manchen Patienten in Zukunft möglicherweise auch Darusentan infrage. Das Mittel sollte wegen möglicher Teratogenität jungen Frauen ohne sichere Kontrazeption oder in der Schwangerschaft nicht verordnet werden.

Fazit: Darusentan, ein Endothelinrezeptor-Antagonist, senkte in der referierten Studie bei älteren Patienten mit therapieresistenter Hypertonie den Blutdruck in den verwendeten Dosierungen um ca. 8/5 mm Hg stärker als Plazebo, jedoch mit dem Nachteil stärkerer Ödeme. Bevor dieses noch nicht zugelassene neue Antihypertensivum, das bei Herzinsuffizienz wegen der Volumenretention sehr problematisch ist, eingesetzt wird, sollten andere blutdrucksenkende Maßnahmen (s.o.) bei diesen Patienten getroffen oder erwogen werden. Zudem sind die UAW von Darusentan bei längerer Einnahme noch nicht zu beurteilen.

Literatur

1. AMB 2009, **43**, 38. [Link zur Quelle](#)
2. AMB 2004, **38**, 69. [Link zur Quelle](#)
3. Nakov, R., et al. (HEAT = **H**eat failure **ET(A)** receptor blockade **T**rial): Am. J. Hypertens. 2002, **15**, 583. [Link zur Quelle](#)
4. Weber, M.A., et al.: Lancet 2009, **374**, 1423. [Link zur Quelle](#)
5. Williams, B.: Lancet 2009, **374**, 1396. [Link zur Quelle](#)