

Symposium der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 7. November 2008 in Berlin

**im Rahmen des 10. Jahreskongresses für Klinische
Pharmakologie**

Seite 1/3

„Aktuelle Kontroversen und Entwicklungen in der Arzneimitteltherapie der arteriellen Hypertonie“

Beim 10. Jahreskongress für Klinische Pharmakologie in Berlin am 7. November 2008 konnten die Vorsitzenden Dr. Michael Warmbold/Pfizer und stellvertretender Sprecher der PMS sowie Prof. Reinhold Kreutz/Charité Berlin rund 100 Teilnehmer begrüßen.

Prof. Rainer Düsing/Uniklinik Bonn gab in seinem Vortrag „Status quo der Hypertonietherapie 2008: Bessere Versorgung statt neuer Antihypertensiva?“ zunächst einen Überblick über den Anteil des Bluthochdrucks an der weltweiten Mortalität (lt. WHO mit 7,2 Mio der 56 Mio Todesfällen 2001 weltweit Todesursache Nr. 1), die Prävalenz in Deutschland (unterschiedliche Zahlen; je nach eingeschlossenen Altersgruppen und Messmethoden 43 bis 55 %, d.h. etwa 50 %) und die erfolgreiche Behandlung (7 bis 22 % aller Hypertoniker kontrolliert, d.h. etwa 15,5%, und damit deutlich weniger als in UK (21,5 %) oder den USA (34 %)). Anschließend spannte er kurz den Bogen der verfügbaren Antihypertonika von den ersten Rauwolfia-Alkaloiden über Reserpin, die Thiazide, Betablocker, Calciumantagonisten, Alphablocker und ACE-Hemmer bis zu den AT1-Antagonisten und dem ersten Renin-Inhibitor. Lediglich ein Drittel der Patienten können mit einer Monotherapie zufriedenstellend behandelt werden; zwei Drittel benötigen zwei bis drei Wirkstoffe. Entscheidend für eine erfolgreiche Therapie ist die Adhärenz, die die Akzeptanz der Therapie durch den Patienten, die Persistenz (dauerhafte Einnahme, kein eigenmächtiges Absetzen) und die Compliance (vorschriftsmäßige Einnahme, z.B. morgens eine Tablette) umfasst. Abschließend appellierte Düsing, die Zahl der bisher nicht erkannten Hypertoniker zu reduzieren, die bekannten Hypertoniepatienten effektiv zu behandeln und deren Adhärenz zu sichern. Dazu können neue Antihypertonika beitragen; daher ist beides nötig: Bessere Versorgung und neue Antihypertensiva.

Kontakt:

Dr. Siegfried Throm
Telefon 030 20604-301
info@paul-martini-
stiftung.de

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-
stiftung.de

Renate Handrock/Nürnberg referierte darüber, „Was neue Antihypertensiva leisten können: Beispiel Renin-Inhibitoren“. Zunächst ging sie auf den neuen Wirkmechanismus der Renin-Inhibitoren ein: Hemmung der Bindung von Angiotensinogen an Renin führt zur Reduktion der Konzentrationen von Angiotensin I und II und damit letztendlich zur Blutdrucksenkung; danach legte sie das pharmakokinetische Profil (niedrige Bioverfügbarkeit, lange Wirkdauer, daher Einmalgabe möglich) und das klinische Profil (Wirksamkeit und Verträglichkeit) von Aliskiren, dem ersten direkten oralen Renin-Inhibitor, dar, wobei sie auf die bisher vorliegenden Ergebnisse verschiedener Vergleichsstudien von Aliskiren als Mono- oder Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva einging. Studiendaten zum Auslassen einer Dosis - dem häufigsten Einnahmefehler (Non-Adhärenz) bei Hypertonikern - zeigen einen praktisch vollständigen Erhalt der Blutdruckkontrolle. Das Verträglichkeitsprofil liegt auf Placebo-Niveau.

Schließlich zeigte sie das derzeit laufende ASPIRE HIGHER-Studienprogramm mit den verschiedenen Zielparametern auf. Exemplarisch wurden die Ergebnisse der AVOID-Studie bei hypertensiven Patienten mit diabetischer Nephropathie vorgestellt, die eine signifikant stärkere Senkung der Albuminausscheidung unter Aliskiren vs Placebo zusätzlich zu Losartan und optimaler antihypertensiver Therapie ergab. Eine ganze Reihe von großen Endpunktstudien (APOLLO, ASTRONAUT, ATMOSPHERE, ALTITUDE) wird in den nächsten Jahren dazu beitragen, das organprotektive Potential von Aliskiren umfassend zu charakterisieren.

Heiko Funke-Kaiser/Charité Berlin präsentierte „Neue Antihypertensiva auf Basis von molekularen Therapieansätzen“, wobei er sich auf Endorganprotektiva konzentrierte. Einleitend machte er die Herausforderungen bei der Entwicklung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen deutlich. Die US-FDA hat bisher 1178 Wirkstoffe zugelassen, davon 1065 kleine Moleküle und 113 Biotech-Substanzen; 3074 neue Moleküle sind in klinischer Prüfung. Lediglich 5 von 5000 getesteten Substanzen schaffen es in die klinische Prüfung, und die Zahl der zugelassenen Medikamente mit neuen Wirkstoffen ist trotz steigender F&E-Aufwendungen zurückgegangen. Anschließend ging er auf die vom Bundesforschungsministerium geförderten und in Kooperation mit der Fa. Evotec durchgeführten Forschungsarbeiten ein, die auf die Entdeckung und Entwicklung eines oralen Renin-/Prorenin-Rezeptorblockers (RERB) abzielen. Diese RERBs stellen keine neuen Antihypertensiva dar, sondern putativ neue Wirkstoffe, die Endorganschäden durch hohen Blutdruck verzögern bzw. vermeiden sollen. Grundlage hierfür sind Erkenntnisse, dass die Aktivierung des Renin-/Prorenin-Rezeptors (RER) über den Transkriptionsfaktor PLZF auf kurzem Wege im Zellkern zur Hemmung des RER-Promotors sowie zur Aktivierung der PI3-Kinase und letztendlich zum Anstieg der Zellzahl und zur Abnahme der Apoptose führt, sowie Daten anderer Arbeitsgruppe, dass eine Inhibierung des RER kardiale und renale Endorganschäden im Tiermodell inhibiert.

Jürg Nussberger/Lausanne stellte in seinem Vortrag „Alternative Behandlungsstrategien der Hypertonie: Beispiel Impfen“ die bereits Anfang der 1950er Jahre begonnenen und in den 1960ern und 1980ern fortgesetzten Arbeiten an einer Bluthochdruckimpfung vor, die zunächst nicht erfolgreich waren. Im Gegensatz zu den bis dahin eher unspezifischen Ansätzen laufen seit 2000 Forschungen an einem spezifisch gegen Angiotensin II gerichteten Impfstoff, der aus einem kugelförmigen, virusartigen Trägereiweiß (Qbeta) besteht, das mit Angiotensin II-Molekülen gespickt ist. Eine an der Charité-Berlin durchgeführte Phase IIa-Studie mit 72 Patienten zur Sicherheit, Verträglichkeit (und Wirksamkeit) habe erste, ermutigende Ergebnisse erbracht: Durch dreimaliges Impfen konnten bei guter Verträglichkeit nachhaltige Antikörperspiegel generiert werden, die mit einer Halbwertszeit von vier Monaten zu einer signifikanten Blutdrucksenkung führten, wobei insbesondere der risikoreiche Morgenhochdruck deutlich reduziert werden konnte. In weiteren Studien wird jetzt insbesondere eine Optimierung des Boosterschemas angestrebt. Der Weg bis zur evt. Zulassung einer Bluthochdruckimpfung sei zwar noch weit. Die hohe Nicht-Adhärenz von 50-80 % und die enge Korrelation des unter bisheriger Therapie oft beobachteten morgendlichen Blutdruckanstieges mit der morgendlichen Häufung von Herzinfarkten, Schlaganfällen und plötzlichem Herztod seien aber Gründe genug, eine Impfstherapie weiter zu verfolgen.