Therapieresistente Hypertonie

Besserung durch Endothelin-Rezeptor-Blockade?

Auch mit Mehrfachkombinationen herkömmlicher Antihypertensiva kann der Blutdruck bei manchen Hypertonikern nicht normalisiert werden. Kann hier ein neues Wirkprinzip, die Endothelin-Rezeptor-Blockade, helfen?

■ Die randomisierte, doppelblinde Studie wurde in Amerika, Europa, Neuseeland und Australien durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Blutdruck trotz leitliniengerechter Therapie mit drei Antihypertensiva über 140 mmHg, bei Patienten mit Diabetes und Nierenerkrankung über 130 mmHg lag. Zusätzlich zur Vortherapie erhielten die Patienten Placebo oder 50, 100 oder 300 mg Darusentan einmal täglich für die Dauer von 14 Wochen.

Auch unter Placebo kam es zu einem Blutdruckabfall von 9 mmHg systolisch und 5 mmHg diastolisch. Der zusätzliche Blutdruckabfall unter Darusentan betrug 11 mmHg systolisch und 5 mmHg diastolisch, ohne nennenswerten Unterschied zwischen den Dosisstufen von 50, 100 und 300

mg/d. Die wichtigste Nebenwirkung war eine Flüssigkeitsretention mit Ödemen, die teils zu Diuretikatherapie und bei vier Patienten zum Studienabbruch führte.

In den Verumgruppen wurden fünf ernsthafte kardiale Probleme registriert, u.a. je zweimal Herzinfarkt und Flüssigkeitsretention mit Herzinsuffizienz und einmal Vorhofflimmern mit Herzinsuffizienz. In der Placebogruppe starb ein Patient infolge eines plötzlichen Herztods.

■ **Kommentar:** Vorab eine kritische Anmerkung: Wie zuverlässig ist die Diagnose „therapieresistente Hypertonie“, wenn 27% der Probanden unter Placebo einen normalen Blutdruck unter 140 mmHg (Diabetiker unter 130 mmHg) erreichen?

Darusentan ist ein selektiver Endothelin-Rezeptor-Antagonist, d.h. er blockiert spezifisch die Wirkung des blutdrucksteigernden Endothelins. Da bei vielen Hypertonikern und Diabetikern die Endothelinspiegel erhöht sind, bietet sich ein solches Wirkprinzip zur antihypertensiven Therapie an.

Allerdings wecken die Ergebnisse wenig Enthusiasmus. Denn in den Verumgruppen erreichte nur etwa jeder zweite Patient den Zielblutdruck. Auch Dosissteigerungen bringen keinen Zusatznutzen bei Normalisierungsraten von 53% unter 50 mg und 100 mg und 48% unter 300 mg Darusentan täglich.

Zudem wurden einige potenziell gefährliche Nebenwirkungen beobachtet.

Darusentan hat nur dann eine Chance bei therapieresistenter Hypertonie, wenn es sich in vergleichenden Untersuchungen den bisherigen Reserveantihypertensiva Spironolacton und Minoxidil als überlegen oder zumindest gleichwertig erweist.

Prof. Dr. med. Heinrich Holzgreve,
München ■

■ **Weber MA et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009;374:1423–1431**

Ischämische Schlaganfälle

Migräne mit Aura verdoppelt das Risiko

Bei der Migräne spielen wahrscheinlich auch vaskuläre Mechanismen ursächlich eine Rolle. Eine aktuelle Metaanalyse untersuchte den Zusammenhang zwischen Migräne und kardiovaskulärem Risiko.

■ Für die Metaanalyse wurden Daten aus 25 Studien herangezogen. Der Zusammenhang zwischen Migräne und ischämischen Schlaganfällen wurde in neun epidemiologischen Studien untersucht.

Das Schlaganfallrisiko war für Migränpatienten insgesamt um 73% erhöht. Eine weitergehende Analyse zeigte allerdings eine klare Abhängigkeit dieser Risikoerhö-

hung vom Migränetyp: Nur bei einer Migräne mit Aura war das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall erhöht, und zwar um mehr als das Doppelte (relatives Risiko 2,16). Eine Migräne ohne Aura war hingegen nicht mit einem erhöhten Risiko assoziiert.

Das Schlaganfallrisiko war zusätzlich noch weiter erhöht bei Migränpatienten im Alter unter 45 Jahren, bei Frauen, bei Rauchern und bei der Einnahme oraler Kontrazeptiva.

In acht Studien, die weitere kardiovaskuläre Endpunkte untersucht hatten, fand sich kein Zusammengang zwischen einer Migräne (mit oder ohne Aura) und dem

Risiko für Herzinfarkt oder kardiovaskulären Tod.

■ **Kommentar:** Die Migräne ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Sie tritt bei etwa 10–20% der Bevölkerung auf. Bei bis zu einem Drittel der Migränpatienten besteht eine Migräne mit Aura. Dabei treten kurz vor den Kopfschmerzattacken transiente neurologische Symptome auf, zumeist Sehstörungen.

Die Ergebnisse dieser Metaanalyse liefern eine überzeugende Evidenz für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Migräne. Dabei ist besonders bedeutsam, dass diese Risikoerhö-