

37. Berliner DialyseSeminar

Neue Ansätze zur Hemmung des RAAS

Klinik für Nephrologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Darlegung potentieller Interessenskonflikte

Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit.

Als Referent weise ich darauf hin, dass es **persönliche Verbindungen** zu Unternehmen gibt, deren Produkte im Kontext des folgenden Vortrages von Interesse sind. Dabei handelt es sich um die folgenden Unternehmen und Verbindungen:

Unternehmen	Verbindungen (Honorar für Vortrags-, Autoren-, Gutachter- oder Beratungstätigkeiten; Honorar für Vorbereitung von Fortbildungen; Erstattung von reise- oder Übernachtungskosten; Erstattung von Teilnahmegebühren an Fortbildungen; Patente; Geld aus Lizenzen/Tantiemen; Honorar für Durchführung von Auftragsstudien; Erhalt von Forschungsgeldern; andere)
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Vorträge, Erstattung von Reise- oder Übernachtungskosten
AstraZeneca GmbH	Vorträge, Erstattung von Reise- oder Übernachtungskosten
Bayer Vital GmbH	Vorträge

Neue Ansätze zur Hemmung des RAAS

1. Warum brauchen wir neue Ansätze zur Hemmung des RAAS?
2. Wie wirkt siRNA gegen Angiotensinogen?
3. Wie wirken Aldosteronsynthese-Inhibitoren und warum könnten Kombinationstherapien sinnvoll sein?

Fallbeispiel

57-jähriger Patient zur Abklärung renale Denervation bei therapieresistenter Hypertonie
Rezidivierende hypertensive Krisen mit Einweisung auf die Notaufnahme
Ausschluss sekundäre Hypertonie

24h-ABPM: 08/24: Gesamt: 164/114mmHg, Tag: 167/120mmHg, Nacht: 161/97mmHg

Medikation:

Olmesartan 40mg 1-0-0

Amlodipin 10mg 1-0-0

HCT 25mg 1-0-0

Spirolacton 25mg 1-0-0

Doxazosin 4mg 1-0-1 (nach 24h-ABPM)

Adhärenzprüfung

METHODE

- immunchemisch
 chromatographisch (LC GC) spektrometrisch (UV / VIS MS FID)
 Sonstige Methode:

15.11.2024

ERGEBNIS

- es wurden unauffällige Befunde erhalten.
 es wurden folgende körperfremde Substanzen aufgefunden:
 es wurden die Konzentrationen folgender Stoffe bestimmt:

Material	Entnahmezeit	Methode / Substanz	Ergebnis / Konzentration
Urin	nicht bekannt	<u>Olmesartan, Amlodipin, Hydrochlorothiazid, Doxazosin</u> Spironolacton-Abbauprodukt	nicht nachgewiesen positiv, nicht quantifiziert
Blut	nicht bekannt	<u>Olmesartan, Amlodipin, Hydrochlorothiazid, Doxazosin,</u> <u>Spironolacton</u>	nicht nachgewiesen

BEURTEILUNG

Es ergaben sich Hinweise auf: Aufnahme von: Abusus von: Intoxikation durch:

Spironolacton

Die aufgefunden Fremdsbstanzten bzw. Metaboliten liegen in einer Menge vor, die die beobachteten Symptome erklären kann. bei Vergiftungen/Abusus häufig beobachtet wird. als relativ gering bezeichnet werden kann. wir ohne genaue Kenntnis der Einzelheiten nicht beurteilen können.

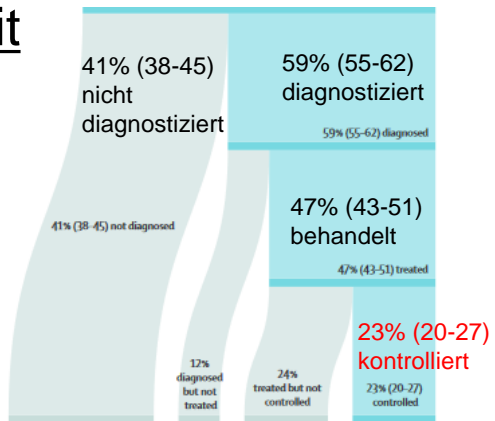
Bemerkungen:

Die Untersuchung wurde gezielt auf die angeforderten Medikamente durchgeführt.

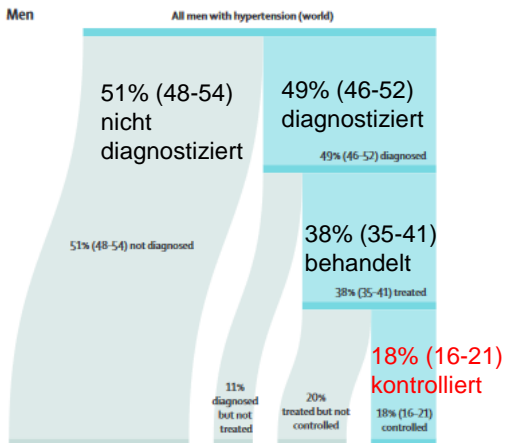
Behandlung der Hypertonie ist weltweit unzureichend

Weltweit

Frauen

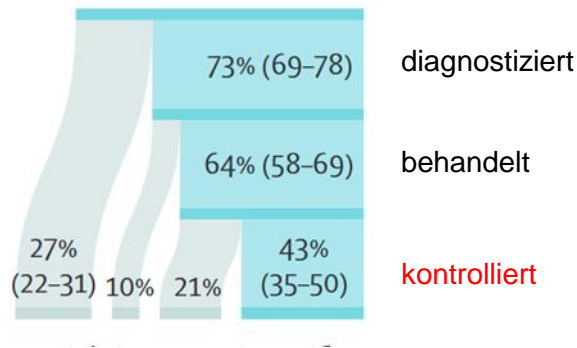


Männer

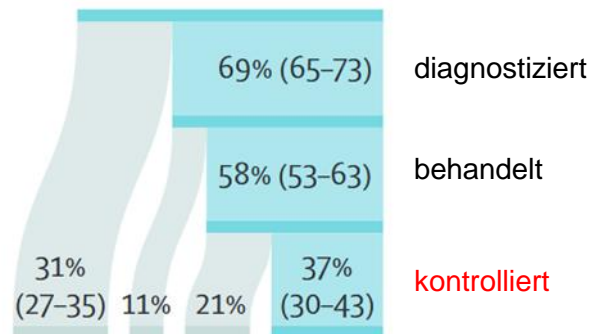


Westliche Welt

Frauen

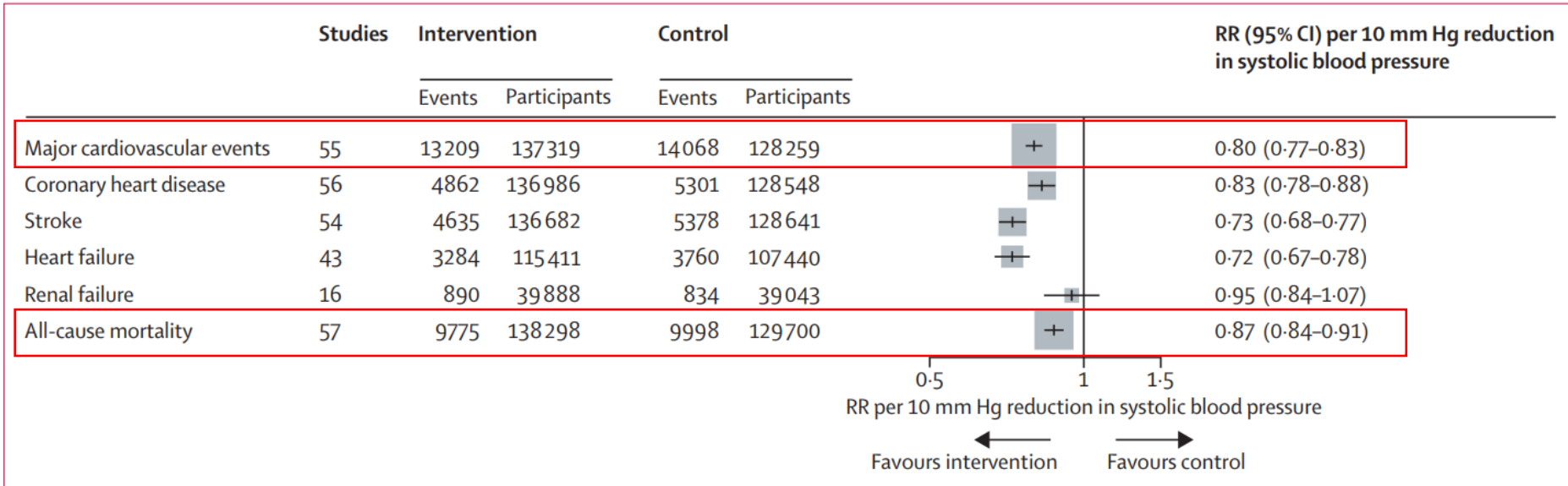


Männer



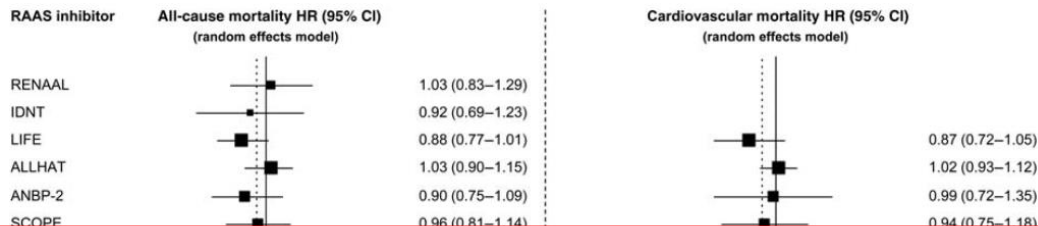
Blutdruckreduktion um 10mmHg systolisch: Einfluss auf Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität

Ettehad et al. Lancet 2016; 387: 957–6

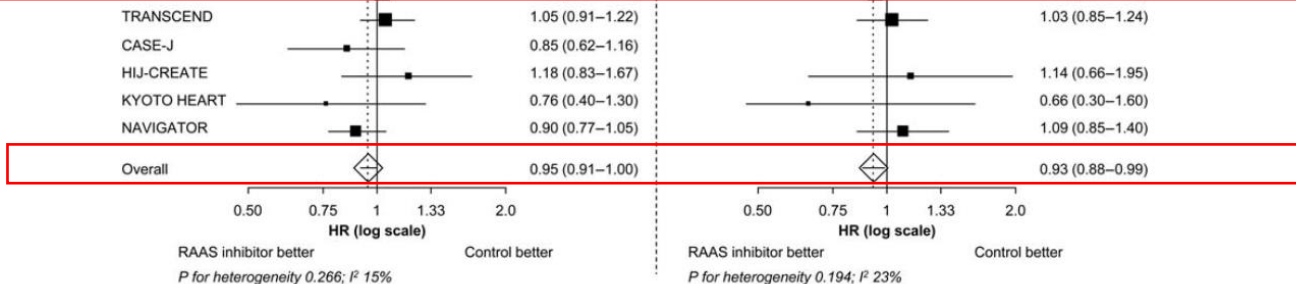


RAAS Blockade senkt Mortalität und Morbidität

Van Vark et al. European Heart Journal (2012) 33, 2088–2097

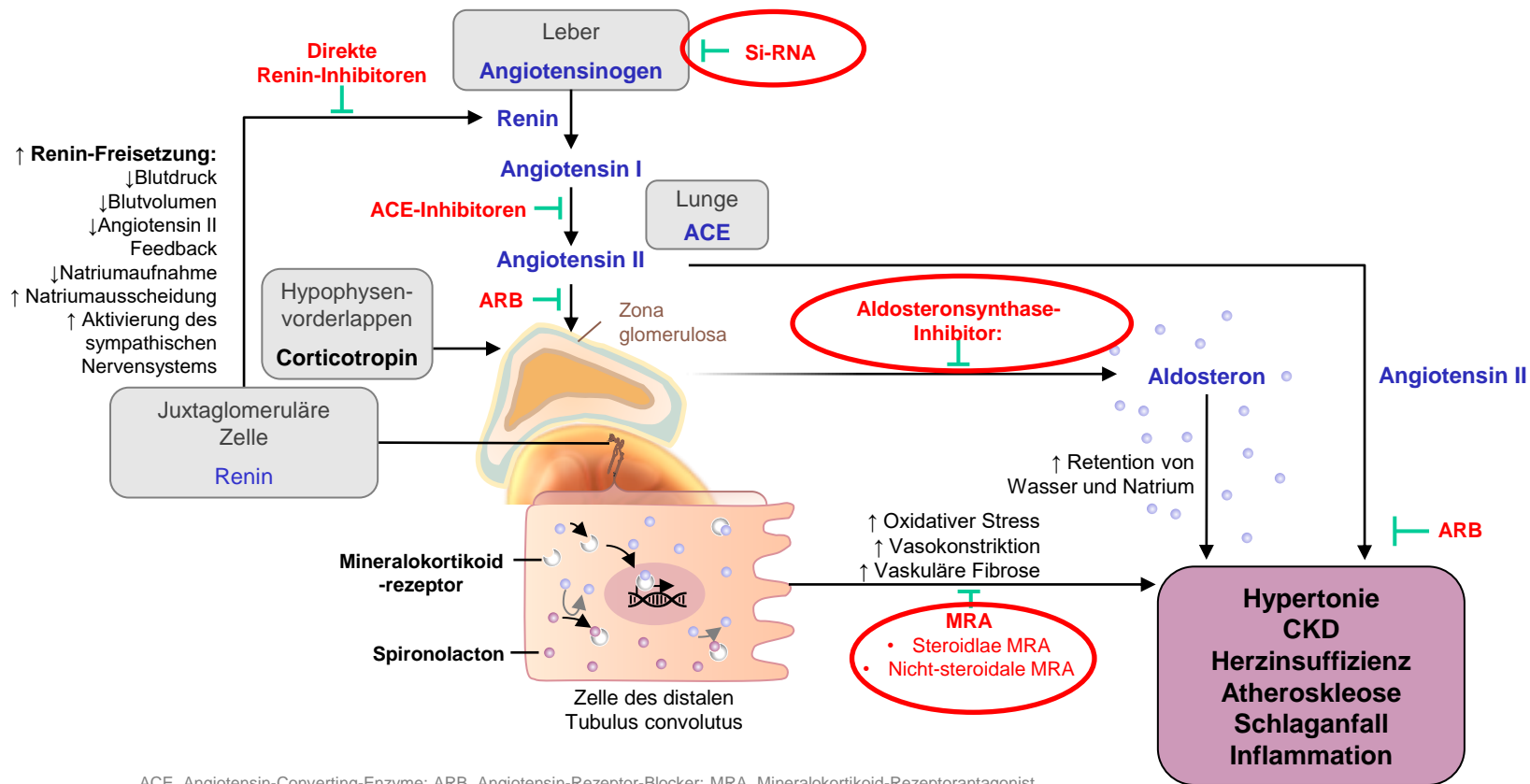


Unvollständige Blockade, Aldosteronescape, Nebenwirkungen



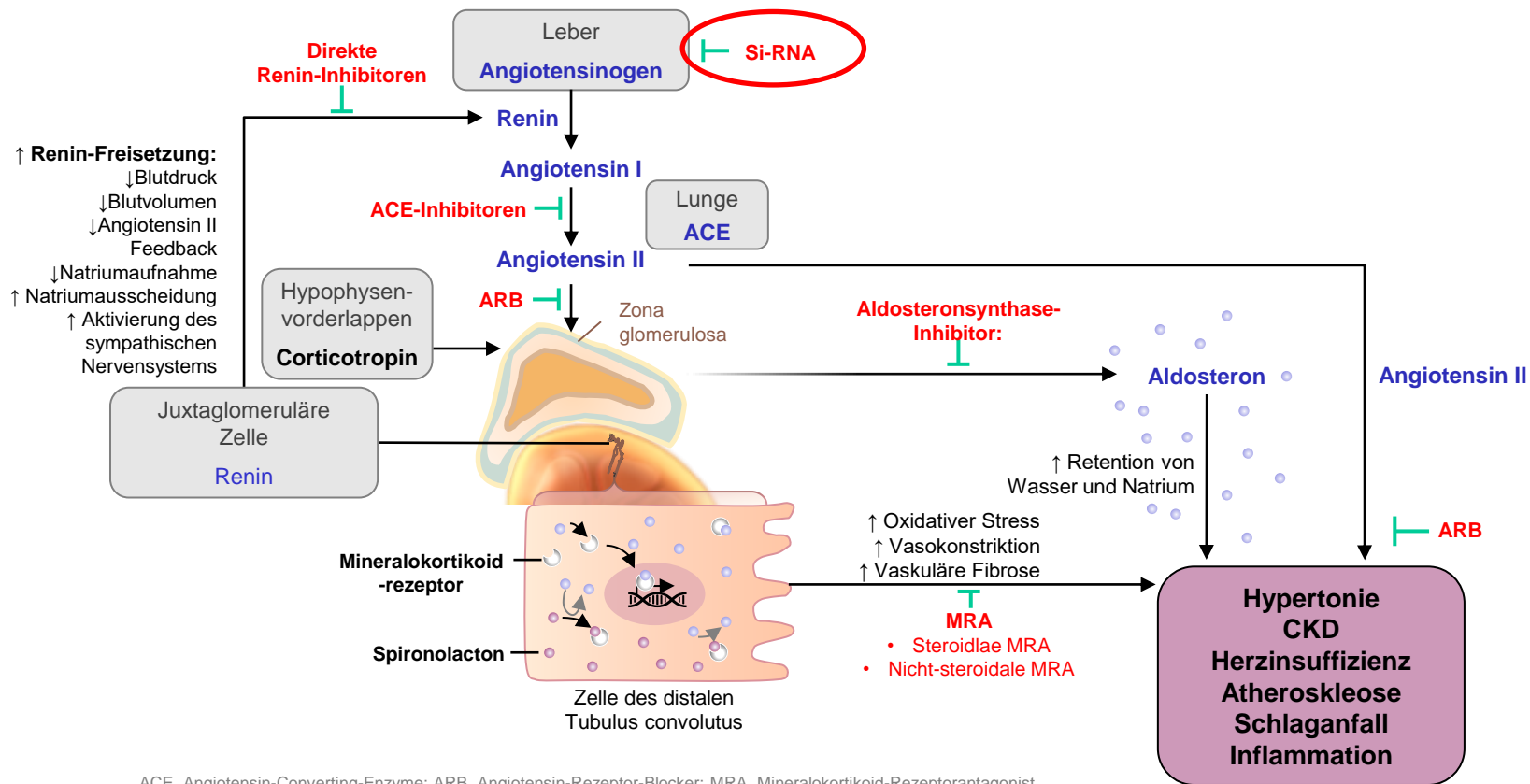
Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und seine pharmakotherapeutischen Angriffspunkte

Modifiziert nach: Leopold JA, Ingelfinger JR. N Engl J Med 2023; 388:464-7.



Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und seine pharmakotherapeutischen Angriffspunkte

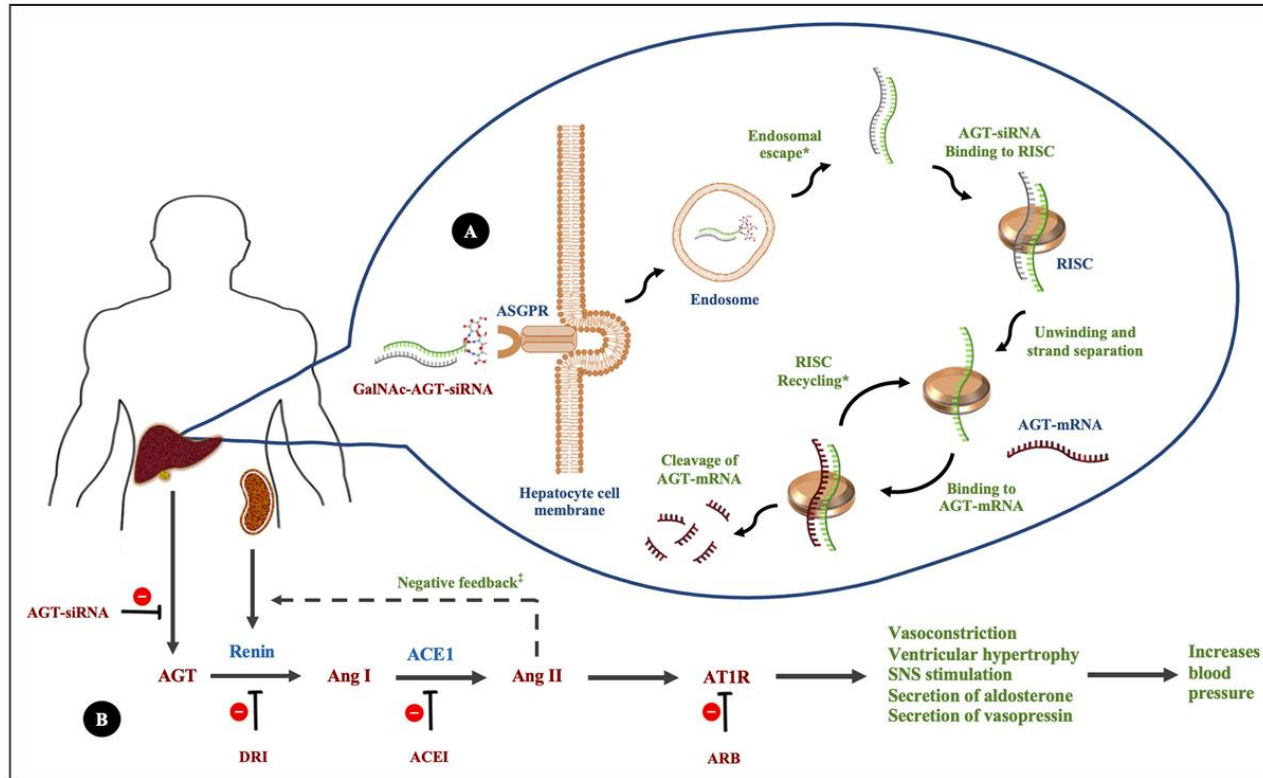
Modifiziert nach: Leopold JA, Ingelfinger JR. N Engl J Med 2023; 388:464-7.



ACE, Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB, Angiotensin-Rezeptor-Blocker; MRA, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist,

siRNA gegen hepatisches Angiotensinogen gerichtet

Ranasinghe et al. J Am Heart Assoc. 2022;11:e027694.



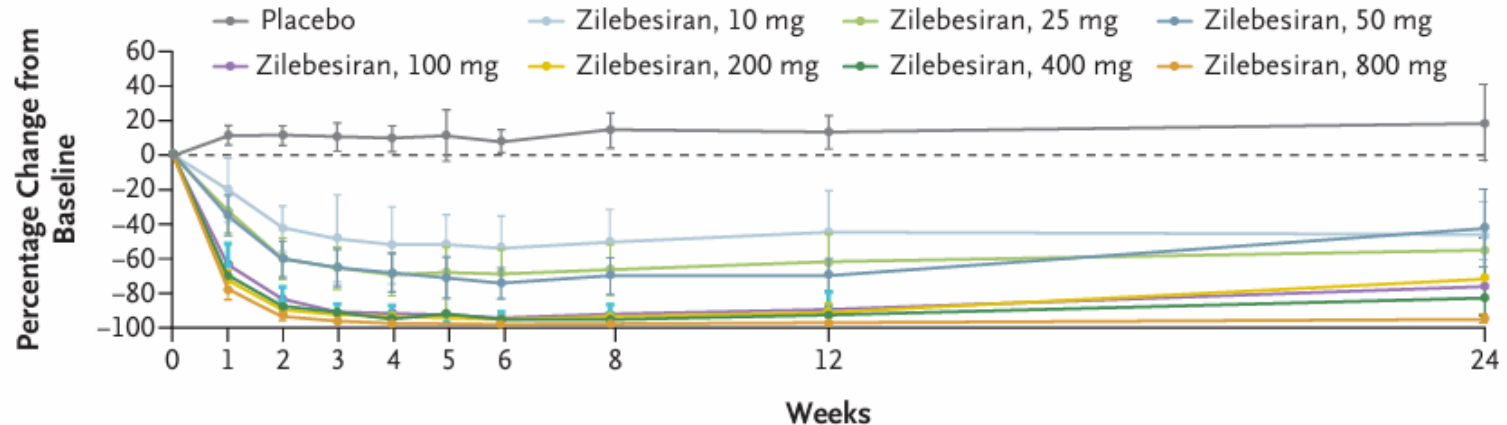
ASGPR: asialoglycoprotein receptor; GalNAc: N- acetylgalactosamine; RISC: RNA- induced silencing complex

Zilebesiran, eine siRNA zur Behandlung von Hypertonie

Desai et al. N Engl J Med. 2023 Jul 20;389(3):228-238

Phase 1 Studie an 107 Hypertoniker (keine Medikation),
Aufgeteilt in verschiedene Protokolle (Dosisfindung, Einfluss von ARB und Salzkonsum)

Veränderung der Serum-Angiotensinogenkonzentrationen von Baseline

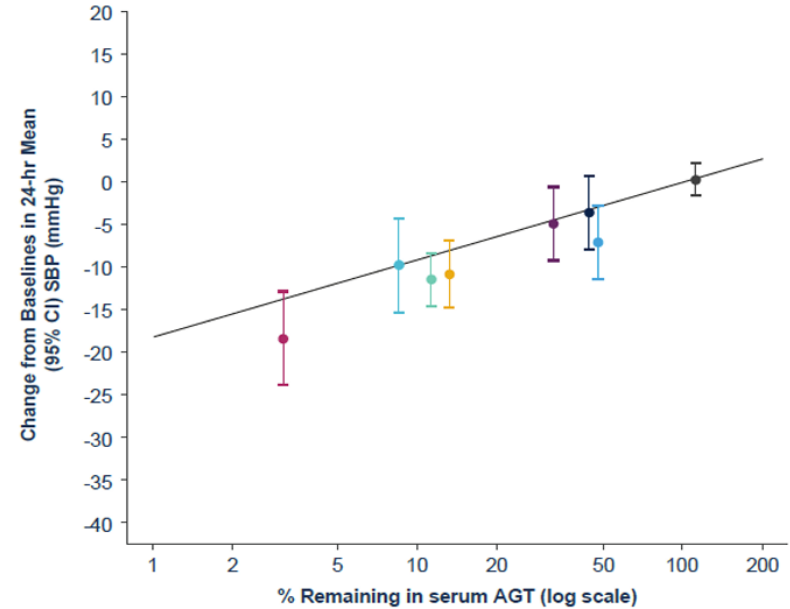
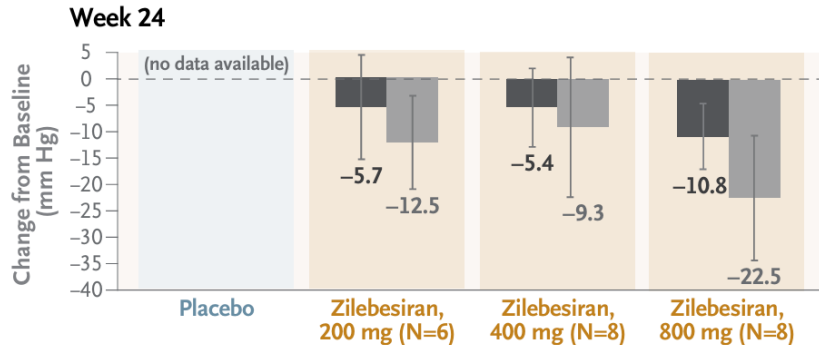
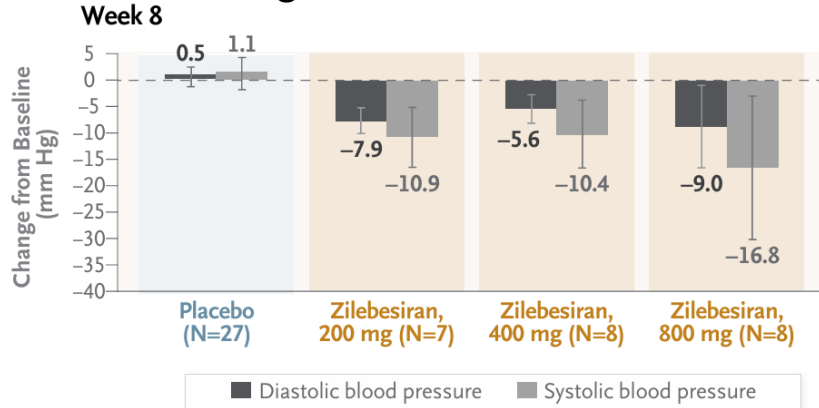


Kein Einfluss von ARB oder Salzkonsum auf Angiotensinogenlevels

Zilebesiran, eine siRNA zur Behandlung von Hypertonie

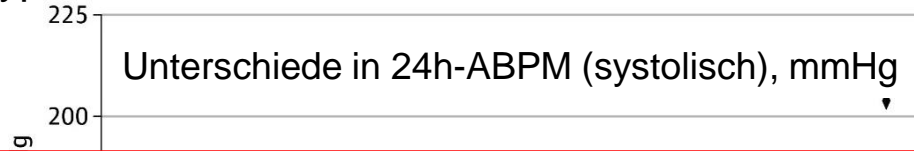
Desai et al. N Engl J Med. 2023 Jul 20;389(3):228-238

Lang anhaltender Effekt

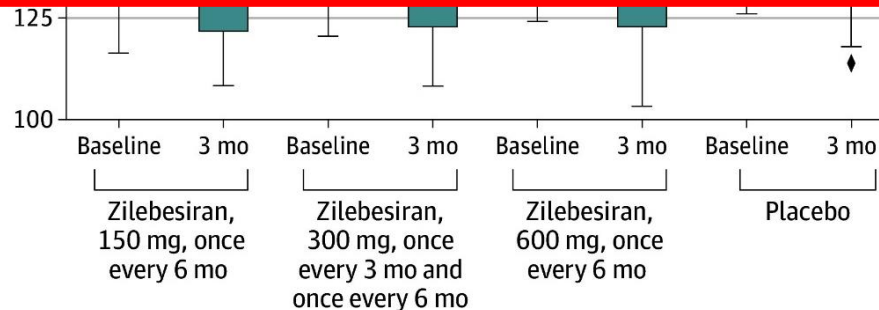


Zilebesiran, by milder bis moderater Hypertonie (KARDIA-1)

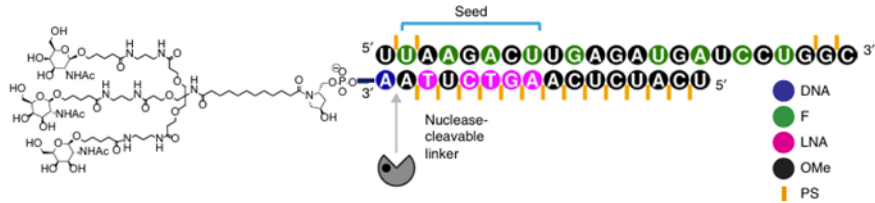
Phase 2 Studie, 394 Hypertoniker, GFR >30ml/min/m^{1.73}, wash-out Phase zwischen 2-4 Wochen



Was machen wir bei anhaltender Hypotonie,
Schwangerschaft, Nebenwirkungen, ect.?

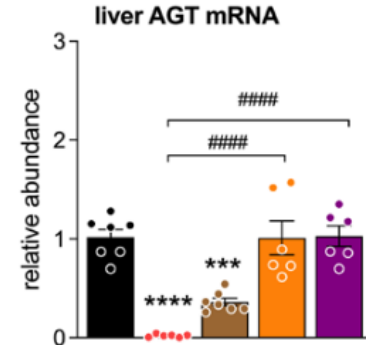
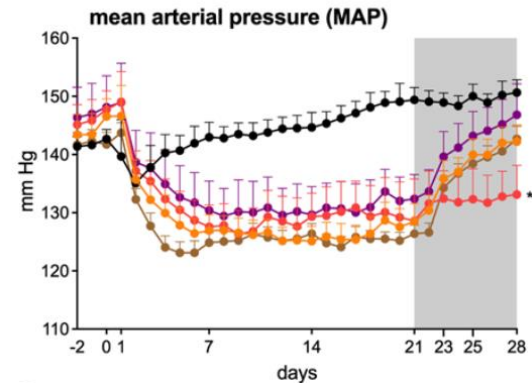
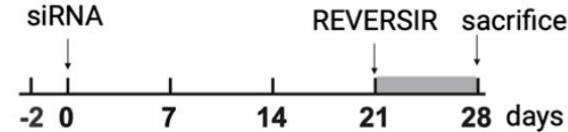
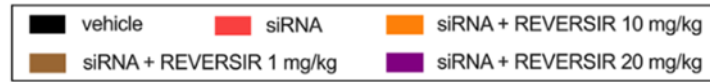


Wirkung von Zilebesiran kann durch REVESIR aufgehoben werden



REVESIR, ein synthetische Oligonukleotid mit hoher Affinität zum siRNA Führungsstrang

Spontan hypertensive Ratte (SHR)

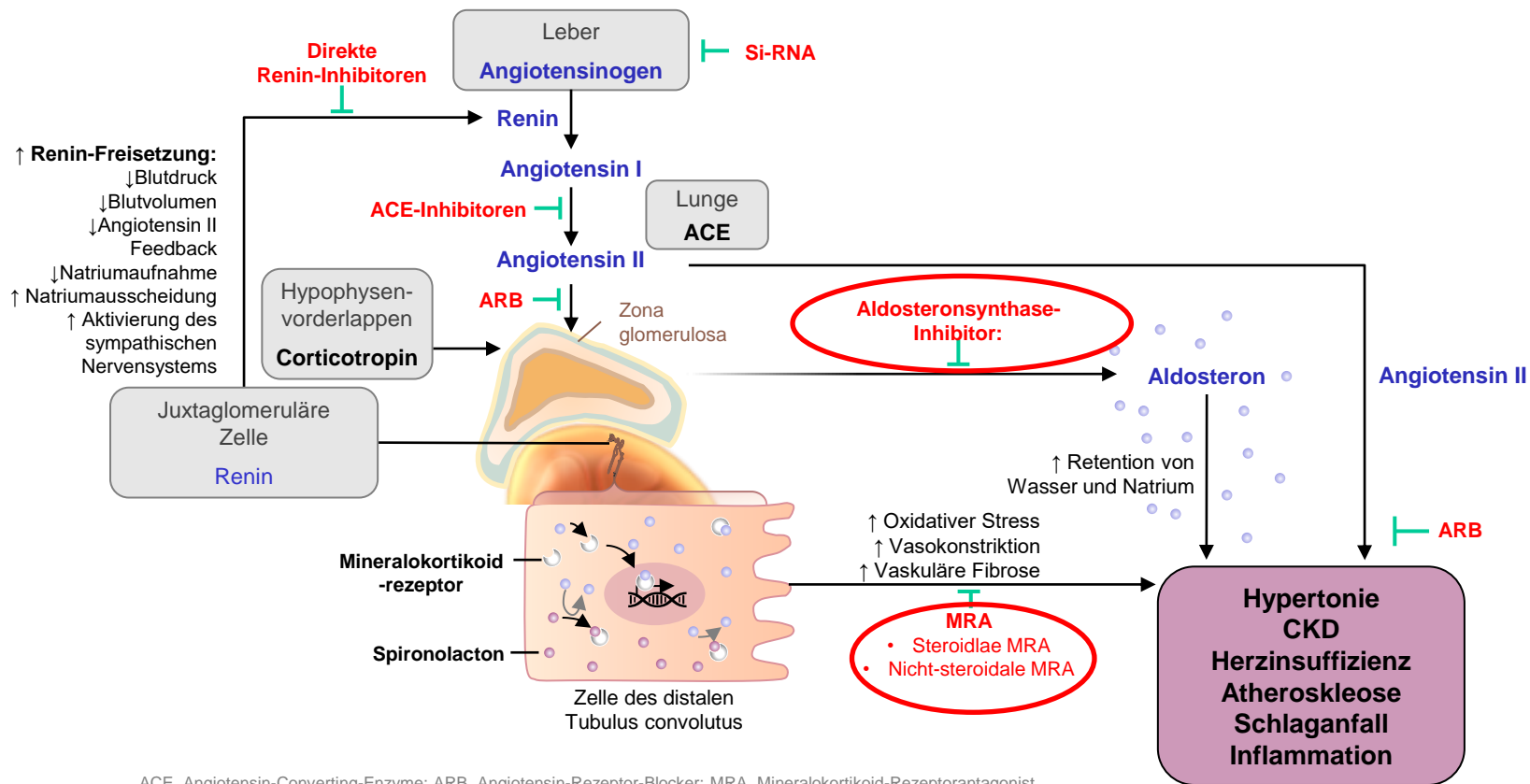


Zlatev et al. Nat Biotechnol. 2018 Jul;36(6):509-511.

Ye et al. Hypertension. 2024;81:1491-1499

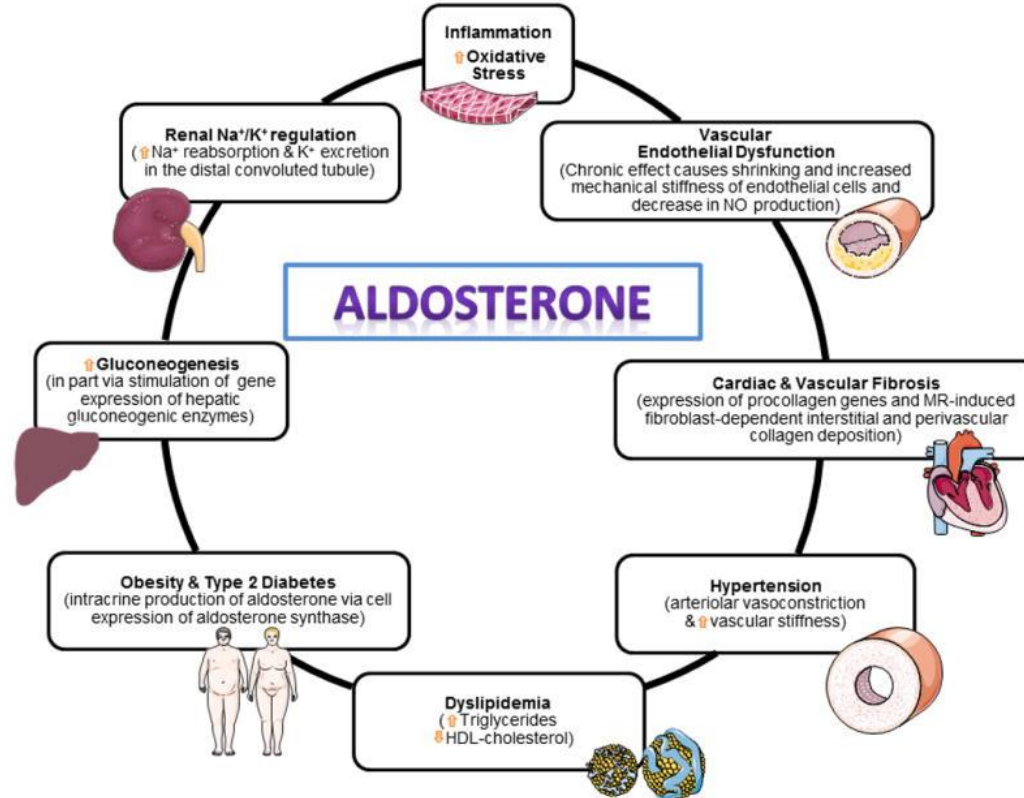
Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und seine pharmakotherapeutischen Angriffspunkte

Modifiziert nach: Leopold JA, Ingelfinger JR. N Engl J Med 2023; 388:464-7.



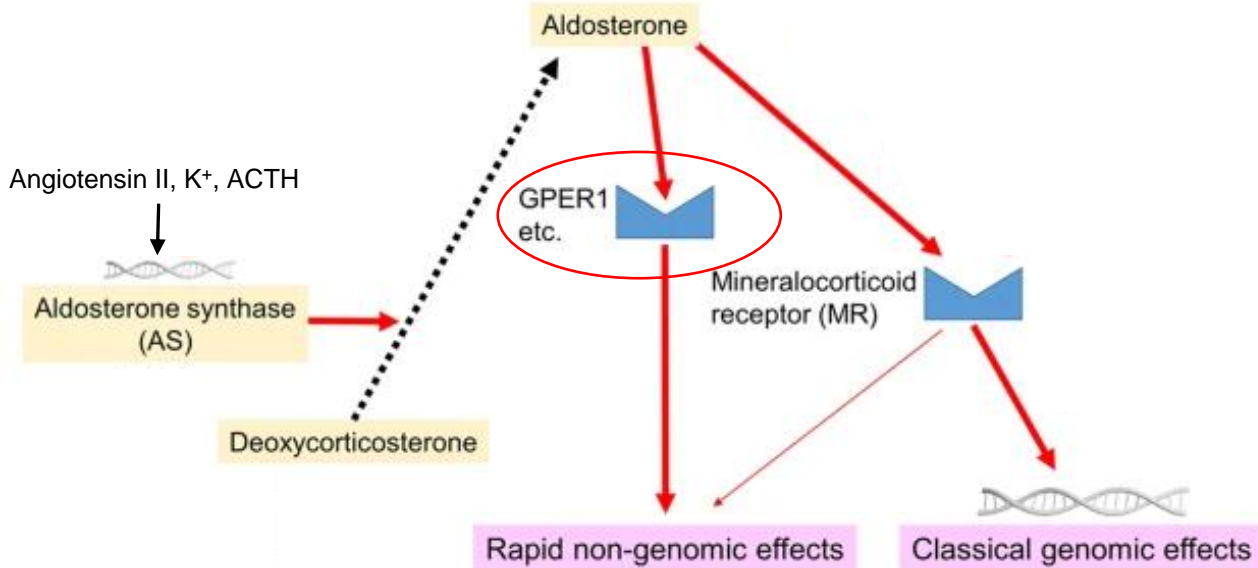
Aldosteron spielt eine entscheidende pleiotrope Rolle bei Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen

Ferrario CM, Schiffrin EL. Circ Res 2015;116(1):206-213.



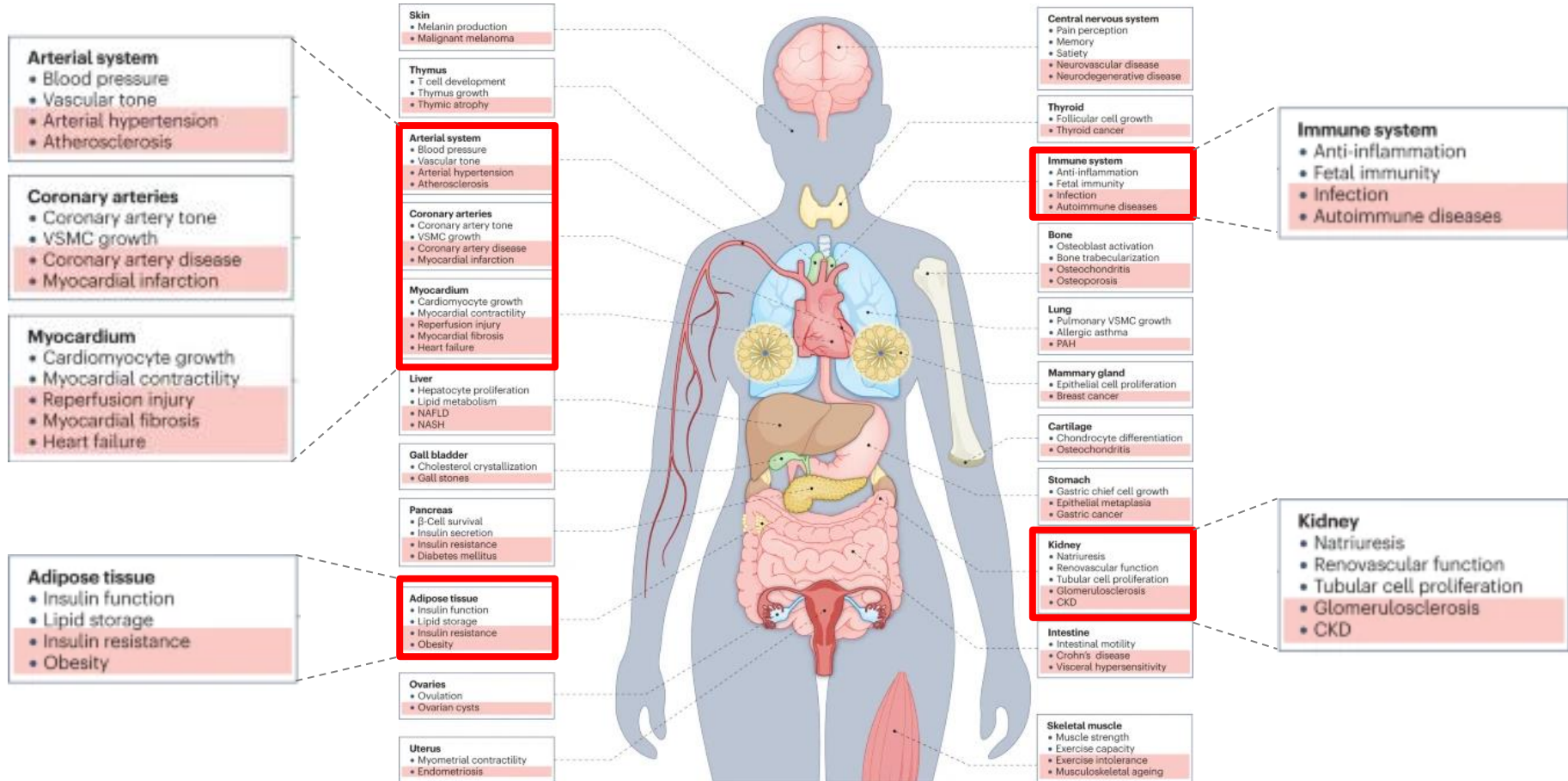
Aldosteronsyntheseinhibition vs. Mineralkortikoidrezeptorblockade

Adaptiert von Ando H. Hypertension Research volume 46, pages 1056–1057 (2023)



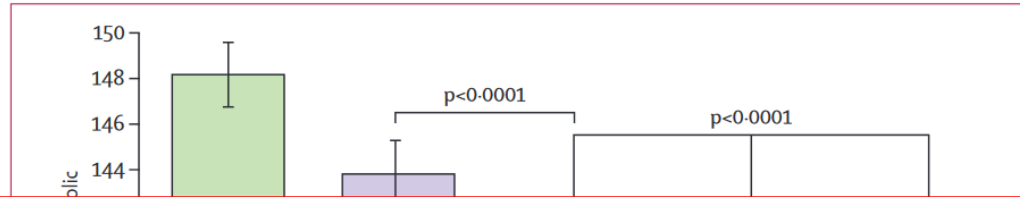
Nicht-genomische Effekte via G protein-coupled oestrogen receptor GPER

Prossnitz et al. Nature Reviews Endocrinol 2023

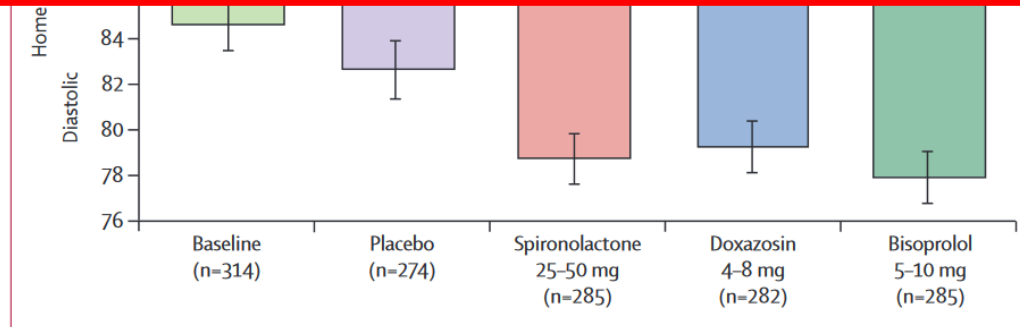


Spironolaktone bei resistenter Hypertonie

Williams et al. Lancet. 2015 Nov 21;386(10008):2059-2068.

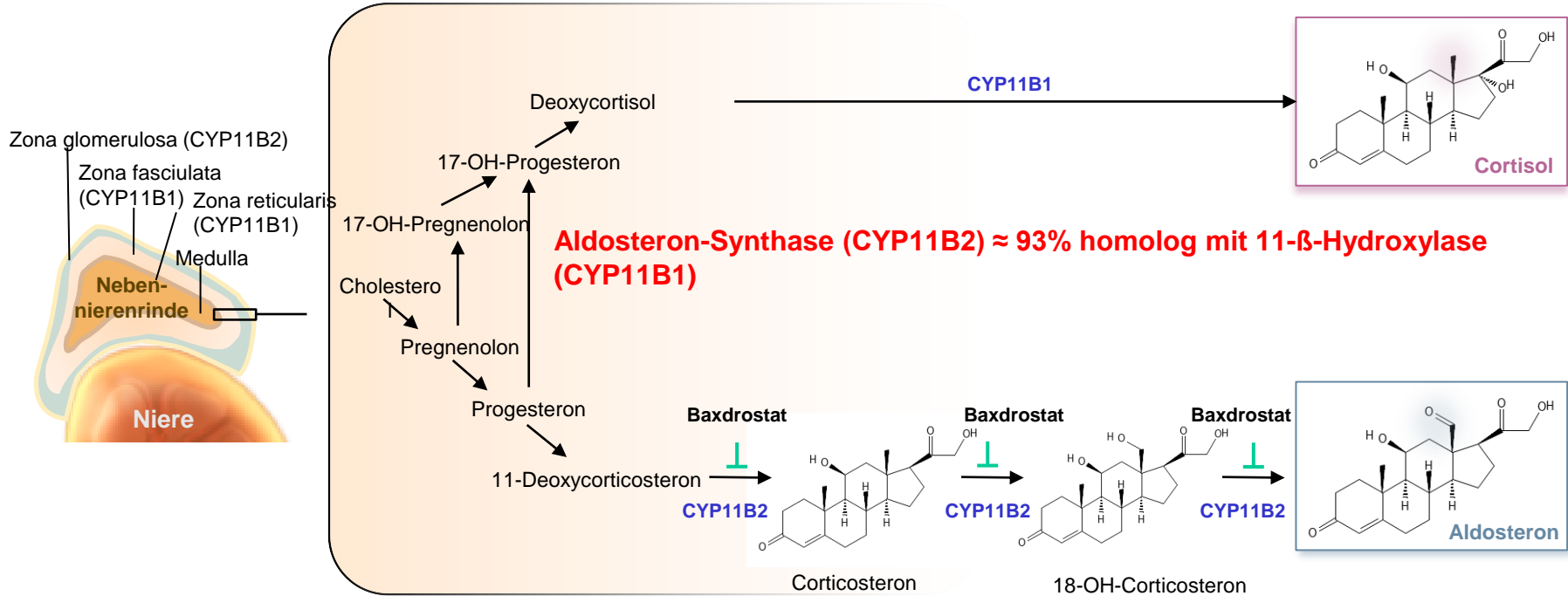


Nebenwirkungen (z.B. Gynäkomastie,
Hyperkaliämie,)



Aldosteron-Synthese Inhibition

Modifiziert nach: Leopold JA, Ingelfinger JR. N Engl J Med 2023; 388:464-7.

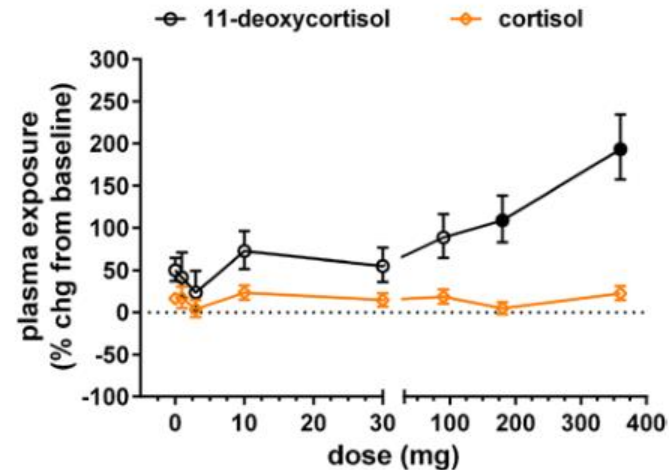
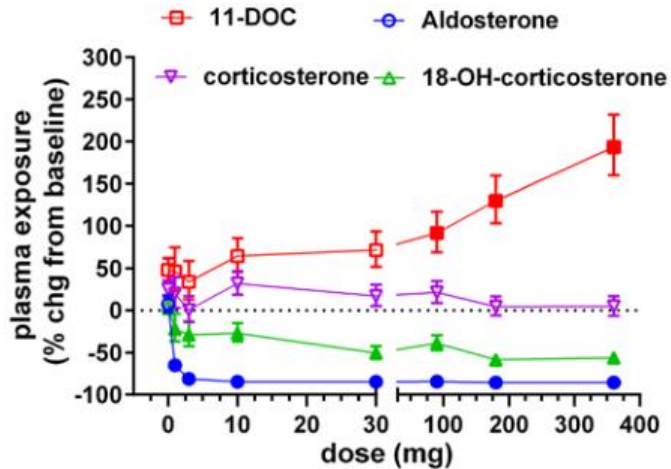


Baxdrostat hemmt selektiv die Aldosteronsynthese (CYP11B2)

Bogman et al. Hypertension 2017; 69: 189-96

Halbwertszeit: 26-31h, Spitzenspiegel nach 4h.

Enzyme	Substrate	Human Ki, nmol/L
Aldosterone synthase (CYP11B2)	11-DOC	13±2.2
11β-Hydroxylase (CYP11B1)	11-deoxycortisol	1310±533

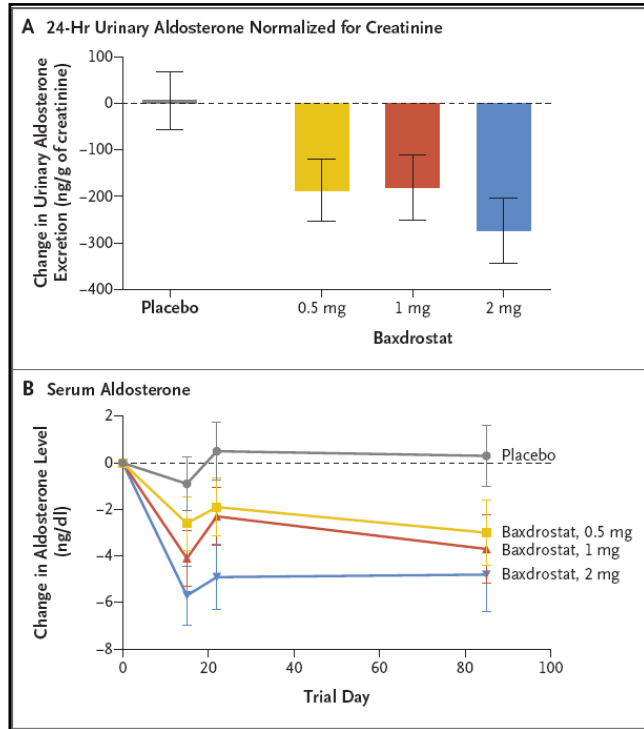


Dosis-abhängige Veränderung der hormonellen Parameter

Freeman et al. N Engl J Med 2023; 388: 395-405

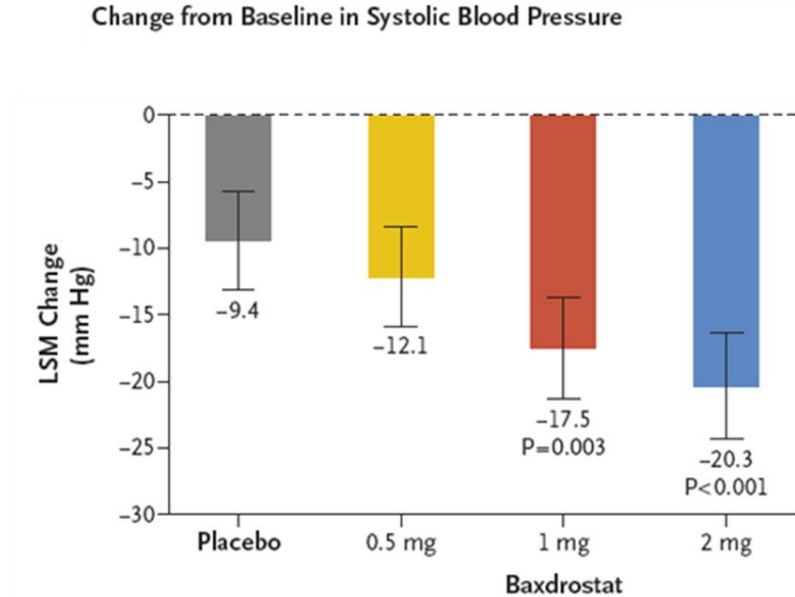
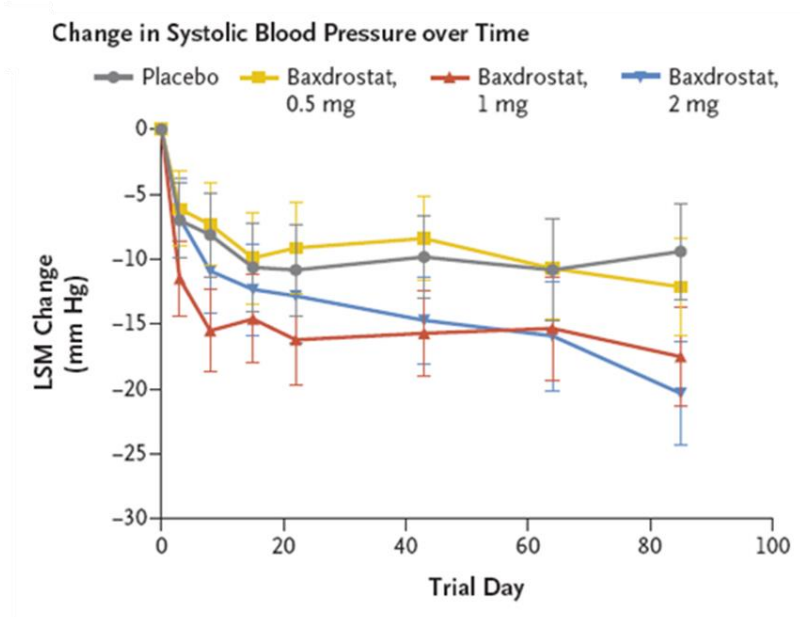
Phase 2 Studie an 248 Menschen mit resistenter Hypertonie

Primärer Endpunkt: Blutdruckabfall zu Baseline; Exploratorischer Endpunkt: Pharmakokinetik



Baxdrostat senkt dosis-abhängig den Praxisblutdrucks

Freeman et al. N Engl J Med 2023; 388: 395-405



K⁺ > 5.5 mmol/L ca. 5% unter Baxdrostat 1 und 2 mg

JAMA | Original Investigation

Aldosterone Synthase Inhibition With Lorundrostat for Uncontrolled Hypertension

The Target-HTN Randomized Clinical Trial

Luke J. Laffin, MD; David Rodman, MD; James M. Luther, MD; Anand Valdya, MD; Matthew R. Weir, MD; Natasa Rajcic, ScD; B. T. Slingsby, MD, PhD; Steven E. Nissen, MD; for the Target-HTN Investigators

IMPORTANCE Excess aldosterone production contributes to hypertension in both classical hyperaldosteronism and obesity-associated hypertension. Therapies that reduce aldosterone synthesis may lower blood pressure.

OBJECTIVE To compare the safety and efficacy of lorundrostat, an aldosterone synthase inhibitor, with placebo, and characterize dose-dependent safety and efficacy to inform dose selection in future trials.

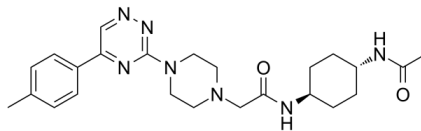
DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial among adults with uncontrolled hypertension taking 2 or more antihypertensive medications. An initial cohort of 163 participants with suppressed plasma renin (plasma renin activity [PRA] ≤ 1.0 ng/mL/h) and elevated plasma aldosterone (≥ 1.0 ng/dL) were enrolled, with subsequent enrollment of 37 participants with PRA greater than 1.0 ng/mL/h.

[← Editorial page 1138](#)

[+ Supplemental content](#)

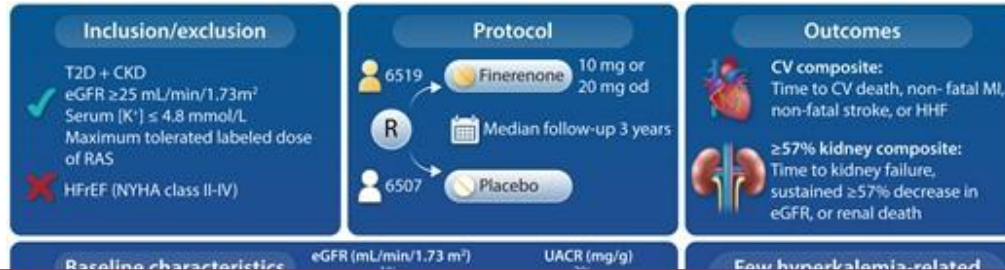
Höherer BP-Effekt bei BMI > 30

Laffin et al. JAMA 2023; 330: 1140-50



Finerenone, ein nicht-steroidaler MRA in DKD

Agarwal et al. Eur Heart J. 2022 Feb 10;43(6):474-484.



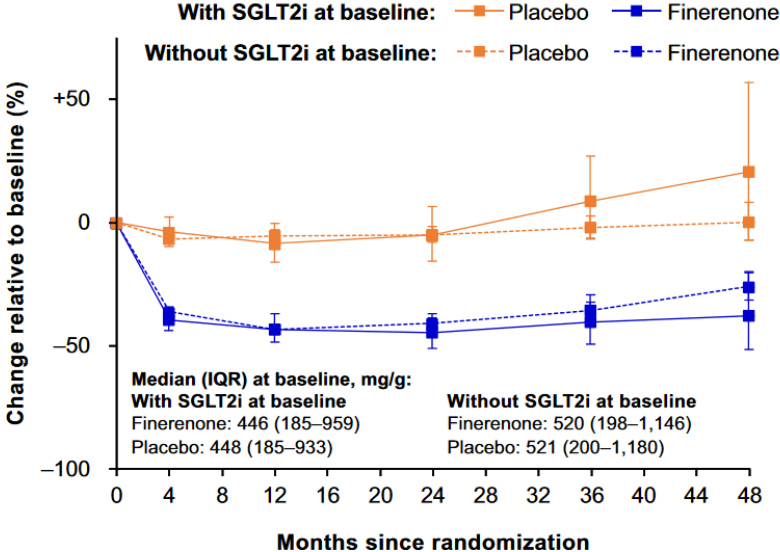
AEs durch Hyperkaliämie (14% vs. 6,9%)



BD-senkende Effekt im Vergleich zu Baseline (nach 4 Monaten) :
Office sBP:- 3.2 mmHg

Der Effekt von Finerenone auf die Proteinurie bei DKD ist SGLT2-unabhängig

Rossing et al. Diabetes Care 2022;45:2991–2998



No. of patients					
With SGLT2i at baseline					
Finerenone	424	413	336	191	64
Placebo	417	404	336	178	61
Without SGLT2i at baseline					
Finerenone	5,849	5,575	4,531	2,554	835
Placebo	5,822	5,569	4,493	2,528	811

Niedrigeres Risiko für Hyperkaliämie durch nicht-steroidales MRA bei gleichzeitiger SGLT2-Inhibition

Rossing et al. Diabetes Care 2022;45:2991–2998

Investigator-reported, treatment-emergent AE	SGLT2i at baseline		No SGLT2i at baseline	
	Finerenone (n = 438)	Placebo (n = 439)	Finerenone (n = 6,072)	Placebo (n = 6,050)
Any AE	398 (90.9)	384 (87.5)	5,204 (85.7)	5,223 (86.3)
Leading to discontinuation	18 (4.1)	23 (5.2)	396 (6.5)	328 (5.4)
Any serious AE	146 (33.3)	141 (32.1)	1,914 (31.5)	2,045 (33.8)
Leading to discontinuation	7 (1.6)	8 (1.8)	138 (2.3)	146 (2.4)
Any AE resulting in death	2 (0.5)	9 (2.1)	108 (1.8)	142 (2.3)
Hyperkalemia-related AEs				
Any AE	45 (10.3)	12 (2.7)	867 (14.3)	436 (7.2)
Leading to discontinuation	5 (1.1)	3 (0.7)	105 (1.7)	35 (0.6)
Leading to hospitalization	1 (0.8)	0	39 (1.4)	8 (0.3)
Renal AEs				
Acute kidney injury	5 (1.1)	15 (3.4)	215 (3.5)	219 (3.6)
Worsening renal function leading to discontinuation	2 (0.5)	2 (0.5)	50 (0.8)	40 (0.7)
Hypertension	15 (3.4)	30 (6.8)	404 (6.7)	551 (9.1)
Hypotension	21 (4.8)	14 (3.2)	261 (4.3)	163 (2.7)
Hypoglycemia	17 (3.9)	19 (4.3)	323 (5.3)	356 (5.9)
Central laboratory assessments				
Serum potassium >5.5 mmol/L	34 (7.9)	13 (3.0)	1,041 (17.4)	457 (7.7)
Serum potassium >6.0 mmol/L	4 (0.9)	3 (0.7)	207 (3.4)	77 (1.3)

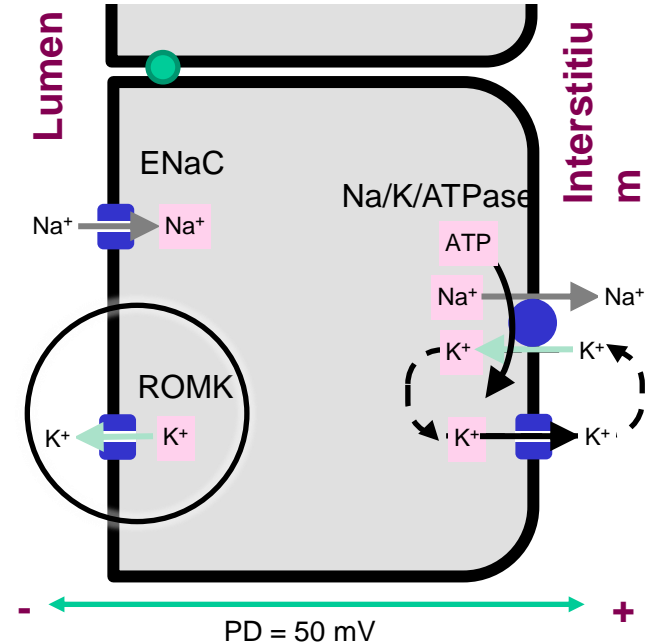
Data are n (%). AE, adverse event; SGLT2i, sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor.

Die Kaliurese hängt vom Natrium-Angebot im distalen Tubulus und im Sammelrohr ab

Modifiziert nach: Wang WH, Giebisch G. Pflügers Arch 2009; 458:157-68

Die Hauptzellen des distalen Tubulus und des Sammelrohrs (70% der Zellen) sind für die Sekretion von K^+ verantwortlich

- Die K^+ -Sekretion wird durch Na^+ -Reabsorption durch die apikalen ENaC gesteigert, weil dies
 - die basolaterale Na-K-ATPase stimuliert
 - die luminale Membran depolarisiert
- Die Hemmung des ENaC (Amilorid) führt zu K^+ -Retention
- Die Hauptdeterminante der K^+ -Sekretion ist somit das Na^+ -Angebot im distalen Tubulus und Sammelrohr



Ein erhöhtes Angebot von Na^+ im distalen Tubulus und Sammelrohr führt zur gesteigerten Aufnahme von Na^+ und erhöht die K^+ -Sekretion

Zusammenfassung

1. Warum brauchen wir neue Ansätze zur Hemmung des RAAS?

- Folgen der Hypertonie auf CV- und renale Gesundheit weiterhin ein noch nicht gelöstes Problem
- Die RAAS Blockade hat aktuell noch ihre Limitation

2. Wie wirkt siRNA gegen Angiotensinogen?

- Lange Hemmung (bis zu 6 Monate) der Angiotensinogenproduktion mittels siRNA zeigt gute BD-Reduktion
- Es fehlen Phase 3- Outcome-Studien
- NW-Profil noch nicht abschließend geklärt

3. Wie wirken Aldosteronsynthese-Inhibitoren und warum könnten Kombinationstherapien sinnvoll sein?

- Selektive Hemmung der Aldosteronproduktion und gute BD-Reduktion bei rHTN/uHTN
- Weiterhin Hyperkaliämierisiko
- Und weniger Hyperkaliämie und daher Einsatz bei höhergradiger CKD möglich
- In Kombination mit SGLT2-I: Mögliche additive Effekte bei der renalen und CV Protektion

