Journal für
# Hypertonie
Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Hypertension News-Screen: Phase-2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension**

Auer J

Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2023; 27 (1), 7-8

Homepage:
**www.kup.at/hypertonie**
Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie**

Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie
**www.hochdruckliga.at**

**Indexed in EMBASE/Scopus**

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031106M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für
# Hypertonie

# e-Abo kostenlos

**Datenschutz:**

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

**Lieferung:**

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

**Abbestellen:**

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal
**Journal für Hypertonie**

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

**www.kup.at/hypertonie**

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.



J. Auer

## Phase-2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension

*Freeman MW et al. N Engl J Med 2023; 388: 395–405*

**Abstract**

***Background:*** Aldosterone synthase controls the synthesis of aldosterone and has been a pharmacologic target for the treatment of hypertension for several decades. Selective inhibition of aldosterone synthase is essential but difficult to achieve because cortisol synthesis is catalyzed by another enzyme that shares 93% sequence similarity with aldosterone synthase. In preclinical and phase-1 studies, baxdrostat had 100:1 selectivity for enzyme inhibition, and baxdrostat at several dose levels reduced plasma aldosterone levels but not cortisol levels.

***Methods:*** In this multicenter, placebo-controlled trial, we randomly assigned patients who had treatment-resistant hypertension, with blood pressure of 130/80 mmHg or higher, and who were receiving stable doses of at least three antihypertensive agents, including a diuretic, to receive baxdrostat (0.5 mg, 1 mg, or 2 mg) once daily for 12 weeks or placebo. The primary end point was the change in systolic blood pressure from baseline to week 12 in each baxdrostat group as compared with the placebo group.

***Results:*** A total of 248 patients completed the trial. Dose-dependent changes in systolic blood pressure of -20.3 mmHg, -17.5 mmHg, -12.1 mmHg, and -9.4 mmHg were observed in the 2-mg, 1-mg, 0.5-mg, and placebo groups, respectively. The difference in the change in systolic blood pressure between the 2-mg group and the placebo group was -11.0 mmHg (95% confidence interval [CI], -16.4 to -5.5; P<0.001), and the difference in this change between the 1-mg group and the placebo group was -8.1 mmHg (95% CI, -13.5 to -2.8; P = 0.003). No deaths occurred during the trial, no serious adverse events were attributed by the investigators to baxdrostat, and there were no instances of adrenocortical insufficiency. Baxdrostat-related increases in the potassium level to 6.0 mmol per liter or greater occurred in 2 patients, but these increases did not recur after withdrawal and reinitiation of the drug.

***Conclusions:*** Patients with treatment-resistant hypertension who received baxdrostat had dose-related reductions in blood pressure. (Funded by CinCor Pharma; BrigHTN ClinicalTrials.gov number, NCT04519658).

### Baxdrostat zur Therapie der therapieresistenten arteriellen Hypertonie

***Hintergrund:*** Aldosteron-Synthase steuert die Synthese von Aldosteron und ist seit mehreren Jahrzehnten ein pharmakologisches Ziel für die Behandlung von Bluthochdruck. Die selektive Hemmung der Aldosteronsynthase ist essentiell, aber schwer zu erreichen, da die Kortisolsynthese durch ein anderes Enzym (11β-Hydroxylase) katalysiert wird, welches eine 93 %-ige Sequenzähnlichkeit mit der Aldosteronsynthase aufweist. In präklinischen Studien und Phase-1-Studien zeigte Baxdrostat eine Selektivität von 100:1 für die Enzymhemmung, und Baxdrostat reduzierte in mehreren Dosierungen die Plasma-Aldosteronspiegel, aber nicht die Kortisolspiegel.

***Methoden:*** In dieser multizentrischen, placebokontrollierten Studie wurden Patienten mit behandlungsresistenter Hypertonie mit einem Blutdruck von 130/80 mmHg oder höher randomisiert, die stabile Dosen von mindestens drei blutdrucksenkenden Mitteln einschließlich eines Diuretikums erhielten. Die inkludierten Patienten erhielten Baxdrostat (0,5 mg, 1 mg oder 2 mg) einmal täglich für 12 Wochen oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des systolischen Blutdrucks vom Ausgangswert bis Woche 12 in jeder Baxdrostat-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

***Ergebnisse:*** Insgesamt schlossen 248 Patienten die Studie ab. Dosisabhängige Veränderungen des systolischen Blutdrucks von –20,3 mmHg, –17,5 mmHg, –12,1 mmHg und –9,4 mmHg wurden in der 2-mg-, 1-mg-, 0,5-mg- bzw. Placebo-Gruppe beobachtet . Der Unterschied in der Änderung des systolischen Blutdrucks zwischen der 2-mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe betrug –11,0 mmHg (95 % Konfidenzintervall [KI], –16,4 bis –5,5; p < 0,001) und der Unterschied in dieser Änderung zwischen der 1-mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe betrug –8,1 mmHg (95 % KI, –13,5 bis –2,8; p = 0,003). Während der Studie traten keine Todesfälle auf, die Prüfärzte konnten für Baxdrostat keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse identifizieren und es gab keine Fälle von Nebennierenrindeninsuffizienz. Baxdrostat-bedingte Anstiege des Kaliumspiegels auf 6,0 mmol pro Liter oder mehr traten bei 2 Patienten auf, aber diese Anstiege traten nach Absetzen und Wiederaufnahme des Medikaments nicht wieder auf.

***Schlussfolgerung:*** Bei Patienten mit behandlungsresistenter Hypertonie, die Baxdrostat erhielten, kam es zu dosisabhängigen Blutdrucksenkungen.

### Kommentar und Fazit

1) Seit Jahren wurde in der Behandlung der (therapieresistenten) arteriellen Hypertonie wieder ein neues pharmakologisches Behandlungskonzept entwickelt und untersucht.

2) Bei Patienten mit behandlungsresistenter Hypertonie besteht häufiger eine erhöhte Aldosteronproduktion, ohne dass sie einen definitiven primären Aldosteronismus haben. Deshalb ist ein therapeutischer Eingriff in diesen Mechanismus für diese Patientengruppe vielversprechend.

3) Der hochselektive Aldosteronsynthase-Hemmer Baxdrostat (CYP11B2-Hemmer) hat bei Patienten mit behandlungsresistenter Hypertonie einen dosisabhängigen blutdrucksenkenden Effekt. Bemerkenswert ist, dass in einer rezent präsentierten

weiteren Phase-II-Studie (HALO) mit Baxdrostat der primäre Endpunkt verfehlt wurde. Es wurde als Erklärung dafür von den Studienautoren eine unerwartet starke Blutdrucksenkung bei mit Placebo behandelten Patienten und eine schlechte Adhärenz der Studienpatienten zur Diskussion gestellt.

4) Das Sicherheitsprofil scheint – soweit dies bei geringer Patientenzahl in dieser Phase-2-Studie beurteilbar – günstig zu sein. Ein etwas höheres Risiko für Hyperkaliämie war zu erwarten. Fälle von Nebennierenrindeninsuffizienz wurden nicht beobachtet. Dies ist durch eine sehr hohe Selektivität der Hemmung der Aldosteronsynthase im Vergleich zur 11β-Hydroxylase (verantwortlich für die Kortisolsynthese) zu erklären, da beide Enzyme eine sehr hohe Sequenzähnlichkeit aufweisen. Für eine definitive Beurteilung etwaiger – bisher unbekannter – Nebenwirkungen sind größer angelegte Phase-3-Studien erforderlich.

5) Baxdrostat erhöhte dosisabhängig die Plasma-Renin-Aktivität und gleichzeitig kam es dosisabhängig zu einer Abnahme der geschätzten GFR gegenüber dem Ausgangswert (10,7 ml pro Minute pro 1,73 $m^2$ bei Patienten, die die 2-mg-Dosis von Baxdrostat erhielten). Damit ist neben der Überwachung der Kaliumspiegel auch eine Kontrolle des Kreatininspiegels im Serum erforderlich (ähnlich wie bei der Therapie mit Mineralokortikoidrezeptor-Blocker).

6) Eine Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses über 12 Wochen hinausgehend ist aus den vorliegenden Daten nicht möglich.

7) Eine Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Vergleich zu alternativen Therapieoptionen (insbesondere Mineralokortikoid-Rezeptorblocker wie Spironolacton oder Eplerenon) ist aus den vorliegenden Daten nicht möglich.

8) Die Auswahl von Patienten mit einer geschätzten GFR von mehr als 45 ml pro Minute verringerte allerdings die Wahrscheinlichkeit einer Hyperkaliämie. Größere, längerfristige Studien werden zeigen, ob sich die Häufigkeit von Hyperkaliämie und anderen unerwünschten Ereignissen von denen unterscheidet, die für derzeit zugelassene Arzneimittel berichtet werden.

9) Daten in Bezug auf das klinische Outcome dieser Therapie müssen in einer Phase-3-Studie auch unter Berücksichtigung von ambulatorischen 24-h-Blutdruckmessungen zukünftig erhoben werden.

10) Neben dem kleinmolekularen Aldosteronsynthasehemmer Baxdrostat werden aktuell nicht-steroidale Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (Finerenon, Esaxerenone; haben längere Plasmahalbwertszeiten als Spironolacton, sind deutlich spezifischer für den Mineralokortikoid-Rezeptor und haben keine/kaum hormonale Nebenwirkungen) und Antisense-oligonucleotide- oder Small-interfering-RNA-Therapien als Inhibitoren der Angiotensinogen-Synthese in dieser Indikation getestet.

11) Die Aldosteronsynthese-Hemmung könnte zukünftig Einsatzgebiete auch außerhalb der therapieresistenten Hypertonie haben, da erhöhte Aldosteronspiegel mit der Pathobiologie von pulmonaler Hypertonie, Fettleibigkeit/Insulinresistenz und dem metabolischen Syndrom in Verbindung gebracht werden.

***Korrespondenzadresse:***
*Prim. Univ. Prof. Dr. Johann Auer*
*Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie*
*und Intensivmedizin*
*A.ö. KH St. Josef Braunau*
*A-5280 Braunau, Ringstraße 60*
*E-mail: johann.auer@khbr.at*

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere

## zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

**Haftungsausschluss**

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

**Impressum** **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**