Journal für
Hypertonie
Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Hypertension News-Screen: Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre blinded, randomised parallel-group, phase-3 trial

Horn S

Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2023; 27 (1), 9-10

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.

S. Horn

Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase-3 trial

Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaietash P, Bakris GL, Flack JM et al. on behalf of the PRECISION investigators. Lancet 2022; 400: 1927–37.

Abstract

Background: Resistant hypertension is associated with increased cardiovascular risk. The endothelin pathway has been implicated in the pathogenesis of hypertension, but it is currently not targeted therapeutically, thereby leaving this relevant pathophysiological pathway unopposed with currently available drugs. The aim of the study was to assess the blood pressure lowering efficacy of the dual endothelin antagonist aprocitentan in patients with resistant hypertension.

Methods: PRECISION was a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 study, which was done in hospitals or research centres in Europe, North America, Asia, and Australia. Patients were eligible for randomisation if their sitting systolic blood pressure was 140 mmHg or higher despite taking standardised background therapy consisting of three antihypertensive drugs, including a diuretic. The study consisted of three sequential parts: part 1 was the 4-week double-blind, randomised, and placebo-controlled part, in which patients received aprocitentan 12·5 mg, aprocitentan 25 mg, or placebo in a 1:1:1 ratio; part 2 was a 32-week single (patient-) blind part, in which all patients received aprocitentan 25 mg; and part 3 was a 12-week double-blind, randomised, and placebo-controlled withdrawal part, in which patients were re-randomised to aprocitentan 25 mg or placebo in a 1:1 ratio. The primary and key secondary endpoints were changes in unattended office systolic blood pressure from baseline to week 4 and from withdrawal baseline to week 40, respectively. Secondary endpoints included 24-h ambulatory blood pressure changes. The study is registered on ClinicalTrials.gov, NCT03541174.

Findings: The PRECISION study was done from June 18, 2018, to April 25, 2022. 1965 individuals were screened and 730 were randomly assigned. Of these 730 patients, 704 (96%) completed part 1 of the study; of these, 613 (87%) completed part 2 and, of these, 577 (94%) completed part 3 of the study. The least square mean (SE) change in office systolic blood pressure at 4 weeks was −15.3 (SE 0.9) mmHg for aprocitentan 12.5 mg, −15.2 (0.9) mmHg for aprocitentan 25 mg, and −11.5 (0.9) mmHg for placebo, for a difference versus placebo of −3.8 (1.3) mmHg (97.5% CI −6.8 to −0.8, p = 0.0042) and −3.7 (1.3) mmHg (−6.7 to −0.8; p = 0.0046), respectively. The respective difference for 24-h ambulatory systolic blood pressure was −4.2 mmHg (95% CI −6.2 to −2.1) and −5.9 mmHg (−7.9 to −3.8). After 4 weeks of withdrawal, office systolic blood pressure significantly increased with placebo versus aprocitentan (5.8 mmHg, 95% CI 3.7 to 7.9, p < 0.0001). The most frequent adverse event was mild-to-moderate oedema or fluid retention, occurring in 9%, 18%, and 2% for patients receiving aprocitentan 12.5 mg, 25 mg, and placebo, during the 4-week double-blind part, respectively. This event led to discontinuation in seven patients treated with aprocitentan. During the trial, a total of 11 treatment-emergent deaths occurred, none of which were regarded by the investigators to be related to study treatment.

Interpretation: In patients with resistant hypertension, aprocitentan was well tolerated and superior to placebo in lowering blood pressure at week 4 with a sustained effect at week 40.

Dualer Endothelinantagonist Aprocitentan bei resistenter Hypertonie: eine verblindete, randomisierte Multicenter-Parallelgruppen-Phase-3-Studie (PRECISION)

Es handelt sich um eine randomisierte placebokontrollierte Phase-3-Studie, bei der Aprocitentan, ein dualer Endothelin-Antagonist, bei Patienten mit resistenter Hypertonie untersucht wurde. Eine resistente Hypertonie ist definiert als das Nichterreichen der Blutdruck-Zielwerte trotz des Einsatzes von zumindest 3 antihypertensiven Medikamenten verschiedener Klassen, inklusive eines Diuretikums, eines Betablockers und eines RAAS-Hemmers. Bisher wurde v.a. der Einsatz von Spironolacton von den Guidelines in dieser Indikation empfohlen. Die Hemmung von Endothelin ist ein neues Konzept in der Blutdrucktherapie.

Design: Es handelt es sich um eine Studie mit 3 Phasen: eine 4-wöchige doppelblind placebokontrollierte Behandlungsphase, gefolgt von einer 32-wöchigen aktiven Behandlungsphase und einer 12-wöchigen doppelblind- und placebokontrollierten Absetzphase. Die Studie wurde in Europa, Nordamerika, Asien und Australien durchgeführt. Es wurden 730 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Untersucht wurde die Blutdruckwirkung von Aprocitentan (12,5 oder 25 mg), einem dualen Endothelin-Antagonisten, als „Add-on" zu einer 3-fach-Blutdrucktherapie.

Patienten: Die Patienten waren im Schnitt um 60 Jahre alt, 40 % waren weiblich, 60 % kamen aus Europa und über 80 % hatten eine weiße Hautfarbe. Mehr als die Hälfte litt unter einem Diabetes mellitus. Der BMI war im Schnitt 33–34. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen waren häufig. 62 % der Patienen nahmen zumindest 4 verschiedene Antihypertensiva. Die eGFR betrug 50–60 ml/min/KO. Der Blutdruck zu Studienbeginn betrug im Mittel 153/84 mmHg.

Ergebnisse: Aprocitentan senkte dosisabhängig den Blutdruck um 4–6 mmHg über den Beobachtungszeitraum in der 24h-Blutdruckmessung im Vergleich zu Placebo. Vor allem das nächtliche Blutdruckverhalten konnte positiv beeinflusst wer-

den. Nebenwirkungen umfassten milde bis moderate Ödeme. Diese traten v.a. in der 25 mg-Dosierung auf und konnten fast immer mit Anpassung der diuretischen Therapie gemanaget werden.

Zusammenfassung: Aprocitentan zeigte eine gute Effektivität bei der Therapie der resistenten Hypertonie. Die Verträglichkeit war größtenteils gut. Die Blutdrucksenkung im Bereich von 4–6 mmHg in der 24h-Blutdruckmessung kann als klinisch relevant eingestuft werden. Eine Senkung des Blutdrucks um 5 mmHg resultiert in einer 10 %-Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Vor allem die gute Wirksamkeit in der Senkung des nächtlichen Blutdrucks ist für die untersuchte Hochrisikopopulation besonders wichtig. Die 3-phasige Studie war gut gemacht, zeigt den anhaltenden Therapieeffekt, der nach Absetzen wieder verschwindet. Der Einsatz der 24h-Blutdruckmessung ist hervorzuheben und stärkt die Studienqualität.

Appendix: In der Appendix werden Daten zur Senkung der Albuminurie durch Aprocitentan gezeigt. Diese beträgt dosisabhängig 28 % bzw. 32 %. Die Albuminurie stellt einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor dar: Eine Reduktion resultiert – bei gleichbleibender Nierenfunktion – in einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Vor allem bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz war der antiproteinurische Effekt besonders ausgeprägt.

Kommentar und Fazit

Aprocitentan könnte – v.a. bei Patienten mit Hyperkaliämie eine Alternative für die Therapie der resistenten Hypertonie bieten. Direkte Vergleichsstudien zu Spironolacton wären wünschenswert.

Korrespondenzadresse:
Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn
Abteilung für Innere Medizin
LKH Villach
A-9500 Villach, Nikolaigasse 43
E-Mail: sabine.horn@kabeg.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**