

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

## News-Screen

Luger A

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014; 7 (2), 64-65*



Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für  
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

# News-Screen

A. Luger

## ■ A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension

Bhatt DL, et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.

### Abstract

**Background:** Prior unblinded studies have suggested that catheter-based renal-artery denervation reduces blood pressure in patients with resistant hypertension.

**Methods:** We designed a prospective, single-blind, randomized, sham-controlled trial. Patients with severe resistant hypertension were randomly assigned in a 2:1 ratio to undergo renal denervation or a sham procedure. Before randomization, patients were receiving a stable antihypertensive regimen involving maximally tolerated doses of at least three drugs, including a diuretic. The primary efficacy end point was the change in office systolic blood pressure at 6 months; a secondary efficacy end point was the change in mean 24-hour ambulatory systolic blood pressure. The primary safety end point was a composite of death, end-stage renal disease, embolic events resulting in end-organ damage, renovascular complications, or hypertensive crisis at 1 month or new renal-artery stenosis of more than 70 % at 6 months.

**Results:** A total of 535 patients underwent randomization. The mean ( $\pm$  SD) change in systolic blood pressure at 6 months was  $-14.13 \pm 23.93$  mmHg in the denervation group as compared with  $-11.74 \pm 25.94$  mmHg in the sham-procedure group ( $p < 0.001$  for both comparisons of the change from baseline), for a difference of  $-2.39$  mmHg (95-% confidence interval [CI],  $-6.89$  to  $2.12$ ;  $p = 0.26$  for superiority with a margin of 5 mmHg). The change in 24-hour ambulatory systolic blood pressure was  $-6.75 \pm 15.11$  mmHg in the denervation group and  $-4.79 \pm 17.25$  mmHg in the sham-procedure group, for a difference of  $-1.96$  mmHg (95-% CI,  $-4.97$  to  $1.06$ ;  $p = 0.98$  for superiority with a margin of 2 mmHg). There were no significant differences in safety between the two groups.

**Conclusions:** This blinded trial did not show a significant reduction of systolic blood pressure in patients with resistant hypertension 6 months after renal-artery denervation as compared with a sham control. (Funded by Medtronic; SYMPPLICITY HTN-3 ClinicalTrials.gov number, NCT01418261.)

In dieser Studie an 535 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie, bei der randomisiert  $\frac{1}{3}$  der Patienten einem Placeboeingriff unterzogen wurde, fand sich 6 Monate nach dem Eingriff keine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks bei den behandelten Patienten im Vergleich zu den mit einem Scheineingriff behandelten Patienten. Dieses nach den bisher für dieses Verfahren vorliegenden positiven Berichten enttäuschende Studienergebnis sollte jedoch nicht zu einem endgültigen Verlassen dieser möglicherweise für ein spezielles Patientenkollektiv geeigneten Therapiealternative führen.

Eine Subgruppenanalyse hat z. B. gezeigt, dass bei Exklusion von Afroamerikanern in der Therapiegruppe eine signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks registriert werden konnte. Erstaunlich war weiters auch, dass es bei den mit Placebo behandelten Patienten zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks um  $> 11$  mmHg kam, bei den Patienten, die tatsächlich eine renale Denervation erhielten, war die Blutdruckabsenkung mit  $> 14$  mmHg wohl größer, allerdings nicht signifikant unterschiedlich. Mögliche Faktoren, die das Ergebnis beeinflusst haben könnten, waren die fehlende Kontrolle der Medikamenten-Adhärenz, unterschiedliche Änderungen der medikamentösen Therapie in den beiden Gruppen, eine zu kurze Beobachtungsdauer (6 Monate) und die fehlende Möglichkeit zu überprüfen, ob der Eingriff technisch auch tatsächlich erfolgreich war.

Die Herausforderung für die Zukunft wird die richtige Selektion der Patienten darstellen. Bisher konnten keine Charakteristika identifiziert werden, die ein positives Ansprechen auf die Intervention erwarten ließen. Wie Messerli und Bangalore im Editorial zu dieser Arbeit [*New Engl J Med* 2014; 370: 1454–7] bemerken: „*the time has come to turn the page on renal denervation for hypertension but by all means, let's not close the book.*“

## ■ LCI699, a Potent 11 $\beta$ -Hydroxylase Inhibitor, Normalizes Urinary Cortisol in Patients With Cushing's Disease: Results From a Multicenter, Proof-of-Concept Study

Bertagna X, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1375–83.

### Abstract

**Introduction:** The clinical features and increased mortality associated with Cushing's syndrome result from a chronic excess of circulating cortisol. As LCI699 potently inhibits 11 $\beta$ -hydroxylase, which catalyzes the final step of cortisol synthesis, it is a potential new treatment for Cushing's disease, the most common cause of endogenous Cushing's syndrome.

**Methods:** Adult patients with moderate-to-severe Cushing's disease (urinary free cortisol [UFC] levels  $> 1.5 \times$  ULN [upper limit of normal]) received oral LCI699 for 10 weeks in this proof-of-concept study. LCI699 was initiated at 4 mg/d in two equal doses; the dose was escalated every 14 days to 10, 20, 40, and 100 mg/d until UFC normalized, whereupon the dose was maintained until treatment ended (day 70). The primary endpoint was UFC  $\leq$  ULN or a  $\geq 50$  % decrease from baseline at day 70.

**Results:** Twelve patients were enrolled and completed the study. Baseline UFC ranged over  $1.6$ – $17.0 \times$  ULN. All 12 patients achieved UFC  $\leq$  ULN or a  $\geq 50$  % decrease

from baseline at day 70; 11 (92 %) had normal UFC levels at that time. After treatment discontinuation (day 84), UFC was > ULN in 10 patients with available measurements. Mean 11-deoxycortisol, 11-deoxycorticosterone, and adrenocorticotrophic hormone levels increased during treatment and declined after discontinuation. Mean systolic and diastolic blood pressure decreased from baseline by 10.0 and 6.0 mmHg, respectively. LCI699 was generally well tolerated; most adverse events (AEs) were mild or moderate. The most common AEs included fatigue (7/12), nausea (5/12), and headache (3/12). No serious drug-related AEs were reported.

**Conclusions:** LCI699 was efficacious and well tolerated in patients with Cushing's disease enrolled in this proof-of-concept study.

Diagnose und Therapie des Morbus Cushing stellen eine große Herausforderung für Endokrinologen und Neurochirurgen dar. Auch bei korrekter Diagnose und Operation durch einen erfahrenen Neurochirurgen sind wir postoperativ bisweilen mit einem persistierenden Hyperkortizismus konfrontiert bzw. kann es auch im Laufe mehrerer Jahre nach erfolgreicher Operation zu einem Rezidiv kommen. Zweifelsohne stellt die transphenoidale Operation mit Entfernung des ACTH-produzierenden Adenoms die Therapie der ersten Wahl des M. Cushing dar. Neben der Radiotherapie spielt jedoch bei nicht erfolgreicher Beherrschung des Hyperkortizismus auch die medikamentöse Therapie eine wesentliche Rolle.

Aufgrund der zahlreichen, zum Teil gravierenden Nebenwirkungen und der teilweise schlechten Verträglichkeit sowie manchmal auch unzureichenden Wirksamkeit dieser Therapien sind Alternativen von großem Interesse. Mit LCI699, das ebenso wie Metyrapon die 11 $\beta$ -Hydroxylase und damit die Kortisolsynthese blockiert, steht nunmehr eine solche Alternative zu Verfügung. In der vorliegenden *Proof-of-concept*-Studie konnte eine gute Wirksamkeit dieser Substanz nach-

gewiesen werden. Bei 11 von 12 Patienten, die über 10 Wochen in einer Dosisesskalationsstudie mit 4–100 mg LCI699 pro Tag behandelt wurden, konnte eine Normalisierung der Kortisolausscheidung im 24-Stunden-Harn erzielt werden. Es kam jedoch auch zu dem erwarteten Anstieg der Vorstufen der Kortisol- bzw. Aldosteronsynthese (LCI699 hemmt auch die Aldosteronsynthese) mit einem Anstieg von ACTH und insbesondere bei Frauen auch zu einem massiven Anstieg von Testosteron. Interessanterweise kam es trotz des Anstiegs der Mineralokortikoid-wirksamen Vorstufen von Kortisol bzw. Aldosteron, nämlich 11-Desoxykortisol bzw. 11-Desoxykortikosteron, zu einer Senkung des Blutdrucks und einer Gewichtszunahme. Die Nebenwirkungen betrafen wie bei Metyrapon, einem schon länger verfügbaren Hemmer der 11 $\beta$ -Hydroxylase, der aber nur in wesentlich höheren Dosierungen wirksam ist und sehr schlecht vertragen wird, in erster Linie den Gastrointestinaltrakt (Übelkeit, Erbrechen) und aufgrund des Abfalls der Kortisolkonzentration kam es zu Müdigkeit und Schwäche.

Die klinische Anwendbarkeit von LCI699 muss noch in größeren Studien dokumentiert werden. Erste Daten einer *Follow-up*-Studie über 22 Wochen mit 19 Patienten, die im Mai 2014 beim ECE in Wrocław von B. Biller präsentiert wurden, bestätigen die Ergebnisse der hier besprochenen *Proof-of-concept*-Studie. Es ist somit zu hoffen, dass LCI699 in Zukunft das Therapieangebot für Patienten mit M. Cushing bereichern wird.

**Korrespondenzadresse:**

Univ.-Prof. Dr. med. Anton Luger  
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel  
Universitätsklinik für Innere Medizin III  
Medizinische Universität Wien  
A-1090 Wien  
Währinger Gürtel 18–20  
E-Mail: anton.luger@meduniwien.ac.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### 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](#)