

# Neues Wirkprinzip in der Hypertoniebehandlung

## Erster Direkt-Renin-Inhibitor: Aliskiren

DRI (Direkt-Renin-Inhibitoren) hemmen das Renin-Angiotensin-System direkt an seinem Ursprung, was eine effiziente Blutdrucksenkung bewirkt, aber auch eine Reduktion der Plasma-Renin-Aktivität (PRA). Aliskiren (Rasilez®) ist der erste Vertreter dieser neuen Generation von Antihypertensiva.

**D**er medikamentöse Eingriff in das Renin-Angiotensin-System gilt seit einiger Zeit als einer der wichtigsten Therapieansätze bei Hypertonie sowie in der Prävention von Folgeschäden, wie etwa Nierenversagen oder Gefäßveränderungen.

Bislang bestand mittels oraler Medikation in der Therapie der Hypertonie trotz intensiver Forschung keine Möglichkeit, direkt an seinem Ursprung in das Renin-Angiotensin-System einzugreifen. In den 1990er Jahren wurden zunächst ACE-Hemmer und später AT-Blocker zur Therapie der arteriellen Hypertonie

phrologie und Dialyse an der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien, die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin-I blockiert und die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel dadurch gesenkt, das Reninsystem also bereits an seinem Ursprung kontrolliert. Konkret bedeutet dies, dass der Wirkstoff an die S1/S3-Tasche des Renin-Moleküls bindet und dadurch das aktive Zentrum blockiert, sodass Angiotensinogen nicht mehr andocken kann.

### PRA: ein kardiovaskulärer Risikofaktor

Ein Maß für die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems ist die Plasma-Reninaktivität (PRA): Erhöhte PRA-Werte werden als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen

Ausgangswert auszugleichen bzw. überzukompensieren.

### Zusätzliches organoprotektives Potenzial

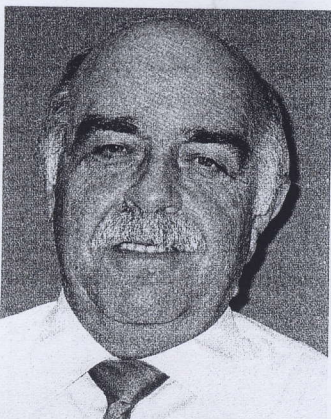
Auch bei Patienten mit einer bereits optimierten Standard-Therapie kann Aliskiren zu einer weiteren Verbesserung der kardialen und renalen Parameter führen. So konnte in der AVOID-Studie mit 599 hypertensiven Diabetikern mit Nephropathie nachgewiesen werden, dass Aliskiren über ein großes nephroprotektives Potenzial verfügt: Dessen Zugabe bewirkte bei Patienten unter optimaler Losartan-Therapie (100 mg) eine um 20 % stärkere Reduktion der Albuminurie (Parving et al. N Engl J Med 2008). Dieser Effekt konnte unabhängig von der blutdruck-

chlorothiazid (Schmieder et al., Circulation, 2009) und Irbesartan (Krone et al., Circulation, 2008) zeigte Aliskiren eine deutlich stärkere Blutdrucksenkung. In der ALOFT-Studie (McMurray et al. Circ Heart Fail 2008) konnte unter zusätzlicher Gabe von Aliskiren eine fünffach stärkere Reduktion des BNP, einem Prädiktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, nachgewiesen werden. Aufgrund dieser Studienergebnisse wurde das Studienprogramm erweitert, ASPIRE HIGHER ist international derzeit das größte laufende kardiorenale Studienprogramm mit insgesamt mehr als 35.000 Patienten.

Die Nebenwirkungsrate von Aliskiren liegt auf Placeboniveau, zu den häufigsten zählten Kopfschmerzen, Schwindel und Diarrhö. Interaktionen mit häufig verwendeten Arzneimitteln wie etwa Warfarin, Celecoxib, Lovastatin oder Anenolol sind nicht bekannt.

### Lange Wirkungsdauer & Halbwertszeit

Aliskiren hat eine Plasmahalbwertszeit von 40 Stunden und eine Trough to Peak Ratio von 98 %, was bedeutet, dass eine zuverlässige Blutdrucksenkung auch bei nicht optimaler Compliance der Patienten gegeben ist. Durch die konstante Wirkung kommt es auch in den Morgenstunden – in denen das



Univ.-Prof. DDr. Walter Hörl,  
Vorstand der Klinischen Abteilung für  
Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik  
für Innere Medizin III, Wien

eingeführt.

Nach mehr als dreißig Jahren klinischer Forschung stellt Aliskiren nun den ersten verfügbaren DRI dar, der Renin direkt hemmt. Dadurch wird, so Univ.-Prof. DDr. Walter Hörl, Vorstand der Klinischen Abteilung für Ne-

*„Durch die direkte Reninblockade wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin-I blockiert, die Angiotensin-I- und -II Spiegel werden gesenkt und das Reninsystem kann damit bereits am Ursprung kontrolliert werden.“* Univ.-Prof. DDr. Walter Hörl

angesehen. ACE-Hemmer, Diuretika und AT1-Rezeptorblocker bewirken eine Erhöhung dieses Risikofaktors. Direkte Renin-Inhibitoren hingegen senken die PRA und damit diesen Risikofaktor. Auch in der Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern, Diuretika und AT1-Rezeptorblockern ist Aliskiren in der Lage, den durch den Kombinationspartner verursachten PRA-Anstieg im Vergleich zum

senkenden Wirkung nachgewiesen werden. Letztere wurde in mehreren Studien sowohl in Mono- als auch in Kombinationstherapie dokumentiert. Unter Aliskiren-Monotherapie (300 mg/d) sank der systolische Blutdruck nach acht Wochen um 15 mmHg versus 12 mmHg unter 10 mg Ramipril-Monotherapie (Uresin et al., J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst., 2007), auch gegen Hydro-

Risiko für Schlaganfall und Herzinfarkt besonders hoch ist – nicht zu einem Blutdruckanstieg. Bedenken gegenüber der Compliance sollten immer bestehen, da Studien zufolge zwölf Monate nach Beginn einer antihypertensiven Monotherapie nur noch etwa zwei Drittel der Patienten ihre Medikation gemäß Verordnung einnehmen.

[www.medknowledge.de/  
neu/2005/1-2005-15-alkisiren.htm](http://www.medknowledge.de/neu/2005/1-2005-15-alkisiren.htm)