

Direkte Reninhemmer oder Kirene

Seit Anfang September 2007 ist mit dem Aliskiren (Rasilez®, Novartis, **Abb. 1**) eine neue Klasse blutdrucksenkender Arzneimittel auch bei uns eingeführt und kassenzulässig: die direkten Reninhemmer oder Kirene. In den USA ist dasselbe Medikament als Tekturna® seit dem Frühjahr auf dem Markt, und bisher sind rund 10.000 Patienten damit behandelt worden. Die Reninhemmer sind Antiangiotensine wie die ACE-Hemmer und die Angiotensinrezeptorblocker (ARB oder Sartane), hemmen aber im Gegensatz zu diesen sehr spezifisch die Freisetzung und Wirkung sämtlicher Angiotensine. Der Name Kiren lässt sich aus der Inhibitorkonstante K_i für Renin herleiten, und weil ein Kiren das Renin-Angiotensin-System (RAS) bremst (inhibiert) und damit niedrigeren (englisch „less“) Blutdruck erzeugt, kann man es schon Rasilez nennen.

Wirkungsweise des RAAS

Das Nierenenzym Renin katalysiert den entscheidenden Schritt des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und bestimmt, wie viel des hochwirksamen Angiotensins II (Ang II) entsteht. Das Oktapeptid Ang II erhöht den Blutdruck auf verschiedene Weise: Es wirkt stark gefäßverengend, und es fördert die Natriumresorption aus dem Primärharn v. a. aus dem proximalen Nierentubulus, aber auch aus dem distalen Tubulus, u. a. indem es zur Aldosteronausschüttung aus den Nebennieren führt. Zudem erhöht Ang II den zentralen Sympathikonusus. Ang II ist auch ein Wachstumsfaktor, fördert den oxidativen Stress und ist beteiligt an der Entstehung der Atherosklerose. Den Regelkreis seiner eigenen Entstehung schließend, bremst Ang II die Ausschüttung des Renins aus den juxtaglomerulären Nie-

renzellen (**Abb. 2**). Die hervorragende Bedeutung des RAAS und des Ang II für die Steuerung des Herz-Kreislauf-Gleichgewichts war bereits in den 1970er-Jahren bekannt [1]. Die Hemmung des Schrittmacherenzym Renin verspricht deshalb einen nachhaltigen Behandlungserfolg mindestens in jenen Fällen, wo zu viel Ang-II-Wirkung krank machte, v. a. bei gewissen Hypertonieformen [2]. Man wollte dem Ang II entgegenwirken, indem man seine Entstehung drosselte.

Entwicklung der Reninhemmer

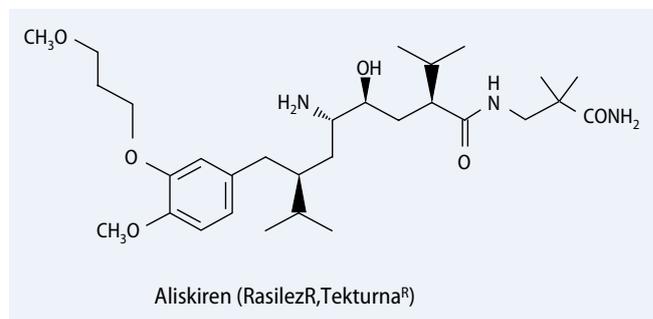
Das Prinzip der Reninhemmung zur Hypertoniebehandlung ist alt, hat sich aber seit der Mitte des letzten Jahrhunderts nicht durchgesetzt, weil schlechte wie gute Reninantikörper [3, 4] ebenso intravenös verabreicht werden mussten wie die ersten peptidischen Antirenine [5, 6], weil die Reninhemmer zu schwach oder zu teuer in der Herstellung waren oder weil sie, oral verabreicht, nur im Promillebereich ins Blut übertraten, wie z. B. das Remikiren der Roche [7, 8]. β -Blocker wirken als indirekte Reninhemmer, weil u. a. auch β_1 -Rezeptoren die Reninausschüttung aus den Nieren vermitteln. Viel spezifischer – und mit dem Rasilez® schließlich markttauglich – ist die direkte Reninhemmung mittels „falscher“ Substrate, d. h. mit abgeän-

derten Angiotensinogen- (Ang-N-)Bruchstücken, die anstelle des natürlichen Reninsubstrates Ang-N das katalytische Zentrum des Reninenzym „verstopfen“ und damit die Reninaktivität und Ang-II-Bildung behindern (**Abb. 3**).

Der Weg vom ersten klinisch getesteten Reninhemmer zum Rasilez® hat rund 20 Jahre gedauert [5, 9]. Mehr als ein Dutzend meistens namhafter Pharmafirmen hat in den vergangenen Jahrzehnten substratanaloge Reninhemmer hergestellt und oft auch klinisch getestet. Fast alle haben ihre Bemühungen enttäuscht eingestellt: Methodische Mängel im Auswahlverfahren hatten ungeeignete Moleküle bis in die klinische Prüfung gebracht, wo sie dann jeweils einem Vergleichspräparat (ACE-Hemmer...) nicht standzuhalten vermochten. Immer wieder wurde daraus nicht richtigerweise gefolgert, dass das geprüfte Molekül ein schlechter Reninhemmer sei, sondern man schloss zu Unrecht, dass die Reninhemmung grundsätzlich nicht taugt – und gab auf.

Anders verhielt sich Novartis mit dem Rasilez®: Synthetisiert als CGP 60'536 im Basler Mutterhaus [10] wurde dieser Reninhemmer für die Entwicklung an die neu gegründete Speedelpharma abgegeben und von dieser als Aliskiren erfolgreich klinisch getestet [9, 11, 14], seine Synthese vereinfacht und schließlich wieder

Abb. 1 ▶ Strukturformel des Reninhemmers Aliskiren: Das substituierte Oktanamid vom Molekulargewicht 552 ist als Substratanalog ein potenter, oral wirksamer, kompetitiver Hemmer des humanen Renins. (Nach [9])



von Novartis für die klinischen Prüfungen der Phase III übernommen. Diese haben jetzt die Marktzulassung ermöglicht. Rasilez® ist ein lang wirksamer (Plasmahalbwertszeit 40 h) kompetitiver Hemmer des menschlichen Renins ($IC_{50} = 10$ nM in Plasma). Das substituierte Oktanamid hat ein Molekulargewicht von 552 (■ **Abb. 1**). Geringe 3% des Arzneimittels gelangen nach Tabletteneinnahme ins Blut. Dies genügt jedoch, um mit 150 mg Rasilez® sämtliche Angiotensinspiegel und auch die Aldosteronausscheidung erheblich zu senken [9] und den Blutdruck mindestens ebenso herabzusetzen wie mit 100 mg Losartan (Cozaar®), 150 mg Irbesartan (Aprovel®), 160 mg Valsartan (Diovan) oder 5 mg Ramipril (Vesdil® forte; ([11, 12, 13, 14], ■ **Abb. 4**). Kombinationsbehandlungen des Rasilez® mit diesen anderen Anti-RAAS-Blutdruckmitteln waren ebenso erfolgreich, wie wenn der Kalziumantagonist Amlodipin (Norvasc®)

oder das Diuretikum Hydrochlorthiazid (Esidrex®) mit dem Reninhemmer zusammen verabreicht wurde [13, 14, 15]: Submaximale Dosen beider Stoffklassen erzielten jeweils additive Wirkungen und gelegentlich geringere Nebenwirkungen als der Partner des Reninhemmers allein [15].

Indikationsbereich von Rasilez®

Bisher gut belegt ist die blutdrucksenkende Wirkung des Rasilez® in mehreren Untersuchungen mit 24-h-Blutdruckmessungen: Bei essenzieller Hypertonie senken 300 mg Rasilez® in Monotherapie den Tagesblutdruck um $-11/-7$ mmHg, und in Zweierkombinationen mit verschiedenen anderen Antihypertensiva werden bis zu weiteren $-7/-4$ mmHg erreicht [11, 13, 14]. Die Nebenwirkungsrate war sehr gering und jener der ARB vergleichbar. Tierexperimentelle Ergebnisse zeigen unter Rasilez® eine verminderte Albuminurie, Ab-

nahme der Herzhypertrophie und Schutz vor Atherosklerose [17]. Klinische Studien über möglicherweise verbesserte Nierendurchblutung, Nierenschutz und weniger Proteinurie sowie die Wirkung bei Herzinsuffizienz sind im Gang. Erste Ergebnisse sind innerhalb Jahresfrist zu erwarten. Beim europäischen Kardiologenkongress in Wien wurde soeben über eine 12-wöchige placebokontrollierte Doppelblindstudie bei 302 Herzinsuffizienten berichtet, deren Standardbehandlung mit u. a. β -Blockern und ACE-Hemmern/Sartanen mit täglich 150 mg Aliskiren ergänzt wurde: Der Reninhemmer vermochte die Plasmaspiegel des natriuretischen Peptids (BNP) signifikant weiter zu senken, was eine günstige Wirkung bei Herzinsuffizienz verspricht (ALOFT-Studie). Die größeren Endpunktstudien sind angelaufen, werden aber noch mehrere Jahre dauern. Langzeitstudien mit anderen Antiangiotensinen (ACE-Hemmer, Angiotensinre-

Hier steht eine Anzeige.

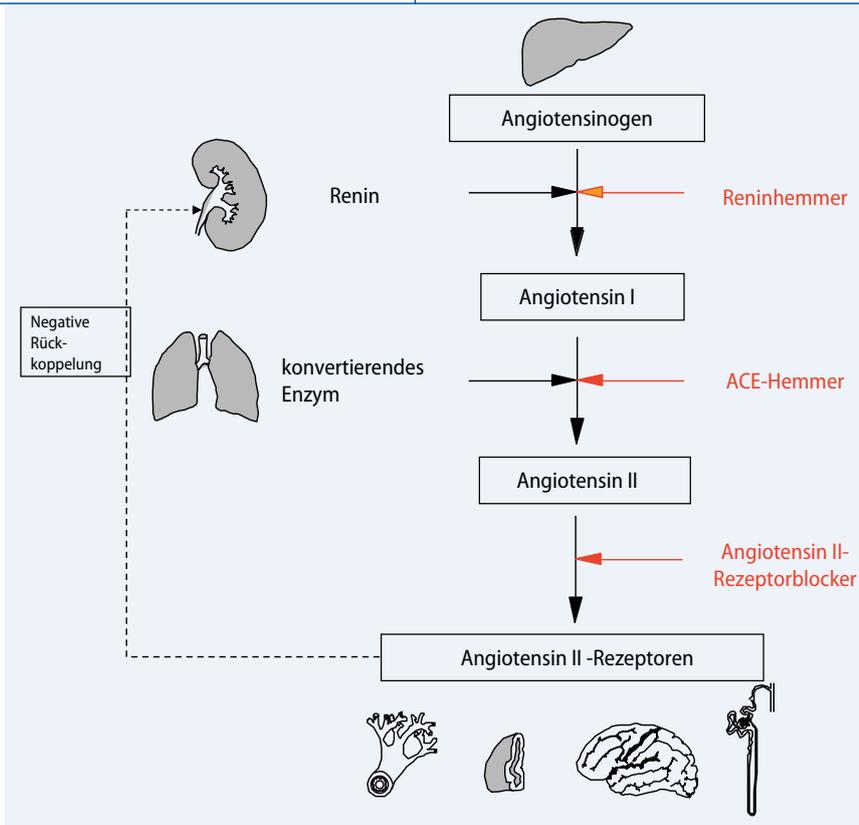


Abb. 2 ▲ Renin-Angiotensin-System und die verschiedenen Stufen zu seiner pharmakologischen Hemmung: Reninhemmung, ACE-Hemmung, Angiotensinrezeptorblockade

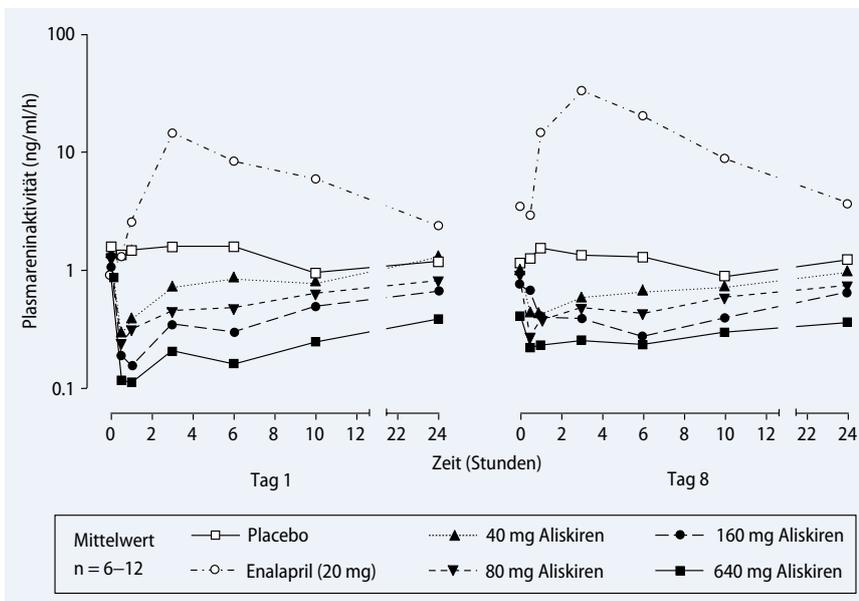


Abb. 3 ▲ 24-h-Profile der Plasmareninaktivität (PRA) bei 9 gesunden Männern nach akuter (Tag 1) und andauernder (Tag 8) Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems mit dem Reninhemmer Aliskiren und mit dem ACE-Hemmer Enalapril. Aliskiren senkt die PRA dosisabhängig. Enalapril steigert die PRA. (Nach [9])

zeptorblocker) haben eine Verminderung des Auftretens neuer Diabetesfälle ergeben. Das Zustandekommen dieser günstigen Wirkung ist noch nicht restlos geklärt,

aber wenn die Ursache – wie vermutet – eine Verminderung der Angiotensin-II-Signale ist, müssten auch Reninhemmer Diabetesfälle verhindern helfen.

Wie die ACE-Inhibitoren (ACEI) und die Angiotensinrezeptorblocker (ARB) sind die direkten Renininhibitoren (DRI) unmittelbare Antiangiotensine, während β -Blocker und zentrale Sympatholytika die Angiotensinspiegel indirekt absenken, indem sie einen Teil der Reninausschüttung aus den Nieren verhindern. Andere Antihypertensiva (mit Ausnahme der α -Blocker) werden in ihrer Wirkung immer mehr oder weniger begrenzt, weil sie kompensatorisch eine Reninausschüttung und ungebremste Ang-II-Vermehrung hervorrufen (Kalziumantagonisten, Diuretika, direkte Vasodilatoren). Auch die DRI verstärken die Reninausschüttung, aber die Reninaktivität und die Angiotensinbildung steigen nicht an [18]. Für Rasilez® mit seiner langen Halbwertszeit gilt dies ganz besonders. Letztere dürfte zusammen mit der guten Verträglichkeit dem Rasilez® eine erhöhte Behandlungstreue (Patientencompliance) eintragen. Seine Nebenwirkungen sind jenen der ARB vergleichbar und bisher kaum anders als jene von Placebobehandlungen [11, 12, 13, 14]. Überdosierungen können zu Darmreizungen mit Diarrhö führen. Im Gegensatz zu den ARB senken DRI sämtliche Angiotensinspiegel, was unerwünschte ARB-Wirkungen über andere Angiotensine und deren Rezeptoren ausschließt (z. B. keine PAI-1-Stimulierung über AT_4 -Rezeptor mit potenzieller Thrombose). Im Gegensatz zu den DRI, die spezifisch die Schrittmacherezymreaktion des RAAS hemmen [Renin setzt aus mikromolarem ($10^{-6}M$) Ang-N das Ang I frei], hemmen ACEI eine wenig spezifische Konvertase, die aus picomolarem ($10^{-12}M$) Ang I das wirksame Ang II freisetzt. Die gleiche Konvertase baut auch Substanz P und Bradykinin ab. ACEI führen deshalb zur Anhäufung dieser Peptide und verursachen entsprechend in 10% der Behandlungen Husten und in 1% der jährlichen ACEI-Therapien potenziell tödliche Angioödeme (Larynxödem!). Falls ACEI über die Bradykininanhäufung günstig z. B. auf die Koronargefäße wirken, würde diese Wirkung den DRI abgehen. Unter ACE-Hemmung versiegt die Ang-II-Produktion nie vollständig, weil die Ang-I-Spiegel stark ansteigen und zudem andere Enzyme wie die Chymase ebenfalls Ang I in Ang II umwandeln können. Diese Umgehungsreaktion bleibt unter DRI wirkungslos. DRI

Hier steht eine Anzeige.



Diabetologe 2007 · 3:446–451 DOI 10.1007/s11428-007-0173-8
© Springer Medizin Verlag 2007

J. Nussberger

Direkte Reninhemmer oder Kirene

Zusammenfassung

Die direkten Reninhemmer (DRI) bilden eine neue Klasse blutdrucksenkender Arzneimittel. Wie die ACE-Hemmer und die Angiotensinrezeptorblocker (ARB) dämpfen sie das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS). Als gut verträgliche und hochspezifische Therapeutika senken sie die Plasmaspiegel sämtlicher Angiotensine und dürften in Zukunft erfolgreich bei Herz-Kreislauf- und Nierenkrankheiten eingesetzt werden. DRI verursachen weder Husten noch Angioödeme, was sie vor den ACE-Hemmern auszeichnet. Auch metabolische Nebenwirkungen fehlen (keine Dyslipidämie, Hyperurikämie, Diabetes...).

Direct renin inhibitors or kirens

Abstract

Direct renin inhibitors (DRIs) are a new class of antihypertensive drugs. DRIs reduce the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and are therefore comparable to angiotensin receptor blockers (ARBs) and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs). In contrast to the latter, however, they decrease the concentrations of all angiotensins and do not cause cough or angioedema. DRIs are highly specific and very well tolerated drugs. They are primarily used as antihypertensives, but promise to be useful for organ protection in other cardiovascular and renal diseases. DRIs are an alternative to oth-

DRI können als Alternative oder als Kombinationspartner zu anderen RAAS-Blockern (ARB, ACE-Hemmern, β -Blockern, Aldosteronantagonisten), Kalziumantagonisten oder Diuretika verwendet. Aliskiren/Rasilez® ist ein erster lang wirksamer und gut verträglicher Reninhemmer, der als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva eingesetzt wird.

Schlüsselwörter

Bluthochdruck · ACE-Inhibitoren · Angiotensin · Angiotensinrezeptorblocker · Blutdrucksenkende Arzneimittel

er RAAS-blocking agents (ARBs, ACEIs, beta blockers, aldosterone antagonists), calcium channel blockers, and diuretics or can be used in combination with them. Aliskiren/Rasilez® is the first orally active DRI to provide long-acting antihypertensive effects and an excellent tolerability profile; it has been successfully used as a monotherapy and in combination with other antihypertensive drugs.

Keywords

Hypertension · ACE inhibitors · Angiotensin · Angiotensin receptor blocker · Antihypertensive drug

neigen naturgemäß als RAAS-Hemmer zu leichtem Anheben des Serumkaliumspiegels, was v. a. bei Niereninsuffizienz beachtet werden muss und was sie zu geeigneten Partnern kaliuretischer Diuretika macht. DRI zeigen aber keine metabolischen Wirkungen, was sie u. a. im Gegensatz zu β -Blockern (diabetogen, hypoglykämie-maskierend, Alpträume, kalte Extremitäten...) und Diuretika (diabetogen, Dyslipidämie, Gicht, Hypokaliämie...) auszeichnet. Auch die störenden peripheren Ödeme, die unter Kalziumantagonisten auftreten, werden unter DRI nicht beobachtet. Im Gegenteil, die Ödeme gehen unter Kombinationsbehandlung mit Kalziumantagonist und Rasilez® zurück [15].

➤ Reninhemmer senken die Plasmaspiegel sämtlicher Angiotensine und dürften in Zukunft bei Herz-Kreislauf- und Nierenkrankheiten eingesetzt werden

Die direkten Reninhemmer (DRI) bilden eine neue Klasse der Antihypertensiva. Als jüngste Vertreter der Antiangiotensine bestätigen sie auch die älteste Arbeitshypothese der RAAS-Blockade, dass den Blutdruck senkt, wer Angiotensin II senkt. Wie die ACE-Hemmer und die ARB dämpfen die Reninhemmer das RAAS. Als gut verträgliche und hochspezifische Therapeutika senken sie die Plasmaspiegel sämtlicher Angiotensine und dürften in Zukunft erfolgreich bei Herz-Kreislauf- und Nierenkrankheiten eingesetzt werden. DRI dürften als Alternative oder als Kombinationspartner zu anderen RAAS-Blockern (ARB, ACEI, β -Blockern, Aldosteronantagonisten) verwendet werden. Rasilez® ist ein erster lang wirksamer und gut verträglicher Reninhemmer, der als Monotherapie oder in Kombination mit Kalziumantagonisten oder Diuretika ein Erfolgsrezept darstellen könnte.

Fazit für die Praxis

Novartis hat mit dem kassenzulässigen Rasilez®/Aliskiren eine neue Klasse blutdrucksenkender Arzneimittel eingeführt: die direkten Reninhemmer (DRI). Bisher wurden rund 10.000 Patienten mit Rasilez® behandelt. Erwartungsgemäß wirkt

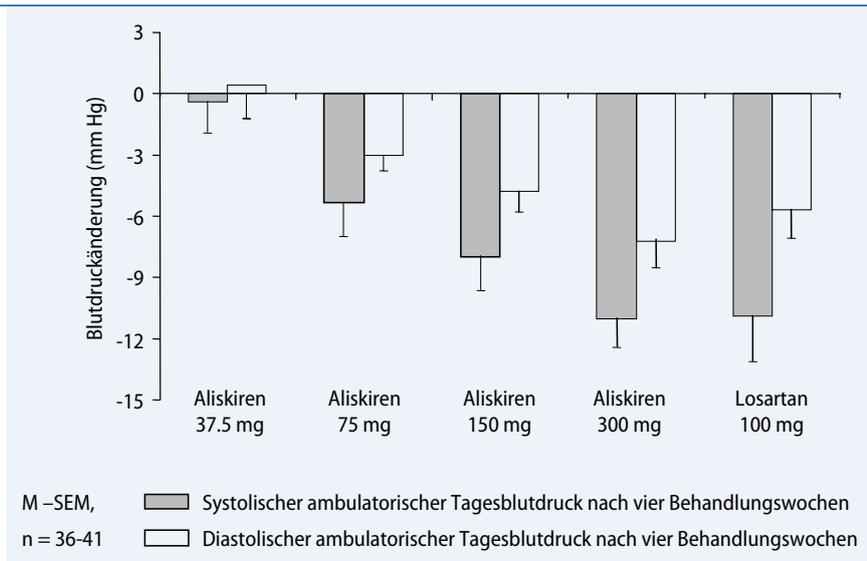


Abb. 4 ▲ Antihypertensive Wirkung des Reninhemmers Aliskiren und des Angiotensinrezeptorblockers Losartan bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: mittlere Änderung des ambulatorischen systolischen und diastolischen Tagesblutdrucks nach 4 Wochen Behandlung mit Losartan und verschiedenen Dosen des oral wirksamen Reninhemmers Aliskiren. Die höheren Dosen des Reninhemmers senken den Blutdruck ebenso wie der Angiotensin antagonist. (Nach [11])

auch dieser neue Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) deutlich antihypertensiv. Er kann als Monotherapie oder in Kombination mit praktisch allen anderen Antihypertensiva eingesetzt werden. Seine sehr lange Wirkungsdauer dürfte diesem Reninhemmer gegenüber anderen RAAS-Blockern die Vorteile anhaltender Blutdrucksenkung und möglicherweise besseren Organschutzes verschaffen. Tierexperimente mit Aliskiren ergaben eine Abnahme von Albuminurie, Herzhypertrophie und Atherosklerose. Falls der Schutz anderer RAAS-Blocker (ACE-Hemmer, ARB) vor neu auftretendem Diabetes tatsächlich antiangiotensinbedingt ist, müssten auch DRI einen solchen Schutz gewähren. Entsprechende klinische Studien mit Rasilez®/Aliskiren fehlen noch. Bezüglich Nebenwirkungen schneidet Rasilez® im Vergleich mit anderen Antihypertensiva sehr gut ab: Obwohl ähnlich wirkend wie die ACE-Hemmer (bremst die Bildung von Angiotensin II), verursacht Rasilez® als hochspezifisches Medikament deutlich weniger Nebenwirkungen als die ACE-Hemmer (keinen Husten, keine Angioödeme). Im Gegensatz zu den Angiotensinrezeptorblockern (ARB) senken die neuen DRI die Konzentrationen sämtlicher Angiotensine, was auch unerwünschte Wirkungen z. B. des

prothrombotischen Angiotensins IV ausschließt. Die peripheren Ödeme der Kalziumantagonisten treten unter DRI nicht auf, und sie werden bei Kombinationsbehandlung vermindert. Rasilez® ist im Unterschied zu den Diuretika und β -Blockern nicht diabetogen und teilt auch deren übrige metabolischen Nebenwirkungen nicht. Hingegen neigen DRI wie die ACE-Hemmer und die ARB dazu, die Plasmakaliumspiegel leicht anzuheben, was v. a. bei verminderter Nierenfunktion berücksichtigt werden muss. Eine erfolgreiche Blutdruckeinstellung erfordert eine gute Behandlungstreue (Patientencompliance) und meistens eine Behandlung mit mehreren Medikamenten. Ein neues Antihypertensivum ist daher zu begrüßen, wenn es gut verträglich mit den meisten anderen Stoffklassen kombiniert werden kann und zudem sehr lange wirkt, sodass die Tabletteneinnahme auch einmal vergessen werden darf. Der Reninhemmer Rasilez® erfüllt diese Bedingungen.

Korrespondenzadresse

Prof. J. Nussberger
Département de médecine interne,
Centre hospitalier universitaire vaudois
1011 Lausanne
Schweiz
Juerg.Nussberger@chuv.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung hin: Forschungszusammenarbeit mit der Fa. Novartis, Basel.

Literatur

- Oparil S, Haber E (1974) The renin-angiotensin system. *N Engl J Med* 291: 389–401
- Bühler FR, Laragh JH, Vaughan ED et al. (1973) Antihypertensive effect of propranolol: specific anti-renin responses in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension. *Am J Cardiol* 32: 511–522
- Johnson CA, Wakerlin GE (1940) Antiserum for renin. *Proc Soc Exp Biol Med* 44: 277–281
- Dzau V, Kopelman RI, Barger AC et al. (1984) Comparison of renin-specific IgG and antibody fragments in studies of blood pressure regulation. *Am J Physiol* 246: H404–H409 and 247: XXXII
- Zusman RM, Burton J, Christensen D et al. (1983) Hemodynamic effects of a competitive renin inhibitory peptide in humans. Evidence for multiple mechanisms of action. *Trans Assoc Am Physicians* 96: 365–374
- Weber AM, Neutel JM, Essinger I et al. (1990) Assessment of renin dependency of hypertension with a dipeptide renin inhibitor. *Circulation* 81: 1768–1774
- Camenzind E, Nussberger J, Juillerat L et al. (1991) Effect of the renin response during renin inhibition: Oral RO 42-5892 in normal humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 18: 299–307
- Van den Meiracker AH, Admiraal PJJ, Man in, t Veld AJ et al. (1990) Prolonged blood pressure reduction by orally active renin inhibitor RO 42-5892 in essential hypertension. *Br Med J* 301: 205–210
- Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR (2002) Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100). *Hypertension* 39: e1–e8
- Bühlmayer P, Caselli W, Fuhrer W et al. (1988) Synthesis and biological activity of some transition-state inhibitors of human renin. *J Med Chem* 31: 1839–1846
- Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E (2003) Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 42: 1137–1143
- Gradman A, Schmieder RE, Lins RL et al. (2005) Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 111: 1012–1018
- Oparil S, Yarows SA, Patel S et al. (2007) Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 370: 221–229
- O'Brien E, Barton J, Nussberger J et al. (2007) Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 49: 1–9
- Munger MA, Drummond W, Essop MR et al. (2007) Aliskiren as add-on to amlodipine provides significant additional blood pressure lowering without increased oedema associated with doubling the amlodipine dose. *Eur Heart J* 27 (Suppl 1): 177 (P784)
- O'Brien E, Barton J, Nussberger J et al. (2007) Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 49: 1–9
- Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M et al. (2005) Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 46: 569–576
- Nussberger J (2005) Renin inhibitors. In: Oparil S, Weber MA (eds) *Hypertension*, 2nd edn. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp 754–764