

Reninhemmer als neue Antihypertensiva

Jürg Nussberger

Département de médecine, Service d'angiologie, CHUV, Lausanne



Quintessenz

- Direkte Renininhibitoren (DRI) sind eine neue Klasse der Antihypertensiva; sie senken den Bluthochdruck erfolgreich.
- DRI dämpfen das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS) wie die ACE-Inhibitoren (ACEI) und die Angiotensinrezeptorblocker (ARB).
- Im Gegensatz zu den ACEI und ARB senken die DRI sämtliche Angiotensinspiegel und verursachen weder Husten noch Angioödeme.
- DRI sind hochspezifische Arzneimittel und sehr gut verträglich.
- DRI dürften als Antiangiotensine neben der blutdrucksenkenden auch organ-schützende Wirkung zeigen und bei Herzkreislauf- und Nierenkrankheiten oder metabolischen Krankheiten eingesetzt werden.
- DRI sind eine Alternative oder Kombinationspartner zu anderen RAAS-Blockern (ACEI, ARB, Betablockern, Aldosteronantagonisten), Kalziumantagonisten und Diuretika.
- Aliskiren/Rasilez® ist ein erster langwirksamer DRI, der als Monotherapie® oder zusammen mit andern Antihypertensiva verwendet wird.

Summary

Direct renin inhibitors against hypertension – at last?

- *Direct renin inhibitors (DRI) represent a new class of antihypertensive drugs which are successful in lowering blood pressure.*
- *DRI attenuate the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and are therefore comparable to angiotensin receptor blockers (ARB) and converting enzyme inhibitors (ACEI).*
- *In contrast to ARB and ACEI, DRI lower the concentrations of all angiotensins and do not cause cough or angioedema.*
- *DRI are highly specific and very well tolerated drugs.*
- *While DRI are administered primarily as antihypertensives, they promise to be of value for organ protection in other cardiovascular, renal and metabolic diseases.*
- *DRI are an alternative or combination partner to other RAAS-blocking agents (ARB, ACEI, betablockers, aldosterone antagonists), calcium channel blockers or diuretics.*
- *Aliskiren/Rasilez® is the first orally active DRI with a long-acting antihypertensive effect and an excellent tolerability profile; it has been used successfully as monotherapy and in combination with other antihypertensive drugs.*

Im Frühling 2007 hat die amerikanische Food and Drug Administration den Reninhemmer *Aliskiren* für die Hypertoniebehandlung zugelassen. Ein halbes Jahr später zog Swissmedic nach: Als Rasilez® brachte Novartis diesen ersten direkten Hemmer des Nierenenzym Renin anfangs September auf den Schweizer Markt. Weitere europäische Zulassungen folgten (Deutschland) oder werden noch in diesem Jahr erwartet. Damit schliesst sich vorerst ein Kreis von Forschungsbemühungen, deren Anfänge weit ins vergangene Jahrhundert zurückgreifen [1]: Renin katalysiert den entscheidenden Schritt des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) und bestimmt, wieviel des hochwirksamen Angiotensins II (Ang II) entsteht. Das Oktapeptid Ang II erhöht den Blutdruck auf verschiedene Weise: Es wirkt stark gefässverengend und fördert die Natriumresorption aus dem Primärharn, v.a. aus dem proximalen Nierentubulus, aber auch aus dem distalen Tubulus, indem es u.a. zur Aldosteronausschüttung aus den Nebennieren führt. Zudem erhöht Ang II den zentralen Sympathikustonus. Ang II ist auch ein Wachstumsfaktor, fördert den oxidativen Stress und ist an der Entstehung von Atherosklerose beteiligt. Den Regelkreis seiner eigenen Entstehung schliessend, bremst Ang II die Ausschüttung des Renins aus den juxtaglomerulären Nierenzellen (Abb. 1 [6]). Die hervorragende Bedeutung des RAAS und des Ang II für die Steuerung des Herz-Kreislauf-Gleichgewichts war bereits in den 1970er Jahren bekannt [2]. Die Hemmung des Schrittmacherenzym Renin versprach deshalb einen nachhaltigen Behandlungserfolg, mindestens in den Fällen, wo die Wirkung von zuviel Ang II krank machte, z.B. bei gewissen Hypertonieformen [3]. Man wollte dem Ang II entgegenwirken, indem man seine Entstehung drosselte.

Der Autor hat von Novartis mehrere Forschungsbeiträge (Research Grants im Wert von 10 000 sFr.) erhalten.

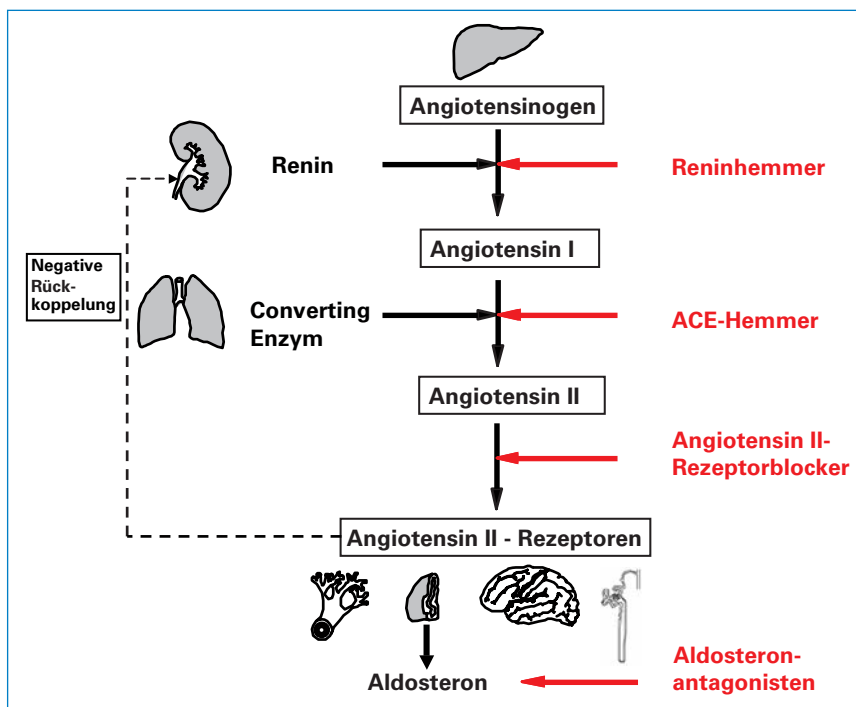


Abbildung 1

Das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem und die verschiedenen Stufen zu seiner pharmakologischen Hemmung: Reninhemmung, ACE-Hemmung, Angiotensinrezeptorblockade, Aldosteronantagonisierung.

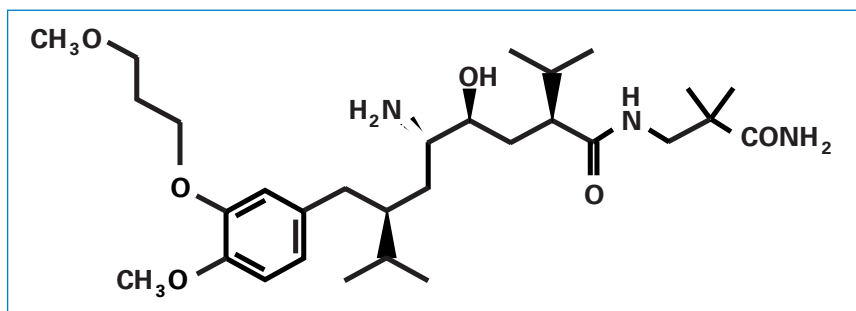







Abbildung 2

Strukturformel des Reninhemmers Aliskiren: Das substituierte Oktanamid vom Molekulargewicht 552 ist als Substratanalog ein potenter oral wirksamer, kompetitiver Hemmer des humanen Renins. Nach Referenz [7].

Bereits die Betablocker in den 1960er Jahren waren unspezifische Reninhemmer. Betablocker wirken als indirekte Reninhemmer, weil u.a. auch β_1 -Rezeptoren die Reninausschüttung aus den Nieren vermitteln. Die direkte Reninhemmung gelang erstmals überzeugend der Bostoner Forschergruppe um Edgar Haber und James Burton [4]: Zunächst gelang es ihnen, mit Antikörperfragmenten gegen Renin bei Hunden die zirkulierenden Ang II-Spiegel und den Blutdruck zu senken [5]. Aber die passive Impfung gegen Renin war nur kurz wirksam und musste parenteral verabreicht werden. Die aktive Impfung scheiterte an immunologischen Kreuzreaktionen. Erfolgreicher – und mit dem Rasilez[®] schliesslich auch marktauglich – war die Reninhemmung mittels «falscher» Substrate, d.h. mit abgeänder-

ten 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. Der Weg vom ersten klinisch getesteten Reninhemmer zum Rasilez[®] hat rund zwanzig Jahre gedauert [6, 7]. Mehr als ein Dutzend meistens namhafter Pharmafirmen hat in den vergangenen Jahrzehnten substratanaloge Reninhemmer hergestellt und oft auch klinisch getestet. Fast alle Firmen haben ihre Bemühungen enttäuscht eingestellt: Ihre Reninhemmer waren zu schwach, zu wenig aus dem Darm aufgenommen oder zu teuer in der Herstellung. Methodische Mängel im Auswahlverfahren hatten ungeeignete Moleküle bis in die klinische Prüfung gebracht, wo sie dann jeweils einem Vergleichspräparat (z.B. ACE-Hemmer) nicht standzuhalten vermochten. Statt richtigerweise festzustellen, dass das geprüfte Molekül ein schlechter Reninhemmer sei, schloss man immer wieder zu Unrecht, die Reninhemmung taue grundsätzlich nicht und gab auf.

Auch das Rasilez[®] stand vorübergehend auf dem Abstellgleise: Synthetisiert als CGP 60536 im Basler Mutterhaus [8] wurde dieser Reninhemmer erst über eine neugegründete Firma (Speedelpharma) als Aliskiren wieder in den Verkehr gebracht [7], seine Synthese vereinfacht und schliesslich wieder von Novartis für die klinischen Prüfungen der Phase III übernommen [10, 12–14]. Diese haben jetzt die Marktzulassung ermöglicht. Rasilez[®] ist ein langwirksamer kompetitiver Hemmer (Plasmahalbwertszeit: 40 Stunden) des menschlichen Renins (Plasma IC_{50} = 10 nM). Das substituierte Oktanamid hat ein Molekulargewicht von 552 (Abb. 2 ) . 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 [7] (Abb. 3 ) sowie den Blutdruck mindestens ebenso herabzusetzen wie mit 100 mg Losartan (Cosaar[®]) (Abb. 4 ) , 150 mg Irbesartan (Aprovel[®]) (Abb. 5 ) , 160 mg Valsartan (Diovan[®]) (Abb. 6 ) oder 5 mg Ramipril (Triatec[®]5) [9–12]. 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 [11–15]: Submaximale Dosen beider Stoffklassen erzielten jeweils additive Wirkungen und gelegentlich geringere Nebenwirkungen als der Partner des Reninhemmers allein.

Hat sich der lange Weg zur neuen Klasse der direkten Renininhibitoren (DRI) gelohnt? Wie die ACE-Inhibitoren (ACEI) und die Angiotensinrezeptorblocker (ARB) sind die DRI unmittelbare Anti-Angiotensine. Betablocker und zentrale Sympatholytika senken dagegen die Angiotensin-

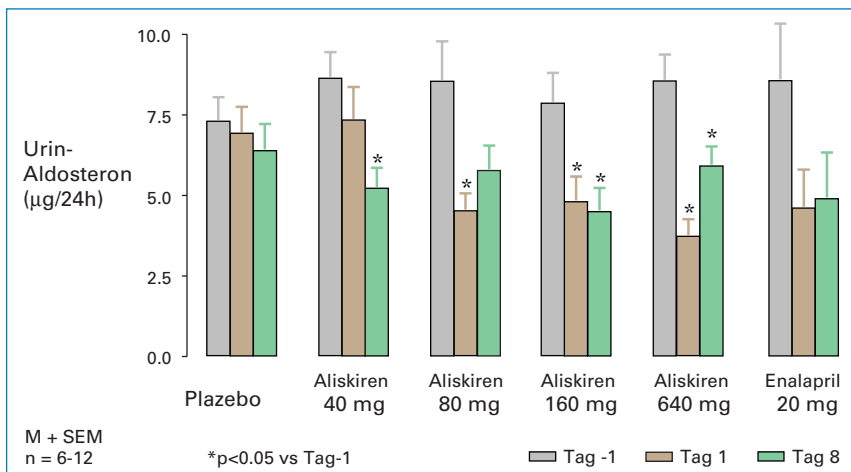


Abbildung 3

Aldosteronausscheidung im 24-Stunden-Urin gesunder Männer nach akuter (Tag 1) und anhaltender Hemmung (Tag 8) des RAAS durch den Reninhemmer Aliskiren und den ACE-Hemmer Enalapril. Alle Behandlungen vermindern die Aldosteronausscheidung gegenüber der Kontrollperiode (Tag 1), wobei Enalapril mit lediglich sechs Probanden die Signifikanz nicht erreicht. Nach Referenz [7].

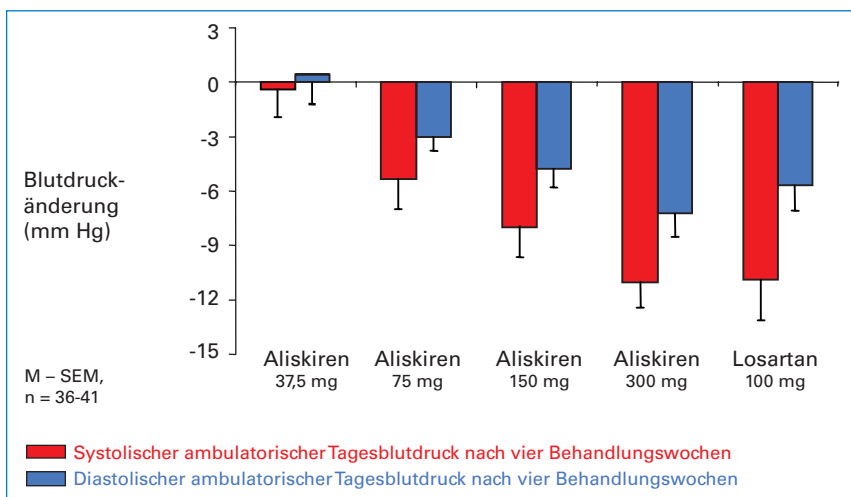



Abbildung 4

Antihypertensive Wirkung von Aliskiren und Losartan bei Patienten mit essentieller Hypertonie: Mittlere Änderung des ambulativen systolischen und diastolischen Tagesblutdrucks nach vier Wochen Behandlung mit Losartan und verschiedenen Dosen Aliskiren. Die höheren Dosen des Reninhemmers senken den Blutdruck ebenso wie der Angiotensin antagonist. Nach Referenz [9].

spiegel indirekt, indem sie einen Teil der Reninausschüttung aus den Nieren verhindern. Andere Antihypertensiva (mit Ausnahme der Alpha-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 [7]: Im 24-Stunden-Profil der Plasmareninaktivität und -angiotensinpiegel bleibt die Fläche unter den Reninhemmerkurven geringer als jene unter der Plazebokurve (Abb. 7 ). Für Rasilez[®] mit seiner langen Halbwertszeit gilt dies

ganz besonders. Letztere dürfte zusammen mit der guten Verträglichkeit dem Rasilez[®] eine erhöhte Behandlungstreue (Patienten-Compliance) eintragen. Seine Nebenwirkungen sind jenen der ARB vergleichbar und sind bisher kaum anders als jene von Plazebobehandlungen. Überdosierungen können zu Darmreizungen mit Diarrhoe führen. Im Gegensatz zu den ARB senken DRI sämtliche Angiotensinpiegel, was unerwünschte ARB-Wirkungen über andere Angiotensine und deren Rezeptoren ausschliesst (z.B. keine PAI-1-Stimulierung über einen AT₄-Rezeptor mit potentieller Thrombose). Im Gegensatz zu den DRI, die spezifisch die Schrittmacher-Enzymreaktion des RAAS hemmen [Renin setzt aus mikromolarem (10⁻⁶M) Ang-N das Ang I frei], hemmen ACEI eine wenig spezifische Konvertase, die aus picomolarem (10⁻¹²M) 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 potentiell tödliche Angioödeme (Larynxödem!); falls ACEI über die Bradykininanhäufung günstig wirken, z.B. auf die Koronargefässe, 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. Unter DRI-Behandlung wird die Blockade der Ang II-Bildung kaum umgangen, weil bereits die Ang I-Freisetzung gedrosselt ist und andere Proteasen wie Cathepsin wenig wirksam sind, obwohl sie, wie das Renin, Angiotensine aus dem Angiotensinogen freisetzen könnten. DRI neigen naturgemäß als RAAS-Hemmer zu leichtem Anheben des Serumkaliumspiegels, was bei Niereninsuffizienz sicher beachtet werden muss und was sie zu geeigneten Partnern kaliuretischer Diuretika macht. DRI zeigen aber keine metabolischen Wirkungen, was sie u.a. auszeichnet im Gegensatz zu Betablockern (diabetogen, hypoglykämie maskierend, Alpträume, kalte Extremitäten usw.) und Diuretika (diabetogen, Dyslipidämie, Gicht, Hypokaliämie u.a.). 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.

Aliskiren/Rasilez[®] ist bisher nur als Antihypertensivum zugelassen. Seine blutdrucksenkende Wirkung ist durch mehrere Untersuchungen mit 24-Stunden-Blutdruckmessungen gut belegt: Bei essentieller Hypertonie senken 300 mg Rasilez[®] in Monotherapie den Tagesblutdruck um -11/-7 mm Hg und in Zweierkombinationen mit verschiedenen anderen Antihypertensiva werden weitere -7/-4 mm Hg erreicht. Über 10000 Patienten wurden bisher mit Rasilez[®] behandelt.

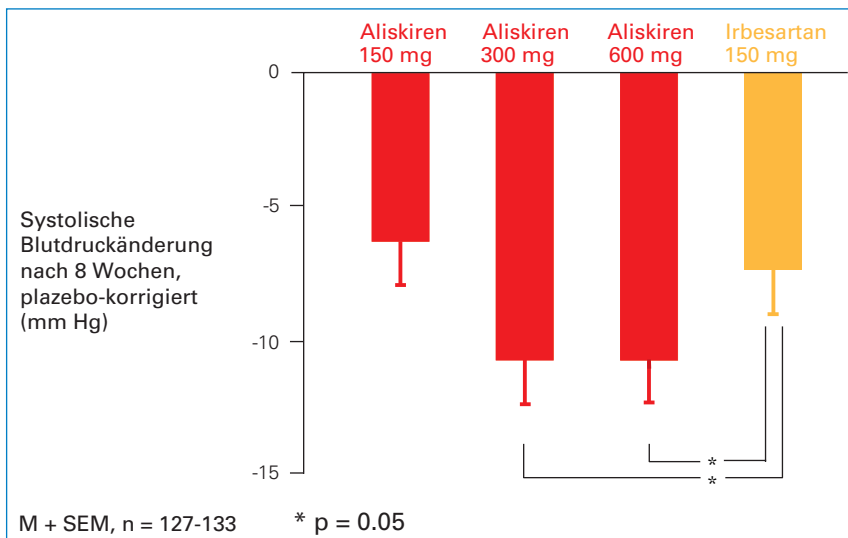


Abbildung 5

Blutdruckabfall bei Patienten mit essentieller Hypertonie am Ende einer achtwöchigen Behandlung mit Aliskiren oder Irbesartan (Praxisblutdruckwerte im Sitzen, 24 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme) in einer multizentrischen Studie. Alle Behandlungen senkten den Blutdruck signifikant. Die 150 mg-Dosen von Aliskiren und Irbesartan wirkten ähnlich antihypertensiv, die Dosen 300 mg und 600 mg Aliskiren wirkten signifikant stärker. Nach Referenz [10].

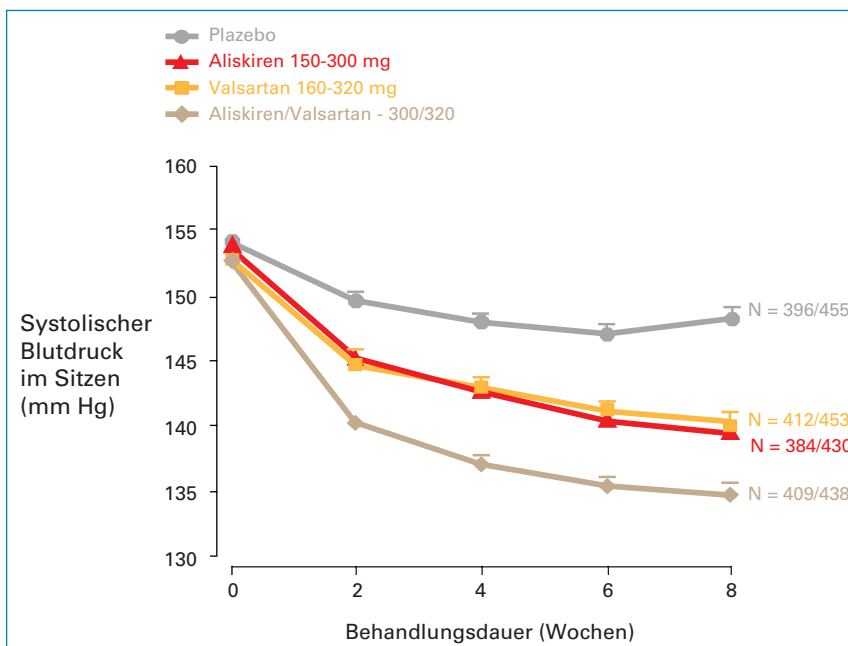


Abbildung 6

Systolische Praxis-Blutdruckwerte im Sitzen bei Patienten mit essentieller Hypertonie, die im Rahmen einer multizentrischen Studie mit Aliskiren, Valsartan, deren Kombination oder mit Placebo behandelt wurden. Nach vier Wochen wurde die Behandlungsdosis verdoppelt für die Wochen 5–8. Alle Antihypertensiva senkten den Blutdruck signifikant. Die Kombinationsbehandlung war stets erfolgreicher als die Monotherapie. Die Patientenzahlen zeigen Studien-vollender/Randomisierte. Nach Referenz [12].

Die Nebenwirkungsrate war sehr gering und jener der ARB vergleichbar. Tierexperimentelle Ergebnisse zeigen unter Rasilez® eine verminderte Albuminurie, Abnahme der Herzhypertrophie und Schutz vor Atherosklerose [16]. Klinische Studien über möglicherweise verbesserte Nierendurchblutung, Nierenschutz und weniger Proteinurie sowie die Wirkung bei Herzinsuffi-

zienz werden gegenwärtig untersucht und erste Ergebnisse sind innert Jahresfrist zu erwarten. Am europäischen Kardiologenkongress in Wien wurde soeben über eine zwölf-wöchige placebo-kontrollierte Doppelblindstudie bei 302 Herzinsuffizienten berichtet, deren Standardbehandlung mit u.a. Betablockern und ACE-Hemmern/Sartan, 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. Jahrzehntelange Forschung hat mit den direkten Renininhibitoren (DRI) zu einer neuen Klasse von Antihypertensiva geführt: Als jüngste Vertreter der Antiangiotensine bestätigen die DRI auch die älteste Arbeitshypothese der RAAS-Blockade, dass das den Blutdruck senkt, was Ang 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 können als Alternative oder als Kombinationspartner zu anderen RAAS-Blockern (ARB, ACEI, Betablockern, Aldosteronantagonisten) oder anderen Antihypertensiva verwendet werden. Rasilez® ist ein erster langwirksamer und gut verträglicher Reninhemmer, der als Monotherapie oder in Kombination mit beispielsweise Kalziumantagonisten oder Diuretika Erfolg verspricht.

Literatur

- 1 Johnson CA, Wakerlin GE. Antiserum for renin. Proc Soc Exp Biol Med. 1940;44:277–81.
- 2 Oparil S, Haber E. The renin-angiotensin system. N Engl J Med. 1974;291:389–401.
- 3 Bühler FR, Laragh JH, Vaughan ED, Brunner HR, Gavras H, Baer L. Antihypertensive effect of propranolol: Specific anti-renin responses in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension. Am J Cardiol. 1973;32:511–22.
- 4 Haber E, Burton J. Inhibitors of renin and their utility in physiologic studies. Fed Proc. 1979;38:2768–73.
- 5 Dzau V, Kopelman RI, Barger AC, Nussberger J, Haber E. Comparison of renin-specific IgG and antibody fragments in studies of blood pressure regulation. Am J Physiol. 1984; 246:H404–H409 and 247: XXXII.
- 6 Zusman RM, Burton J, Christensen D, Nussberger J, Haber E. Hemodynamic effects of a competitive renin inhibitory peptide in humans. Evidence for multiple mechanisms of action. Trans Assoc Am Physicians. 1983;96:365–74.
- 7 Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100). Hypertension. 2002;39:e1–e8.
- 8 Bühlmayer P, Caselli W, Fuhrer W, Göschke R, Rasetti V, Rüger H, et al. Synthesis and biological activity of some transition-state inhibitors of human renin. J Med Chem. 1988;31:1839–46.
- 9 Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. Hypertension. 2003;42:1137–43.
- 10 Gradman A, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Bedigian M. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. Circulation. 2005;111: 1012–8.

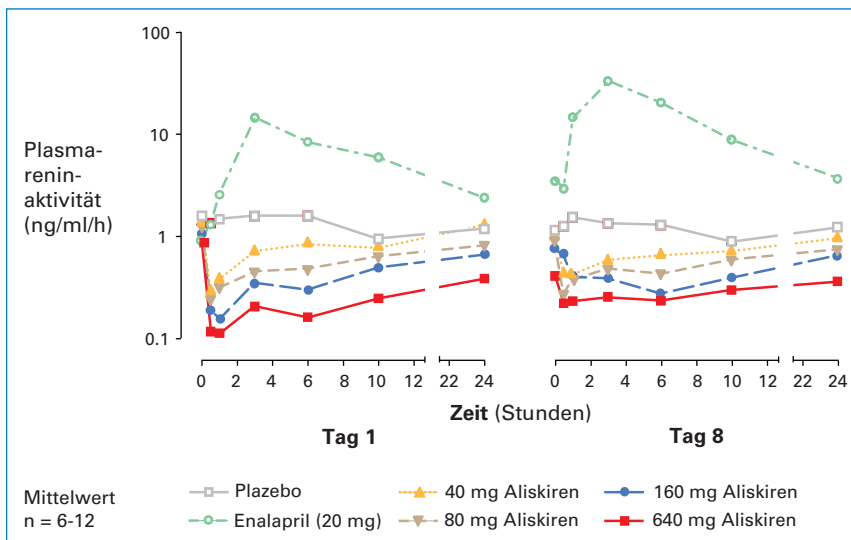


Abbildung 7

24-Stunden-Profile der Plasmapreninaktivität (PRA) bei neun gesunden Männern nach akuter (Tag 1) und andauernder (Tag 8) Hemmung des Renin-Angiotensinsystems mit Aliskiren und Enalapril. Aliskiren senkt die PRA dosisabhängig. Enalapril steigert die PRA. Nach Referenz [9].

- 11 O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. 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*. 2007;49:1-9.
- 12 Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial. *Lancet*. 2007;370:221-9.
- 13 Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matrisciano-Dimichino L, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25:217-26.
- 14 Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, et al. Aliskiren, an orally active renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens*. 2007;20:11-20.
- 15 Munger MA, Drummond W, Essop MR, Maboudian M, Khan M, Keefe DL. 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).
- 16 Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratz P, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension*. 2005;46:569-76.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Jürg Nussberger
Département de médecine
CHUV
CH-1011 Lausanne
juerg.nussberger@chuv.ch