

IN ZUSAMMENARBEIT MIT DEM BUNDESVERBAND NIEDERGELASSENER KARDIOLOGEN

Redaktion: D. JESINGHAUS, Saarbrücken; I. KRUCK, Ludwigsburg; F. SONNTAG, Henstedt-Ulzburg; N. WITTLICH, Mainz; R. ZIMMERMANN, Pforzheim
Für den BNK: N. SMETAK, Kirchheim (Erster Bundesvorsitzender); F. de HAAN, Solingen, J.-H. WIRTZ, Dinslaken (Stellvertretende Bundesvorsitzende)

13. Jahrgang 2010; Nr. 09

Direkte Renininhibition

Bereits vor 1900¹ entdeckte man die zentrale Schlüsselrolle des Hormons Renin in der Hochdruckregulation. Nach Injektion von präpariertem Nierengewebe in Kaninchenvenen, zeigte sich ein rascher Blutdruckanstieg, der reversibel war. Renin, eine Aspartat-Endopeptidase, wird zum einem durch Proteolyse aus juxtaglomerulären Zellen der Nieren, aber auch, nicht proteolytisch, durch Kälte und niedrigen PH-Wert oder durch Bindung an den Proreninrezeptor, generiert.

Das RAAS-System (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)² diene dem Urmensch als Gegenregulationsmechanismus zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks bei Salz- und Wasserdefizit (Knochenfund bei Neandertalern sprechen für einen täglichen Kochsalzkonsum von lediglich 2,3 Gramm pro Tag) und nach Flüssigkeitsverlusten, beispielsweise nach Verletzungen oder Durchfallerkrankungen. Über verschiedene Zwischenschritte wird letztendlich u. a. der Angiotensin I-Rezeptor stimuliert, welcher u. a. eine Salz- und Wasserretention, aber auch eine Vasokonstriktion vermittelt.

Unter modernen Bedingungen reguliert das System, weil es quasi überaktiviert ist, den Blutdruck bei der Mehrzahl der erwachsenen Deutschen auf hypertensive Werte. Eine kausale Therapie (und damit suffiziente Hochdrucktherapie) ist bis dato nicht verfügbar, lediglich ein Eingriff in verschiedene Stufen des komplexen Systems, welcher die Kaskade an verschiedenen Zwischenstufen beeinflusst. Betablocker interagieren nicht nur mit den Adrenorezeptoren am Myokard und an peripheren Gefäßen, sondern sie verzögern auch die Expression von Renin aus der Niere. Diuretika stimulieren die Natriumausscheidung und damit indirekt die Volumenausscheidung (durchschnittlich konsumieren wir täglich 12 g NaCl statt empfohlenen 6 g/dies) und regulieren additiv über den Kalziumhaushalt die Gefäßweitenregulation.

Seit den 80er Jahren waren ACE-Hemmer³ verfügbar, welche erstmals einen entscheidenden Zwischenschritt (Angiotensin I in II-Konversion) in der RAAS-Kaskade blockieren konnten, hierbei wird jedoch u. a. vermehrt (als Intermediärprodukt) Bradykinin freigesetzt, welches in seltenen Fällen angioneurotische Ödeme, häufiger jedoch Reizhusten verursachen kann.

Sartane, seit den 90er Jahren verfügbar, binden unmittelbar in der Endstrecke der RAAS-Kaskade, am Angiotensin I-Rezeptor, welcher für Salzretention, Volumenreduktion, oxydativen Stress, Aldosteronsezernierung und Zellwachstum verantwortlich ist.

Literatur: 1. Tigerstedt R, Bergman PG (1898) Niere und Kreislauf. Scand Arch Physiol 8: 223 2. White (2003) J Hypertens 21 (Suppl 6): S9–S151 3. Gavras H, Brunner HR, Turini GA et al. (1978) Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14225 in man. N Engl J Med 298(18): 991–5 4. Gradman, AH, Schmieder, RE, Lins, RL et al. (2005) Circulation, Volume 111(8). March 1: 1012–1018 5. Lin C et al. (1996) Am Heart J 131: 1024–1034 6. Masson S et al. (2006) Clin Chem 52: 1528–38

Bei Rückfragen kontaktieren Sie uns bitte unter der Fax-Nummer 089/570 95 126.

Sartane sind in der Blutdrucksenkung gut wirksam und nebenwirkungsarm. Kirene,⁴ welche direkt und damit am Anfang der Kaskade den Reninrezeptor blockieren, wurden lange auf ihre Wirkung und Anwendbarkeit erforscht. Seit etwa 2007 ist Aliskiren als Medikament zugelassen und verfügbar. Es wird enteral resorbiert und eliminiert. Es kumuliert damit nicht bei Niereninsuffizienz, hat eine Halbwertszeit von ca. 40 Stunden und ist damit optimal zur Behandlung vor allem nächtlicher Hochdrucksituationen geeignet. Nur ca. 1,4 % der resorbierten Substanz wird über das Cytochrom P-450-Enzymsystem metabolisiert, davon werden wiederum ca. 25 % renal eliminiert. Entsprechend finden wir ein extrem geringes Nebenwirkungs- und Wechselwirkungsspektrum vor, keine Interaktionen mit Cytochrom-450-System-Enzyminduktoren oder -Hemmern.

In der Anwendung zeigt sich neben guter Blutdrucksenkung eine gute Regression der Linksherzhypertrophie, es erzeugt einen stärkeren Abfall der herzinsuffizienzanzeigenden Neuropeptide NT-Pro-BNP und BNP⁶ als Sartane, ACE-Hemmer und Diuretika.

Als einziges Therapeutikum kann es die Plasmareninaktivität (PRA) reduzieren, welche aus Ausmass für die Anzahl der gebildeten Angiotensin II-Moleküle pro Zeiteinheit anzusehen ist. Die PRA⁵ wird von anderen Antihypertensiva hochreguliert und korreliert mit klinischen Endpunkten wie Myokardinfarkthäufigkeit. Multiple Studien zeigen einen Patientenbenefit bezüglich der Morbidität und Mortalität (Atitude, Atmosphere, Apollo), Kardio- und Nephroprotektion (Aloft, Aspire, Avant-Garde, Allay, Aquarius, Avoid u Avoid 2), und natürlich eine ausgezeichnete Hochdruckwirkung als Monotherapie oder als Kombinationspartner (Ageless, Accelerate, Target Higher).

Zusammenfassung

Als ein sehr langes und gut wirksames Hochdrucktherapeutikum der Neuzeit ist Aliskiren gut verträglich und weitgehend frei von Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen. Somit ist es zur Mono-, wie auch zur Kombinationstherapie geeignet und zugelassen. Die positive Beeinflussung von neurohumoralen Peptiden, die Regression der Linksherzhypertrophie, die Downregulation der Plasmareninaktivität, die Kardio- und Nephroprotektion wie auch die bereits umfangreiche Datenlage lassen es im klinischen Alltag zu einem First-Line-Antihypertensivum werden.

Thomas Thürauf, Bad Schönborn

Ein wissenschaftlicher Service von

SERVIER Deutschland GmbH - Eisenheimerstraße 53 - 80687 München - www.servier.de
Amtsgericht München HRB 75665 - Geschäftsführer: Christian Bazantay

Procoralan®

=Preterax® N

=BiPreterax® N