

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Hypertonietherapie durch direkte

Reninhemmung mit Aliskiren

Holzer H

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2010; 14

(1), 18-21

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie**



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

boso TM-2450

kleiner
leichter
leiser*



**BOSCH
+SOHN**

boso

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

Hypertonietherapie durch direkte Reninhemmung mit Aliskiren

H. Holzer

Kurzfassung: Der direkte Renininhibitor Aliskiren ist seit 10 Jahren die erste antihypertensive Substanz mit einem neuen Wirkansatz. Aliskiren greift wie ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker in das Renin-Angiotensin-System (RAS) ein, hemmt dieses aber im Unterschied zu beiden etablierten Substanzgruppen bereits an seinem Ursprung, dem Renin. Dadurch senkt Aliskiren nicht nur die Spiegel von Angiotensin-I und -II und den Aldosteronspiegel, sondern auch die Plasmareninaktivität (PRA). Durch diesen Umstand erhofft man sich zusätzliche organprotektive Effekte, für die es aus dem kardiorespiratorischen Studienprogramm bereits Hinweise bei Patienten mit Herzinsuffizienz und bei hypertensiven Diabetikern mit Nephropathie gibt.

Aliskiren hat sich sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie als wirksames Antihypertensivum erwiesen, das bei ein-

mal täglicher Gabe zu einer starken und anhaltenden Blutdrucksenkung führt. Die lange Wirkdauer verzeiht auch, wenn einmal auf die Einnahme einer Tablette vergessen wird. Die Nebenwirkungsrate von Aliskiren lag in bisherigen Studien auf Placeboniveau, das Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten ist gering.

Abstract: Aliskiren Inhibits Renin Activity in Hypertension Therapy. The direct renin inhibitor, aliskiren, has been the first-in-class antihypertensive agent with a novel mode of action for 10 years. Just like ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers, aliskiren interferes with the renin-angiotensin-aldosterone system; however, in contrast to the other 2 mainstream groups of medications, it targets renin, the very first enzyme in the system's cascade. Hence, aliskiren not only reduces the (plasma) concentrations of angiotensin I, angioten-

sin II and aldosterone, but it also lowers plasma renin activity (PRA). Due to this fact, additional organ protective effects are expected, for which tentative evidence has already been observed in heart failure patients and diabetic patients with hypertension and (signs of) nephropathy enrolled in cardiorespiratory study programs.

Aliskiren has proven to be an effective antihypertensive agent used as monotherapy as well as in combination with other medications; administered once daily, it leads to a substantial and long-lasting reduction of arterial blood pressure. Due to its long duration of action, skipping a tablet once in a while is of no consequence. The studies performed to date have shown the frequency of side effects of aliskiren to be comparable to those of placebo, and the potential for interaction with other drugs is low. **J Hyperton 2010; 14 (1): 18–21.**

■ Einleitung

Das Renin-Angiotensin-System (RAS) hat eine Schlüsselrolle in der Regulation des Blutvolumens und des systemischen Gefäßwiderstandes. Die medikamentöse Blockade des RAS mit ACE-Hemmern bzw. Angiotensinrezeptorblockern (ARB) ist eine etablierte antihypertensive Strategie mit erwiesenem therapeutischem Nutzen sowohl in Hinblick auf die Progression von Endorganschäden als auch auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Beide Substanzklassen beeinflussen den Verlauf sowohl der Herzinsuffizienz [1–4] als auch der Niereninsuffizienz [5–7] günstig.

Neu ist die Option der direkten Renininhibition mit Aliskiren. Damit ist es erstmals möglich, das RAS an seinem Ursprung zu hemmen und somit nicht nur die Synthese des primären Effektorhormons des RAS, Angiotensin-II, zu hemmen, sondern auch die Plasmareninaktivität (PRA) zu senken. Andere Antihypertensiva führen im Gegensatz dazu zu einem Anstieg der PRA.

■ Therapeutische Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems

Renin katalysiert die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin-I und damit den ersten und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des RAS. Auf der nächsten Stufe trans-

formiert das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) Angiotensin-I zu Angiotensin-II. Dessen verschiedene Effekte werden über den Angiotensin-II-Subtyp-1-Rezeptor vermittelt. Die Hauptwirkungen von Angiotensin-II sind die Vasokonstriktion und damit eine Blutdruckerhöhung, die Sekretion von Aldosteron in der Nebenniere und die renale Natriumreabsorption. Darüber hinaus verändert Angiotensin-II die glomeruläre und tubuläre Funktion, begünstigt Nephritis und Nierenfibrose sowie eine Hypertrophie, Fibrose und Vasokonstriktion im Bereich des Herzens.

Studien zeigen, dass das RAS einen direkten und blutdruckunabhängigen Einfluss auf die Atherosklerose hat [8, 9].

Bisher war es nur möglich, in das RAS mit ACE-Hemmern auf der Stufe der Umwandlung von Angiotensin-I in Angiotensin-II bzw. mit ARB auf Ebene der Angiotensin-II-Subtyp-1-Rezeptoren einzugreifen. ACE-Hemmer senken initial sowohl die Angiotensin-II-Spiegel als auch die Aldosteronspiegel im Plasma. ARB führen zu einer Steigerung der Angiotensin-II-Spiegel und einer Senkung der Aldosteronspiegel. Vertreter beider Wirkstoffgruppen erhöhen aufgrund eines Gegenregulationsmechanismus die Plasmareninaktivität (PRA). Einen ähnlichen Effekt kennt man von Diuretika und Kalziumantagonisten. Der Reninanstieg ist hier durch eine Volumenverringerung bzw. eine Vasodilatation bedingt.

Die Senkung des Aldosteronspiegels durch ACE-Hemmer und ARB ist vielfach nicht von Dauer. Unter beiden Substanzgruppen kann es nach einigen Wochen zu einem Wiederanstieg des Aldosteronspiegels kommen [10, 11]. Dies kann man durch einen ACE-unabhängigen Abbau von Angiotensin-I erklären. Man geht davon aus, dass dieses „Escape-

Aus der Klinischen Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. univ. Herwig Holzer, Klinische Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 27; E-Mail: herwig.holzer@meduni-graz.at

Phänomen“ die Progression kardiovaskulärer Endorganschäden beschleunigt.

Der organprotektive Nutzen, wie aber auch die Limitationen der ACE-Hemmer und ARB in Hinblick auf die Plasmareninaktivität und den Aldosteronspiegel lassen ein Therapieprinzip wie das der direkten Renininhibition mit dem das RAS bereits am Ursprung gehemmt werden kann, attraktiv erscheinen.

Die unterschiedlichen Angriffspunkte von ACE-Hemmern, ARB und Aliskiren sind in Abbildung 1 dargestellt.

■ Plasmareninaktivität und kardiovaskuläres Risiko

Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen der Plasmareninaktivität sowie der Entstehung und der Progression von kardiovaskulären Erkrankungen. So war bei Patienten mit arterieller Hypertonie eine erhöhte Plasmareninaktivität mit einer gesteigerten Inzidenz von tödlichen Myokardinfarkten und einer erhöhten Mortalität aufgrund einer progredienten Niereninsuffizienz assoziiert [13–15]. Eine Therapie der arteriellen Hypertonie, die nicht nur auf einen niedrigen Aldosteronspiegel, sondern auch einen Zustand niedriger Plasmareninaktivität abzielt, könnte unter diesem Aspekt von Vorteil sein.

Gängige Antihypertensiva führen jedoch zum erwähnten Anstieg der PRA. Seit mehreren Jahrzehnten gingen Forschungsanstrebungen dahin, einen Wirkstoff zu entwickeln, mit dem Renin direkt gehemmt werden kann. Seit Kurzem steht mit Aliskiren eine solche oral verabreichbare Substanz für den klinischen Einsatz zur Verfügung.

■ Orale Reninhemmung durch Aliskiren

Aliskiren bindet an Renin und verhindert so die Bindung von Angiotensinogen an Renin. Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin-I gehemmt, und die Spiegel von Angiotensin-I, Angiotensin-II und Aldosteron sinken [16].

Unter Aliskiren verringert sich die Plasmareninaktivität dosisabhängig um 75–80 %, während die PRA in derselben Studie unter Placebo um 19 % anstieg [17].

Aliskiren führt zu einer anhaltenden und gleichmäßigen Blutdrucksenkung über 24 Stunden. Die lange Halbwertszeit von 40 Stunden ermöglicht eine einmal tägliche Gabe. Durch die „Trough-to-Peak“-Ratio von 98 % ist die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren bei morgendlicher Einnahme auch am Morgen des folgenden Tages noch nahezu vollständig erhalten. Das ist klinisch von Relevanz, da das Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall in den Morgenstunden am höchsten ist [18, 19]. Wird einmal auf die Tabletteneinnahme vergessen, dann liegt der antihypertensive Effekt von Aliskiren am darauffolgenden Tag immer noch bei 91 % [20].

Im Tiermodell konnten die aufgrund erhöhter Angiotensin-II-Spiegel auftretenden kardiovaskulären und renalen Endorganschäden durch Aliskiren verhindert und die Mortalität dadurch deutlich verringert werden [21].

■ Antihypertensive Wirkung von Aliskiren

Der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren in Mono- und Kombinationstherapie ist in klinischen Studien mit mehr als 11.000 Patienten mit Hypertonie untersucht.

Monotherapie

Bei Patienten mit milder bis moderater arterieller Hypertonie führt Aliskiren innerhalb von 8 Wochen zu einer dosisabhängigen Blutdrucksenkung von bis zu 15,8 mmHg im Vergleich zu Placebo [22]. Vergleichsstudien von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva erbrachten folgende Ergebnisse: Aliskiren 75, 150 oder 300 mg wirkt ebenso stark blutdrucksenkend wie HCT 6,25, 12,5 oder 25 mg [23]. In der Dosierung von 300 mg hat Aliskiren einen ebenso stark blutdrucksenkenden Effekt wie Losartan 100 mg, in niedrigeren Dosierungen ist die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren schwächer als die von Losartan 100 mg [24]. Irbesartan 150 mg und Aliskiren 150 mg sind vergleichbar wirksam [25], das gilt auch für Aliskiren 150 mg (titriert auf 300 mg) und Lisinopril 20 mg (titriert auf 40 mg) [26]. Aliskiren 150 mg (titriert auf 300 mg) ist stärker blutdrucksenkend als Ramipril 5 mg (titriert auf 10 mg) [27].

Kombinationstherapie

In Kombination mit Hydrochlorothiazid führt Aliskiren zu einer stärkeren Blutdrucksenkung als die jeweilige Monotherapie. Das gilt auch für die Kombination von Aliskiren und Ramipril, auf die zudem mehr Patienten ansprachen als auf die Ramipril-Monotherapie [28].

Für Aliskiren als Kombinationspartner spricht, dass der direkte Renininhibitor den durch Hydrochlorothiazid und ACE-Hemmer bedingten Anstieg der Plasmareninaktivität ausgleicht und es unter der jeweiligen Kombinationstherapie sogar zu einem Abfall der PRA kommt [29]. Derzeit läuft zu Aliskiren ein kardiorenales Studienprogramm, in das weltweit > 35.000 Patienten eingeschlossen sind. Dies soll Aufschluss über organprotektive Effekte der Substanz geben, die man aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus erwartet.

Aliskiren bei Herzinsuffizienz

In der ALOFT-Studie [30] wurde Aliskiren bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II–III

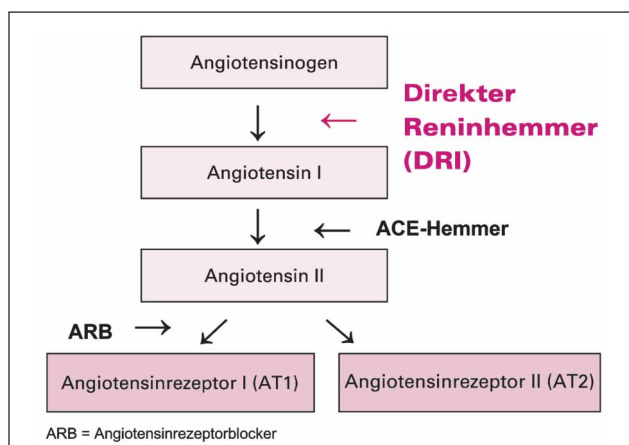


Abbildung 1: Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems durch Antihypertensiva. Mod. nach [12].

und erhöhtem BNP (> 100 pg/ml) untersucht. Die Patienten wurden „on top“ einer antihypertensiven Standardtherapie inklusive Betablocker und ACE-Hemmer bzw. ARB mit Aliskiren 150 mg/Tag behandelt. Primärer Endpunkt war der Unterschied im N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) zwischen beiden Studiengruppen. Das Plasma-NT-proBNP stieg im Studienzeitraum von 12 Wochen in der Kontrollgruppe um durchschnittlich 762 ± 6123 pg/ml und sank in der Aliskiren-Gruppe um durchschnittlich 244 ± 2025 pg/ml. Unter Aliskiren sanken auch das BNP (-61 pg/ml; Placebo: +12 pg/ml) und Aldosteron im Harn, nicht aber im Blut. Eine Senkung des BNP ging in Studien immer mit einem verbesserten Outcome einer Herzinsuffizienz einher [31–33]. Die Reduktion der Aldosteronsekretion ist als günstiger neurohumoraler Effekt von Aliskiren zu werten, zumal sich Aldosteronantagonisten bei Herzinsuffizienz als vorteilhaft erwiesen haben [34]. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Blutdruck verzeichnet.

Aliskiren wurde gut vertragen, die Nebenwirkungsrate lag auf Placeboniveau. Obwohl ein verhältnismäßig hoher Anteil der Patienten zu Studienbeginn eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwies (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), kam es zu keiner nennenswerten Zunahme der Niereninsuffizienz.

Aliskiren bei diabetischer Nephropathie

Der nephroprotektive Effekt einer Kombinationstherapie von Aliskiren (300 mg) mit einem ARB (Losartan 100 mg) bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie wurde in der AVOID-Studie [35] untersucht. Primärer Endpunkt war die Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Urin (UACR). UACR gilt als sensitiver Marker für eine Albuminurie. Eine verringerte Albuminurie ist mit einer verbesserten Nierenfunktion, einem verminderten Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz und bei Hypertonikern auch mit einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse korreliert.

Unter der Standardtherapie inklusive Losartan 100 mg plus Placebo stieg die UACR im Beobachtungszeitraum von 24 Wochen um 2 % an. Im Gegensatz dazu sank die UACR unter Aliskiren zusätzlich zur Standardtherapie um 18 % ($p = 0,001$). In der Aliskiren-Gruppe kam es bei doppelt so vielen Patienten zu einer UACR-Senkung > 50 % wie in der Kontrollgruppe (25,7 % vs. 12,5 %; $p = 0,001$). Dieser Effekt war von der Blutdrucksenkung unabhängig. Aliskiren könnte demnach bei Diabetikern, die mit der empfohlenen nephroprotektiven Therapie behandelt werden, einen zusätzlichen nephroprotektiven Effekt haben.

■ Sicherheit und Verträglichkeit

Mehrere placebokontrollierte Studien weisen für Aliskiren eine Verträglichkeit auf Placeboniveau aus [25]. Bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion können unter Aliskiren Hyperkaliämien auftreten. Aliskiren wird über das Cytochrom P4503A4 metabolisiert, wobei es dieses weder induziert noch inhibiert [36]. Das Interaktionspotenzial von Aliskiren erscheint daher sehr gering. Die Gabe von Aliskiren veränderte die Pharmakokinetik von Lovastatin, Digoxin, Valsartan, Amlodipin, Metformin, Celecoxib, Atenolol, Atorvastatin, Ramipril, Hydrochlorothiazid oder Warfarin nicht signifikant [37–40].

Aliskiren steht in Österreich als Rasilez® in den Dosierungen 150 und 300 mg und als Fixkombination Aliskiren/Hydrochlorothiazid als Rasilez® HCT in den Dosierungen 150 mg/12,5 mg, 150 mg/25 mg, 300 mg/12,5 mg und 300 mg/25 mg zur Verfügung (jeweils Grüne Box, IND: ACE-Hemmer-Unverträglichkeit).

■ Relevanz für die Praxis

Aufgrund der Datenlage ist vom ersten direkten Reninhemmer Aliskiren (300 mg) eine starke, lang anhaltende Blutdrucksenkung zu erwarten. Da 48 Stunden nach Einnahme einer Tablette noch 91 % des blutdrucksenkenden Effekts erhalten sind, gewährleistet Aliskiren auch bei Vergessen einer Tablette eine zuverlässige Blutdrucksenkung in den kritischen Morgenstunden. Die Verträglichkeit von Aliskiren lag in allen Studien auf Placeboniveau. Da Aliskiren das CYP 450 nicht hemmt, treten kaum Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auf. Weder bei stark eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion noch bei alten Patienten ist eine Anpassung der Initialdosis nötig. Die Hypotonieinzidenz liegt auf Placeboniveau.

Der Wirkansatz von Aliskiren am Ursprung des Renin-Angiotensin-Systems legt einen kardio- und nephroprotektiven Effekt nahe, auf den auch die nachgewiesene Wirkung auf Surrogatparameter hinweist. Gezeigt wurde eine günstige Beeinflussung der Plasmareninaktivität und des NTproBNP. Die entsprechenden klinischen Endpunktdaten wird das derzeit laufende kardiorrenale Studienprogramm liefern.

Literatur:

- Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyé L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575–81.
- Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–75.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–91.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
- Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 235–41.
- Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease, a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047–52.
- Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 966–72.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, Tsuyuki RT, White M, Rouleau J, Latini R, Maggioni A, Young J, Pogue J. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056–64.

12. Gradman AH, Kad R. Renin inhibition in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 519–28.
13. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991; 324: 1098–104.
14. Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, Madhavan S, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1–8.
15. Campbell DJ, Woodward M, Chalmers JP, Colman SA, Jenkins AJ, Kemp BE, Neal BC, Patel A, MacMahon SW. Prediction of myocardial infarction by N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide, C-reactive protein and renin in subjects with cerebrovascular disease. *Circulation* 2005; 112: 110–6.
16. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension* 2002; 39: E1–E8.
17. Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1157–63.
18. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1315–22.
19. Marler JR, Price TR, Clark GL, Muller JE, Robertson T, Mohr JP, Hier DB, Wolf PA, Caplan LR, Foulkes MA. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 1989; 20: 473–6.
20. Palatini P, Jung W, Shlyakhto E, Botha J, Bheda M, Keefe DL. Blood pressure reduction following a simulated missed dose of aliskiren, irbesartan, or ramipril: a comparative ambulatory blood pressure monitoring study. *J Clin Hypertens* 2008; 10 (Suppl A5): A31–A32.
21. Pilz B, Shagdasuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratz P, Meiners S, Feldman DL, Webb RL, Garrelds IM, Jan Danser AH, Luft FC, Müller DN. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; 46: 569–76.
22. Oh BH, Chung J, Khan M, Keefe D, Satlin A. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (Suppl A): 370A.
23. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matriciano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25: 217–26.
24. 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.
25. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012–8.
26. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 780–7.
27. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschöpe D, Santonastaso M, Ibram G, Fang H, Satlin A. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007; 8: 190–8.
28. Uresin Y, Taylor A, Kilo C, et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, has greater BP lowering than ramipril and additional BP lowering when combined with ramipril in patients with diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24 (Suppl 4): 82.
29. Kilo C, Taylor A, Tschöpe D, Ibram G, Fang H, Prescott MF. Aliskiren, a novel renin inhibitor for treatment of hypertension, enhances renin system suppression by reducing plasma renin activity alone or in combination with ramipril in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2006; 27 (Suppl): 118.
30. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, Ford J, Verma A, Lewsey J; Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 17–24.
31. Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, Barlera S, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25: 292–9.
32. Latini R, Masson S, Wong M, Barlera S, Carretta E, Staszewsky L, Vago T, Maggioni AP, Anand IS, Tan LB, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in heart failure. *Am J Med* 2006; 119: 70.e23–70.e30.
33. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juillière Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1733–9.
34. McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Dzau VJ. Which inhibitor of the renin-angiotensin system should be used in chronic heart failure and acute myocardial infarction? *Circulation* 2004; 110: 3281–8.
35. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–46.
36. Rasilez-Fachinformation (Stand 28.08.2008).
37. Dieterle W, Corynen S, Vaidyanathan S, Mann J. Pharmacokinetic interactions of the oral renin inhibitor aliskiren with lovastatin, atenolol, celecoxib and cimetidine. *Int Clin Pharmacol Ther* 2005; 43: 527–35.
38. Dieterich H, Kemp C, Vaidyanathan S, Yeh C. Pharmacokinetic interaction of the oral renin inhibitor aliskiren with hydrochlorothiazide in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79 (Suppl): P12.
39. Dieterich H, Kemp C, Vaidyanathan S, Yeh C. Aliskiren, the first in a new class of orally effective renin inhibitors, has no clinically significant drug interactions with digoxin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79 (Suppl): P64.
40. Dieterle W, Corynen S, Mann J. Effect of the oral renin inhibitor aliskiren on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 433–6.

Univ.-Prof. Dr. med. Herwig Holzer

Geboren 1944. 1968 Promotion an der Karl-Franzens-Universität Graz. 1974 Facharzt für Innere Medizin, 1983 Habilitation, 1988 Facharzt für Nephrologie. 1993 ao. Univ.-Prof. für Innere Medizin mit besonderer Berücksichtigung der Nephrologie und Hämodialyse. 1994 Leiter der Klinischen Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz. 2009 Gastprofessur in Lujiang, China.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

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

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)