DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 38, S. 69; Ausgabe 09 / 2004

Darusentan ohne positiven Effekt bei bereits lege artis behandelten Patienten mit Herzinsuffizienz

Endothelin-1 (E-1) ist das zuletzt entdeckte neuroendokrine kardiovaskulär aktive Hormon. Wie die Atrialen Natriuretischen Hormone (ANF) ist seine Konzentration bei Herzinsuffizienz erhöht. E-1 wirkt über den Endothelin$_A$-Rezeptor vasokonstriktiv und scheint eine Proliferation von Gefäßmuskeln und Herzhypertrophie zu fördern, während es über den Endothelin$_B$-Rezeptor vasodilatatorisch, antithrombotisch und antiproliferativ wirkt (s.a. 1). In Kurzzeitstudien schienen E-1-Antagonisten im Tierversuch und bei Patienten einen günstigen Einfluß auf den Schweregrad einer Herzinsuffizienz zu haben.

Aus diesem Grund führten die EARTH-Investigators unter Federführung von I. Anand aus Minneapolis/USA eine internationale (USA und Europa) doppeltblinde randomisierte Multicenter-Studie durch, in der an zunächst 642 Patienten mit Herzinsuffizienz Grad II-IV (NYHA), davon 79% Grad III, verschiedene Dosen von Darusentan, einem Endothelin$_A$-Rezeptor-Blocker, gegen Plazebo 24 Wochen lang getestet wurde (1). Primärer Endpunkt war eine mögliche Veränderung des mittels MRT gemessenen endsystolischen Volumens des linken Ventrikels (LVESV), das vor Therapiebeginn mit Gruppen-Mittelwerten von 179-206 ml erhöht war. Sekundärer Endpunkt waren klinischer Befund und eventuelle Änderung der NYHA-Klasse.

Es wurden fünf verschiedene Tagesdosen versus Plazebo getestet, wobei höhere Dosen (50-300 mg/d) wegen der Möglichkeit einer orthostatischen Hypotension innerhalb von 6 Wochen hochtitriert wurden. Die Patienten waren zu einem hohen Prozentsatz mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (AT-II-RB), mit Betablockern und Spironolacton sowie mit Diuretika vorbehandelt. Im Laufe der Studie durfte nur die Dosis der Diuretika variiert werden.

Am Ende lagen für die zentrale automatische Auswertung der MRT in Minneapolis nur 485 Paare von prä- und posttherapeutischen MRT vor. Die Gruppengrößen waren mit 73-91 Patienten aber noch ausreichend. Obwohl das LVESV bei Darusentan-Dosen von 10-50 mg/d dosisabhängig etwas abfiel (bei 50 mg/d ca. um 5,7 ml), war der Effekt unter keiner Dosis signifikant. Auch klinische Daten, wie Gehstrecke in sechs Minuten, globale Einschätzung (gebessert, unverändert, verschlechtert) und die NYHA-Einstufung änderten sich nicht signifikant. Daß der Endothelin-Rezeptor-Blocker biologisch wirksam war, war an ansteigenden E-1-Konzentrationen im Plasma (durch Verdrängung vom Rezeptor) bei hoher Dosierung und an abfallenden ANF-Konzentrationen im Plasma zu erkennen. Darusentan wurde angeblich gut vertragen, jedoch mußten einige Patienten unter hohen Dosen die Studie wegen orthostatischer Hypotension abbrechen.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Die Autoren betonen in der Diskussion, daß trotz dieses enttäuschenden Ergebnisses die Arbeitshypothese, eine Blockade des Endothelin$_A$-Rezeptors könne einen positiven klinischen Effekt bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz haben, vernünftig war. Eine erhöhte E-1-Plasma-Konzentration ist ein unabhängiger Prädiktor für eine ungünstige Prognose bei Herzinsuffizienz. Sie halten es für möglich, daß durch die schon zuvor eingenommene Medikation (ACE-Hemmer oder AT-II-RB, Betablocker, Spironolacton) das „Remodeling" des linken Ventrikels im Rahmen des Möglichen schon optimal war, so daß es für den Endothelinblocker nicht mehr viel zu tun gab.

Die Studie wurde von der Firma Knoll (Ludwigshafen) finanziell unterstützt, und ein Beschäftigter der Firma war Mitglied des Planungsgremiums. Inzwischen wurde Knoll von der Firma Abbott, USA, übernommen, die offenbar Darusentan nicht weiter klinisch untersuchen will.

Fazit: Die therapeutische Anwendung von Antagonisten neuroendokriner Hormone, die an der Kreislaufregulation beteiligt sind, hat die Behandlung und Prognose der Herzinsuffizienz in den letzten Dezennien deutlich verbessert. Eine Studie mit dem Endothelin$_A$-Rezeptor-Antagonisten Darusentan zeigte jedoch zusätzlich zu einer Therapie mit anderen Hormonantagonisten keinen signifikanten Effekt.

Literatur

1. AMB 2002, **36**, 61.
2. Anand, I., et al. (EARTH = **E**ndothelin **A** **R**eceptor antagonist **T**rial in **H**eart failure): Lancet 2004, **364**, 347.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.