

Symposium der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 9. Oktober 2014 in Köln

im Rahmen des 16. Jahreskongresses für Klinische Pharmakologie des Verbundes Klinische Pharmakologie in Deutschland (VKliPha e.V.)

„Neues bei der Therapie der Herzinsuffizienz“

Dr. Robin Wegener/Bayer Vital GmbH Leverkusen und Vorstand der Paul-Martini-Stiftung (PMS), und **Dr. Kerstin Breithaupt-Grögler/kbr-clinical pharmacology services Frankfurt** und Vorstand VKliPha begrüßen die rund 70 Teilnehmer, stellen die vom vfa getragene PMS vor und führen in das Symposium ein, das sich mit innovativen präklinischen Ansätzen und bereits klinisch gesicherten Neuentwicklungen in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz befasst.

Prof. Dr. Johann Bauersachs/Medizinische Hochschule Hannover präsentiert zum Auftakt zu „Herzinsuffizienz – therapeutische Herausforderung und neue Behandlungsansätze“. Die chronische Herzinsuffizienz (CHF) ist ein großes gesundheitliches Problem: Die Mortalität steigt stark an (50.000 Todesfälle/Jahr), sie ist der häufigste Krankheitsbedingte Grund für eine Krankenhaus-Einweisung, und sie verursacht hohe Kosten, insbesondere durch die hohe Prävalenz (2 Mio Patienten) und Inzidenz (300.000 Neuerkrankungen). Wichtige Ursachen sind ein vorausgegangener Myokardinfarkt und eine hypertensive Herzkrankheit. Etwa 60 % der Patienten leiden an systolischer und 40 % an diastolischer Herzinsuffizienz, wobei für letztere lediglich eine symptomatische Behandlung möglich ist. Für die Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion gibt es dagegen gute Evidenz für viele Arzneimittelgruppen. Basis jeder Therapie sind Diät und Bewegung; neben Medikamenten (Diuretika, ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB), Betablocker, Mineralocorticoidrezeptor-Antagonisten, MRA) kommen auch operative Methoden, Devices, Assist-Systeme und letztendlich eine Herztransplantation in Frage. Neuentwicklungen gibt es – allerdings noch in den Anfängen – im Bereich Zell-, Gentherapie und Tissue engineering, aber auch bei operativen Methoden und Devices. Im Bereich der medikamentösen Therapie geht Bauersachs auf folgende Medikamente näher ein: Ivabradin senkte in der SHIFT-Studie die Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen sowie die Mortalität. Digitalis wird trotz der negativen Ergebnisse der DIG-Studie nach wie vor zur Frequenzkontrolle bei Tachyarrhythmien ein-

Seite 1/4

Kontakt:

Dr. Siegfried Throm
Telefon 030 20604-301
info@paul-martini-
stiftung.de

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-
stiftung.de

gesetzt, wenn Betablocker nicht ausreichen; in der vom Bundesforschungsministerium geförderten Digit-HF-Studie soll der Stellenwert von Digitoxin im Vergleich zu Placebo geprüft werden; MRA: Eplerenon reduzierte bei systolischer Herzinsuffizienz die Hospitalisierungsrate und insbesondere wiederholte Krankenhauseinweisungen sowie die Mortalität.

Abschließend gibt Bauersachs in einen kurzen Ausblick auf Neuentwicklungen bei den MRA (Finerenone mit weniger Nebenwirkungen an den Nieren und weniger Hyperkaliämien) sowie zu der in der PARADIGM-HF-Studie geprüften Kombination von Valsartan und dem selektiven NEP-Inhibitor LCZ696. Damit könnte es bei zwei der bisherigen vier Standardmedikamentengruppen gegen CHF deutliche Therapiefortschritte geben.

Seite 2/4

Prof. Dr. Lutz Hein/Albert-Ludwigs-Universität Freiburg informiert über „Neue präklinische Ansatzpunkte zur Therapie der Herzinsuffizienz“. Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes und Dyslipidämien führen zu koronarer Herzkrankheit (KHK) und Herzinfarkt und schließlich zur Herzinsuffizienz. Um diese „Einbahnstraße“ umkehren zu können, werden derzeit eine Fülle von Targets untersucht. Hierzu präsentiert er eine Übersicht, ebenso zu den großen klinischen Studien seit 2000 im Bereich Herzinsuffizienz. Um niedermolekulare Wirkstoffe entwickeln zu können, ist eine Aufklärung der molekularen Mechanismen und insbesondere auch der jeweils betroffenen Zellen sehr wichtig. So konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass MRA bei den Fibroblasten keine Rolle spielen, wohl aber bei den Endothelzellen. Anschließend stellt er präklinische Studienergebnisse mit Gallein vor, das über eine G-Protein-Aktivierung die kardiale Hypertrophie und Fibrose reduziert und die Herz-Funktion normalisiert. Der Myosin-Aktivator Omecamtiv gehört zu den Inotropika und wurde ursprünglich als Krebsmittel entwickelt. Er aktiviert die kardiale Funktion, ohne den Sauerstoffverbrauch zu erhöhen und wird bereits in Phase I/II klinisch geprüft. Bei den Gentherapien geht er auf die Calcium-ATPase SERCA2a ein, die für den Calcium-Ionen-Transport sorgt. Das Gen für SERCA2a mit Adeno-assoziierten Viren (AAV) als Vektor wird im Rahmen der CUPID-Studien in Phase I/II geprüft. Weitere Ansatzpunkte bieten micro RNAs und die Epigenetik. So ist die MiR-25, die die SERCA2a-Expression reduziert, bei Herzinsuffizienz erhöht. Mit einer Anti-MiR-25 konnte bei der Maus die kardiale Dysfunktion und die Hypertrophie reduziert werden. JQ1 ist eine Leitstruktur, mit der die Aktivität pathologischer Gene über eine Beeinflussung der epigenetischen Schalter in Herzmuskelzellen reduziert werden kann. Hierbei erläutert er die molekularen Grundlagen (DNA-Methylierung; Histon-Modifikation; Bromodomänen-Proteine zur Erkennung acetylierter Histone). Abschließend zeigt er sich optimistisch, dass es gelingen könnte, die eingangs beschriebene Einbahnstraße im Sinne eines „Reverse Remodelling“ umzukehren.

Prof. Dr. Frank Eitner/Bayer Pharma AG, Wuppertal referiert über „Finerenone – Entwicklung eines MR Antagonisten der nächsten Generation“. Einleitend erläutert er die Basisfunktionen des zytoplasmatischen Mineralocorticoid-Rezeptors, der auch in nicht-epithelialen Zellen vorkommt. In der RALES-Studie konnte gezeigt werden, dass Spironolacton signifikant die Mortalität bei Herzinsuffizienz-Patienten senkt; allerdings traten Gynäkomastien und Hyperkaliämien als Nebenwirkungen auf. Hyperkaliämie-bedingte Krankenhauseinweisungen nahmen unmittelbar nach Publikation der RALES-Studie basierend auf den Daten einer kanadischen Untersuchung um den Faktor 2 bis 3 zu. Trotz einer Ia-Empfehlung in den Leitlinien zur Therapie bei Herzinsuffizienz erhalten lediglich 30 % der Patienten einen MR Antagonisten. Im Rahmen eines Ultra-Hochdurchsatz-Screenings wurden 2003 bei Bayer 1 Mio Substanzen geprüft. Aus der dabei ermittelten Leitstruktur wurde nach deren Optimierung schließlich der Kandidat BAY94-8862, inzwischen mit dem INN Finerenone bezeichnet, in die Entwicklung aufgenommen. Dieser ist ebenso hoch selektiv wie der MRA der zweiten Generation, Eplerenon, aber wesentlich potenter und besitzt eine nicht-steroidale Struktur. Eitner stellt zunächst die präklinischen Studienergebnisse mit Finerenone vor und verweist insbesondere auf die balancierte Herz/Nierenverteilung dieses Wirkstoffs sowie die Daten, die eine Verbesserung der Schäden an Herz und Nieren gezeigt haben. Inzwischen sind auch die Studien der Phasen I und IIa mit positivem Ausgang abgeschlossen; derzeit laufen verschiedene Phase IIb-Studien, in denen Finerenone in Patienten mit Herzinsuffizienz (ARTS-HF) und solchen mit Diabetes und chronischer Nierenkrankheit (ARTS-DN) geprüft wird. Erste Ergebnisse sind im Laufe von 2015 zu erwarten. Abschließend zeigt Eitner eine Übersicht mit verschiedenen MRA-Wirkstoffkandidaten, die sich bei einer Reihe von anderen Firmen in der präklinischen oder klinischen Entwicklung befinden.

Seite 3/4

Prof. Dr. Thomas Dschietzig/Immundiagnostik AG, Bensheim/Charité-Universitätsmedizin, Berlin trägt zum „Einsatz von Relaxin bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz“ vor. Die akute Herzinsuffizienz (AHF) beruht in 50 % der Fälle auf vaskulärem Versagen, in 10 % auf Hypertension. Die 30 Tage-Mortalität liegt bei 25 bis 30 %, die Einjahresmortalität beträgt bis zu 40 %. Bisher erfolgt die Behandlung mit einer ganzen Reihe von Medikamenten, allerdings nur auf empirischer Basis (u.a. Diuretika, Vasodilatoren und Inotropika wie Tazosentan, Levosimendan, Aliskiren). Anschließend stellt Dschietzig die Ergebnisse der internationalen, randomisierten Doppelblindstudie RELAX-AHF vor, bei der über Tausend Patienten mit akuter Herzinsuffizienz das rekombinant hergestellte humane Schwangerschaftshormon Relaxin-2 (Serelaxin), ein vasoaktives Peptidhormon, bei Klinikaufnahme einmalig „on top“ zur Standardtherapie wie Schleifendiuretika erhielten. Dabei konnte beim primären Endpunkt Dyspnoe eine signifikante Verbesserung innerhalb der ersten fünf Tage bei der visuellen Analogskala (VAS 0–100) gezeigt werden. Bei Verwendung der Likert-Skala wurden aber nach 6, 12 und 24 Stunden keine signifi-

kante Verbesserung gegenüber den Ausgangswerten erreicht. Auch beim sekundären Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod oder erneute Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder Nierenversagen) gab es keine Besserung, wohl aber bei der Gesamtsterblichkeit nach 6 Monaten. Allerdings war die Studie nicht auf Mortalität gepowert. Derzeit läuft aber eine Mortalitätsstudie mit 6.000 Patienten.

Anschließend stellt Dschietzig verschiedene Funktionen von Relaxin-2 vor: Vasodilation, Schutz der endothelialen Funktion, Organprotektion, kompensatorischer Mediator der chronischen Herzinsuffizienz; Hemmung von pulmonaler Endothelin-1. Inzwischen wurden bereits Pilotstudien mit Serelaxin bei chronischer Herzinsuffizienz durchgeführt. Auch wenn Serelaxin im ersten Anlauf keine Zulassung gegen AHF erhalten hat, ist doch die Datenbasis für dieses Medikament bereits jetzt überzeugender als die der bisher empirisch eingesetzten Präparate.

Seite 4/4

Berlin, 13. Okt. 2014