

Beilage in Herz Nr. 4/2010 und Der Hausarzt Nr. 9/2010

Herzinsuffizienz und pulmonale Hypertonie: Therapieoption PETN

CAESARs Schlachtplan

Pilotstudien lassen hoffen: Mit Pentaerithryltetranitrat (PETN, Pentalong®) könnte eine neue Therapieoption bei pulmonaler Hypertonie infolge einer chronischen Herzinsuffizienz zur Verfügung stehen, die die Vorlast senkt und somit die Hämodynamik entlastet. Dabei ist unter PETN weder mit dem nitrattypischen Toleranzphänomen noch mit der Bildung von Sauerstoffradikalen zu rechnen, die das Endothel schädigen könnten. In der CAESAR-Studie wird nun überprüft, ob PETN halten kann, was die Theorie verspricht.

Auf dem PETN-Satellitensymposium im Rahmen des 76. Deutschen Kardiologenkongresses stand in diesem Jahr die pulmonale Hypertonie (PH) im Mittelpunkt, und zwar speziell die PH bei Linksherzerkrankungen. Es gibt zahlreiche andere Formen, die sowohl idiopathisch und erblich vorkommen können als auch als Folgeerscheinung zahlreicher Noxen (Medikamente, Drogen oder Toxine) oder di-

verser Grundkrankheiten, seien es Kollagenosen, chronische Lungenerkrankungen oder andere multifaktoriell bedingte Schäden. Die Liste der möglichen Ursachen ist inzwischen so lang, dass ein internationales Konsensgremium fünf Klassen mit zahlreichen Untergliederungen festgelegt hat.

Für die bei weitem häufigste Form von PH infolge einer Linksherzinsuffizienz, sind die therapeutischen Möglichkeiten

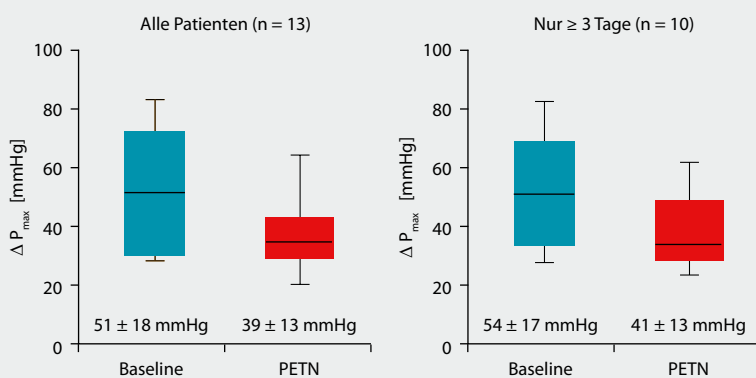


Foto: au

Die Vorsitzenden des Symposiums, Prof. Andreas Mügge, Bochum (li.) und Prof. Erland Erdmann, Köln (re.) lauschen gespannt.

bislang allerdings sehr begrenzt. Aktuelle Daten deuten darauf hin, so Stephan Rosenkranz, Köln, dass eine Beeinflussung des NO-Signalwegs durch PDE-5-Inhibitoren wie Sildenafil, aber auch durch den NO-Donator PETN hilfreich sein könnte.

Abb. 1



Nach Schneider C, Erdmann E, 2004

Abb. 1: Nitrattherapie der pulmonalen Hypertonie: Pilotuntersuchung mit PETN.

Die Rationale für PETN

Die intensive Grundlagenforschung im Arbeitskreis von Münzel und Daiber in Mainz hat die antioxidativen Eigenschaften von PETN (durch Induktion der Hämoxxygenase-1 sowie des Ferritins) bestätigt, die sich für das Endothel als protektiv erweisen. Darauf zielte auch das Referat von Prof. Georg Ertl, Würzburg, der die Bedeutung der endothelialen Dysfunktion auch in der Entstehung der Herzinsuffizienz hervor-

*Satellitensymposium anlässlich des 76. Deutschen Kardiologenkongresses in Mannheim am 9. April 2010, Veranstalter: Actavis Deutschland, Langenfeld

hob. Neu ist die Erkenntnis, dass PETN als einziges Nitrat auch die Funktion von endothelialen Progenitorzellen (EPC) verbessert, was als weitere Erklärung für seine günstigen Wirkungen mit herangezogen wird. Ertl: „Organische Nitrate, welche die EPC-Funktion verbessern, können langfristig aufgrund dieser günstigen Wirkung kardiovaskulär protektiv sein.“

Offene Pilotstudie gab den Anstoß

Schon 2004 konnten Erdmann und Schneider nachweisen, dass PETN bei Patienten mit biventrikulärer Herzinsuffizienz und PH zu einer Verbesserung der Hämodynamik führt (Abb. 1) – ohne dass es zu einer Toleranzentstehung und damit Wirkungsabschwächung gekommen wäre. Weitere Untersuchungen zur pulmonalen Hypertonie und PETN folgten (Abb. 2).

Jetzt, nach langen Jahren der Diskussion über das Studiendesign, wird die CAESAR-Studie in Angriff genommen. CAESAR steht für Clinical Efficacy Study of Pentalong for Pulmonary Hypertension in Heart Failure, eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pentalong® bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und PH.

CAESAR: Strategieüberlegungen

Primäre Zielvorgabe dieser Phase-II-Studie an zahlreichen deutschen Universitäten („Ordinarienstudie“) ist die Überlegenheit von PETN im Vergleich zu Placobo bei Patienten mit NYHA II–IV und sekundärer PH (PAPm > 30 mmHg, PCWP > 15 mmHg, LVEF < 45%). Die lange Vorbereitungszeit war gut investiert. So wurde die Frage geklärt, ob und welche Biomarker zur diagnostischen Einstufung unverzichtbar sind. Wie Georg Nickenig, Bonn, resümierte, vermögen Biomarker nicht sicher zwischen Links- und Rechtsherzinsuffizienz zu unterscheiden und eignen sich bis dato nicht als Screeningmethode.

Pulmonale Strombahn: Was die Brücke zwischen Lunge und Herz in Einsturzgefahr bringt

Kommt zur Linksherzinsuffizienz noch eine Druckerhöhung im Lungenkreislauf, verschlechtert sich die ohnehin nicht mehr gute Prognose des Patienten weiter. Die systolische oder diastolische Insuffizienz erhöht im Sinne einer chronischen „Stauung“ einen erhöhten Pulmonalvenen- und Kapillardruck. In der Folge ist zwangsläufig auch der pulmonale arterielle Druck erhöht – die sogenannte passive Komponente der pulmonalen Druckerhöhung. Zusätzlich kann eine aktive Komponente in Form einer präkapillären Gefäßengstellung sowie vaskulärer Umbauprozesse den pulmonal arteriellen Druck erhöhen, der Druckgradient zwischen Pulmonalarterien und -venen steigt an (transpulmonaler Gradient).

Je gravierender die funktionelle Einschränkung der NYHA-Klasse, desto häufiger findet man eine pulmonale Hypertonie. Die vaskuläre Widerstandserhöhung kann zunächst noch vollständig oder weitgehend reversibel sein, bei fortgeschrittener Erkrankung nimmt die Reagibilität gegenüber Vasodilatoren jedoch ab.

Nach Horst Olschewski, Graz

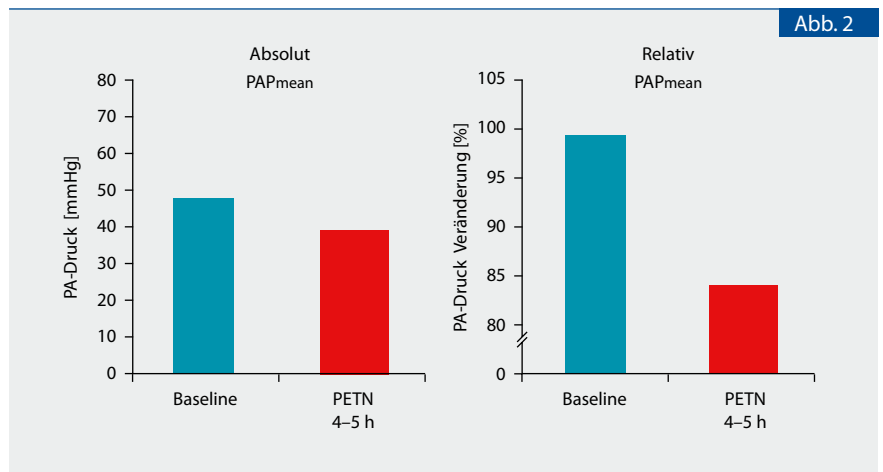


Abb. 2: Akuteffekte von PETN (80 mg) auf die pulmonale Hämodynamik bei pulmonal venöser Hypertonie. Durchschnittswerte PA-Druck vor und nach PETN-Gabe.

Nach Rosenkranz S und Erdmann E, unpublished data.

Außerdem gab es lange Debatten, ob die Echo-Untersuchungen nicht doch ausreichen, um die Diagnose abzusichern. Das Diktum: Nein, die Treffsicherheit reicht nicht aus. Also kommt die CAESAR-Studie am Einsatz des Rechtsherzkatheters zur Diagnoseabsicherung nicht vorbei.

CAESARs „Schlachtplan“ steht inzwischen und nimmt gerade die erste Hürde, die Studiengenehmigung der Ethikkommission. Dann wird die Rekrutierung der Patienten in voraussichtlich 15 Universitätskliniken beginnen.

Herzinsuffizienz: Keine guten Zahlen

10% der über Siebzigjährigen leiden an einer Herzinsuffizienz. 30–40% der Patienten mit der Erstdiagnose Herzinsuffizienz versterben innerhalb des ersten Jahres. Die längerfristige jährliche Mortalitätsrate liegt bei ca. 10%. 50% der aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten werden innerhalb von sechs Wochen erneut aufgenommen. Es kommt also ganz wesentlich darauf an, die Herzinsuffizienz in ihren Frühstadien zu erkennen und optimal zu behandeln.

Nach Georg Nickenig, Bonn