



## Und anderswo ...?

### Herzinsuffizienz: neue Behandlung?

#### Fragestellung

Die heutigen positiv-inotrop wirkenden Medikamente steigern den intrazellulären Kalziumgehalt und erhöhen dadurch Kontraktionsgeschwindigkeit und -kraft des Herzens und verkürzen die Systole, dies allerdings zum Preis eines erhöhten Sauerstoffbedarfs. Die Lebensdauer der Patienten wird damit nicht verlängert. Ein neues positiv-inotropes Medikament, Omecamtiv-Mecarbil (OM), optimiert die Aktin-Myosin-Verbindung ohne Erhöhung des intrazellulären Kalziums. Die Systole wird verlängert. Wie wirkt OM bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz?

#### Methode

In diese konzeptuell sehr komplexe Phase-II-Studie waren 45 Patienten eingeschlossen, die in 5 Gruppen eingeteilt wurden. Die Patienten erhielten insgesamt 151 OM-Infusionen in ansteigender Dosierung mit einer Phase unter Placebo. Bei allen Patienten lag die Ejektionsfraktion <40%. Primäres Erfolgskriterium war Sicherheit und Verträglichkeit von OM. Weiter interessierte der Zusammenhang zwischen Blutkonzentration von OM und hämodynamischer Wirkung.

#### Resultate

Je nach Serumkonzentration von OM erhöhte sich die Auswurfzeit um 80 ms und das Ejektionsvolumen um 10 ml, während die Herzfrequenz um 2,7 Schläge abnahm 2,7 ( $p < 0,0001$  bei allen drei Parametern). Bei hohen OM-Konzentrationen resultierte eine signifikante Senkung von endsystolischem und enddiastolischem Volumen. Bei sehr hohen Konzentrationen – aufgrund eines Dosierungsfehlers – traten Zeichen einer Myokardischämie auf. Sonst war OM sehr gut verträglich.

#### Probleme

Derzeit ist einzig eine intravenöse Form verfügbar, wodurch sich die Verwendung von OM aufs Spitalmilieu beschränkt. Eine exzessive Verlängerung der systolischen Auswurfzeit kann zur Manifestationen von Ischämie führen, da die Durchblutung der Koronararterien von der Dauer der Diastole abhängt.

#### Kommentar

Bei OM liegt ein ganz neuer Wirkungsmechanismus vor. Es erleichtert unabhängig vom intrazellulären Kalziumspiegel die Bindung zwischen Myosin und Aktin. «Mehr Leute ziehen am Strick», stellt der Autor eines verwandten Beitrags über die Pharmakokinetik von OM in derselben Nummer fest. Eine orale Darreichungsform ist in Vorbereitung. Diese wird Studien mit mehr Patienten unter lebensnäheren Bedingungen erlauben. Vielversprechende Zukunft für Millionen von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz!

Lancet. 2011;378:676. / AdT

**C**hronisch obstruktive Bronchopneumopathie (COPD): lebenslanges Risiko. In einer Longitudinalstudie mit 13 Millionen Probanden in der Provinz Ontario (Kanada) wurde das lebenslange Risiko für eine COPD geschätzt. Die Studie war möglich, weil sämtliche Einwohner von Ontario der obligatorischen Krankenversicherung angehören und die Diagnosen elektronisch gespeichert werden. Das Risiko steigt mit zunehmendem Lebensalter praktisch linear an, von 0,2% mit 40, 8% mit 60 und 28% mit 80. Mit Ausnahme des Tabakkonsums sind die Ursachen nach wie vor unbekannt. Lancet. 2011;378:991. / AdT

**T**amoxifen und Brustkrebs. Bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium vermindert eine 5-jährige adjuvante Behandlung mit Tamoxifen verglichen mit keiner Behandlung das relative Risiko für ein Rezidiv signifikant: 0,53 während der ersten 4 Jahre und 0,68 bis zu 10 Jahren. Lancet. 2011;378:771. / AdT

**A**sthma: genetisches Risiko. Ein australisches Team hat 2 signifikant mit Asthma assoziierte Genloci gefunden. Speziell die Zahl der Genkopien für den entzündungsstimulierenden Interleukin-6-Rezeptor (IL6) erhöht das Asthmarisiko. Ein spezifischer IL6-Rezeptor-Antagonist, Tocilizumab, könnte bei solchen Patienten helfen. Ein weiteres mögliches Beispiel für personalisierte Medizin. Lancet. 2011;378:1006. / AdT

**L**ungenfibrose: endlich ein Hoffnungsschimmer? Die idiopathische Lungenfibrose verläuft progressiv und meist letal. Bei der Entstehung der Fibrose spielen gewisse Tyrosinkinase-Rezeptoren eine Rolle. BIBF 1120, ein Tyrosinkinase-Inhibitor, in einer Dosis von  $2 \times 150$  mg/Tag verlangsamt den jährlichen Rückgang der forcierten Vitalkapazität signifikant um fast 70%. Anscheinend verbessert sich auch die Lebensqualität. Bei dieser schwer invalidisierenden Krankheit zählen auch bescheidene Fortschritte! N Engl J Med. 2011;365:1079. / AdT

Autor in dieser Ausgabe: Antoine de Torrenté (AdT)