

Neue Therapien zur Behandlung von Herzinsuffizienz

Schutz für schwache Herzen





Wenn die Lebenspumpe immer mehr nachlässt, steckt weit mehr dahinter als ein kleiner Maschinenschaden: Herzschwäche ist die weltweit am schnellsten zunehmende Herz-Kreislauf-Erkrankung. Forscher von Bayer HealthCare verfolgen verschiedene Wege, dem geschwächten Herz zu helfen.

Ein bisschen Herzklopfen und ab und an etwas Atemnot: Noch immer halten viele Menschen ein „schwaches Herz“ für eine natürliche Verschleißerscheinung. Aber es kann eine tödliche Bedrohung sein: An Herzschwäche – auch Herzinsuffizienz genannt – sterben allein in den Industrienationen bis zu 50 Prozent der Betroffenen innerhalb von fünf Jahren. Ist die Krankheit schon fortgeschritten, überlebt die Hälfte der Patienten gerade einmal noch ein Jahr. „Eine Herzschwäche ist nicht nur äußerst komplex, sondern auch so schwerwiegend wie eine Tumorerkrankung“, sagt Dr. Peter Kolkhof, Projektleiter in der kardiologischen Forschung des Bereiches Global Drug Discovery bei der Bayer-HealthCare-Division Bayer Schering Pharma in Wuppertal. „Das Tragische ist, dass viele Menschen gar nicht wissen, dass die Überlebensdauer vieler Herzinsuffizienz-Kranken deutlich schlechter ist als beispielsweise bei Brust-, Prostata- oder Darmkrebs“, so Kolkhof. Und ähnlich wie viele Krebserkrankungen lässt sich die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bisher nur verlangsamen, aber nicht mehr gänzlich beheben. Zudem ist die Krankheit keine Randerscheinung: Weltweit leiden schätzungsweise mehr als zwanzig Millionen Menschen daran. Und jedes Jahr kommen weitere zwei Millionen dazu – Tendenz steigend.

„Aber das Herz macht nicht einfach nur schlapp, weil es altersschwach ist“, so Dr. Johannes-Peter Stasch, ebenfalls in der kardiologischen Forschung im Bereich Global Drug Discovery. Vielmehr tragen körpereigene Reaktionen maßgeblich zu der gefährlichen Abwärtsspirale bei. „Sobald das Herz überfordert ist, versucht der Organismus, den Leistungsabfall durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems und weiterer hormoneller Botenstoffe sowie durch strukturelle Anpassun-

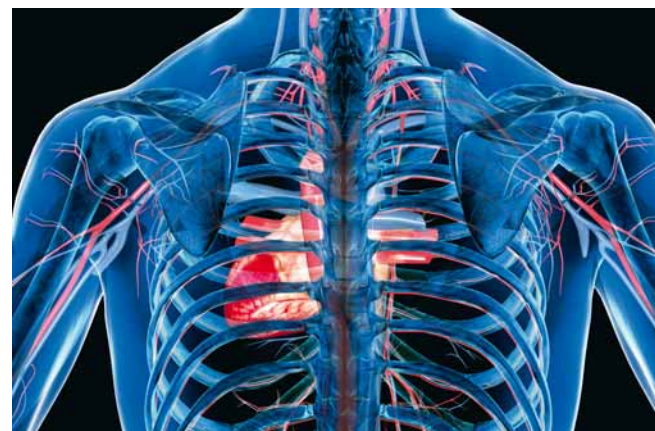
gen auszugleichen“, sagt die Internistin Dr. Silvia Lentini, die als Projektleiterin in der klinischen Pharmakologie bei Bayer Schering Pharma für die ersten entscheidenden klinischen Prüfungen mit den innovativen Wirkstoffen aus den chemischen Labors der Projektteams der kardiologischen Forschung verantwortlich ist. „Wir wissen heute, dass der menschliche Körper bereits beim ersten Anzeichen einer verminderten Herzkraft mit Gegenmaßnahmen reagiert.“

Blutstau durch schwachen Herzmuskel und mangelnde Pumpleistung

Fast immer sind zu hoher Blutdruck, Rauchen, Diabetes und Arteriosklerose der Anfang des Übels. All das bereitet dem Herzinfarkt den Weg. Und der ist in zwei Dritteln aller Fälle die Ursache für eine nachfolgende Herzinsuffizienz. Als einzelner Faktor gefährlich ist aber auch ein über längere Zeit bestehender erhöhter Blutdruck. Denn der verlangt dem Herzen ständig eine immer größer werdende Pumpleistung ab. In selteneren Fällen können auch Herzklappenschäden oder Virusinfektionen die Erkrankung verursachen. Das Ergebnis ist am Ende gleich: Der Herzmuskel ist so geschwächt, dass seine Kraft bei normaler Füllung der Kammern nicht mehr ausreicht, um das Blut durch den Körper zu pumpen. Die Atemnot resultiert im Wesentlichen aus einem Rückstau des Blutes vor der linken Herzkammer im Bereich der Lungenstrombahn. Durch den Rückstau kommt es zum Anstieg des Drucks in der Lungenstrombahn, was vom Patienten als Atemnot empfunden wird.

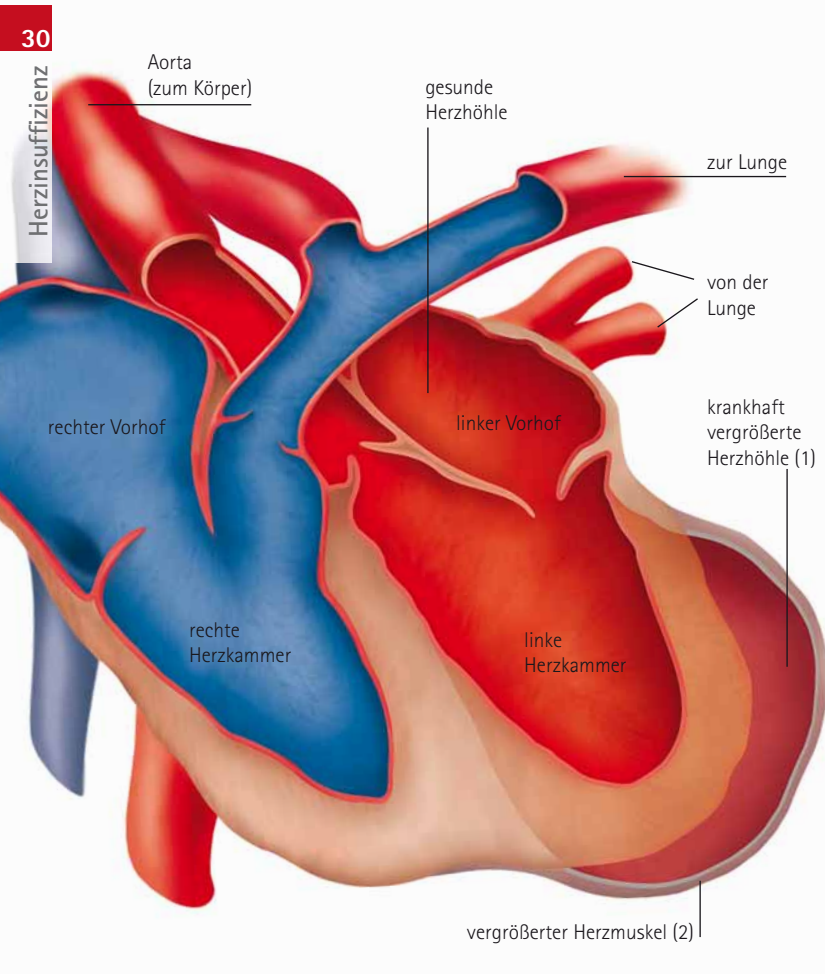
Aber die Mechanismen, mit denen das Herz eine kurzzeitige Überlastung ausgleicht, führen im Dauerbetrieb zur Katastro-

Herzspezialist mit Durchblick: Dr. Peter Kolkhof (Foto li.), Projektleiter in der kardiologischen Forschung, begutachtet einen Objektträger vor der mikroskopischen Untersuchung im Labor von Bayer Schering Pharma in Wuppertal. Die Forscher beschäftigen sich dort mit Herzerkrankungen und Abläufen in den Blutgefäßen des Körpers (Foto re.) und suchen neue Therapien.



Schwache Blutpumpe

Herzinsuffizienz schwächt den Herzmuskel. Auslöser sind meist Herzinfarkte oder ein dauerhaft erhöhter Blutdruck. Das Herz wird also extrem überlastet. Die Folgen: krankhaft vermehrte Muskelmasse oder stark vergrößerte Herzhöhlen (1). Der kranke Muskel ist dann zwar größer (2), aber schwächer. Er schafft es nicht mehr, ausreichend Blut durch das Gefäßsystem zu pumpen. Im Körper und in den Organen drohen Sauerstoff- und Nährstoffmangel. Die Belastbarkeit der Patienten sinkt, sie leiden unter



Kurzatmigkeit. Ist die linke Herzhälfte geschwächt, staut sich Blut in der Lunge. Das führt zu Atemnot. Bei einer Schwäche der rechten Herzhälfte wirkt der Blutstau zurück in den Bauch, die Leber und bis in die Beine. Es bilden sich Wassereinlagerungen, sogenannte Ödeme. Häufig sind beide Herzhälften betroffen. An Herzinsuffizienz erkranken zwar häufiger ältere Menschen, sie betrifft aber auch jüngere Patienten. Allein in den vergangenen dreißig Jahren hat sich die Zahl der Betroffenen weltweit verdreifacht.

phe. So versucht der Körper beispielsweise, das Herz zu mehr Leistung anzutreiben, um den Blutdruck aufrechtzuerhalten: Dazu aktiviert er das sogenannte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. „Über eine ganze Reaktionskette entsteht dabei zunächst das Eiweißmolekül Angiotensin II“, erklärt Kolkhof. Es sorgt dafür, dass sich die Muskeln der Blutgefäßwände zusammenziehen. Dadurch muss das Blut gegen einen höheren Druck durch die Adern gepumpt werden. „Im gesunden Organismus ist diese Reaktion eine äußerst wirksame Maßnahme, um einen zu niedrigen Blutdruck zu stabilisieren“, so Kolkhof. Allerdings muss das Herz als Motor des Blutkreislaufs jetzt gegen einen größeren Widerstand ankämpfen – was es zusätzlich schwächt. Zudem reduzieren die verengten Arterien die notwendige Sauerstoffzufuhr zum Herzen.

Hormonfeuerwerk, steifer Herzmuskel und Wasser in den Beinen

Gleichzeitig schraubt das Nervensystem auch noch den Puls in die Höhe – ein Aktionismus, der das Herz weiter erschöpft. Außerdem bildet die Nebennierenrinde dann vermehrt das Hormon Aldosteron. Der Botenstoff bewirkt, dass der Körper weniger Natrium und dadurch letztlich weniger Wasser ausscheidet. Arbeitet das Herz aber nicht mehr mit voller Kraft, kann es auch die zusätzliche Flüssigkeit nicht aus dem Körper transportieren. Die Folge: Flüssigkeit sammelt sich beispielsweise im Gewebe und bildet sogenannte Ödeme. Die dadurch angeschwollenen Beine sind deshalb ein typisches Zeichen der Herzinsuffizienz.

Laborarbeit: Linda Sarah Hoffmann und Sandra Geschka (v. li.) bereiten Testreihen für Untersuchungen mit einem neuen Wirkstoff vor. Die Substanz soll den krankhaften Umbau des Herzmuskels verhindern.





Aldosteron hat aber noch einen weiteren, unheilvollen Effekt: „Es führt dazu, dass das Herz vermehrt Bindegewebe bildet, vor allem nach einem Herzinfarkt. Die Folge: Die Herzwand wird dicker, das Volumen der Kammern kleiner und der gesamte Herzmuskel steifer“, so Kolkhof. Anstelle von sechs Litern Blut pro Minute wälzt die Lebenspumpe am Ende nur noch zwei Liter durch den Körper. Organe und Gewebe bekommen zu wenig Sauerstoff und Nährstoffe. Vielen Betroffenen geht dann nicht nur beim Spazierengehen oder Treppensteigen die Puste aus. Irgendwann wird selbst der Gang ins Bad oder in die Küche zum Kraftakt.

Die heute verfügbaren und standardmäßig eingesetzten Medikamente greifen in einige der schädlichen Mechanismen ein: Bei chronischer Herzinsuffizienz geben Ärzte sogenannte Betablocker, die das Herz vor den ungünstigen Auswirkungen erhöhter Stresshormone schützen und das Herz langsamer und effizienter schlagen lassen. Außerdem kommen ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARBs) zum Einsatz, die die Bildung und Wirkung von Angiotensin II verhindern und dadurch eine Schutzfunktion für das Herzkreislaufsystem ausüben. Dritte Säule der Therapie sind Arzneimittel, die die Harnausscheidung fördern, sogenannte Diuretika. Sie sorgen dafür, dass Flüssigkeit aus dem Körper ausschwemmt, und helfen so gegen Ödeme und Atemnot. Sind alle Möglichkeiten einschließlich der medikamentösen Therapie ausgeschöpft, bleibt bei Patienten mit einer hochgradig verminderten Pumpleistung des Herzens nur noch die Herztransplantation oder der chirurgische Einbau von Herzschrittmachern als letzte Alternative übrig. Obwohl ACE-Hemmer, Betablocker und Aldosteron-Hemmer die hohe

Sterblichkeitsrate bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz seit den späten 1980er-Jahren deutlich reduziert haben, ist die Sterblichkeit insgesamt noch immer sehr hoch. Das reicht den Medizinern längst nicht aus: „Die heutigen Therapien sind weit davon entfernt, ideal zu sein“, so der international renommierte Herzinsuffizienz-Experte Prof. Mihai Gheorghiu von der Feinberg School of Medicine an der Northwestern University in Chicago, USA. Die Gründe: Zum einen schlagen die Medikamente nicht bei allen Patienten an, zum anderen können alle diese Mittel auch massive Nebenwirkungen haben.

Optimierte Therapieansätze in der klinischen Erprobung

„Das Thema Herzinsuffizienz ist deshalb ein wichtiger, neuer Schwerpunkt in der Kardiologie bei Bayer Schering Pharma geworden“, sagt Kolkhof. Und das Resultat kann sich sehen lassen. Zurzeit arbeiten er und seine Kollegen gleich an drei vielversprechenden Therapieansätzen. Diese greifen gezielt in den Krankheitsprozess ein und sind in den In-vitro-Modellen sehr effektiv. Weiterhin wurden sie in der Forschungsphase so optimiert, dass sie sehr spezifisch wirken, um so mögliche Nebenwirkungen zu minimieren.

Auf einen der Top-Wirkstoff-Kandidaten ist das Team um Stasch Ende der 1990er-Jahre gestoßen (s. a. „Für ein weites Herz“, research 17, S. 82). Der studierte Chemiker und Pharmazeut untersuchte damals ein Enzym, das als medizinisch ausgereizt galt: die lösliche Guanylatzyklase (sGC). Im menschlichen Körper wird es durch das körpereigene Stickstoffmonoxid (NO)



Die vier Stadien der Herzschwäche

Nach einer Empfehlung der New York Heart Association (NYHA) wird die Herzschwäche heute international in vier verschiedene Schweregrade eingeteilt.

Stadium	Beschwerden
I	Die körperliche Leistungsfähigkeit ist normal. Nur technische Untersuchungen wie die Echokardiographie – eine Ultraschalluntersuchung des Herzens – zeigen Störungen an.
II	Bei schwerer Belastung treten Beschwerden wie Atemnot und Erschöpfung auf. Spaziergänge bis zu fünf Kilometer Länge sind noch möglich.
III	Schon bei leichten körperlichen Anstrengungen wie Treppensteigen ringen die Patienten nach Atem. Im Liegen oder Sitzen sind sie aber beschwerdefrei.
IV	Jede körperliche Belastung wird zum Kraftakt. Die ausgeprägte Muskelschwäche macht sich sogar bei absoluter Ruhe bemerkbar: Die Betroffenen sind müde, können aber trotzdem kaum schlafen, leiden mitunter unter Konzentrationsstörungen und sind massiv in ihren Alltagsaktivitäten eingeschränkt.

Nachgefragt



„Wir brauchen mehrere Therapie-Bausteine“

Dr. Bertram Pitt ist Professor für kardiovaskuläre Medizin an der University of Michigan in Ann Arbor, USA. „research“ sprach mit ihm über das Thema Herzinsuffizienz.

Warum sterben heute immer noch viele Patienten wenige Wochen, nachdem sie mit akuter Herzinsuffizienz in die Klinik eingeliefert wurden?

Das kann bis heute niemand sicher sagen. Warum das Herz in vielen Fällen trotz intensiver Behandlung versagt, wird unter Experten sehr kontrovers diskutiert. Eine Theorie ist, dass die Medikamente, die heute in der Akuttherapie eingesetzt werden, zwar zunächst sehr gut helfen. Aber auf längere Sicht scheinen sie die Erkrankung zu verschlimmern.

Wie kann das sein?

Untersuchungen deuten darauf hin, dass diese Medikamente nicht nur das Risiko von Herzrhythmusstörungen erhöhen. Sie scheinen auch die über Nervenbahnen und Botenstoffe im Blut vermittelte Steuerung des Salz- und Wasserhaushalts zu beeinflussen.

Welche Art von Medikament würde helfen?

Die Erkrankung ist viel zu komplex, um sie mit einem einzigen Medikament in den Griff zu bekommen. Unsere Studie Ende der 1990er-Jahre hat aber gezeigt, dass die Hemmung von Aldosteron – neben anderen Ansätzen – ein wichtiger Baustein in der Therapie der Herzinsuffizienz sein kann.

Welches sind die anderen Bausteine?

Wir brauchen sowohl Wirkstoffe, die die Kontraktionsfähigkeit des Herzens verbessern, als auch solche, die den krankhaften Umbau des Herzens verhindern. Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Behandlung werden sicher Medikamente sein, mit denen sich die stark verengten Blutgefäße von Herzinsuffizienz-Patienten erweitern lassen. Noch ist es zwar zu früh zu sagen, ob sich der Wirkstoff-Kandidat Cinaciguat auch auf Dauer bewähren wird. Aber die ersten Daten sehen sehr vielversprechend aus.

aktiviert und bildet daraufhin einen wichtigen körpereigenen Botenstoff: das zyklische Guanosinmonophosphat (cGMP), das Blutgefäße erweitert und schützt. Die Verabreichung von Pharmaka, die im Körper zu diesem Stickstoffmonoxid umgesetzt werden, ist seit Langem ein wichtiger Baustein in der Behandlung von Herz-Kreislaufleiden. Aber: Nicht alle Patienten sprechen darauf an. Zudem lässt der Effekt dieser Mittel bei längerer Anwendung auch deutlich nach.

Staschs Ziel war es daher, Medikamente zu finden, die unabhängig vom NO wirken. Beim Durchtesten von 200.000 Substanzen fand das Team um Stasch mittels Hochdurchsatz-Screening einen Stoff, der die Bildung von cGMP im Körper enorm steigerte. Alle darauf folgenden Studien verliefen so erfolgreich, dass der Wirkstoff, den die Forscher „Cinaciguat“ taufte, mittlerweile in Dosisfindungsstudien der Phase II der klinischen Prüfung steht.

„Inzwischen wissen wir auch, warum NO bei vielen Herz-Kreislauf-Patienten nicht mehr wirkt: Ein großer Teil der Guanylatzyklase-Moleküle in ihrem Körper ist defekt“, sagt Stasch. Die Ursache für den Enzym-Defekt liegt im oxidativen Stress: Das bedeutet, die im menschlichen Körper anfallenden freien Radikale können nicht mehr ausreichend durch körpereigene Antioxidantien abgefangen werden und zerstören die hilfreichen sGC-Moleküle, sodass NO an diesem Enzym nicht mehr binden und damit nicht mehr aktivieren kann. „Der große Vorteil von Cinaciguat ist nun, dass es gerade am defekten Enzym besonders gut wirkt“, so Stasch.

Auch der zweite Therapieansatz der Wuppertaler Forscher nutzt die Erfahrung früherer Generationen: Eine große klinische Studie hatte Ende der 1990er-Jahre gezeigt, dass

Herz-Check: Die Internistin Dr. Silvia Lentini, Projektleiterin in der klinischen Pharmakologie bei Bayer Schering Pharma, untersucht die Herz-Kreislauf-Funktionen eines Probanden.





ein Mittel zur Hemmung von Aldosteron namens Spironolacton die Sterblichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz um 30 Prozent senkte. Das Mittel war in den 1960er-Jahren erstmals zur Ödembehandlung verwendet worden. Nach Einführung der ersten ACE-Hemmer geriet die Substanz jedoch fast in Vergessenheit. Denn sie zeigte auch unangenehme Nebenwirkungen: Weil Spironolacton auch an Rezeptoren von Sexualhormonen wie Testosteron und Progesteron bindet, führte der Wirkstoff bei Männern beispielsweise zu sehr schmerzhaftem Brustwachstum. Deshalb brachen viele Patienten die Therapie ab.

Die Nieren animieren, mehr Wasser auszuscheiden

Kolkhof und sein Team fanden jetzt einen neuartigen Wirkstoff, der den Aldosteron-Rezeptor ganz gezielt und effektiv blockiert. Außerdem weiß man heute: „Je früher man den Aldosteron-Antagonisten, zum Beispiel nach einem Herzinfarkt, verabreicht, desto besser lässt sich der krankhafte Umbau des Herzmuskels verhindern, der zur Einlagerung von Bindegewebe und zur Versteifung des Pumporgans führt“, betont Dr. Silvia Lentini.

Die Herzexperten von Bayer Schering Pharma verfolgen aber noch eine dritte Therapiestrategie: Sie wollen den Nieren zur vermehrten Wasserausscheidung verhelfen – und zwar ohne Elektrolytverluste und ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Ihre neu entwickelten Substanzen hemmen die Wirkung des Hormons Vasopressin. Denn das hat im Körper zwar wichtige Aufgaben zur Aufrechterhaltung des Blut-

drucks: Es bewirkt die Rückaufnahme von Wasser über die Niere und die Verengung von Blutgefäßen. Dies führt jedoch zur erhöhten Pumpbelastung des geschwächten Herzens und zu vermehrter Ödembildung und Luftnot. Dies wollen die Wuppertaler Forscher mit ihren neuen Wirkstoffkandidaten nachhaltig und nebenwirkungsarm unterbinden.

„Alle drei neuen Therapieansätze zusammengenommen könnten die Behandlung der Herzinsuffizienz schon bald von Grund auf verändern“, so Kolkhof.

Und die einzelnen Ansätze werden bereits ganz konkret überprüft: Denn nicht nur Cinaciguat ist auf dem Weg durch die klinischen Prüfungen. Der vielversprechende Aldosteron-Rezeptor-Antagonist hat ebenfalls bereits die erste wichtige Hürde genommen: Vor Kurzem hat die Geschäftsleitung von Bayer Schering Pharma grünes Licht für die klinische Phase gegeben. Und der Vasopressin-Hemmer wird bald nachfolgen. Und wenn alles gut läuft, können die neuen Therapien schon in wenigen Jahren den Herzpatienten zugute kommen.

www.herzstiftung.de



Auf der Internetseite der Deutschen Herzstiftung finden sich weiterführende Informationen rund um die lebensnotwendige Pumpe – von gesunder Ernährung bis zum Risikotest.

Zielfahnder: Die Forscher von Bayer Schering Pharma suchen nach neuen Therapieansätzen für Herzerkrankungen. Dabei hilft die räumliche Darstellung von Zielmolekülen, die optimale Bindung für einen potenziellen Wirkstoff zu finden.

