

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Endothelin-Antagonisten in der neurohumoralen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Bergler-Klein J, Pacher R

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2002; 9 (5)

169-175

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Endothelin-Antagonisten in der neurohumoralen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

J. Bergler-Klein, R. Pacher

In der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz haben sich in letzter Zeit die neurohumoralen Therapieformen mittels ACE-Hemmern und Betablockern etabliert. Dennoch besteht auch weiterhin eine hohe Mortalität und Morbidität bei dieser Erkrankung, so daß neue Therapieansätze notwendig werden. Bei der chronischen Herzinsuffizienz entsteht eine überschießende Aktivierung der neurohumoralen Regelkreise, insbesondere des Sympathikus, des Renin-Angiotensin-Systems, der natriuretischen Peptide sowie des vasokonstriktorisch wirkenden Endothelins (ET). Hohe Plasmaspiegel von ET-1 und seiner Vorstufe, Big-Endothelin, korrelieren mit einer Verschlechterung der Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz. ET wirkt hauptsächlich über zwei Rezeptoren, den ET-A- und den ET-B-Rezeptor. An der glatten Gefäßmuskulatur bewirkt die Aktivierung des ET-A-Rezeptors vor allem eine starke Vasokonstriktion, während an der Endothelzelle der ET-B-Rezeptor durch Freisetzung von NO und Prostacyclin vor allem zu Vasodilatation führt. Der ET-B-Rezeptor besitzt jedoch eine duale Funktion und kann ebenfalls eine Vasokonstriktion an der glatten Gefäßmuskulatur bewirken. Darüber hinaus vermittelt der ET-B-Rezeptor in den Endothelzellen der Lunge die Clearance von ET. Selektive ET-A-Rezeptorantagonisten, wie z. B. Darusentan, hemmen vor allem die vasokonstriktorische Aktivität von ET, während nichtselektive ET-Antagonisten, z. B. Bosentan, eine vollständige Blockade beider Rezeptoren bewirken können. Wenngleich in jüngsten Kurzzeitstudien mit ET-Antagonisten positive Effekte auf Hämodynamik und neurohumorale Parameter bei Herzinsuffizienz erzielt werden konnten, werden erst Langzeitstudien die Wertigkeit bezüglich Mortalität und Morbidität nachweisen können.

In the therapy of chronic heart failure, neurohumoral treatment with ACE-inhibitors and beta-blockers has been established in recent years. Despite these developments, high mortality and morbidity persists in patients with congestive heart failure and, therefore, new approaches in therapy are mandatory. In chronic heart failure, excessive activation of the neurohumoral axis is observed, especially of the sympathetic and renin-angiotensin systems, natriuretic peptides and the vasoconstrictory peptide endothelin (ET). Elevated plasma levels of ET and its prohormone, big ET, are correlated with a poor prognosis of patients with heart failure. ET mainly acts via two receptors, the ET-A and ET-B receptor. Activation of the ET-A receptor at the vascular smooth muscle cell results in potent vasoconstriction, whereas at the endothelial cell, activation of the ET-B receptor is followed by vasodilation via release of NO and prostacyclin. The ET-B receptor, however, displays a dual function, also inducing vasoconstriction at the vascular smooth muscle cell. Moreover, the ET-B receptor mediates the clearance of ET in the pulmonary endothelial cells. Selective ET-A receptor-antagonists, e.g. darusentan, specifically inhibit the vasoconstrictory response to ET, whereas non-selective antagonists, e.g. bosentan, accomplish a complete blockade of both receptors. Short-term studies with ET-antagonists in chronic heart failure have demonstrated beneficial effects on haemodynamic and neurohumoral parameters, long-term effects on mortality and morbidity of patients with chronic heart failure remain to be clarified. J Kardiologie 2002; 9: 169-75.

Die chronische Herzinsuffizienz zählt in den westlichen Ländern zu den häufigsten Krankheitsbildern und führt zu wiederholten Spitalaufnahmen mit beträchtlicher Kostenentwicklung. Als häufigste Ursache der chronischen Herzinsuffizienz findet sich die koronare Herzkrankung, trotz vermehrter Interventionsmöglichkeiten besteht bei der chronischen Herzinsuffizienz eine weiterhin stark ansteigende Inzidenz [1]. Wenngleich bei den medikamentösen Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahren eine deutliche Verbesserung der Prognose der Patienten erzielt werden konnte, insbesondere durch die Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmertherapie sowie jüngst durch Etablierung der zusätzlichen Betablockertherapie, bestehen weiterhin eine hohe Morbidität und vor allem Mortalität bei insgesamt deutlich eingeschränkter Lebensqualität der Patienten [2]. Bei fortschreitender Herzinsuffizienz trotz intensivierter, hochdosierter medikamentöser Therapie und Ausschöpfung aller konservativen oder interventionellen und chirurgischen Maßnahmen bei ischämischen Kardiomyopathien oder Vitien stellt oft nur noch die Herztransplantation die letzte hoffnungsvolle Alternative dar [3]. Die Entwicklung weiterer medikamentöser Therapiemaßnahmen erscheint daher von größter Bedeutung.

Neurohumorale Dysregulation bei Herzinsuffizienz: die Bedeutung von Endothelin

Die hämodynamischen Veränderungen im Rahmen der Herzinsuffizienz führen zu einer neurohumoralen Antwort

mit überschießender Aktivierung der vasokonstriktorischen Hormonsysteme sowie zu kompensatorischem Anstieg der vasodilatatorischen Regelkreise. Wenngleich die zugrundeliegenden Mechanismen unterschiedlich sind, stellen die neurohumoralen Reaktionen im Rahmen eines Blutverlustes bzw. hämorrhagischen Schocks auch bei der Herzinsuffizienz eine aus der Evolution vorgesehene hämodynamische „Verteidigungsstrategie“ dar [4, 5]. Zwar erscheint dies bei einer Blutung oder Fluchtreaktion in der Natur sinnvoll, bei der chronischen Herzinsuffizienz entsteht jedoch aufgrund der überwiegenden Vasokonstriktion und Flüssigkeitsretention eine zusätzliche Überlastung des ohnehin geschädigten Ventrikelmyokards. Hierdurch entstehen weitere deletäre Umbauprozesse, die Herzinsuffizienz schreitet fort, es kommt zu weiterer Aktivierung der Neurohormone, des Sympathikussystems und von ET [4].

In vielen Studien konnte belegt werden, daß erhöhte Plasmaspiegel verschiedener Neurohormone mit einer zunehmenden Verschlechterung der Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz vergesellschaftet sind [6–13]. Hohe Plasmaspiegel des direkt im Ventrikelmyokard gebildeten natriuretischen Peptids BNP (Brain Natriuretic Peptide), des im Vorhof gebildeten atrialen natriuretischen Peptids ANP sowie deren Vorstufen N-terminales pro-BNP und pro-ANP weisen auf fortgeschrittene Stadien und deutlich schlechtere Überlebensraten bei Patienten mit Herzinsuffizienz verschiedener Ätiologie hin [14–17]. Bei zunehmender Herzinsuffizienz werden ANP und BNP zusätzlich sowohl im Vorhof als auch im Ventrikel gebildet [4, 9, 17, 18].

Aus der Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Jutta Bergler-Klein, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien, E-Mail: jutta.bergler@akh-wien.ac.at

Endothelin

ET-1 stellt neben Angiotensin II den potentesten Vaso-
konstriktor dar und wird hauptsächlich direkt im Endothel
der Gefäße gebildet [19]. Zu einem geringeren Anteil wird
ET auch in den Kardiomyozyten und glatten Gefäßmuskeln-
zellen gebildet [20, 21]. ET-1 besitzt im Vergleich zu
Angiotensin II *in vitro* eine 10fach stärkere vasokonstriktori-
sche Aktivität [19]. Wenngleich ET vor allem eine para-
krine Wirkung aufweist und die endokrin wirksamen Plasma-
spiegel lediglich im pikomolaren Bereich vorliegen [19,
22], zeigten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in
Abhängigkeit vom klinischen NYHA-Stadium in mehreren
Studien signifikant erhöhte Plasmaspiegel von ET-1 sowie
der Vorstufe Big-ET, einhergehend mit deutlich erhöhter
Morbidity und Mortalität [6, 10–13, 23–25]. Unabhängig
von der Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz waren
die Plasmaspiegel von ET etwa zwei- bis dreifach erhöht.

ET besitzt neben der vasokonstriktorisches Wirkung je-
doch weitere wichtige Eigenschaften [4, 26]. ET stimuliert
die Zellproliferation, Fibrose- und myokardiale Hypertro-
phiebildung, verstärkt die myokardiale Apoptose und hat
inflammatorische Wirkungen sowie Wechselwirkungen
mit Zytokinen. Zusätzlich werden die vasokonstriktori-
schen und hypertrophierenden Wirkungen anderer Sub-
stanzen, z. B. der sympathomimetischen Katecholamine,
durch direkte Zellsensibilisierung verstärkt. Es besteht eine
Wechselwirkung mit gegenseitiger Verstärkung von Angio-
tensin II und ET sowie auch mit Aldosteron [26–29]. ET
verstärkt die Konversion von Angiotensin I in Angiotensin
II, Angiotensin II bewirkt seinerseits die Expression und
Ausschüttung von ET-1. Das vasodilatatorisch und diure-
tisch wirkende natriuretische Peptid ANP hemmt die ET-
Synthese, ET-1 stimuliert hingegen die Ausschüttung von
ANP. Endotheline weisen insgesamt multiple endokrine
Wirkungen auf, je nach Organ, wo sie gebildet werden,
und spielen eine besondere Rolle in der Regulation der
Nierenfunktion [26, 27]. Es findet sich ein sensibles und
komplexes Zusammenspiel verschiedener Hormonsysteme,
z. B. auch mit Cortisol oder mit Östrogen und Progesteron,
welche die ET-Produktion hemmen [27, 29, 30]. Hinge-
gen wird die Expression von ET durch Insulin stimuliert
[31].

Die neurohumorale Therapie hat in der Behandlung
der Herzinsuffizienz einen besonderen Stellenwert erlangt
[2]. Die neurohumorale Dysregulation bietet über die ent-
sprechenden Achsen verschiedene Angriffspunkte (Tab. 1).
Das vasokonstriktorisch wirkende Angiotensin II kann via
Blockade des ACE im Renin-Angiotensin-System durch die
ACE-Hemmer an seiner Bildung gehindert werden oder
mit den Angiotensin-II-Rezeptor-1-Antagonisten direkt an
seinem Wirkort selektiv am Vasokonstriktion vermittelnden
Rezeptor Typ 1 inhibiert werden. Der Sympathikotonus mit
den im Plasma nachweisbar übersteigerten Katecholamin-
en wird über die Betablockertherapie blockiert [2, 32].
Aldosteronantagonisten zeigen ebenfalls eine Prognosever-

Tabelle 1: Neurohumorale Angriffspunkte in der Behandlung der chro-
nischen Herzinsuffizienz

Neurohumorales System	Therapieansatz
Renin-Angiotensin II	ACE-Hemmer Angiotensin II-Rezeptorantagonisten
Sympathisches Nervensystem	Betablocker
Aldosteron	Aldosteronantagonisten
Endothelin	Endothelinrezeptorantagonisten? (Endothelin Converting-Enzyme-Hemmer?)

besserung bei Patienten mit Herzinsuffizienz (RALES-Stu-
die) [33]. Besonders wichtig ist die ausreichend hoch do-
sierte Einstellung der neurohumoralen Therapie, der ACE-
Hemmer und Betablocker, unter der sich ein Rückgang der
erhöhten Neurohormone findet und eine deutliche Ver-
besserung der Prognose des Patienten erreicht werden
kann [2, 13, 17].

Diuretika bewirken demgegenüber eine Erhöhung der
Neurohormone, so daß sie möglichst niedrig dosiert und
nur nach Symptomatik eingesetzt werden sollen [2].

Inwiefern nun eine zusätzliche oder alleinige Hem-
mung des starken Vaso-
konstriktors ET durch ET-Rezeptor-
antagonisten eine Verbesserung der Prognose bei Patien-
ten mit akuter oder chronischer Herzinsuffizienz erbrin-
gen wird, ist derzeit noch unklar.

Endothelinsystem

1988 konnte erstmals das Peptid ET aus aortalen Endo-
thelzellen des Schweines von Yanagisawa et al. isoliert
und in seiner 21-Aminosäuren-Sequenz dargestellt werden
[19]. Die chemische Struktur ähnelt den Sarafotoxinen,
Neurotoxinen, welche von Skorpionen und Schlangen ge-
bildet werden.

Bisher wurden bereits vier Isoformen des ET nachge-
wiesen (ET-1, -2, -3, -4). Beim Menschen konnten jedoch
im Plasma bisher nur ET-1 sowie ET-3 nachgewiesen wer-
den, während ET-2 nicht aufgefunden wurde. Hingegen
konnten bestimmte Genkodierungen für die Isopeptide
ET-1, -2 und -3 beim Menschen dargestellt werden [34]. Die
Bedeutung des nur schwach vasokonstriktorisch wirkenden
ET-3 ist bislang noch unklar.

Aus Präproendothelin wird durch Cleavage mittels Enzy-
men Big-ET produziert, durch das Endothelin-Converting
Enzyme (ECE) entsteht schließlich die wirksame („mature“)
Form ET-1, die im Herz-Kreislaufsystem die wichtigste Rolle
einnimmt (Abb. 1).

Endothelinrezeptoren

Bisher wurden zwei wesentliche ET-1-Rezeptoren
identifiziert, der ET-A-Rezeptor und der ET-B-Rezeptor
(Abb. 1). Der ET-A-Rezeptor befindet sich an der glatten
Gefäßmuskulatur und stellt im wesentlichen den „Aktiva-
tor“ dar, der zu Vasokonstriktion an der Gefäßmuskulatur

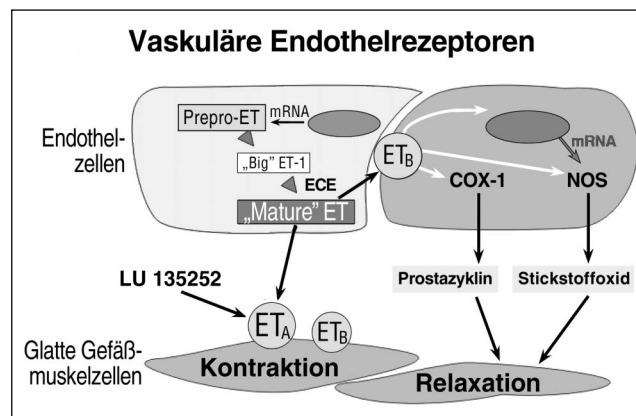


Abbildung 1: Endothelinrezeptoren und Wirkung eines selektiven ET-A-
Antagonisten: Endotheliale ET-B-rezeptorabhängige Vasodilatation via NO
und Prostazyklin sowie Clearance von ET bleiben erhalten. Der ET-B-
Rezeptor besitzt eine duale Funktion und bewirkt an der glatten Muskel-
zelle auch eine Vasokonstriktion.

führt. Der ET-B-Rezeptor stellt hingegen wahrscheinlich den „Inhibitor“ in diesem Regelkreis des Gefäßtonus dar, der überwiegend zu Vasodilatation führt. Der B-Rezeptor besitzt jedoch eine komplexe „duale“ Funktion und kann als Rezeptor an der glatten Gefäßmuskulatur eine Vasokonstriktion bewirken [35]. An der Endothelzelle vermittelt der ET-B-Rezeptor hingegen eine Vasodilatation durch Freisetzung von NO und Prostazyklin [36]. Darüber hinaus bewirkt der ET-B-Rezeptor in den Endothelzellen der Lunge die Entfernung und den Abbau (Clearance) von ET und ist somit ein wichtiger Regulationsmechanismus in der neurohumoralen vasokonstriktorischen Achse [37–40]. Bei einer einzelnen pulmonalen Transitzeit werden etwa 50 % des zirkulierenden ET durch den ET-B-Rezeptor in der pulmonalen Zirkulation entfernt [40]. Zugleich stellt die Lunge aber einen wesentlichen Bildungsort von ET dar [38]. Bei der chronischen Herzinsuffizienz wurde eine Verminderung von ET-B-Rezeptoren beschrieben, womit durch verminderte Clearance zusätzlich erhöhte ET-Spiegel bedingt werden [41].

Der ET-A-Rezeptor besitzt eine selektive Affinität für ET-1, welche insgesamt 100fach höher ist als für ET-3 [42]. Der ET-B-Rezeptor hingegen besitzt eine gleiche Affinität für ET-1, ET-2 sowie ET-3.

Beim gesunden Probanden konnten unterschiedliche Wirkungen von ET an der Gefäßregulation nachgewiesen werden [43]. In niedriger Dosierung führte ET experimentell zunächst zu einer geringen Vasodilatation der Unterarmgefäße, in höherer Dosierung zu Vasokonstriktion. Darüber hinaus besitzt ET bei Gesunden eine positiv-inotrope Wirkung, so daß ET vermutlich in der Kreislaufregulation und Regulation des Vasotonus des Gesunden eine wesentliche Rolle einnimmt [44]. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsteht hingegen eine deletäre, negativ-inotrope Wirkung von ET, einerseits durch die überschießende Bildung und hohe systemische Zirkulation von ET mit übersteigter Vasokonstriktion, andererseits direkt durch eine negative Beeinflussung der Kontraktilität des Myokards [44, 45]. Bei der Herzinsuffizienz konnten ein Ungleichgewicht und Dysregulation der ET-A- und -B-Rezeptoren nachgewiesen werden [41, 42, 46–48]. Hierbei überwiegen die vasokonstriktorische Aktivität des ET-A-Rezeptors sowie die verminderte pulmonale Clearancefunktion von ET durch den ET-B-Rezeptor. Die verschiedenen Wirkungen der einzelnen ET-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei den Wirkungen und Nebenwirkungen der Blockade durch nichtselektive oder selektive ET-Rezeptorantagonisten (s. u.).

Vermutlich sind darüber hinaus noch nicht alle Wirkungen der Rezeptoren bekannt und weitere Rezeptoren noch nicht erforscht. So konnte in letzter Zeit ein ET-C-Rezeptor beim Huhn identifiziert werden, jedoch noch nicht bei Säugetieren oder beim Menschen [49].

Endothelin und koronare Gefäßerkrankung

ET nimmt eine entscheidende Rolle in der endothelialen Dysfunktion ein, wobei hier ein Ungleichgewicht mit NO und Prostazyklin entsteht und eine vermehrte parakrine Sensibilität im Gewebe vorliegen kann, die Plasmaspiegel aber im Normbereich liegen können [36]. Hierdurch entsteht eine überwiegende Vasokonstriktion durch ET im Rahmen von endothelialer Dysfunktion bei Hypertonie sowie bei koronarer Gefäßerkrankung. Bei der koronaren Herzerkrankung konnten erhöhte ET-Plasmaspiegel nachgewiesen werden, diese korrelieren mit einer rascheren Progression der Koronarstenosen [50]. In athero-

sklerotischen Plaques konnten erhöhte ET-Konzentrationen dargestellt werden, und ET ist vermutlich an der Entstehung von Vasospasmen sowie Angina pectoris beteiligt [51]. Der nichtselektive ET-Antagonist Bosentan führte bei intrakoronarer Infusion zu einer Vasodilatation der Koronargefäße [52].

Endothelinantagonisten bei Herzinsuffizienz

Der erste orale ET-Antagonist war Bosentan, ein nichtselektiver ET-A- und -B-Rezeptorantagonist [53]. Mit dem selektiven ET-A-Antagonisten BQ-123 konnte erstmals 1996 bei Ratten ein günstiger Effekt auf das Überleben bei chronischer Herzinsuffizienz dargestellt werden [54]. In weiterer Folge konnten in mehreren tierexperimentellen Studien positive Wirkungen auf die Hämodynamik und Überlebensdauer bei Herzinsuffizienz in verschiedenen Modellen gezeigt werden, z. B. mit Bosentan bei Ratten nach Koronarligation [55]. Hierbei zeigte sich eine Verhinderung des Fortschreitens von Remodelling und Ventrikeldilatation durch den ET-Antagonisten.

Selektive und nichtselektive ET-Rezeptorantagonisten

Inwiefern die Rezeptorselektivität klinisch bedeutsam ist, und welcher ET-Antagonist in der Therapie der Herzinsuffizienz vorzuziehen wäre, bleibt bislang noch unklar (Abb. 1). Theoretisch könnte die Blockade der ET-B-Rezeptoren einen Nachteil darstellen, da hierdurch die endothelabhängige Vasodilatation durch NO und Prostazyklin via endothelialer ET-B-Rezeptoren möglicherweise vermindert wird und andererseits der Abbau und die Clearance von Endothelin in der Lunge via ET-B-Rezeptoren verhindert würde [37, 48]. So zeigte sich unter einer Kurzzeittherapie mit dem nichtselektiven ET-A- und -B-Rezeptorantagonisten Bosentan bei Patienten mit Herzinsuffizienz ein zwei- bis dreifacher Anstieg der Plasmaspiegel von Endothelin, während unter dem selektiven ET-A-Antagonisten Darusentan (LU135252) in Kurzzeitstudien nur ein geringerer Anstieg zu beobachten war [24, 56–58]. Durch einen ET-Anstieg könnte möglicherweise eine Stimulation weiterer Rezeptoren oder eine Überstimulation durch ET im Dosierungsintervall bzw. bei Absinken des Antagonisten-Plasmaspiegels negative, vasokonstriktorische Effekte bewirkt werden. Andererseits könnten nichtselektive ET-Antagonisten möglicherweise durch umfassendere Blockade der ET-Rezeptoren eine bessere Wirkung auf die neurohumorale Dysregulation und das Remodelling bei Herzinsuffizienz aufweisen [42]. Ein „subselektiver“ ET-B-Antagonist zur Blockade des ET-B-Rezeptors der vaskulären glatten Muskelzelle mit alleiniger Blockade der „ungünstigen“ vasokonstriktorischen Wirkungen des ET-B-Rezeptors steht bisher nicht zur Verfügung.

Tierexperimentell zeigten sich unter der anschließenden Gabe eines ET-A-Antagonisten unmittelbar nach Koronarligation bei Ratten negative Effekte hinsichtlich ventrikulären Remodellings, so daß ET-A-Antagonisten möglicherweise nicht unmittelbar nach bzw. in der Frühphase nach Myokardinfarkt gegeben werden dürfen [59]. Hingegen zeigten sowohl selektive als auch nichtselektive ET-Antagonisten im Tierversuch günstige Effekte auf kardiales Remodelling und Überleben bei Verabreichen nach einer Zeitspanne von mindestens 7–10 Tagen nach Koronarligation bzw. Myokardinfarkt [54, 55].

Insgesamt werden erst große Langzeit- und vergleichende Mortalitätsstudien nachweisen können, ob und

welcher ET-Antagonist in der chronischen Herzinsuffizienz Einsatz finden wird.

Bosentan

Mit Bosentan konnten günstige Wirkungen in der Behandlung der essentiellen Hypertonie aufgezeigt werden [60]. In der Behandlung der pulmonalen Hypertonie wurde die günstige Wirkung des ET-Antagonisten Bosentan zur Senkung des pulmonalarteriellen Druckes und Verbesserung der Leistungsfähigkeit in jüngsten Studien belegt und Bosentan nun vor kurzem von der FDA in dieser Indikation zugelassen (Abb. 2) [40, 61]. In die BREATHE-1-Studie (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Receptor Antagonist Therapy for Pulmonary Hypertension) wurden über 200 Patienten in 11 Ländern eingeschlossen.

Hingegen ist die Rolle der ET-Antagonisten generell sowie auch von Bosentan in der Behandlung der Herzinsuffizienz noch unklar. In Kurzzeitstudien zeigte sich mit Bosentan eine größere Verminderung des pulmonalen Gefäßwiderstandes im Vergleich zum systemischen Widerstand, hierbei konnte ein Anstieg des Herzminutenvolumens nachgewiesen werden [24]. Die REACH-1 (Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure)-Studie mit Bosentan bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unter Standardtherapie über geplante 6 Monate mußte aufgrund deutlich erhöhter Leberparameter vorzeitig abgebrochen werden, diese waren nach Absetzen von Bosentan in weiterer Folge reversibel [62]. In dieser Studie wurden hohe Bosentan-Dosierungen (bis 500 mg zweimal täglich) verwendet, in den ersten Wochen der Behandlung mit dem ET-Antagonisten traten zweimal so

häufig Verschlechterungen der Herzinsuffizienz bzw. kardiale Dekompensationen mit Hospitalisierungen der Patienten im Vergleich zu Placebo auf. Ähnlich der Beta-blockertherapie bei Herzinsuffizienz müssen vermutlich daher ET-Antagonisten anfänglich in niedriger Dosierung begonnen und langsam gesteigert werden.

In der Untergruppe jener Patienten, welche die vorgesehenen 6 Monate mit Bosentan in der REACH-1-Studie behandelt worden waren, zeigte sich jedoch eine signifikante Reduktion der Hospitalisationsrate (–41 %). In einer offenen Folgestudie mit Bosentan in einer niedrigeren Dosierung (125 mg zweimal täglich) über weitere 6 Monate wurde eine Reduktion der Mortalität und Hospitalisierungsrate im Vergleich zu den Patienten der REACH-1-Studie beobachtet [63].

In der folgenden multizentrischen Langzeitstudie ENABLE 1 und ENABLE 2 (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events) zur Untersuchung der Mortalität und Morbidität unter Bosentan bei Patienten mit chronischer, fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III und IV) in vor allem Europa einerseits und Nordamerika andererseits wurden über 1600 Patienten eingeschlossen (Abb. 3, 4). Die Patienten erhielten eine Basisstandardtherapie mit ACE-Hemmern sowie bereits etwa zur Hälfte mit Betablockern und zusätzlich randomisiert Bosentan 125 mg zweimal täglich oder Placebo. Die mittlere Auswurfraction der eingeschlossenen Patienten beträgt etwa 25 %. Diese Studie wurde erst jüngst abgeschlossen und befindet sich noch in Auswertung. Vorläufige, von der herstellenden Firma in einer Presseaussendung verlaubliche Daten der ENABLE-Studie ergaben jedoch keinen signifikanten Effekt von Bosentan gegenüber Placebo, weder hinsichtlich Mortalität noch Hospitalisierungsrate. Im Verlauf zeigten sich nur leicht erhöhte Leberwerte unter einer insgesamt niedrigeren Dosierung von Bosentan im Vergleich zur REACH-1-Studie (s. o.). Erste Resultate, die jüngst bei den American College of Cardiology 51st Scientific Sessions präsentiert wurden, zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Bosentan und Placebo bezüglich Tod oder Hospitalisation durch Herzinsuffizienz (Placebo 808 Patienten, hiervon 321 Ereignisse; Bosentan 805 Patienten, hiervon 312 Ereignisse; $p = 0,89$) und auf die Gesamtmortalität ($p = 0,54$). Möglicherweise wurden jedoch auch in der ENABLE-Studie zu hohe Dosierungen von Bosentan angewendet, diesbezüglich müssen weitere Untersuchungen abgewartet werden. In den ersten zwei Wochen traten unter Bosentan bei den Patienten gehäuft Flüssigkeitseinlagerungen mit Ödemen und Gewichtszunahme auf [64].

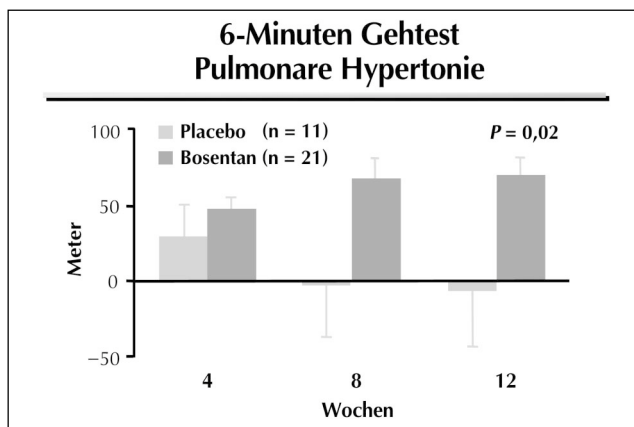


Abbildung 2: Bosentan bei pulmonaler Hypertonie (primär oder sklerodermieassoziiert): Verbesserung der Leistungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest nach 12 Wochen (nach [61])

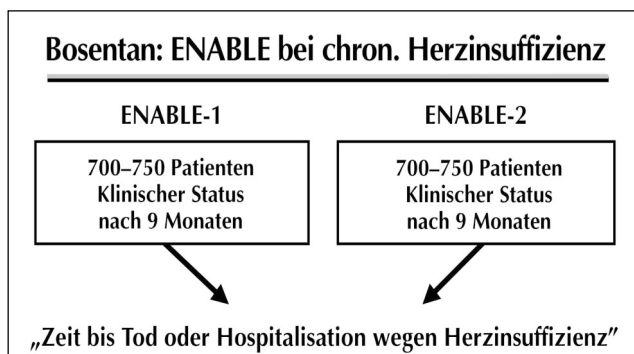


Abbildung 3: ENABLE mit Bosentan bei chronischer Herzinsuffizienz: Endpunkte Tod oder Hospitalisation durch Herzinsuffizienz

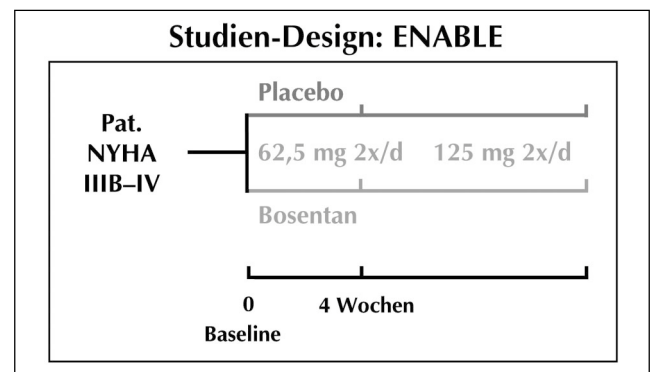


Abbildung 4: ENABLE-Studie mit Bosentan bei chronischer Herzinsuffizienz: Dosierungen von Bosentan niedriger als bei der REACH-1-Studie

Tezosentan

Tezosentan (Ro 61-0612) ist ein nichtselektiver, intravenös zu verabreichender ET-Antagonist mit raschem Wirkbeginn und kurzer Halbwertszeit, welcher sich in Erprobung zur Behandlung der akuten, dekompensierten Herzinsuffizienz befindet. In einer rezenten Studie bei 61 Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz im Stadium III und IV wurde Tezosentan über 6 Stunden in randomisierten Dosen zwischen 5 und 100 mg/h bei liegendem Rechtsherzkatheter im Vergleich zu Placebo infundiert [65]. Hierbei zeigten sich ein deutlicher, dosisabhängiger Anstieg des Cardiac Index sowie eine Reduktion des mittleren pulmonalarteriellen Druckes im Vergleich zu Placebo. Der mittlere Blutdruck wurde hierbei lediglich in der 100 mg-Dosisgruppe signifikant reduziert, bei sonst nur geringer Blutdrucksenkung in den anderen Dosisgruppen. Herzfrequenzänderungen oder Arrhythmien wurden unter Tezosentan nicht beobachtet. Der duale ET-Antagonist bewirkte einen dosisabhängigen ET-1-Anstieg im Plasma. Ein Reboundeffekt nach Absetzen der Infusion wurde jedoch nicht beobachtet, die ET-Spiegel sanken wieder auf die (erhöhten) Anfangswerte zurück.

Hingegen erbrachten die jüngsten RITZ (Randomised Intravenous Tezosentan)-Studien widersprüchliche, nicht-signifikante bzw. teils negative Effekte bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz [66]. In der RITZ-4-Studie bei akuter Herzinsuffizienz aufgrund von akutem Koronarsyndrom bei insgesamt 293 Patienten zeigte sich unter Tezosentan 50 mg/h i.v. über bis zu 47 Stunden (nach 1stündiger Vorinfusion von Tezosentan 25 mg/h) im Vergleich zu Placebo kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Endpunkte Tod, Ischämie oder Myokardinfarkt innerhalb von 72 Stunden [67]. Patienten unter Tezosentan erlitten im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger eine weitere Verschlechterung der Herzinsuffizienz sowie Nierenfunktionseinschränkung, vermutlich bedingt durch die gehäuft auftretende systemische Hypotonie. Insgesamt waren möglicherweise die eingesetzten Dosierungen des ET-Antagonisten in dieser Studie der akut dekompensierten Patienten zu hoch.

Auch in der RITZ-1-Studie, einer Phase III-Studie zur Evaluation von Dyspnoe bzw. der Zeitspanne bis zum Tod oder zur Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz, war gehäuft systemischer Blutdruckabfall aufgetreten. In diese Studie wurden insgesamt 669 Patienten eingeschlossen, die Patienten erhielten Tezosentan 50 mg/h i. v. oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie [66]. In dieser Studie wurde jedoch kein hämodynamisches Monitoring durchgeführt, trotz akuter Herzinsuffizienz. Unter Tezosentan traten wesentlich häufiger Nebenwirkungen, insbesondere Hypotonie, Schwindel und Niereninsuffizienz, auf. Die Endpunkte erbrachten keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Tezosentan. Insgesamt wurden auch hier zu hohe Dosierungen von Tezosentan als Ursache der negativen Wirkungen diskutiert.

Demgegenüber hatte die RITZ-2-Studie positive Effekte unter Tezosentan in der Phase II-Erprobung erbracht, hierbei konnte ein signifikanter Anstieg des Herzminutenvolumens dargestellt werden [68]. Insgesamt werden daher weitere Studien mit niedrigeren Dosierungen von Tezosentan durchgeführt. In einer multizentrischen Studie (Optimized Dose Regimen of Tezosentan in Acute Heart Failure) werden über 24 Stunden randomisiert zwischen 0,2 mg/h und 25 mg/h Tezosentan i. v. im Vergleich zu Placebo verab-

reicht. Auch in anderen ET-Antagonisten-Studien waren zu hohe Dosierungen mit negativen Effekten assoziiert (s. o.).

Darusentan

In jüngsten Studien konnten mit dem oralen selektiven ET-A-Antagonisten LU135252 Darusentan günstige Wirkungen auf Hämodynamik und Neurohormone bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz belegt werden [57, 69, 70]. In der multizentrischen HEAT-Studie (Heart Failure ET-A Receptor Blockade Trial) mit Darusentan im Vergleich zu Placebo über 3 Wochen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III und linksventrikulärer Auswurfraction unter 35 % konnte ein signifikanter Anstieg des Cardiac Output nachgewiesen werden [69]. Alle Patienten waren bereits auf eine Standardtherapie mit ACE-Hemmern eingestellt. Bei insgesamt geringer Nebenwirkungsrate konnte ein Anstieg der Leberparameter unter Darusentan nicht beobachtet werden. Im Vergleich zur nichtselektiven ET-Blockade zeigte sich lediglich ein geringerer Anstieg von Plasma-ET-1 unter dem selektiven ET-A-Antagonisten Darusentan [57]. Big-ET blieb unter Darusentan-Gabe im Verlauf von 3 Wochen bei chronischer Herzinsuffizienz unverändert [58, 70]. Die selektive ET-A-Blockade mit Darusentan wies darüber hinaus positive Wirkungen in der Endothelfunktion bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf [71].

Auch in der Behandlung der Hypertonie konnten blutdrucksenkende Wirkungen mit Darusentan dargestellt werden (HEAT-2, Hypertension Endothelin Antagonist Treatment) [66].

Sitaxsentan

Der selektive ET-A-Antagonist Sitaxsentan zeigte im Gegensatz zu den anderen selektiven ET-A-Antagonisten einen Abfall der ET-Plasmaspiegel [72]. Ein Effekt auf den Cardiac Output wurde in einer akuten Hämodynamikstudie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz jedoch nicht beobachtet, hingegen aber ein deutlicher Abfall der pulmonalarteriellen Drücke. Der systemische Gefäßwiderstand blieb unverändert. Möglicherweise nimmt Sitaxsentan eine eigene Position in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie bei Herzinsuffizienz ein. Weitere Untersuchungen müssen abgewartet werden.

Renale Effekte von Endothelin

Endothelin induziert bei gesunden Probanden eine renale Vasokonstriktion via ET-A-Rezeptor und besitzt eine wichtige Rolle in der Regulation der Nierenfunktion [73]. Bei chronischer Herzinsuffizienz entsteht in fortgeschrittenen, terminalen Stadien zunehmend eine chronische Niereninsuffizienz bis hin zur Dialysepflichtigkeit, wobei auch hier das vasokonstriktorische Endothelin und insbesondere der ET-A-Rezeptor eine wesentliche Rolle einnehmen [73–77]. Möglicherweise könnten ET-Antagonisten hier einen günstigen Einfluß bewirken. In anderen Studien konnten mögliche günstige Effekte von ET-Antagonisten bei Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantationen, bei cyclosporininduzierter Nephrotoxizität sowie bei akutem Nierenversagen aufgezeigt werden [76, 77]. Inwiefern hier neue Therapiekonzepte entstehen werden, ist derzeit noch unklar.

Schlußfolgerungen

Die neurohumorale Therapie hat in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz einen besonderen Stellenwert erlangt. Die neurohumorale Dysregulation bietet

über die entsprechenden Achsen verschiedene Angriffspunkte [78]. Wenngleich in jüngsten Kurzzeitstudien mit ET-Antagonisten teilweise positive Effekte auf Hämodynamik und neurohumorale Parameter bei Herzinsuffizienz erzielt werden konnten, werden erst Langzeitstudien die Wertigkeit bezüglich Mortalität und Morbidität der Patienten nachweisen können.

Literatur

- Cleland JGF. Heart failure: a medical hydra. *Lancet* 1998; 352 (Suppl I): 1–2.
- Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527–60.
- Bergler-Klein J, Schlechta B, Stanek B, Hülsmann M, Berger R, Grimm M, Pacher R. Herz-Transplantation: Indikationen und Richtlinien. *Wien Klin Woch Mag* 2000; 23a: 14–20.
- Katz AM. The hemodynamic defense reaction. In: Katz AM (ed). *Heart Failure*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2000; 109–44.
- Harris P. Evolution and the cardiac patient. *Cardiovasc Res* 1983; 17: 313–9, 373–8, 437–45.
- Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 85: 504–9.
- Dickstein K, Larsen AI, Bonarjee V, Thoresen M, Aarsland T, Hall C. Plasma proatrial natriuretic factor is predictive of clinical status in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 679–83.
- Hall C, Rouleau JL, Moya L, de Champlain J, Bichet D, Klein M, Sussex B, Packer M, Rouleau J, Arnold MO. N-terminal proatrial natriuretic factor: an independent predictor of long-term prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1934–42.
- Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NSJ, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828–31.
- Pacher R, Bergler-Klein J, Globits S, Teufelsbauer H, Schuller M, Krauter A, Ogris E, Rödlér S, Wutte M, Hartter E. Plasma big endothelin-1 concentrations in congestive heart failure patients with or without systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1293–9.
- Pacher R, Stanek B, Hülsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, Krauter A, Ogris E, Rödlér S, Wutte M, Hartter E. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations as compared to invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 633–41.
- Hülsmann M, Stanek B, Frey B, Sturm B, Putz D, Kos T, Berger R, Woloszczuk W, Maurer G, Pacher R. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1695–700.
- Stanek B, Frey B, Berger R, Hartter E, Pacher R. Value of sequential big endothelin plasma concentrations to predict rapid worsening of chronic heart failure. *Transplant Proc* 1999; 31: 155–7.
- Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988–94.
- Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttmore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin. New neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921–9.
- Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, Macmahon S, Ikram H, Sharpe N, Espiner EA, Frampton C, Yandle TG, for the Australia-New Zealand Heart Failure Group. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 786–92.
- Stanek B, Frey B, Hülsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, Bergler-Klein J, Moser P, Bojic A, Hartter E, Pacher R. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 436–42.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321–8.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411–5.
- Suzuki T, Kumazaki T, Mitsui Y. Endothelin-1 is produced and secreted by neonatal rat cardiac myocytes in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191: 823–30.
- Resink TJ, Hahn AW, Scott-Burden T, Powell J, Weber E, Buhler F. Inducible endothelin in RNA expression and peptide secretion in cultured human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168: 1303–10.
- Wagner OF, Christ G, Wojta J. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 1992; 267: 16066–8.
- McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, Dargie HD, Morton JJ. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1374–9.
- Kiowski W, Sütsch G, Hunziker P, Müller P, Kim J, Oechslin E, Schmitt R, Jones R, Bertel O. Evidence for endothelin-1 mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet* 1995; 346: 732–6.
- Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89: 1580–6.
- Remuzzi G, Benigni A. Endothelins in the control of cardiovascular and renal function. *Lancet* 1993; 342: 589–93.
- Masaki T. Endothelins: homeostatic and compensatory actions in the circulatory and endocrine systems. *Endocr Rev* 1993; 256–68.
- Moreau P, d'Uscio LV, Shaw S, Takase H, Barton M, Lüscher TF. Angiotensin II increases tissue endothelin and induces vascular hypertrophy. Reversal by ETA antagonist. *Circulation* 1997; 96: 1593–7.
- Vierhapper H, Nowotny P, Waldhäusl W. Effect of endothelin-1 in man: impact on basal and adrenocorticotropin-stimulated concentrations of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 948–51.
- Morey AK, Razandi M, Pedram A, Hu RM, Prins BA, Levin ER. Oestrogen and progesterone inhibit the stimulated production of endothelin-1. *Biochem J* 1998; 330: 1097–105.
- Cardillo C, Nambi SS, Kilcoyne CM, Choucair WK, Katz A, Quon MJ, Panza JA. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 1999; 100: 820–5.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
- Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyauchi T, Goto K, Masaki T. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2863–7.
- Seo B, Oemar BS, Siebenmann R, von Segesser L, Lüscher TF. Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation* 1994; 89: 1203–8.
- Lavallee M, Takamura M, Parent R, Thorin E. Crosstalk between endothelin and nitric oxide in the control of vascular tone. *Heart Failure Rev* 2001; 6: 265–76.
- Dupuis J, Goresky CA, Fournier A. Pulmonary clearance of circulating endothelin-1 in dogs in vivo: exclusive role of ETB receptors. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1510–5.
- Dupuis J, Stewart DJ, Cernacek P, Gosselin G. Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation* 1996; 94: 1578–84.
- Wagner OF, Vierhapper H, Gasic S, Nowotny P, Waldhäusl W. Regional effects and clearance of endothelin-1 across pulmonary and splanchnic circulation. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 277–82.
- Dupuis J. Endothelin-receptor antagonist in pulmonary hypertension. *Lancet* 2001; 358.
- Zolk O, Quatteck J, Sitzler G, Schrader T, Nickenig G, Schnabel P, Shimada K, Takahashi M, Böhm M. Expression of endothelin-1, endothelin-converting enzyme and endothelin receptors in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2118–23.
- Cowburn PJ, Cleland JGF. Endothelin antagonists for chronic heart failure: do they have a role? *Eur Heart J* 2001; 22: 1772–84.
- Vierhapper H, Wagner O, Nowotny P, Waldhäusl W. Effect of endothelin-1 in man. *Circulation* 1990; 81: 1415–8.
- MacCarthy PA, Grocott-Mason R, Prendegast BD, Shah AM. Contrasting inotropic effects of endogenous endothelin in the normal and failing human heart. *Circulation* 2000; 101: 142–7.
- Onishi K, Ohno M, Little WC, Chen C. Endogenous endothelin-1 depresses left ventricular systolic and diastolic performance in congestive heart failure. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 1214–22.
- Kiowski W. The endothelin-type A receptor in dilated cardiomyopathy: another key player? *Eur Heart J* 2001; 22: 1849–51.
- Herrmann SM, Schmidt-Petersen K, Pfeifer J, Perrot A, Bit-Avragim N, Eichhorn C, Dietz R, Kreutz R, Paul M, Osterziel KJ. A polymorphism in the endothelin-A receptor gene predicts survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22: 1948–53.
- Spieker LS, Noll G, Ruschitzka FT, Lüscher TF. Endothelin A receptor antagonists in congestive heart failure: Blocking the beast while leaving the beauty untouched? *Heart Failure Rev* 2001; 6: 301–15.
- Lecoin L, Sakurai T, Ngo NT, Abe Y, Yanagisawa M, LeDouran NM. Cloning and characterisation of a novel endothelin receptor subtype in the avian class. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3024–9.
- Zouridakis EG, Schwartzman R, Garcia-Moll X, Cox ID, Fredericks S, Holl DW, Kaski JC. Increased plasma endothelin levels in angina patients with rapid coronary artery disease progression. *Eur Heart J* 2001; 22: 1578–84.
- Zeiger AM, Ihling C, Pistorius K, Schachinger V, Schaefer HE. Increased tissue endothelin immunoreactivity in atherosclerotic lesions associated with acute coronary syndromes. *Lancet* 1994; 344: 1405–6.
- Wenzel RR, Fleisch M, Shaw S, Noll G, Kaufmann U, Schmitt R, Jones CR, Clozel M, Meier B, Lüscher TF. Haemodynamic and coronary effects of the endothelin antagonist bosentan in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1998; 98: 2235–40.
- Clozel M, Breu V, Burri K, Cassal JM, Fischli W, Gray GA, Hirth G, Löffler BM, Müller M, Neidhart W. Pathophysiological role of endothelin revealed by the first orally active endothelin receptor antagonist. *Nature* 1993; 365: 759–61.
- Sakai S, Miyauchi T, Kobayashi M, Yamaguchi I, Goto K, Sugishita Y. Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure. *Nature* 1996; 384: 353–5.
- Mulder P, Richard V, Derumeaux G, Hogue M, Henry JP, Lallemand F, Compagnon P, Mace B, Comoy E, Letac B, Thuillez C. Role of endogenous endothelin in chronic heart failure. Effect of a long term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics, and cardiac remodeling. *Circulation* 1997; 96: 1976–82.

56. Sutsch G, Kiowski W, Yan XW, Hunziker P, Christen S, Strobel W, Kim JH, Rickenbacher P, Bertel O. Short-term oral endothelin-receptor antagonist therapy in conventionally treated patients with symptomatic severe chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2262–8.
57. Spieker LE, Mitrovic V, Noll G, Pacher R, Schulze MR, Muntwyler J, Schalcher C, Kiowski W, Lüscher TF, on behalf of the ET 003 investigators. Acute hemodynamic and neurohumoral effects of selective ETA receptor blockade in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1745–52.
58. Bergler-Klein J, Pacher R, Berger R, Bojic A, Stanek B. Neurohumoral and hemodynamic effects of the selective endothelin antagonist LU 135252 in advanced chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* (accepted for publication).
59. Nguyen QT, Cernacek P, Calderoni A, Stewart DJ, Picard P, Sirois P, White M, Rouleau JL. Endothelin A receptor blockade causes adverse left ventricular remodelling but improves pulmonary artery pressure after infarction in the rat. *Circulation* 1998; 98: 2323–30.
60. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlton V. The effect of an endothelin-receptor antagonist bosentan on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators. *N Engl Med* 1998; 338: 784–90.
61. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin L. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119–23.
62. Packer M, Swedberg K, McMurray J, Kiowski W, Krum H, Massie B, Caspi A, Cohehn-Solai A, Kostuk W, Levine B, Rizzon P, Soler J, Charlton V. Multicenter, double blind, placebo-controlled study of long-term endothelin blockade with bosentan in chronic heart failure: Results of the REACH-1 Trial. *Circulation* 1998; Abstract from 71st Scientific Session of the American Heart Association.
63. Krum H, Charlton V, Widmann T, Packer M. Long-term, open-label experience with an endothelin receptor antagonist, bosentan, in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100 (Suppl): I-646–7.
64. Packer M, on behalf of the ENABLE Investigators. Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on the morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. Results of the ENABLE 1 and 2 Trial Program. American College of Cardiology 51st Annual Scientific Session, 17–20 March, 2002, Atlanta.
65. Torre-Amione G, Young JB, Durand J, Bozkurt B, Mann DL, Kobrin I, Pratt CM. Hemodynamic effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients with class III to IV congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 973–80.
66. Remmen JJ, Verheugt FWA. The Hotline Sessions of the 23rd European Congress of Cardiology (HEAT 2; RITZ 1). *Eur Heart J* 2001; 22: 2033–7.
67. Gattis WA. RITZ-4 Trial. Presented at American Heart Association Scientific Sessions 2001.
68. Louis A, Cleland JGF, Crabbe S, Ford S, Thackray S, Houghton T, Clark A. Clinical Trials Update. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology 2001. *Eur J Heart Failure* 2001; 3: 381–7.
69. Ruschitzka F, Pacher R, Enseleit F, Mitrovic V, Schulze M, Kiowski W, Noll G, Lüscher TF. Chronic selective ETA receptor blockade in congestive heart failure. The Heat Trial (Heart Failure ETA Receptor Blockade Trial). Abstracts from Scientific Sessions 2000 of the American Heart Association; *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II–593.
70. Bergler-Klein J, Pacher R, Berger R, Bojic A, Stanek B. Neurohumoral and hemodynamic effects of the selective endothelin antagonist LU 135252 in advanced heart failure. Abstracts from Scientific Sessions 2000 of the American Heart Association; *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II–592.
71. Berger R, Stanek B, Hülsmann M, Frey B, Heher S, Pacher R, Neunteufel T. Effects of endothelin A receptor blockade on endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001; 103: 981–6.
72. Givertz MM, Colucci WS, Lejemtel TH, Gottlieb SS, Hare JM, Slawsky MT, Leier CV, Loh E, Nicklas JM, Lewis BE. Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 2922–7.
73. Schmetterer L, Dallinger S, Bobr B, Selenko N, Eichler HG, Woltz M. Systemic and renal effects of an ET-A receptor subtype-specific antagonist in healthy subjects. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 930–4.
74. Wada A, Tsutomoto T, Fukai D, Kinoshita M. Comparison of acute effects of a selective ET-A and a mixed ET-A/ ET-B receptor antagonist in heart failure. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 617–24.
75. Bergler-Klein J, Pirich C, Laufer G, Grimm M, Regele H, Mayer G, Oberbauer R. The long-term effect of simultaneous heart and kidney transplantation on native renal function. *Transplantation* 2001; 71: 1597–600.
76. Watschinger B, Sayegh MH. Endothelin in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 151–61.
77. Binet I, Wallinofor A, Weber C, Jones R, Thiel G. Renal hemodynamics and pharmacokinetics of bosentan with and without cyclosporine A. *Kidney Int* 2000; 57: 224–31.
78. Lüscher TF, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation* 2000; 102: 2434–40.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung