

DUALER ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISMUS

Neue Therapieoption bei kardiovaskulären Erkrankungen

- ▶ Dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonismus mit Bosentan
- ▶ Bosentan erweitert Therapieoptionen bei pulmonaler arterieller Hypertonie
- ▶ RITZ-2-Studie: Tezosentan bei akuter Dekompensation

ZUM THEMA

Da das Endothel vasoaktive Substanzen sezerniert, wirkt es neben dem Renin-Angiotensin-Aldosteron- und dem Sympathikusssystem auf den systemischen, koronaren und pulmonalen Gefäßtonus. Außer vasodilatierendem Stickstoffmonoxid und Prostacyclin bildet das Endothel das Neurohormon Endothelin 1 (ET-1), das die Entstehung und Progression der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) und der chronischen Herzinsuffizienz wesentlich beeinflusst.

Dies führte zu dem pharmakologischen Ansatz, die ET-1-Rezeptoren zu blockieren. Klinische Studien mit dem ersten oral verfügbaren ET-1-Rezeptor-Antagonisten Bosentan ergaben, dass dieser therapeutische Ansatz die Leistungsfähigkeit bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie und die Hämodynamik bei chronischer Herzinsuffizienz verbessert.

Mit dem schnell wirksamen ET-1-Rezeptor-Antagonisten Tezosentan wird auch in der Therapie der akut dekompensierten Herzinsuffizienz eine neue Therapieoption geprüft.

Das erstmals 1988 von Yanagisawa und Mitarbeitern identifizierte Polypeptid Endothelin 1 (ET-1) ist ein potenter lang wirkender Vasokonstriktor in der systemischen, pulmonalen und koronaren Zirkulation.

Endothelin 1 – mehr als ein potenter Vasokonstriktor

ET-1 wird in Endothelzellen aus einem biologisch inaktiven Peptid („big ET-1“) durch Endothelin-Konversionsenzyme (ECE) und Chymasen freigesetzt und entfaltet seine Wirkung über zwei Rezeptor-Subtypen (ET_A und ET_B; Abb. 1), erläuterte David Webb, Edinburgh/Großbritannien. Während eine Stimulation des vorrangig in glatten Gefäßmuskelzellen und im Herzen lokalisierten ET_A-Rezeptors zur Vasokonstriktion führt, kann eine ET_B-Aktivierung je nach Lokalisation in glatten Muskel- oder Endothelzellen sowohl eine Vasokonstriktion als auch eine Vasodilatation über Freisetzung von Stickstoffmonoxid (nitric oxide = NO) und Prostacyclin (PGI₂) bewirken. Darüber hinaus begünstigt Endothelin die kardiale und

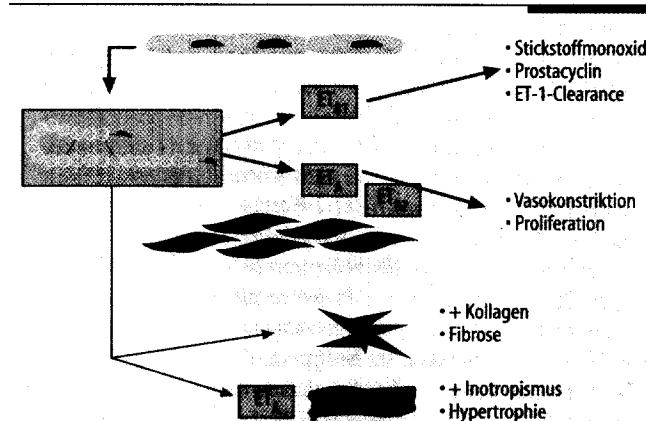
vaskuläre Proliferation und Fibrose sowie die neurohormonale Aktivierung, insbesondere die Stimulation der Aldosteronsekretion, so Webb (Tabelle 1).

Erhöhte Endothelin-Spiegel bei Herzinsuffizienz und pulmonaler arterieller Hypertonie

Die Endothelin-Synthese wird von lokalen inflammatorischen Mediatoren wie Zytokinen und Interleukin 1, sowie Hormonen (Angiotensin II, Adrenalin) und physico-chemischen Faktoren (Scherstress, Hypoxie) moduliert – Mechanismen, die auch Genese und Progression der Herzinsuffizienz und der pulmonalen arteriellen Hypertonie entscheidend beeinflussen.

Patienten mit Herzinsuffizienz weisen abhängig vom klinischen und hämodynamischen Schweregrad sowohl einen erhöhten ET-1-Spiegel als auch eine erhöhte Anzahl von Endothelin-Rezeptoren auf, was für eine Aktivierung des Endothelin-Systems spricht. Zudem ist eine erhöhte big-Endothelin-Konzentration im Plasma mit einer schlechten Prog-

ABBILDUNG 1



Das Endothelin-1-System und seine Wirkungen



Springer

Ua VI
Zs 380
-BUP-