

Der EDRF – endothelium-derived relaxing factor – ist in aller Munde. Seit Entdeckung dieser vom Gefäßendothel freigesetzten Mediators substanz wurde eine Vielzahl verschiedener vasodilatierender Medikamente daraufhin untersucht, ob sie eventuell über eine Stimulation des EDRF pharmakologisch wirksam sind. Ein derartiger Wirkmechanismus erscheint deshalb erstrebenswert, da Produktion und Freisetzung des EDRF bei arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen, speziell der koronaren Herzkrankung, und wahrscheinlich auch bei essentieller Hypertonie ohne nachweisbare Gefäßschäden nicht störungsfrei funktionieren.

Noch sinnvoller als die Stimulation erscheint vor diesem pathophysiologischen Hintergrund eine Substitution des EDRF – ein pharmakologischer Ansatz, der unwissentlich schon vor Entdeckung des EDRF praktiziert worden ist. Der EDRF wurde nämlich als Stickstoff-Monooxyd (NO) identifiziert, und über die NO-Gruppe wirken bekanntlich auch Nitrate sowie die vorlastsenkende Substanz Molsidomin (Corvaton®).

„Molsidomine, donor of EDRF?“ lautete deshalb der

Molsidomin wirkt als EDRF-Donor

Titel eines internationalen Symposiums, welches von Hoechst und „Tochter“ Cassella-Riedel Anfang Juli in Straßburg veranstaltet wurde. Die über dem Symposium stehende Frage könne wohl mit klarem „Ja“ beantwortet werden, erklärte Chairman P. M. Vanhoutte, Rochester, USA, in seinem Resümee nach der Präsentation zahlreicher, vor allem experimenteller Befunde. Molsidomin bzw. dessen aktiver Metabolit SIN-1 stimuliert – ebenso wie der EDRF – die Guanylatzyklase, woraufhin vermehrt der „second messenger“ cGMP produziert wird, der letztlich die Muskelrelaxation und damit die Gefäßdilatation bewirkt.

Im klinisch bedeutsamen Unterschied zu Nitraten muß Molsidomin nicht metabolisiert werden, bevor es zur NO-Freisetzung kommt. Die Erschöpfung des für die Nitrat-Metabolisierung erforderlichen Urystems wird nach wie vor als Ursache für das Phänomen der Nitratintoleranz favorisiert – abschließend geklärt ist diese Frage aber immer noch nicht. Eine andere Hypothese sieht eine Desensitivierung der Guanylatzyklase als ursächlich an; in vitro wurde eine Abnahme der

Stimulierbarkeit dieses Enzyms beobachtet. Gegen die letztgenannte Hypothese spricht allerdings die Beobachtung, daß sowohl der EDRF als auch der Molsidomin-Metabolit SIN-1 an nitratintolerantem Gewebe weitestgehend wirksam sind.

Diskutiert wurde beim Straßburger Symposium auch die Frage, inwieweit Molsidomin die Thrombozytenaggregation hemmt. Dieser günstige Zusatzeffekt wird zunächst rein theoretisch dadurch nahegelegt, daß für den EDRF – abgesehen von seiner primär entdeckten Eigenschaft als potenter Vasodilatator – inzwischen auch eine Hemmwirkung auf die Thrombozyten als gesichert gilt. Für Molsidomin sei eine entsprechende antiaggregatorische Wirksamkeit experimentell gut belegt, erklärte E. Bassenge, Freiburg, bei der anschließenden Fach-Presskonferenz:

Als Modell dienten sehr enge Koronarstenosen, an denen die sogenannte zyklische Flußreduktion infolge An- und Abschwemmen von Thromben als Maßstab für die antithrombotische Wirksamkeit eines Pharmakons bestimmt wird. Molsidomin zeigt an diesem Modell einen

klaren Effekt. Es wurden allerdings bei dieser wie auch den anderen experimentellen Untersuchungen zur antithrombotischen Wirksamkeit von Molsidomin untherapeutisch hohe Dosen appliziert, so daß – wie K. Schrör, Düsseldorf, betonte – letztlich nur klinische Studien, und zwar speziell an Patienten mit Thrombozyten-Hyperreagibilität, Klarheit bringen können. Vorläufige Ergebnisse an Patienten nach aortokoronarer Bypass-Operation sind ermutigend; es wurde unter Molsidomin eine verringerte Reokklusionsrate festgestellt.

Nitrate zeigen in vitro gar keinen und ex vivo nur einen sehr schwachen antiaggregatorischen Effekt. Ex vivo bedeutet: Ein Medikament wird zunächst in vivo appliziert, und dann wird an bestimmten Strukturen, hier Thrombozyten, die pharmakologische Wirkung ex vivo untersucht. Als Erklärung für diesen weiteren – möglicherweise klinisch relevanten – Unterschied zwischen Nitraten und Molsidomin formulierte R. Gerzer, München, die Hypothese, daß Blutplättchen nicht über die Enzymausstattung verfügen, die für die Konversion von Nitraten in die aktiven NO-Donatoren erforderlich ist.

Ulrike Viegener

Eine der Hauptwirkungen des Sekretolytikums Ambroxol ist, wie neuere Untersuchungen ergeben haben, die Stimulation der Synthese von „Surfactant“, einer oberflächenartigen Substanz, die in den Alveolen gebildet wird. In diesem Bereich der Atemwege ist kein Flimmerepithel vorhanden, so daß dem „Surfactant“ – abgesehen von seiner Funktion, ein Kollabieren der Alveolen zu verhindern – auch eine Reinigungsfunktion zugeschrieben wird. Weiterhin scheint der „Surfactant“ immunologische Eigenschaften zu besitzen, wie Prof. Dr. med. U. H. Cegla, Bad Ems, bei einem von der Firma Thomae veranstalteten Fach-

Sekretolyse via „Surfactant“-Stimulation

presse-Workshop zum Thema „Gestörte Sekretolyse bei bronchopulmonalen Erkrankungen“ Ende August in Frankfurt erläuterte. Eine pathogenetische Bedeutung des „Surfactant“, der inzwischen gentechnisch hergestellt werden kann, wird unter anderem beim plötzlichen Kindstod vermutet. Ambroxol – ein aktiver Metabolit von Bromhexin – stimuliert die Synthese des „Surfactant“ stärker als Bromhexin selbst. Andererseits wird durch Bromhexin die Schleimviskosität stärker

beeinflusst als durch Ambroxol.

Während die Sekretolytika den Bronchialschleim verflüssigen, reduzieren Mukolytika – eine weitere Klasse von Expektorantien – die Zähigkeit des Schleims, und zwar, indem sie die quervernetzenden Disulfid-Brücken aufbrechen. Disulfid-Brücken sind allerdings auch in den Molekülen von Immunglobulinen und „Surfactant“ enthalten, so daß die Frage aufgeworfen wurde, ob sich Mukolytika diesbezüglich möglicherweise

nachteilig auswirken. Nach heutiger Kenntnis scheinen die Immunglobuline im Bronchialschleim unter therapeutischen Dosen nicht beeinträchtigt zu werden; ob dies auch für den „Surfactant“ gilt, ist nicht geklärt. Bei Erkrankungen der oberen Atemwege – so Cegla über sein eigenes differentialtherapeutisches Vorgehen – wende er bevorzugt Acetylcystein an, während Ambroxol vor allem bei – per Auskultation zu differenzierenden – Erkrankungen der kleineren Bronchien zum Einsatz komme. Cegla wies darauf hin, daß die Auswurfmenge keineswegs mit der Lungenfunktion und in Abhängigkeit davon mit der

Prognose korreliert. Auswurf sei nicht unbedingt therapiebedürftig, entscheidend für die Indikationsstellung sei die Lungenfunktion. Nicht oft genug betont werden könne die Bedeutung des Rauchens als bronchopulmonale Noxe ersten Ranges, erklärten die Experten beim Frankfurter Presse-Workshop. Es bestehe eine ganz klare Korrelation zwischen Rauchen und Lungenfunktion. Hierzu Dr. med. V. Rausch, Oberhausen:

Raucher mit normaler Lungenfunktion gibt es nicht! Laut Rausch gehen 85 Prozent aller Bronchialkarzinome auf das Konto aktiven Tabakrauchens, und ein Drittel der restlichen 15 Prozent auf Passivrauchen. Der Weg zum Bronchialkarzinom, so Rausch weiter, führt über die chronische Bronchitis. Daher sei bei einem Husten, der trotz Therapie über drei Monate persistiert, eine Bronchoskopie angezeigt. vi

Doxazosin senkt den Blutdruck und verbessert die Lipidwerte

Müssen wir umdenken in der Bewertung der kardiovaskulären Risikofaktoren? Das Serum-Cholesterin scheint die Hypertonie als die „Nummer Eins“ abzulösen. Wie Professor Siegfried Heyden, Durham (USA), bei einem Pressegespräch des Pharmaunternehmens Pfizer, Karlsruhe, im August betonte, darf der Hochdruck heute nicht mehr separat gesehen werden. Die großen Interventionsstudien in den USA haben gezeigt, daß die Hypertonie-Behandlung nur zu acht Prozent dazu beigetragen hat, einen tödlichen Herzinfarkt zu vermeiden, die Senkung des Cholesterin-Spiegels dagegen zu 30 Prozent und die Raucher-Entwöhnung zu etwa 22 Prozent.

Diese Daten werden auch durch andere Untersuchungen bestätigt. Einige der Beispiele, die Prof. Heyden nannte: In Australien starben doppelt so viele behandelte Hypertoniker am Herzinfarkt, deren Cholesterin-Werte höher als 220 dl/ml waren, als solche, deren Werte unter dieser Schwelle lagen. Auch in einer schwedischen Studie konnte das Herzinfarktrisiko trotz guter Blutdruckeinstellung bei Patienten mit hohen Cholesterin-Werten nicht gesenkt werden.

Möglicherweise ist der Hochdruck auch von den Lipidwerten abhängig, wird spe-

kuliert. So trat in einer Studie bei jenen Patienten seltener Hochdruck auf oder wurde gesenkt, deren Cholesterin-Werte normalisiert wurden. Der dahinterstehende pathophysiologische Mechanismus ist, so Prof. Heyden, allerdings noch unbekannt.

Effektive Behandlung der Hypertonie und gleichzeitig günstiger Einfluß auf die Lipidwerte – das ist ein Konzept, das im Hause Pfizer mit der Entwicklung einer neuen Substanz verfolgt wurde: mit Doxazosin, das im September unter dem Namen Cardular® eingeführt wurde. Doxazosin ist ein Chinazolinderivat und gehört zur Gruppe der selektiven postsynaptischen Alpha-1-Rezeptoren-Blocker. Neben einer effektiven Blutdrucksenkung bei täglicher Einmal-Gabe werden vor allem die Triglyzeride gesenkt und das als protektiv geltende HDL-Cholesterin erhöht. Professor Karl Hayduk, Düsseldorf, nannte Doxazosin ein zuverlässiges langwirksames Antihypertonikum mit günstigem Einfluß auf den Lipidhaushalt. Er gab gleichzeitig zu bedenken, daß durch Langzeitstudien noch bestätigt werden müsse, ob dieser Lipideffekt einen über das Maß der Blutdrucksenkung hinausgehenden erhofften Einfluß auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität haben wird. bl

Squibb und Boehringer Mannheim kooperieren

ACE-Hemmer Captopril frühzeitig bei Herzinsuffizienz

Unter dem Motto „herzlich verbunden“ steht für die Firma Squibb Pharma, München, und Boehringer Mannheim eine neu geschlossene Partnerschaft, über die die Fachpresse im Rahmen der diesjährigen Therapiewoche Anfang September in Karlsruhe informiert wurde: Boehringer Mannheim vertreibt nunmehr in Lizenz den von Squibb entwickelten ACE-Hemmer Captopril (Lopirin®, Lopirin® Cor) – und zwar für das Indikationsgebiet der Herzinsuffizienz.

Die Suche nach innovativen Medikamenten zur Therapie der Herzinsuffizienz habe bei Boehringer Mannheim Tradition, sagte Prof. Dr. Ulrich Abshagen, Geschäftsführer im Ressort Therapeutika, und verwies speziell auf die Entwicklung von Herzglykosiden, angefangen mit Strophanthin zu Beginn dieses Jahrhunderts. Die langjährige, nicht von durchschlagenden Erfolgen gekrönte Suche nach ganz neuen positiv inotropen Pharmaka habe Boehringer Mannheim – so Abshagen weiter – vor einigen Jahren abgebrochen, als sich die therapeutische Potenz der ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz abzuzeichnen begann. Gegenüber der Entwicklung eines eigenen ACE-Hemmers sei die jetzt realisierte Kooperation mit Squibb – dem Pionier auf dem Gebiet der ACE-Hemmer – als der sinnvollere Weg erschienen.

Nach wie vor – so Dr. Arnold Lösler, Geschäftsführer bei Squibb Pharma – werden hierzulande bei Herzinsuffizienz in erster Linie Digitalispräparate eingesetzt; über fünfzig Prozent aller Digitalisverordnungen weltweit gehen auf das Konto der Bundesrepublik!

Prof. Dr. Walter Bleifeld, Leiter der Abteilung für Kar-

diologie der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, hält diesbezüglich ein Umdenken für angezeigt, wie er bei der Pressekonferenz in Karlsruhe erläuterte: Die vorliegenden Daten sprechen summa summarum dafür, ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz frühzeitig – also auch bei leichteren Formen – anzuwenden; empfohlen wird als Einstiegstherapie eine niedrigdosierte Kombination aus Diuretikum und ACE-Hemmer. Ein wichtiges Argument: ACE-Hemmer sind nachweislich in der Lage, die schlechte Prognose der Herzinsuffizienz zu verbessern. Inwieweit ACE-Hemmer als initiale Monotherapie in Frage kommen, bleibt noch abzuklären.

Ganz offensichtlich – so betonte Prof. Bleifeld – sind ACE-Hemmer mehr als bloße Vasodilatoren. Sie greifen vielmehr in komplexer Weise in humorale Regelsysteme ein, die bei der Herzinsuffizienz pathogenetisch von Bedeutung sind.

Neuere Captopril-Studien deuten darauf hin, daß der ACE-Hemmer bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt möglicherweise sogar das Manifestwerden einer Herzinsuffizienz zu verhindern vermag: Eine derartige Therapie scheint einer progressiven Ventrikeldilatation als einer prognostisch sehr ungünstigen Komplikation auf dem Wege zur manifesten Herzinsuffizienz entgegenzuwirken. Ein vergleichsweise geprüftes Saluretikum hatte diesen Effekt nicht, so daß laut Prof. Bleifeld die Vorlastsenkung hier nicht der entscheidende Mechanismus sein kann. Der sehr interessante, aber noch als vorläufig zu bewertende Hinweis auf die präventive Wirkung des ACE-Hemmers wird derzeit in einer großangelegten Studie in den Vereinigten Staaten überprüft. vi