Neuer Therapieansatz bei Herzinsuffizienz empfiehlt sich für weitere Erforschung

Omecamtiv Mecarbil – ein neuartiger Wirkstoff zur Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz – hat sich in einer Phase-II-Studie mit günstigen Effekten auf Herzfunktion und -struktur für eine weitere klinische Erforschung auf breiterer Basis empfohlen.

Omecamtiv Mecarbil, ein neuartiger Wirkstoff zur Verbesserung der Pumpleistung des Herzens bei Herzinsuffizienz, wird von Amgen und Cytokinetics in einem gemeinsamen Forschungsprojekt entwickelt. Am 27. Oktober 2015 informierten die beiden Unternehmen bereits über den positiven Ausgang der Phase-II-Studie COSMIC-HF. Bei einer „Late-breaking Clinical Trial“-Sitzung wurden die Ergebnisse nun von dem Studienleiter Dr. John Teerlink aus San Francisco im Detail präsentiert.

Myosin-Aktivierung als neuer Wirkansatz

Der Myosin-Aktivator Omecamtiv Mecarbil stellt ein neues Therapiekonzept, von dem man sich weitere Fortschritte in der Therapie von Patienten mit akuter oder chronischer Herzinsuffizienz erhofft. Myosin ist ein wichtiges Motorprotein in Muskelfasern, das an der Umwandlung von chemischer Energie in Kraft und Bewegung beteiligt ist. Es bildet zusammen mit Aktin die kontraktile Einheit des Muskels.

Omecamtiv Mecarbil verlängert die zyklusabhängige Interaktion von Myosin mit Aktin und bewirkt so eine Verlängerung der Systolendauer und eine Verbesserung der kardialen Kontraktilität. Im Gegensatz zu anderen positiv inotrop wirksamen Arzneimitteln lässt der neue Myosin-Aktivator die zelluläre Kalziumkonzentration, die Kontraktionsgeschwindigkeit und den myokardialen Sauerstoffverbrauch unverändert.

Im ersten Teil der COSMIC-HF-Studie (Eskalationsphase) waren zunächst drei orale Formulierungen des Myosin-Aktivators getestet worden, um davon eine für die weitere Prüfung in der größeren und längeren Expansionsphase auszuwählen. An der angeschlossenen Expansionsphase nahmen 448 klinisch

stabile Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion teil. Sie wurden randomisiert drei Gruppen zugeteilt und 20 Wochen lang entweder mit Omecamtiv Mecarbil (25 mg 2 × täglich oder 25 mg mit Dosistitration auf 50 mg 2 × täglich, in Abhängigkeit der gemessenen Plasmakonzentrationen) oder mit Placebo behandelt. Das gesamte Follow-up betrug 24 Wochen.

Systolische Auswurfzeit verbessert

Im Fokus stand primär die Analyse der Pharmakokinetik des Titrationsregimes. Als sekundäre Endpunkte wurden darüber hinaus diverse kardiale Funktionsparameter analysiert. Hier hätten sich signifikante Verbesserungen durch Omecamtiv Mecarbil ergeben, nämlich bei der systolischen Auswurfzeit, beim Schlagvolumen und bei der Auswurf-fraktion, berichtete Teerlink. Die Spiegel

des kardialen Biomarkers NT-proBNP als Gradmesser für die Schwere der Herzinsuffizienz wurden signifikant gesenkt.

Die pharmakodynamischen Effekte von Omecamtiv Mecarbil erwiesen sich als dosisabhängig. In der Gruppe mit Dosistitration waren zudem günstige Effekte auf die Ventrikelkonfiguration (Abnahme der linkventrikulären end-systolischen und enddiastolischen Durchmesser) und eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz zu verzeichnen.

Aber: Leichte Troponin-Anstiege

In puncto Sicherheit und Verträglichkeit unterschied sich der Myosin-Aktivator so gut wie nicht von Placebo. Allerdings wurden unter Omecamtiv Mecarbil leichte Troponin-Anstiege beobachtet. Diese erfüllten jedoch nach der Beurteilung durch ein Gutachter-Komitee nicht die Kriterien für einen Herzinfarkt und hätten keine klinischen Auswirkungen, betonte Teerlink. Nach seiner Einschätzung implizieren die gezeigten Effekte die Möglichkeit, dass sich eine Behandlung mit Omecamtiv Mecarbil auf längere Sicht auch günstig auf die Inzidenz klinischer Ereignisse wie Klinikeinweisungen bei Herzinsuffizienz auswirken könnte.

Peter Overbeck

Muskelfasern bestehen aus dem Motorprotein Myosin (im Bild orange dargestellt) und Aktinfilamenten (blau).

© Peter Overbeck