

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Vergleich des neuen Vasopeptidase-Hemmers Omapatril mit dem ACE-Hemmer Lisinopril bei Herzinsuffizienz. Die IMPRESS-Studie

Angiotensin-Konversions-Enzym (ACE)-Hemmer vermindern die Morbidität und die Letalität bei Patienten mit schwererer Herzinsuffizienz. ACE-Hemmer dämpfen das Renin-Angiotensinsystem, das – als eine der neuroendokrinen Reaktionen – bei dieser komplexen Kreislauferkrankung aktiviert ist. Der Anstieg des bei Druckerhöhung von den Herzvorhöfen sezernierten Atrialen Natriuretischen Hormons (ANH) ist ein anderer neuroendokriner Adaptationsmechanismus, der die Vasodilatation fördert. Kürzlich wurde eine Substanz entwickelt (Omapatril), die sowohl das ACE als auch die neutrale Endopeptidase (NEP) hemmt. Diese Endopeptidase fördert den Abbau vasodilatatorischer Peptide (z.B. ANH, Bradykinin, Adrenomedullin u.a.).

Im Lancet ([2000, 356, 615](#)) berichteten J.L. Rouleau et al. über die Ergebnisse einer Multicenter-Studie mit dem Akronym IMPRESS (Inhibition of MetalloProtease by omaprilat in a Randomized Exercise and Symptom Study), in der die Wirkungen von Lisinopril (Zieldosis 20 mg/d) mit Omapatril (Zieldosis 40 mg/d) auf die Belastungstoleranz und andere Parameter bei Patienten mit Herzinsuffizienz der Klassen II bis IV (NYHA) verglichen wurden. Insgesamt wurden 573 Patienten randomisiert. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mußte 40% sein. Alle Patienten hatten zuvor ACE-Inhibitoren eingenommen und offenbar gut vertragen. Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Nach 12 Wochen Behandlung wurde die Belastungstoleranz mit dem Fahrradergometer getestet. In beiden Behandlungsgruppen stieg die Belastbarkeit: um 24 Sekunden unter Omapatril bzw. 31 Sekunden unter Lisinopril. Der Unterschied war nicht signifikant. Beide Medikamente wurden angeblich gut vertragen. In der Omapatril-Gruppe gab es weniger kardiovaskuläre Komplikationen, einschließlich Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Allerdings hatten unter Omapatril deutlich mehr Patienten gastrointestinale Komplikationen (Bauchschmerzen, Diarrhö). In einem begleitenden Editorial von F.H. Messerli und J. Nussberger (Lancet [2000, 356, 608](#)) werden die Ergebnisse diskutiert. Die Kombination von ACE- und NEP-Hemmung durch eine Substanz ist natürlich eine pharmakologische Raffinesse. Ein erheblicher potentieller Nachteil wurde bei der Entwicklung dieses Medikaments aber offenbar übersehen: Eine seltene, jedoch potentiell sehr gefährliche unerwünschte Arzneimittelwirkung ist bei ACE-Hemmern das Angioneurotische Ödem, besonders wenn es im Rachenbereich auftritt. Wiederholt sind Todesfälle berichtet worden. Vermutlich wird dieser Effekt durch Bradykinin vermittelt, dessen Abbau durch ACE-Hemmer ebenfalls vermindert wird. Wird der Abbau von Bradykinin und anderen vasodilatatorischen Substanzen zusätzlich durch Hemmung der NEP verlangsamt, ist das Risiko für ein Angioneurotisches Ödem vermutlich gesteigert. Tatsächlich geht aus anderen Studien, in denen Omapatril klinisch getestet wurde, hervor, daß das Risiko für ein Angioneurotisches Ödem eher höher ist als bei ACE-Hemmern. Daß in der vorliegenden Studie nicht

über Angioneurotische Ödeme berichtet werden mußte, ist nicht verwunderlich, weil die Zahl der behandelten Patienten klein war und weil alle Patienten ACE-Hemmer zuvor gut vertragen hatten. Bei der Zulassung der Substanz hat es in den USA wegen dieser Nebenwirkung Verzögerungen gegeben. Allerdings hat die US-amerikanische FDA im Frühjahr dieses Jahres den Zulassungsantrag wieder auf den „Fast track“ geschickt, weil sie vermutete, daß es sich hier um ein besonders wichtiges neues Medikament handelt.

Die Ergebnisse dieser Studie und die in dem kritischen Kommentar zitierten weiteren Arbeiten sprechen dagegen, daß es sich bei Omapatril um eine wichtige Neuerung handelt, da der klinische Effekt dem von ACE-Hemmern nicht wesentlich überlegen ist und eine gefährliche Nebenwirkung möglicherweise häufiger auftritt als unter ACE-Hemmern.

Fazit: Omapatril hemmt das Angiotensin-Konversions-Enzym und eine neutrale Endopeptidase, die vasodilatatorische Peptide abbaut. Die Substanz ist in Europa noch nicht zugelassen. Das ist auch gut so, weil es sich hierbei offenbar nicht um einen wesentlichen therapeutischen Fortschritt handelt.