

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Neue Entwicklungen in der
Pharmakotherapie der
Herzinsuffizienz // New aspects of
pharmacotherapy in heart failure**

Messner M, Zaruba MM

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2021; 28

(3-4), 104-108

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,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Neue Entwicklungen in der Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz

M. Messner, M-M. Zaruba

Kurzfassung: Aufgrund der sich verändernden Demographie in einer zunehmend älter werdenden Gesellschaft nimmt die Prävalenz der Herzinsuffizienz deutlich zu. Behandlungsalgorithmen mit ACE-Hemmern, Betablockern und MRA haben sich in der Vergangenheit bei HFrEF-Patienten gut bewährt, jedoch besteht nach wie vor eine hohe Morbidität und Sterblichkeit. Neueste Daten zeigen sowohl für den ARNI Sacubitril/Valsartan wie auch für die SGLT2-Inhibitoren Dapagliflozin und Empagliflozin bei symptomatischen Patienten mit HFrEF eine Prognoseverbesserung. Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz könnten zukünftig der Myosin-Aktivator Omecamtiv-Mecarbil und der Guanylatcyclase-Stimulator Vericiguat weitere Therapieoptionen darstellen.

Im Gegensatz zur HFrEF konnte bisher leider keine Behandlung das Outcome bei HFpEF-Patienten nachhaltig verbessern. Ein Grund hierfür könnte die heterogene Population der HFpEF-Patienten sein. So weisen Daten darauf

hin, dass ca. 13 % aller Patienten mit HFpEF ätiologisch eine ATTR-Amyloidose aufweisen, die spezifisch mit dem Tetramerstabilisator Tafamidis behandelt werden kann. Jedenfalls scheint die Klärung der zugrunde liegenden Ätiologie bei der HFpEF sehr wichtig, um eine zielgerichtete pharmakologische Behandlung initiieren zu können.

Schlüsselwörter: HFrEF, HFpEF, ARNI, SGLT2-Inhibitor, Omecamtiv-Mecarbil, Vericiguat

Abstract: New aspects of pharmacotherapy in heart failure. Heart failure is an increasingly frequent medical disorder due to changing demographics in an ageing society. Therapeutic algorithms based on ACE-inhibitors, beta blockers and MRA have been successfully established for patients with HFrEF in the past. However, mortality is still very high. Therefore, new therapeutic approaches are warranted to reduce expensive heart failure hospitalizations

and outcome. Latest data suggest a substantial benefit for the ARNI sacubitril/valsartan and the SGLT2-inhibitors dapagliflozin and empagliflozin to reduce hospitalizations and to improve outcome in HFrEF patients. New candidates for advanced heart failure are the myosin-activator omecamtiv-mecarbil and the guanylatcyclase-stimulator vericiguat.

Unfortunately, in contrast to HFrEF, no treatment has been able to improve the outcome in HFpEF patients. This fact might be related to the heterogeneity of the disease. New data reveal that ca. 13% of all patients with HFpEF suffer from an underlying ATTR amyloidosis, which could be specifically treated with the tetramer stabilizer tafamidis. Therefore, differentiation of the underlying etiology seems to play a crucial role in treatment of HFpEF patients. **J Kardiologie 2021; 28 (3–4): 104–8.**

Key words: HFrEF, HFpEF, ARNI, SGLT2-inhibitor, omecamtiv-mecarbil, vericiguat

Abkürzungen

ACE: Angiotensin Converting Enzyme

ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker

ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nephrilysin-Inhibitor

ARVC: Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

BB: Betablocker

CV: kardiovaskulär

DCM: Dilatative Kardiomyopathie

EDD: Enddiastolischer Durchmesser

EDV: Enddiastolisches Volumen

EF: Ejektionsfraktion

ESV: Endsystolisches Volumen

GLS: LV global longitudinal strain

HCM: Hypertrophe Kardiomyopathie

HFmrEF: Heart failure with mid-range EF

HFpEF: Heart Failure with persistent Ejection Fraction

HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten

MRT: Magnetresonanztomographie

NO: Stickstoffmonoxid

OM: Omecamtiv-Mecarbil

PAPmean: Mittlerer pulmonal-arterieller Druck

PCW: Pulmonal-kapillärer Wedgedruck

RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

TAVI: Transkatheter-Aortenklappenimplantation

■ Prävalenz und Definition

Mit einer Prävalenz von 1–2 % in der Gesamtbevölkerung und von über 10 % im Alter >70 Jahren [1] sowie einer Sterblichkeit von bis zu 42 % in 5 Jahren ist der Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz hoch [2, 3].

Die ESC Herzinsuffizienz-Leitlinien von 2016 teilen die Herzinsuffizienz (HF) anhand der Ejektionsfraktion in HFrEF (reduzierte EF < 40 %), HFmrEF (mäßig reduzierte EF 40–49 %) und in HFpEF (erhaltene EF ≥ 50 %) ein [1]. Dabei nimmt die Identifikation der zugrunde liegenden Ursache an Bedeutung zur Anwendung neuer spezifischer Therapieformen zu. Die häufigsten Herzerkrankungen und Kardiomyopathien und mögliche Behandlungsoptionen sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

Die ischämische Kardiomyopathie (ICMP), welche auf einer Minderdurchblutung des Herzens basiert, stellt die häufigste Form dar und kann mittels Intervention oder Bypassoperation sowie optimierter medikamentöser Sekundärprophylaxe be-

Eingelangt und angenommen am 23.02.2021

Aus der Medizinischen Universität Innsbruck, Department für Innere Medizin III

Korrespondenzadresse: Assoz. Prof. PD. Dr. Marc-Michael Zaruba, Medizinische Universität Innsbruck, Department für Innere Medizin III, Kardiologie und Angiologie, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: marc-michael.zaruba@tirol-kliniken.at

handelt werden. Eine langjährig unbehandelte arterielle Hypertonie kann zu einer Schädigung des Muskels und in der Folge zu einer hypertensiven Herzerkrankung führen. Dieser Form begegnet man am besten mit einer frühzeitigen medikamentösen Behandlung der Hypertonie. Verschiedene Herzklappenerkrankungen wie die Aortenstenose oder die Mitralklappeninsuffizienz können eine valvuläre Herzerkrankung bedingen. Für diese Form stehen mit TAVI und Mitral-Clipping vor allem für ältere Patienten neue interventionelle Möglichkeiten zur Behandlung zur Verfügung. Anhaltende Rhythmusstörungen wie tachykardes Vorhofflimmern können zu einer Tachykardiomyopathie führen. Hier stellt die frühzeitige linksatriale Ablation eine gute interventionelle Therapiemöglichkeit dar.

Andere intrinsische Formen der Kardiomyopathie, welche entweder durch angeborene Gendefekte oder aufgrund erworbener Ursachen wie z. Bsp. einer Herzmuskelentzündung entstehen können, sind die dilatative Kardiomyopathie (DCM), die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), die restriktive Kardiomyopathie und die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC).

Unabhängig von neuartigen Device-Therapien haben sich in den vergangenen Jahren auch mehr und mehr neuartige medikamentöse Therapieansätze etabliert, die bei der Behandlung der Herzinsuffizienz nach wie vor den Grundpfeiler bilden.

■ Moderne Diagnostik als Grundpfeiler der Herzinsuffizienztherapie

Grundpfeiler für eine zielgerichtete Therapie stellt die sich ständig weiterentwickelnde Diagnostik der Ursachen einer Herzinsuffizienz dar. Heutzutage steht ein breites Spektrum an bildgebenden, invasiven und molekularbiologischen Verfahren zur Verfügung. Abbildung 2 zeigt einen möglichen diagnostischen Algorithmus zur Diagnosesicherung der Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Ursachen.

Ergibt sich aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und EKG mehr als ein Risikofaktor, welcher auf eine HF hinweist, sollte der HF-Marker NT-proBNP betrachtet werden und/oder eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt werden. Letztere ist das zentrale Bildgebungsverfahren in der Diagnostik

der HF. Neben Bestimmung der Linksventrikelfunktion zur weiteren Einteilung der Herzinsuffizienz kann die Herzgröße, eine Hypertrophie oder Herzklappenerkrankungen abgegrenzt werden.

Weiterführende Methoden wie Herz-CT (Koronare Herzerkrankung), Herz-MRT (ischämische Kardiomyopathie, Amyloidose, Myokarditis) oder Szintigraphie (Koronare Herz-

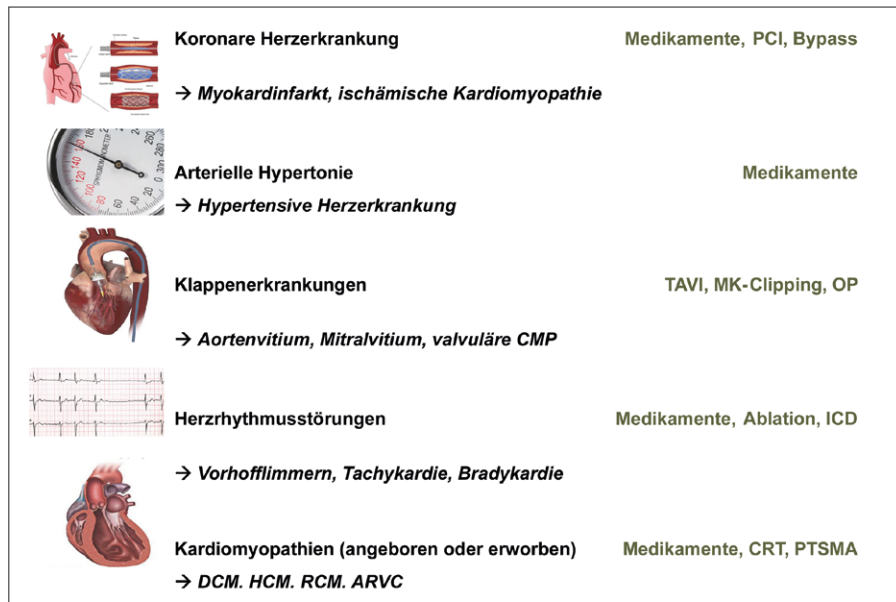


Abbildung 1: Häufige Ursachen einer Herzinsuffizienz. © M. Messner, M-M. Zaruba. ARVC: Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; CMP: Kardiomyopathie; CRT: Kardiale Resynchronisationstherapie; DCM: Dilatative Kardiomyopathie; HCM: Hypertrophe Kardiomyopathie; ICD: Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator; PTSMA: Perkutane transluminale septale Myokardablation; RCM: Restriktive Kardiomyopathie, TAVI: Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

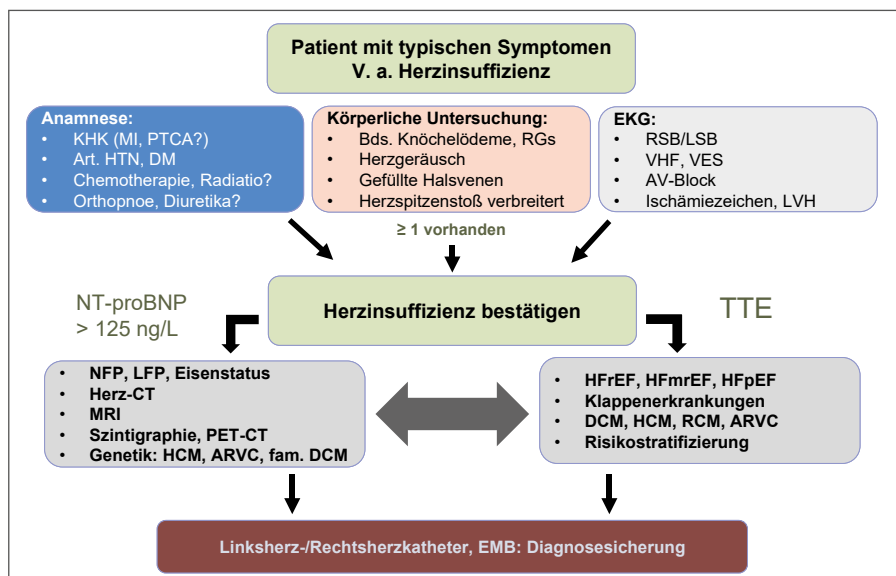


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung einer Herzinsuffizienz. Mod. nach [1]. © M. Messner, M-M. Zaruba.

ARVC: Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; CT: Computertomographie; DCM: Dilatative Kardiomyopathie; DM: Diabetes mellitus; EMB: Endomyokardbiopsie; HCM: Hypertrophe Kardiomyopathie; HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HFmrEF: Heart failure with mid-range EF; HFpEF: Heart Failure with persistent Ejection Fraction; HTN: art. Hypertonie; KHK: Koronare Herzerkrankung, LFP: Leberfunktionsparameter; LSB: Linkschenkelblock; MRI: Magnetresonanztomographie; NFP: Nierenfunktionsparameter; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; RGs: Rasselgeräusche; RSB: Rechtschenkelblock; TTE: Transthorakale Echokardiographie; VES: Ventrikuläre Extrasystole, VHF: Vorhofflimmern.

erkrankung, ATTRwt-Amyloidose) können gezielt Erkrankungen bei Verdacht bestätigen. Der Linksherzkatheter kann eine koronare Herzerkrankung nachweisen oder ausschließen. Der Rechtsherzkatheter hingegen erhebt wichtige Details zur Hämodynamik wie eine prä- oder postkapilläre pulmonale Hypertonie. Mittels Endomyokardbiopsie kann bei Verdacht auf eine akute oder chronische Myokarditis und hochgradig eingeschränkte Linksventrikelfunktion der molekularbiologische Nachweis von Viren erbracht werden und Zellfärbungen einen direkten Hinweis auf eine akute oder chronische Inflammation des Herzmuskels liefern, die gegebenenfalls gezielt mittels Immunsuppression behandelt werden können. Genetische Verfahren wie DNA-Sequenzierungen zum Nachweis krankheitsspezifischer Mutationen spielen bei HCM, ARVC und familiärer DCM eine zunehmend wichtige Rolle.

■ Neue Entwicklungen in der Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz

Anhand eines 59-jährigen Patienten mit HFrEF und pathologischem Koronar-CT mit V. a. ischämische Kardiomyopathie sollen neueste Therapieverfahren erörtert werden. Anamnestisch besteht eine belastungsabhängige Schwäche und Dyspnoe seit einigen Monaten, ein Druckgefühl in der Brust verspüre er nur sporadisch. Die klinisch körperliche Untersuchung war im Wesentlichen unauffällig, ebenso der Auskultationsbefund. Laborchemisch zeigt sich ein HbA_{1c} -Wert von 6,9 % und der Herzinsuffizienzmarker NT-pro-BNP ist mit 1886 ng/l deutlich erhöht. Kardiales Troponin T, Nierenfunktionsparameter sowie die Entzündungsmarker CRP und Leukozyten sind im Normbereich.

Im EKG zeigt sich ein Sinusrhythmus mit einer Frequenz von 90/min. Die TTE zeigt eine hochgradig eingeschränkte LVEF von 30 % und einen dilatierten linken Ventrikel (EDD 70 mm), Klappenvitien finden sich keine.

Zur Abklärung der Ursache der Herzinsuffizienz wird eine Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Die Koronargefäße sind nur oberflächlich verkalkt. Der Rechtsherzkatheter weist auf eine postkapilläre pulmonale Hypertonie mit einem PAP_{mean} von 45 mmHg bei einem PCW von 30 mmHg hin. Das Herzzeitvolumen ist mit 3,4 l/min vermindert. Aufgrund des Koronarbefundes wird der Patient mit T-ASS und einem Statin behandelt.

Neurohumorale Therapie: ACE-Hemmer, ARBs, MRAs, Sacubitril/Valsartan, Management von Hyperkaliämie

Bereits vorbestehend war eine leitliniengerechte neurohumorale Therapie der HFrEF mit ACE-Hemmer (Ramipril 2,5 mg 1-0-1), Betablocker (Bisoprolol 5 mg 1-0-1) und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) (Eplerenon 50 mg 0-1/2-0).

Wegen der erhöhten Füllungsdrücke wird dem Patienten zusätzlich ein Schleifendiuretikum (Torsemid 10 mg 1-0-0) verschrieben.

2014 wurde im *NEJM* die PARADIGM-HF-Studie publiziert, welche eine 20%ige Risikoreduktion von Sacubitril/Valsartan (ARNI) bei symptomatischen Patienten mit HFrEF für den pri-

mären Endpunkt aus CV-Tod oder Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz, verglichen mit einer Standardtherapie und ACE-Hemmer, zeigte [4]. Daher setzen wir bei unserem, nach wie vor symptomatischen, Patienten den ACE-Hemmer ab und beginnen nach einer Pause von 36h eine Therapie mit einem ARNI. Die Pause ist wichtig, um das Risiko einer Hypotonie oder eines Angioödems zu reduzieren. Neuere Studien zum Pathomechanismus der ARNI-Therapie weisen auf eine deutliche Verbesserung des adversen Remodellings mit konsekutiver Verbesserung der Pumpleistung des Herzens hin [5]. Die ARNI-Behandlung führte im Vergleich zur Standardtherapie nach 12 Monaten zu einer deutlichen Steigerung der EF um 9,4 % und zur Abnahme von EDV und ESV. Dies lässt annehmen, dass eine ARNI-Therapie nicht nur das Remodelling aufhalten kann, sondern sogar reversibel verbessert. Auch gibt es mittlerweile Hinweise, dass eine früh begonnene Therapie mit ARNI bei akuter Herzinsuffizienz sicher und von therapeutischem Nutzen sein könnte [6].

Da die Hemmung des RAAS-Systems zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels führen kann, stellt das Auftreten einer Hyperkaliämie eine häufige Limitation der Behandlung dar. Um den Patienten dennoch eine Aufdosierung der leitliniengerechten Medikation zu ermöglichen, finden gastrointestinal wirkende Kaliumbinder wie Patiomer und Natriumzirkoniumzyclosilicat (ZS-9) Anwendung. Deren Sicherheit und Wirksamkeit hinsichtlich einer Kaliumsenkung wurde bereits gezeigt [7, 8]. Untersuchungen hinsichtlich einer substanzialen Verbesserung kardiovaskulärer Endpunkte sind jedoch noch ausstehend.

Zur Optimierung der Herzfrequenz verschreiben wir neu Ivabradin (Procoralan 5 mg 1-0-1), um die Herzfrequenz in einen Bereich unter 70/min zu senken. Die Wirksamkeit von Ivabradin hinsichtlich Reduktion der Hospitalisierungsrate und Mortalität wurden 2010 in der SHIFT-Studie gezeigt [9]. Würde anstelle eines Sinusrhythmus ein Vorhofflimmern vorliegen, welche sich mit Betablockern nicht ausreichend Frequenzkontrollieren lässt, so würde Digitalis Anwendung finden.

SGLT2-Hemmer

Seit der Präsentation der Ergebnisse der DAPA-HF-Studie am ESC-Kongress 2019 in Paris wurden der Substanzklasse der SGLT2-Inhibitoren die Türen zur Herzinsuffizienztherapie geöffnet und seit November 2020 sind diese bei der Indikation Herzinsuffizienz auch in Österreich zugelassen [10]. Bislang fanden SGLT2-Inhibitoren in der Therapie des Diabetes mellitus Typ II Anwendung, da sie die Glukoseausscheidung im Harn fördern. Bis dahin war bei Diabetes-mellitus-Patienten bekannt, dass SGLT2-Hemmer die Rate an Krankenhausaufnahme aufgrund einer Herzinsuffizienz reduzieren [11].

Die DAPA-HF-Studie untersuchte, ob eine Therapie der HFrEF mit SGLT2-Inhibitoren auch bei Patienten ohne Diabetes mellitus wirksam ist. Hierzu wurden 4744 Patienten mit HFrEF zur Standardherzinsuffizienztherapie mit ACE-Hemmer, BB, MRA plus Placebo versus Standardtherapie plus Gabe des SGLT2-Inhibitors Dapagliflozin randomisiert. Es zeigte sich eine bemerkenswerte 26%ige Risikoreduktion für den primären Endpunkt bestehend aus CV-Tod, Hospitalisierungen oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz im Vergleich zur

Standardtherapie [10]. Der Effekt war unabhängig vom Vorhandensein eines Diabetes mellitus.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam die EMPEROR-Reduced-Studie, welche Empaglifozin vs. Placebo untersuchte. Die Reduktion der Hospitalisierung über einen Beobachtungszeitraum von ca. 16 Monaten führte dazu, dass der kombinierte primäre Endpunkt aus CV-Tod und Hospitalisierung in der Empaglifozin-Kohorte signifikant niedriger war. Im Gegensatz zur DAPA-HF-Studie konnte jedoch kein Reduktion der CV-Mortalität nachgewiesen werden.

Weitere Studien zur Wirksamkeit einer Therapie mit SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit HFpEF laufen mittlerweile ebenfalls und werden das Bild der Behandlungsoptionen mit SGLT2-Inhibitoren in naher Zukunft weiter schärfen [21]. Aus heutiger Sicht erscheinen SGLT2-Inhibitoren zumindest bei Patienten mit DM Typ II und symptomatischer HFrEF sehr wirksam. Aufgrund dessen wird unser Patient nun zusätzlich zur leitliniengerechten HI-Therapie mit dem SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin behandelt. 6 Monate nach der Therapiemodifikation zeigt sich erfreulicherweise eine teilweise Erholung der LVEF von 30 % auf 40 %. Auch die Ventrikeldimensionen (EDD 62 mm) sind rückläufig, was einem inversen Remodelling entspricht.

Ausblick HFrEF: Omecamtiv-Mecarbil, Vericiguat

Mögliche künftige weitere Therapieoptionen stellen der Myosin-Aktivator Omecamtiv-Mecarbil und der Guanylatcyclase-Stimulator Vericiguat dar.

Omecamtiv-Mecarbil (OM) wurde in der Phase-III-Studie GALACTIC-HF bei Patienten mit HFrEF über einen Zeitraum von durchschnittlich 21,8 Monaten untersucht. OM aktiviert das kardiale Myosin, verlängert die Systole und erhöht das Schlagvolumen, ohne dabei den intrazellulären Kalziumspiegel oder den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu erhöhen. Der kombinierte Endpunkt aus CV-Tod und HF-Ereignissen (Hospitalisierung und andere dringende HF-Behandlungen) konnte hierbei im Vergleich zu Placebo um ca. 8 % knapp signifikant reduziert werden ($p = 0,025$). Betrachtet man die Subgruppenanalyse, so scheinen von OM vor allem kranke Patienten ab einer NYHA-Klasse III zu profitieren, was im klinischen Alltag das Armentarium der Therapieoptionen vor allem bei schwerer Herzinsuffizienz positiv beeinflussen könnte. Eine signifikante Reduktion des CV-Risikos oder eine Verbesserung der Lebensqualität (KCCQ) konnte jedoch nicht beobachtet werden [13]. Ausständig sind noch die Ergebnisse der METEORIC-HF-Studie, in der ein Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit untersucht wird.

Bei einer Herzinsuffizienz wird weniger Stickstoffmonoxid (NO, aktiviert die Guanylatcyclase) produziert und vermehrt abgebaut, mit der Folge eines erhöhten Gefäßwiderstands systemischer und pulmonaler Arteriolen. Der Guanylatcyclase-Stimulator Vericiguat wirkt an Gefäßmuskelzellen vasodilatativ und reduziert das myokardiale Remodelling sowie die Entstehung von Fibrose. In der VICTORIA-Studie konnte bei 5050 HFrEF-Patienten der kombinierte Endpunkt aus CV-Tod und erstmaliger Hospitalisierung aufgrund von HF reduziert werden. Eine tendenziell beobachtete Reduktion der

Mortalität wurde zwar verzeichnet, war jedoch nicht signifikant (16,4 % in Vericiguatgruppe vs. 17,5 % in der Placebogruppe [14].

Ausblick HFpEF

Nach wie vor spannend bleibt die Suche nach Behandlungsoptionen der Herzinsuffizienz bei HFmrEF und HFpEF. Dies liegt auch daran, dass die LVEF eine subklinische LV-Funktion nicht von einer normalen systolischen LV-Funktion unterscheiden kann. Daher wird aktuell nach einem besseren prognostischen Marker zur Klassifikation der HF gesucht und möglicherweise kann der „LV global longitudinal strain“ (GLS) hierbei nützlich sein [15].

Bislang gibt es für die Behandlung der HFmrEF und HFpEF keine überzeugenden Daten, denn die meisten Substanzen zeigen einen Mortalitätsbenefit nur bei Patienten mit HFrEF. Retrospektive Studien, die die Behandlung von Patienten mit HFmrEF (LVEF < 50 %) untersuchten, wie das Charm-Programm mit dem ARB Candesartan oder TOPCAT mit dem MRA Spironolacton, legen einen Behandlungseffekt der neurohumoralen Therapie bei HFmrEF nahe [16, 17]. Jedoch scheint aus heutiger Sicht die Wirksamkeit bei zunehmender LVEF abzunehmen.

Große Erwartungen wurden in die PARAGON-HF-Studie gesteckt, an der auch Innsbruck beteiligt war und in der die Behandlung von HFpEF-Patienten mit ARNI vs. Valsartan verglichen wurde. Es konnte zwar eine 13%ige Risikoreduktion des primären Endpunkts aus CV-Tod und Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen in der ARNI-Gruppe verzeichnet werden, die Ergebnisse waren aber knapp nicht signifikant ($p \leq 0,059$) [18]. In der präspezifizierten Subgruppenanalyse profitierten jedoch Frauen und, wie zu erwarten, Personen mit einer niedrigen LVEF ≤ 57 %.

Ein Grund hierfür könnte die heterogene Population der HFpEF-Patienten sein. So weisen Daten darauf hin, dass ca. 13% aller Patienten mit HFpEF eine ATTR-Amyloidose als Grunderkrankung haben, die grundsätzlich einer spezifischen Therapie zugänglich wäre [19]. Der Eindruck wächst, dass bei einer HFpEF eine ursächliche Behandlung vielversprechender ist als jene eines allgemeinen Pathomechanismus. Bei der zunehmend diagnostizierten ATTRwt-Amyloidose kommt es vor allem im Alter zu einer vermehrten Ablagerung von monomeren Transthyretin im Herzgewebe mit Ausbildung einer restriktiven und/oder hypertrophen Kardiomyopathie [20]. Der Tetramerstabilisator Tafamidis vermindert den Zerfall von Transthyretin-Tetrameren in Monomere und beugt so einer Ablagerung von Transthyretin-Amyloid im Gewebe vor. Hier konnte in der ATTR-ACT-Studie, die 2018 auf dem ESC-Kongress in München präsentiert wurde, eine 30%ige Risikoreduktion für Todesfälle sowie eine 32%ige Risikoreduktion für CV-bedingte Hospitalisierungen gefunden werden [21].

■ Zusammenfassung

1. Die Ursachenabklärung mittels Herzecho, Herz-CT, MRT, Herzkatheter, Genetik oder Biopsie nimmt in Hinblick auf künftige spezifische Therapien der Herzinsuffizienz an Bedeutung zu.

2. Bei der HFrEF gibt es bislang gut etablierte Therapieoptionen, basierend auf dem Konzept einer neurohumoralen Blockade mit ACE-Hemmern, Betablockern und MRA. Ein frühzeitiger Wechsel von ACE-Hemmern auf ARNI wird durch einige Studien belegt.
3. SGLT2-Inhibitoren stellen einen neuen Baustein in der Behandlung der Herzinsuffizienz dar. Weitere Substanzen könnten in naher Zukunft dazustoßen.
4. Weitere zukünftige Therapieoptionen – insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz – könnten der Myosin-Aktivator Omecamtiv-Mecarbil und der Guanylatcyclase-Stimulator Vericiguat darstellen.
5. Die allgemeinen Therapieoptionen bei HFpEF sind momentan noch unzureichend. Hier wäre es wichtig, Subgruppen zu definieren. Eine solche Subgruppe stellt die kardiale ATTR-Amyloidose dar. Für diese Patienten ergibt sich eine spezifische Therapiemöglichkeit mit dem Tetramerstabilisator Tafamidis zur Prognoseverbesserung.

■ Interessenkonflikt

MZ: Vortragshonorare und Advisory Board Tätigkeiten für Novartis, Vifor.

MM: Vortragshonorar für Vifor.

Literatur:

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.

2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6–e245.

3. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 315–22.

4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.

5. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of Sacubitril-Valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA* 2019; 322: 1–11.

6. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019; 380: 539–48.

7. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 1057–65.

8. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 1050–6.

9. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–85.

10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008.

11. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.

12. Seferovic PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 196–213.

13. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 105–16.

14. Armstrong PV, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020; 382: 1883–93.

15. Potter E, Marwick TH. Assessment of left ventricular function by echocardiography: The case for routinely adding global longitudinal strain to ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 260–74.

16. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1230–9.

17. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016; 37: 455–62.

18. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1609–20.

19. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36: 2585–94.

20. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2019; 140: 16–26.

21. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007–16.

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