

## Neue Therapieoptionen bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist eine häufige Erkrankung die sich üblicherweise durch Leistungsschwäche, Luftnot und Ödeme äußert. Die häufigsten Ursachen sind Durchblutungsstörungen im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit (KHK), Entzündungen (Myokarditis) und andere Erkrankungen des Herzmuskels selbst (auch als Kardiomyopathien bezeichnet) aber auch Erkrankungen der Herzklappen und Herzrhythmusstörungen oder ein langdauernder, schlecht eingestellter Bluthochdruck können zu einer Schädigung des Herzmuskels führen. Die Diagnose wird durch Anamnese, klinischer Untersuchung, Labor (Bestimmung des brain natriuretic peptide, NT-proBNP) sowie EKG und Echokardiographie begonnen und meist durch speziellere Untersuchungen wie eine Herzkatheter Untersuchung (teilweise mit Entnahme einer Gewebeprobe durch eine Myokardbiopsie), Magnetresonanztomographie oder Szintigraphie komplettiert. Es ist entscheidend die Ursache der Herzinsuffizienz zu bestimmen um eine möglichst zielgerichtete Therapie durchführen zu können, z.B. die Wiederherstellung der Durchblutung bei KHK oder eine entsprechende entzündungshemmende Therapie bei Myokarditis. Neben diesen kausalen Therapien sind jedoch auch allgemeine Therapiemaßnahmen notwendig um die Patienten optimal zu versorgen wie regelmäßige ambulante Kontakte (dabei wird der Zustand des Patienten, sein Gewicht sowie die Medikamente abgefragt um auf Verschlechterungen sofort zu reagieren; Tirol ist hier mit dem Projekt „Herz Mobil“ ein nationaler und internationaler Vorreiter) und spezifische medikamentöse Therapien. Bei manchen Patienten sind auch spezielle Herz-Schrittmacher, invasive Unterstützungssysteme des Herzmuskels oder eine Herztransplantation notwendig. In den letzten Jahren hat sich auch im Bereich der medikamentösen Therapie eine wahre Revolution der Behandlung der Herzinsuffizienz mit überraschenden Neuentwicklungen ergeben über die im Rest des Artikels berichtet werden soll.

Man unterscheidet eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion des linken Ventrikels (EF, ejection fraction) unter 35-40% die als HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) bezeichnet wird und für deren medikamentöse Behandlung es sehr gute Untersuchungsergebnisse gibt, im Gegensatz zur HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction, EF>50%) also eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Funktion des linken Ventrikels, für die noch keine überzeugenden Studiendaten vorliegen. Die unten angeführten Publikationen beziehen sich auf die HFrEF.

Ziel der medikamentösen Therapie ist die Prognose der Erkrankung sowohl im Sinne einer Reduktion von akuten Verschlechterungen, die sich üblicherweise durch Verstärkung der Symptome und der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten äußert, als auch im Sinne einer Abnahme der Mortalität, zu verbessern.

Basis der medikamentösen Therapie ist im chronischen, stabilen Stadium die Gabe von Beta-Blocker und ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptor Blocker (Sartane). Zuletzt wurde die zusätzliche Verbesserung bei diesen Patienten durch Mineralkortikoid-Rezeptor Antagonisten (MRA), Angiotensin-Rezeptor Blocker plus Nephilysin Inhibitor (ARNI) und überraschend bei den neuen Diabetes Medikamenten, die den Natrium (Sodium)-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) hemmen, gezeigt.

Bezüglich MRA konnte bereits 1999 eine Studie einen positiven Effekt von Spironolacton auf die Mortalität (30% Senkung) als auch die Hospitalisierung wegen Dekompensation (35% Reduktion) zeigen. Als Nebenwirkung trat bei 10% der Männer eine Gynäkomastie auf. Eine weitere, größere Studie untersuchte die Wirkung von Eplerenone bei HFrEF (EMPHASIS-HF Study) und konnte eine 37% Reduktion des primären Endpunktes bestehend aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung

wegen Herzinsuffizienz zeigen. Sowohl die Gesamt- als auch die kardiovaskuläre Todesrate war um 24% reduziert. Unter Eplerenone kam es häufiger zu Hyperkaliämien.

Die Kombination Valsartan und Sacubitril (ARNI) hemmt den Angiotensin Rezeptor (ein alt bekanntes Prinzip) und den Abbau von Peptid Hormonen, wie des atrialen natriuretischen Peptids (ein neuer Wirkmechanismus in der Therapie der Herzinsuffizienz) und könnte so eine Verbesserung erzielen. Tatsächlich zeigte sich in der PARADIGM-HF Studie gegenüber Enalapril eine 20% Reduktion von kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Auch der Endpunkt kardiovaskulärer Tod alleine wurde um 20% reduziert, die Gesamtmortalität um 16%.

SGLT2 Hemmung stellt ein neues Prinzip in der Diabetestherapie dar. Diese Medikamente (Empagliflozin, Dapagliflozin und Canagliflozin) verbessern nicht nur die Stoffwechsellage und die kardiovaskulären Komplikationen bei Diabetiker sondern verbesserten auch deutlich Herzinsuffizienz und Nierenfunktion. Es wurden daraufhin diese Medikamente auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz getestet und zeigten positive Effekte unabhängig davon ob ein Diabetes bestand oder nicht. In der DAPA-HF Studie zeigte sich durch Dapagliflozin eine 25%-ige Reduktion des Endpunktes kardiovaskulärer Tod oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Der Endpunkt kardiovaskulärer Tod alleine war um 18% reduziert. In der EMPEROR-Reduced Studie, die vor kurzem vorgestellt wurde, zeigte sich durch die Behandlung mit Empagliflozin eine Reduktion des Endpunktes kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um 25%. Die häufigsten Nebenwirkungen dieser Medikamente sind, meist unkomplizierte, genitale Infekte die sich meist durch einfache hygienische Maßnahmen verhindern lassen.

Insgesamt stehen uns zur Therapie der Herzinsuffizienz neben Beta-Blocker und ACE-Hemmer bzw. Sartane nun weitere Substanzen zur Verfügung deren Wirkung durch exzellente Studien abgesichert ist. Soll man nun diese Substanzen (MRA, ARNI und SGLT2-Hemmer) bei Patienten mit HFrEF einsetzen oder noch zurückhaltend sein? Es wurde vor kurzem dazu eine Berechnung publiziert (1) mit der man abschätzen kann was eine solche erweiterte Therapie (also zusätzlich ARNI, MRA und SGLT2-Hemmer) bringen könnte: dabei zeigte sich eine Reduktion der Hospitalisierung durch Herzinsuffizienz von 68%, der kardiovaskulären Mortalität von 50% und der Gesamtmortalität von 47%. Dies würde zu einer Zunahme der Lebenserwartung von 1.4 Jahren bei einem 80-jährigen Patienten und von 6.3 Jahren bei einem 55 jährigen Patienten führen. Ich denke diese Zahlen belegen eindrucksvoll, dass wir unsere Patienten mit Herzinsuffizienz stets ‚State-of the art‘ behandeln müssen um den maximalen Effekt an Lebensqualität und Lebenserwartung zu erzielen.

Primar Ao. Univ. Prof. Dr. Rudolf Kirchmair

Referenz:

(1) Vaduganathan et al., Lancet 2020;396:121-28