

WISSEN AKTUELL

ESC-Kongress in Barcelona: Neue vielversprechende Therapieoption

Chronische Herzinsuffizienz

Am ESC-Kongress 2014 in Barcelona wurde die PARADIGM-HF-Studie zum Nutzen von LCZ696 in der Therapie der systolischen Herzinsuffizienz präsentiert. Die überzeugenden Studienresultate stellen eine neue Hoffnung in der medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz dar.



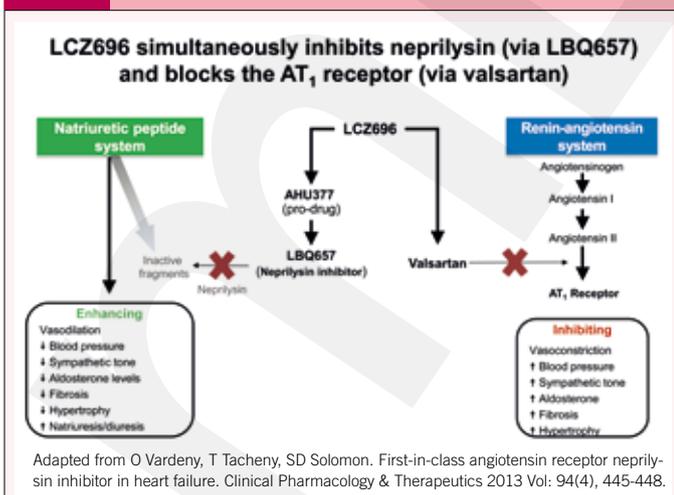
Dr. med. Urs N. Dürst
Zollikon

Der ARNI (Angiotensin-Rezeptor Blocker und Nephrylsin-Inhibitor) LCZ696, ein "unique chemical complex" von Novartis, hemmt den Angiotensin-2-Rezeptor via Valsartan und die neutrale Endopeptidase Nephrylsin durch den Nephrylsin-Inhibitor Sacubitril. Dieses Enzym ist u.a. am Abbau der natriuretischen Peptide ANP und BNP beteiligt. Der Nephrylsin-Inhibitor führt zu einer Erhöhung der protektiven endogenen natriuretischen Peptide

und blockiert gleichzeitig den schädlichen Effekt einer Langzeit-RAAS-Aktivierung. Die natriuretischen Peptide werden vom Myokard sezerniert, wenn dieses unter Stress steht – zum Beispiel bei Erhöhung der Wandspannung und weiteren Stimuli. Die vasoaktiven Peptide wirken natriuretisch, vasodilatierend und auch antifibrotisch. Es besteht dabei kein signifikantes Risiko eines schweren Angioödems.

Die natriuretischen Peptide werden vom Herz, Gefäßen, Nieren und ZNS sezerniert. Die Wirkung ist: Natriuretisch, eine Vasodilatation, eine Hemmung des RAAS-Systems, ein reduzierter Sympathicusdrive und eine antiproliferative und antihypertrophe Wirkung. Der A-II-Blocker bewirkt eine RAAS-Hemmung: Beeinflusst somit die Vasokonstriktion, die Myokardhypertrophie und die myokardiale Fibrose. Der Nutzen von LCZ696 bei der systolischen Herzinsuffizienz (Heart failure with reduced ejection fraction oder HFrEF) wurde in der am ESC 2014 in Barcelona vorgestellten PARADIGM-HF-Studie bei 8442 Patienten in 47 Ländern mit einer chronischen Herzinsuffizienz NYHA II-IV und einer EF < 40% (im Durchschnitt 29%), einem erhöhten NT-pro BNP von > 400 pg/ml oder einem BNP > 100 pg/ml untersucht. Bei Patienten unter einer Standardherzinsuffizienztherapie senkte LCZ696 2 x 200 mg tgl. verglichen mit Enalapril 2 x 10 mg tgl. über 27 Monate die kar-

ABB. 1 Wirkmechanismus von LCZ696



diovaskuläre Todesrate und die Hospitalisationsrate wegen Herzinsuffizienz um 20% resp. 21%. Die Senkung der kardiovaskulären Todesrate um 20% gegenüber Enalapril war statistisch hochsignifikant ($p < 0,00004$).

Die sekundären Endpunkte: Gesamtmortalität, Symptome, Lebensqualität und die Progression einer Niereninsuffizienz wurden ebenfalls günstig beeinflusst; die Gesamtmortalität wurde um 16% gesenkt, auch dies statistisch hoch signifikant ($p < 0,0005$). Alle untersuchten Subgruppen profitierten im gleichen Ausmass von LCZ696. Das neue Medikament verursachte auch weniger Nebenwirkungen als Enalapril. Die BD-Senkung unter LCZ696 betrug nur 3 mmHg und dieser Effekt war somit nicht für den enormen Vorteil verantwortlich (N Engl J Med 2014;371:993-1004).

Die Reduktion der Hospitalisationsrate wegen einer Herzinsuffizienz und die Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität waren beeindruckend. Aufgrund all dieser Resultate wurde die Studie vom Data Safety Monitoring Board im März 2014 vorzeitig gestoppt.

In der SOLVD Studie konnte vor 23 Jahren mit Enalapril die Mortalität um 16% im Vergleich zu Placebo gesenkt werden. Die aktuelle Studie wies für LCZ696 einen weitergehenden Mortalitätsvorteil nach. Es konnte somit gezeigt werden, dass der bisherige Eckpfeiler der Herzinsuffizienztherapie der ACE-Hemmer durch das neue Medikament erfolgreich ersetzt werden kann.

Diese Studienresultate sind eine neue Hoffnung in der medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Die 2-fache Blockierung von Angiotensin und Nephrylsin eröffnet neue Horizonte in der Therapie. Da 70% der in der PRADIGM-HF Studie untersuchten Patienten eine Herzinsuffizienz NYHA II hatten, bedeutet das, dass auch stabile Patienten mit dieser neuen Substanz eine bessere Prognose (+20%) haben, wenn diese von einem ACE-Hemmer auf LCZ696 umgestellt werden. Die übrige Herzinsuffizienztherapie soll gemäss Guidelines weitergeführt werden.

Bei der diastolischen Herzinsuffizienz (Heart Failure with preserved ejection fraction oder HFpEF) zeigte die PARAMOUNT-Studie mit der neuen Substanz eine Senkung des NT-pro BNP und eine Abnahme des LA-Volumens. Es ergab sich ein Trend einer NYHA-Verbesserung. Der BD war nach 12 Wochen 6 mmHg tiefer als unter Valsartan (Lancet 2012;380:1387-95). Es fehlt aber bei der diastolischen Herzinsuffizienz noch eine Endpunktstudie, die zeigt, ob LCZ696 auch zu einer Reduktion der Hospitalisation und der Mortalität bei diesen Patienten führt.

Zu einem zusätzlichen Nutzen in der Behandlung der Herzinsuffizienzpatienten scheint auch die i.v. Eisentherapie beizutragen. In der CONFIRM-HF-Studie zeigte sich bei 304 Patienten in 41 Zentren mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz NYHA II+III mit einer EF < 45% und erhöhtem BNP, dass bei Herzinsuffizienzpatienten mit absolutem und funktionellem Eisenmangel die Gabe von Eisencarboxymaltose i.v. zu einer Verbesserung des 6-Minuten-Gehtestes (+33 Meter) und zu einer Verbesserung der Lebensqualität und weniger Hospitalisationen (-61%) wegen einer Herzinsuffizienz führte. Dosierung: 1-2 x 500-1000mg; evtl. später erneut 500mg. Der Eisenmangel wurde definiert: Ferritin < 100 ng/ml oder 100-300ng/ml und eine Transferrinsättigung < 20%. Dies ist eine Bestätigung der FAIR-HF-Studie bei der eine tiefere Eisen-substitution von 200mg ebenfalls zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit, der Symptomatik und der Lebensqualität geführt hatte (N Engl J Med 2009; 361:2436-2448).

Im Gegensatz dazu hat sich kein klinischer Nutzen für die Vagusstimulation bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz ergeben. In der NECTAR-HF-Studie konnte gezeigt werden, dass ein implantierter Vagusnervstimulator, unerwarteterweise trotz guter präklinischer Daten, zu keiner Verbesserung der Herzfunktion führt. Als einziges konnte die Lebensqualität etwas verbessert werden.

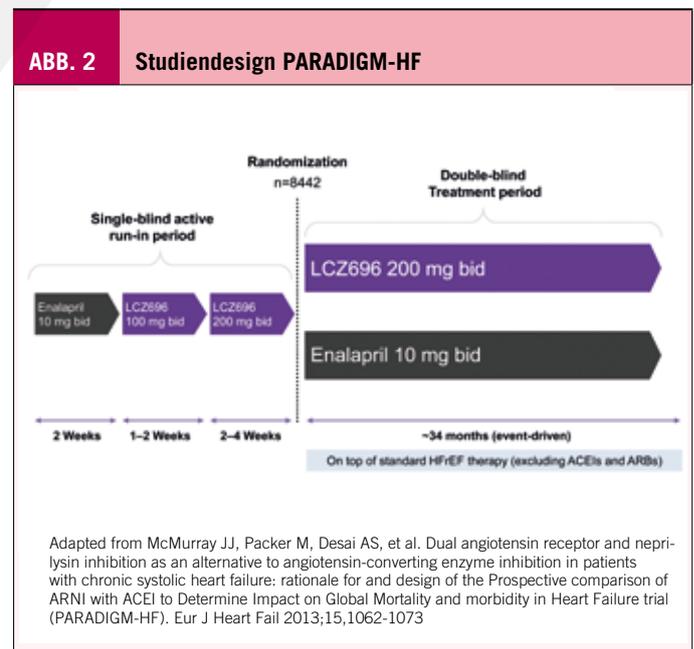


Überraschung bei der stabilen koronaren Herzkrankheit

In einer grossen Megastudie, der SIGNIFY-Studie, wurde bei 19 102 Patienten in 51 Ländern mit stabiler KHK und einer EF > 40% und einer Herzfrequenz von mind. 70 Schlägen/min. und ohne klinische Symptome einer Herzinsuffizienz geprüft, ob Ivabradin in einer relativ hohen Dosis von 2x7, 5-10 mg einen Nutzen auf ischämische Ereignisse hat. Die Herz-Zielfrequenz war 55-60 Schläge/Minute. Es zeigte sich, dass Ivabradin den kardiovaskulären Tod und die Hospitalisation wegen eines nicht fatalen Myokardinfarktes über eine Beobachtungszeit von 27,8 Monaten überraschenderweise nicht senkt. Der primäre Endpunkt war bei Patienten mit limitierender Angina pectoris sogar erhöht. Zudem hatten die Patienten mehr Bradykardien.

Diese Resultate stehen im Gegensatz zu den bisherigen Studien mit Ivabradin bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und eingeschränkter LV Funktion und Patienten mit Herzinsuffizienz. In der BEAUTIFUL-Studie konnte gezeigt werden, dass die Senkung der Herzfrequenz auf 55-60/min. eine deutliche Verbesserung der Prognose brachte bei Patienten mit einer KHK und einer linksventrikulären Dysfunktion. Hier konnte die Hospitalisierung wegen eines Herzinfarktes um 36% und die Revaskularisation um 30% gesenkt werden (Lancet 2008; 327:807-816). Bei diesen Patienten

ABB. 2 Studiendesign PARADIGM-HF



war die Senkung der Herzfrequenz <70 Schläge/Minute zur Verbesserung der Prognose (neue koronare Ereignisse wie Infarkt und Revaskularisation) daher angezeigt.

Auch bei der Herzinsuffizienz konnte in der SHIFT-Studie am ESC 2010 dieser positive Effekt von Procoralan bei 4150 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHAI-IV) und einer EF $<35\%$ und einer erhöhten Herzfrequenz ($>75/\text{min}$) nachgewiesen werden. Ivabradin brachte eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität und der Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz um 24% trotz einer Standardtherapie einschliesslich ACE-Hemmer und Betablocker. NNT 26 über 1 Jahr (Lancet 2010; 376:875–885). Es kam bei diesen Patienten zu einer Verbesserung des kardialen Remodelings.

Bei Tierversuchen führte die Senkung der Herzfrequenz zu einer verzögerten Atherosklerose und zu einer Stabilisierung der Plaques. Auch ist Ivabradin als Antianginosum in der Humanmedizin zugelassen.

Die Herzfrequenzsenkung mit Ivabradin spielt somit je nach Pathophysiologie eine unterschiedliche Rolle. Bei einer LV-Dysfunktion ist es somit sinnvoll diese $<70/\text{min}$ zu senken, um die Pro-

gnose zu verbessern. Bei einer KHK mit normaler EF bringt diese Senkung der Herzfrequenz keinen Zusatznutzen. Ivabradin kann die Progression der koronaren Herzkrankheit nicht aufhalten. Bei einer Subgruppe von Patienten mit Angina pectoris scheint die Senkung der Herzfrequenz mit Ivabradin sogar kontraproduktiv (+16% Ereignisse in der SIGNIFY Studie).

Diese Erkenntnis ist von enormer klinischer Wichtigkeit. Eine erhöhte Herzfrequenz ist wahrscheinlich nur ein Risikomarker und nicht eine beeinflussende Determinante betreffend Überleben bei Patienten mit stabiler CHK ohne klinische Herzinsuffizienz. Somit bleiben mit diesem Studienergebnis noch sehr viele Fragen offen bezüglich der optimalen Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. Es sind auch andere Medikamente prognostisch nicht wirksam. So wirkt die Gabe eines Betablockers nur nach einem Infarkt prognostisch günstig.

▼ Dr. med. Urs N. Dürst
Kardiologie und Innere Medizin FMH, Zollikon

Quelle: ESC Congress 2014, Barcelona, 30.8.-3.9.