

DAPA-HF und PARAGON-HF

Wichtige Ergebnisse für die Herzinsuffizienztherapie

Am letzten ESC-Kongress wurde mit der Präsentation der DAPA-HF-Studie wieder einmal ein Meilenstein gesetzt. Erstmals hat mit Dapagliflozin ein SGLT2-Hemmer bewiesen, dass sich damit die herzinsuffizienzbedingten Hospitalisationen und Todesfälle bei Patienten mit und auch ohne Diabetes reduzieren lassen. Eine weitere Studie hat die Frage beantwortet, ob für Patienten mit erhaltener Auswurfraction endlich eine Therapie zur Verfügung stehen wird.

SGLT2-Hemmer wie Dapagliflozin verringern das Risiko von Typ-2-Diabetikern, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Die aktuelle DAPA-HF-Studie, die als Late-breaking-Studie am ESC-Kongress präsentiert wurde, sei nun der Frage nachgegangen, ob Dapagliflozin auch bei etablierter Herzinsuffizienz einen Nutzen bringe, unabhängig von einer Typ-2-Diabetes-Erkrankung, erläuterte Studienleiter Prof. John McMurray, University of Glasgow (UK).

Dazu nahmen 4744 Herzinsuffizienzpatienten mit reduzierter Auswurfraction aus 20 Ländern teil (HF_rEF; EF ≤ 40%). 2137 Patienten hatten zusätzlich einen Typ-2-Diabetes, 2607 Patienten nicht. Diese erhielten während median 18 Monaten doppelblind randomisiert entweder Dapagliflozin 10 mg oder Plazebo. Als erster Endpunkt war die Kombination aus verschlechterter Herzinsuffizienz (Hospitalisation oder i.v.-Notfallbehandlung) oder kardiovaskulärem Tod definiert.

26 Prozent weniger Ereignisse

Während der primäre Endpunkt in der Plazebogruppe in diesem Zeitraum bei 21,2 Prozent eintrat, ereignete er sich unter Dapagliflozin bei 16,5 Prozent signifikant seltener (Hazard Ratio [HR]: 0,74; 95%-KI: 0,65–0,85; p < 0,00001).

Um zu sehen, ob die Reduktion einem bestimmten Effekt zuzuordnen ist, wurden die Ereignisse des primären Endpunktes zusätzlich separat betrachtet. Es ergab sich folgendes Bild: Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz erlitten 10 Prozent der Patienten unter Dapagliflozin versus 13,7 Prozent unter Plazebo. Das ergibt eine signifikante Reduktion um 30 Prozent (HR: 0,70; 95%-KI: 0,59–0,83; p < 0,00004). Beim kardiovaskulären Tod zeigte sich ein ähnliches Bild: 9,6 versus 11,5 Prozent (HR: 0,82; 95%-KI: 0,69–0,98; p = 0,029). Die Gesamtsterblichkeit war unter Dapagliflozin gegenüber Plazebo um 17 Prozent reduziert (HR: 0,83; 95%-KI: 0,71–0,97). Das ergibt ein konsistentes Bild über alle Fragestellungen.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Volumendepletion (7,5 vs. 6,8%) und einer renalen Dysfunktion traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf (6,5 vs. 7,2%). Schwere Hypoglykämien, Fussamputationen und Frakturen waren selten und in beiden Gruppen ähnlich verteilt.

Dapagliflozin reduziere, zusätzlich zur Standardtherapie gegeben, Todesfälle und Hospitalisationen und verbessere die Lebensqualität bei Patienten mit HF_rEF mit und ohne Typ-2-Diabetes, so das Fazit von McMurray. «Das eröffnet neue

Möglichkeiten, haben doch nur wenige Therapien einen solchen Effekt bei Herzinsuffizienten, und das trotz guter Standardtherapie. Das darf man ruhig als Durchbruch für die Patienten mit einer schrecklichen Krankheit bezeichnen. Das ist die erste nutzbringende Herzinsuffizienztherapie, die nicht über die neurohumorale Achse wirkt.»

PARAGON-HF-Studie: kein ARNI bei HFpEF

Für Herzinsuffizienzpatienten mit erhaltener Auswurfraction (HF_pEF; EF ≥ 50%) wird es dagegen keine Therapieoption geben. Das zeigte die PARAGON-HF-Studie mit dem Angiotensin-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) Valsartan/Sacubitril, in die so viel Hoffnung gesetzt wurde. Der ARNI wird gemäss ESC-Guidelines bei Patienten mit HF_rEF in dritter Linie empfohlen, wenn ACE-Hemmer und Aldosteronantagonisten keine ausreichende Symptomverbesserung bewirken (1). In der wegen überzeugenden Vorteils bei HF_rEF vorzeitig abgebrochenen PARADIGM-Studie zeigte sich in einer Subgruppe, dass HF_pEF-Patienten ebenfalls vom ARNI profitiert hatten (2), was Anlass zur nun am ESC-Kongress vorgestellten PARAGON-HF-Studie gab. Das Ziel dieser Studie war es zu beweisen, dass Valsartan/Sacubitril das Outcome einer HF_pEF verbessert. Dazu erhielten 4822 HF_pEF-Patienten mit einer EF ≥ 45 Prozent doppelblind randomisiert entweder Valsartan/Sacubitril oder Valsartan allein während 34 Monaten. Als primärer Endpunkt war die Kombination aus herzinsuffizienzbedingter Hospitalisation und kardiovaskulärem Tod definiert.

Die statistische Signifikanz wurde nicht erreicht. Die Hospitalisationen sanken zwar unter dem ARNI, doch hatte er keinen Effekt auf den kardiovaskulären Tod oder auf die Gesamtmortalität. In den Subgruppen zeigte sich, dass dennoch Patienten mit einer EF < 57 Prozent und Frauen vom ARNI mit einer 22- bzw. 28-prozentigen Reduktion des primären Endpunktes profitieren konnten. Beide Studien wurden im «New England Journal of Medicine» publiziert (3, 4). ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Hotline 1 Session», Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC) 2019, 31. August bis 4. September 2019 in Paris.

Referenzen:

1. Ponikowski P 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: 2129–2200.
2. McMurray JJV et al.: Angiotensin-Nepriylisin Inhibition versus Enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
3. McMurray JJV et al.: Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019, Sep 19; Epub ahead of print.
4. Solomon SD et al.: Angiotensin-nepriylisin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019. Epub ahead of print.