

## Herzinsuffizienztherapie

# Geschlecht entscheidet über Wirkung mit

**Nach derzeitiger Auffassung definiert die Auswurfraction die Art der Herzinsuffizienz. Liegt sie > 45 Prozent, spricht man von einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF), liegt sie < 40 Prozent, handelt es sich um eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF). Nicht alle Herzinsuffizienztherapien wirkten bei beiden Entitäten gleich gut, führte Dr. Milton Packer, Baylor University Medical Center, Dallas (USA), und Imperial College, London (UK), am Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC) in Barcelona aus und erläuterte, wo die Unterschiede liegen.**

Eine unterschiedliche Wirkung auf die HFpEF und die HFrEF zeigt beispielsweise die Angiotensinrezeptor-Nepriysin-inhibition (ARNI), hier beeinflusst die Auswurfraction die Nepriysin-inhibition. Während eine Nepriysin-hemmung bei tiefer Auswurfraction bis 40 Prozent eine gute Wirkung hat, nimmt sie bei steigender Auswurfraction ab, um bei 55 Prozent schliesslich ganz wirkungslos zu werden (1).

### Demenzverdacht für Nepriysin-hemmung entkräftet

Lang lag über dem ARNI Sacubitril/Valsartan der Schatten eines vermeintlichen Demenzrisikos. Dieser konnte jetzt durch die PERSPECTIVE-Studie definitiv abgeschüttelt werden. Der Verdacht entstand aufgrund der Tatsache, dass Nepriysin am Abbau von Amyloid-beta-Peptiden bei der Alzheimer-Demenz beteiligt ist und eine Akkumulierung wegen der Nepriysin-hemmung durch Sacubitril zu einer kognitiven Verschlechterung führen könnte. In der PERSPECTIVE-Studie wurde deshalb der Effekt von Sacubitril/Valsartan versus Valsartan auf die kognitive Funktion bei Herzinsuffizienzpatienten mit einer leicht reduzierten (HFmrEF) oder einer erhaltenen Auswurfraction (HFpEF) (> 40%) untersucht. An der prospektiven, doppelblind randomisierten, multizentrischen Langzeitstudie nahmen 592 Patienten über 60 Jahre (durchschnittlich 72-jährig) teil, davon war etwa die Hälfte weiblich. Sie erhielten entweder Sacubitril/ Valsartan (97/103 mg, 2-mal/Tag) oder Valsartan (160 mg 2-mal/Tag). Als primärer Endpunkt war die kognitive Veränderung nach 3 Jahren definiert, gemessen anhand des CogState Global Cognition Composite Score (GCCS) zur Testung von Aufmerksamkeit, episodischem Gedächtnis und Exekutivfunktion. Dieser hatte sich seit Studienbeginn weder in der einen noch in der anderen Gruppe signifikant verändert, was den Beleg der Nichtunterlegenheit liefert. Als sekundärer Endpunkt galt die Amyloid-beta-Deposition im Gehirn, die mit PET-Scans bestimmt wurde. Diese erwies sich unter Sacubitril/ Valsartan in der Tendenz sogar als leicht geringer als unter Valsartan. Damit schein die Evidenz, dass Sacubitril/Valsartan das Risiko für kognitive Verschlechterung aufgrund einer Amyloid-beta-Peptid-Akkumulierung bei Patienten mit HFmrEF oder HFpEF nicht erhöhe, definitiv erbracht zu sein, so das Fazit von Studienleiter Prof. John McMurray, Glasgow. Einer Langzeittherapie mit dieser Kombination stehe somit in dieser Hinsicht nichts mehr im Weg. vh

Quelle: «Hotline 1». Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC), 26. bis 29. August 2022 in Barcelona.

Das zeigte sich in den beiden Studien PARADIGM-HF bei HFrEF und PARAGON-HF bei HFpEF mit dem Nepriysin-hemmer Sacubitril/Valsartan. Während der Nepriysin-hemmer bei HFrEF das Risiko für kardiovaskulären Tod oder herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung signifikant um 20 Prozent reduziert hat, funktionierte das bei HFpEF nicht gleichermassen gut.

Der renoprotektive Effekt, gemessen anhand der Reduktion von schweren renalen Ereignissen und der Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate, sei jedoch in beiden Studien gleich positiv gewesen, so Packer. Das bedeute, dass dieser Effekt bei einer Auswurfraction von < 30 bis > 65 Prozent beziehungsweise bei HFrEF und HFpEF vorhanden sei (2).

### Bei Frauen besser

Bei einzelner Betrachtung der beiden Komponenten des primären Endpunkts zeigt sich, dass der Wirkungsunterschied zwischen HFrEF und HFpEF beim kardiovaskulären Tod zwar, wie in den beiden Studien beobachtet, besteht, und das bei beiden Geschlechtern. Doch bei der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung zeige sich ein anderes Bild, so Packer. Bei Männern nimmt die Wirkung ab einer Auswurfraction von 40 Prozent ab, doch bei Frauen erst ab 60 Prozent (3). Das bedeutet, dass der Nepriysin-hemmer bei Frauen mit HFpEF mit einer Auswurfraction von 40 bis 60 Prozent die herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung verringern kann. Ebenfalls bei Herzinsuffizienz eingesetzt werden SGLT2-Hemmer. Bei dieser Substanzklasse sei jedoch zu beobachten, dass diese ab einer Auswurfraction von 60 Prozent hinsichtlich Reduktion der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisationen nicht mehr besser wirkten als Plazebo, das habe die EMPEROR-Preserved-Studie gezeigt, so Packer. Die Wirkungsabnahme bei steigender Auswurfraction habe in dieser Studie aber nicht nur die Hospitalisierungen, sondern auch die renalen Endpunkte wie schwere renale Ereignisse und die Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate betroffen, so Packer abschliessend. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «ARNI: evidence across the spectrum of heart failure». Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC), 26. bis 29. August 2022 in Barcelona.

## Referenzen:

1. Solomon SD et al.: Sacubitril/Valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation*. 2020;141(5):352-361.
2. Mc Causland FR et al.: Angiotensin-neprilysin inhibition and renal outcomes across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2022;10.1002/ejhf.2421.
3. Dewan P et al.: Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):898-901.