

## STEP-HFpEF-Studie

# GLP-1-RA scheint Herzinsuffizienz zu verbessern

**Die Erkenntnis, dass nicht nur SGLT2-Hemmer bei einer Herzinsuffizienz Symptome lindern, sondern auch ein GLP-1-Rezeptor-Agonist (GLP-1-RA), hat am ESC-Kongress für Aufsehen gesorgt. In der STEP-Studie mit Semaglutid zeigte sich nämlich, dass der GLP-1-RA bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion (HFpEF) neben den beiden definierten Endpunkten Gewichtsverlust und Herzinsuffizienzsymptome auch noch die Mortalität zu senken scheint.**

An der doppelblinden, plazebokontrollierten und multikontinentalen Studie nahmen 529 Patienten mit HFpEF (linksventrikuläre Auswurffraktion [LVEF] > 45%), einem Body-mass-Index (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup> (im Median 37 kg/m<sup>2</sup>), Herzinsuffizienzsymptomen und funktioneller Einbusse NYHA (New York Heart Association)-Klasse II–IV sowie Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score [KCCQ-CSS] > 90 Punkte teil. Die Patienten erhielten während 52 Wochen 1-mal pro Woche Semaglutid s.c. 2,4 mg oder Plazebo. Als primäre Endpunkte waren der Gewichtsverlust seit Studienbeginn und die Veränderung im KCCQ-CSS definiert. Als sekundäre Endpunkte galten die Leistungsfähigkeit anhand des 6-Minuten-Gehtests (6MWD), die Veränderung des Entzündungsparameters C-reaktives Protein (CRP) und die hierarchische Kombination aus Tod, herzinsuffizienzbedingten Ereignissen sowie die Veränderungen in KCCQ-CSS und 6MWD.

Nach 52 Wochen wurden beide primären und alle sekundären Endpunkte erreicht. Erwartungsgemäss verloren die Patienten unter Semaglutid signifikant mehr Gewicht als unter Plazebo (–13,3 vs. 2,6%;  $p < 0,001$ ). Der KCCQ-CSS verbesserte sich unter Semaglutid um 16,6 (vs. 8,7 Punkte unter Plazebo) ebenfalls signifikant ( $p < 0,001$ ). Im 6MWD-Test kamen die Patienten unter dem GLP-1-RA im Vergleich zu Plazebo um 21,5 Meter signifikant weiter, und das CRP verringerte sich ebenfalls signifikant um 43,5 Prozent (vs. 7,3 Prozent unter Plazebo). Auch beim kombinierten Endpunkt schnitt die Semaglutidgruppe besser ab.

Schwere Nebenwirkungen traten unter dem GLP-1-RA halb so oft auf wie in der Plazebogruppe (13,3 vs. 26,7%), mit signifikantem Unterschied.

## Resultat lässt aufhorchen

Das Ergebnis ist vielversprechend, denn etwa die Hälfte der Patienten mit HFpEF ist adipös. Vermutet werde, dass Adipositas nicht nur einfach eine Komorbidität sei, sondern auch ein Treiber bei der Entwicklung und Verschlechterung der HFpEF, so der Studienleiter Dr. Mikhail Kosiborod, Saint Luke's Mid America Heart Institute, Kansas City (USA).

Erstaunlich war aber auch die Tatsache, dass es in der Verumgruppe während der Studiendauer nur zu 1 herzinsuffizienzbedingten Hospitalisation oder Notfallkonsultation kam, während das in der Plazebogruppe bei 12 Patienten notwendig wurde. Ausserdem war in der Verumgruppe ein Rückgang des NT-proBNP-Werts um 20,9 Prozent zu beobachten (Plazebo: –5,3%). Das weckt Spekulationen hinsichtlich einer Verbesserung der HFpEF unter Semaglutid, was aber in einer grösseren und dafür ausgelegten Studie geprüft werden muss. Gesichert sind mit dieser Studie vorerst einmal der Gewichtsverlust und die damit einhergehende Symptomverbesserung bei HFpEF-Patienten. Die Studienergebnisse wurden zeitgleich mit der Präsentation am Kongress im «New England Journal of Medicine» veröffentlicht (1).

## Sensation am Horizont?

Für Diskutant Prof. Frank Ruschitzka, Kardiologie, Universitätsspital Zürich, zeichnet sich mit dieser Studie die nächste Sensation ab. Von HFpEF seien etwa 32 Millionen Menschen betroffen – dies bei einer jährlichen Mortalitätsrate von 10 bis 15 Prozent und mindestens 1 Hospitalisierung pro Jahr. Die Pathophysiologie der HFpEF sei immer noch nicht gut verstanden und das Therapiearsenal nicht gerade üppig. So stimme die Aussicht auf eine wirksame Strategie sehr zuversichtlich. Ob der Nutzen von der Gewichtsabnahme stamme, zumal die meisten HFpEF-Patienten übergewichtig seien, oder ein anderer Mechanismus dafür verantwortlich sei – man wisse es nicht. Vermutlich seien es indirekte Effekte, die sich vorteilhaft auf das Herz auswirkten. Doch sei es bei aller Euphorie hinsichtlich Gewichtsverlust wichtig, dass man auch den Verlust an magerer Muskelmasse im Auge behalte. ▲

Valérie Herzog

Quelle: Hotline 1. Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC), 25. bis 28. August 2023 in Amsterdam.

Referenz:

1. Kosiborod MN et al.: Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med.* 2023;10.1056/NEJMoa2306963.