

### Neuartiger «Gene silencer» Vutrisiran bremst ATTR-CM

ATTR ist eine fortschreitende, tödliche Krankheit, bei der sich fehlgefaltetes Transthyretin-Protein als Amyloidablagerungen in verschiedenen Körperbereichen ansammelt, häufig auch kardial. In der doppelblind randomisierten HELIOS-B-Studie mit Patienten mit echokardiografisch bestätigter ATTR-Kardiomyopathie (ATTR-CM) (erblich [h] oder Wildtyp [wt]) wurde untersucht, ob Vutrisiran, ein small interfering RNA (siRNA) Therapeutikum, mit der Hemmung der Transthyretinproduktion auch die klinischen Ergebnisse verbessert. Die im Median 76,5 Jahre alten Patienten erhielten dazu entweder 25 mg Vutrisiran oder Placebo s. c. alle 3 Monate bis zu 36 Monaten. Bei Patienten, die bereits eine Behandlung mit dem Krankheitsstabilisator Tafamidis erhielten, wurde diese fortgesetzt. Als primärer Endpunkt war eine Kombination aus Gesamtsterblichkeit und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen definiert. Zu den sekundären Endpunkten gehörten unter anderem die Veränderung der funktionellen Kapazität (6-Minuten-Gehtest) die Lebensqualität (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary) und die New-York-Heart-Association (NYHA)-Klasse. Mehr als drei Viertel (77,6%) der Teilnehmer hatten eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II, und 40% nahmen zu Studienbeginn Tafamidis ein.

Die Studie erreichte die primären Endpunkte. Vutrisiran reduzierte das Risiko für Gesamtsterblichkeit und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse in der Gesamtpopulation signifikant um 28% (Hazard Ratio [HR]: 0,72; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,56–0,93;  $p = 0,01$ ) und um 33% in der Monotherapie-Population (HR: 0,67; 95%-KI: 0,49–0,93;  $p = 0,016$ ). Bei Patienten unter Tafamidis reduzierte Vutrisiran den kombinierten Endpunkt um weitere 21% (HR: 0,79; 95%-KI: 0,51–1,21). Verbesserungen zeigten sich auch in allen sekundären Endpunkten. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen waren mild bis moderat, die Abbruchraten mit der Placebogruppe vergleichbar (Vutrisiran: 3,1 vs. Placebo: 4,0%).

Der sogenannte «gene silencer» Vutrisiran wirkt damit konstant und unabhängig von einer allfälligen Hintergrundmedikation. vh

Quelle: «HELIOS-B – Primary results from phase 3 study of vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy». Hotline 1, Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC), 30. August bis 2. September 2024, London.



### SGLT2-Hemmer-Zusatz bei HFrEF und CKD

Die Vierfachtherapie wird bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (HFrEF) nach wie vor unzureichend eingesetzt. Unter den geeigneten Patienten nehmen die meisten ACE-I/ARB und Betablocker, weniger MRA und ARNI. Es gibt viele Fragen bezüglich der Hinzufügung neuer Basisarzneimittel, bei gleichzeitigem Auftreten von HFrEF und chronischer Nierenerkrankung (CKD). Das Ziel der Unter-

suchung war es, die Sicherheit und Wirksamkeit der Einführung von SGLT2-Hemmern bei Patienten mit HFrEF und CKD unter Standardtherapie mit ARNI oder ACE-I zu vergleichen.

Dazu wurden 54 symptomatische Patienten mit HFrEF (EF  $\leq$  40%) und CKD mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) zwischen 30 und 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> unter Standardtherapie (ACE-I oder ARNI, Betablocker, MRA) identifiziert. Alle Patienten wurden in 2 Gruppen aufgeteilt: Gruppe 1: 26 Patienten unter ARNI, Betablockern, MRA; Gruppe 2: 28 Patienten unter ACE-I, Betablockern, MRA. Alle Patienten erhielten zusätzlich Dapagliflozin in einer Dosis von 10 mg täglich. Kalium (K), Kreatininwerte, eGFR und klinischer Blutdruck wurden zu Beginn und in den Wochen 1, 2, 4, 6, 8, 12 erhoben. Zu Beginn sowie in den Wochen 4 und 12 wurden NT-proBNP, der Albumin-Kreatinin-Quotient (UCAR) bestimmt und es wurden 24-Stunden-Blutdruckmessungen durchgeführt.

Bei Patienten mit HFrEF und CKD führte die Hinzufügung von SGLT2-Hemmern zur Standardtherapie mit ARNI, Betablockern und MRA zu deutlichen Verbesserungen des neurohumoralen Profils durch signifikant reduzierte NTproBNP-Werte im Vergleich zur Gruppe mit ACE-I, Betablockern und MRA. Die Einführung von SGLT2-Hemmern verursachte einen frühen Rückgang der eGFR, aber in der ARNI-Gruppe war der Rückgang der eGFR weniger ausgeprägt, mit einer stärkeren Reduktion der Albuminurie und begleitet von einem niedrigeren Kaliumspiegel. vh

Quelle: Obertynska O et al.: Safety and efficacy of initiation SGLT in heart failure with a reduced left ventricular ejection fraction and chronic kidney disease on top of standard therapy with ARNI or ACE-i. Abstract presented at ESC 2024, London.



### Ausschlafen senkt kardiovaskuläres Risiko

Ein strenger Arbeitsalltag kann dazu führen, dass der Schlaf unter der Woche zu kurz kommt. Ein an Werktagen so angehäuften Schlafmanko (< 7 h/Nacht) kann entgegen früherer Auffassung am Wochenende mit einer längeren Schlafdauer aufgeholt werden. Zudem steht ein ausreichender kompensatorischer Schlaf im Zusammenhang mit einem geringeren Risiko für Herzkrankheiten. Das zeigte eine Studie der UK Biobank mit Daten von > 90 000 Teilnehmern mit einer Nachbeobachtungszeit über 14 Jahre. Die Teilnehmer, die am Wochenende am meisten Schlaf nachholten, hatten ein um 20% tieferes Risiko für die Entwicklung einer Herzkrankung im Vergleich zu jenen, die am wenigsten aufholten. Unterschiede zwischen Männern und Frauen gab es nicht. vh

Quelle: «Weekend compensatory sleep is associated with reduced risk of heart disease: a prospective UK Biobank-based cohort study». Station 8, Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC), 30. August bis 2. September 2024, London.



## ESC-Kongressnews

### Finerenon verbessert häufigen Herzinsuffizienztyp

In der am ESC-Kongress vorgestellten FINEARTS-HF-Studie reduzierte der nicht-steroidale Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist (MRA) Finerenon Herzinsuffizienz-(HF-)Ereignisse und kardiovaskuläre Todesfälle bei Patienten mit leicht eingeschränkter oder erhaltener Auswurfraction (HFmrEF/HFpEF), einer Patientengruppe, für die es nur begrenzte Therapieoptionen gibt. Diese Ergebnisse bieten neue Hoffnung auf eine zusätzliche wirksame Behandlung für Patienten, die mit dieser häufigen Form der Herzinsuffizienz leben. An der doppelblind randomisierten Multizenterstudie nahmen 6001 Patienten mit Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association (NYHA)-Funktionsklasse II–IV und einer linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) von  $\geq 40\%$  (Durchschnitt 53%) teil. Sie erhielten während 32 Monaten entweder Finerenon bis 40 mg/Tag oder Plazebo. Als primärer Endpunkt war die Kombination aus allen Verschlechterungen der Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Todesfällen definiert.

Die Ergebnisse zeigten in der Finerenongruppe verglichen mit den Kontrollen eine signifikante Reduktion der Ereignisse des primären Endpunkts (Rate Ratio 0,84; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,74–0,95;  $p = 0,007$ ). Die Ergebnisse des primären Endpunkts waren in allen vordefinierten Untergruppen konsistent, einschliesslich derer, die auf der Auswurfraction oder der Basistherapie mit SGLT2-Hemmern basierten. Schwere unerwünschte Ereignisse waren zwischen den Gruppen ähnlich (Finerenon: 38,7%; Plazebo: 40,5%). Finerenon erhöhte das Risiko für Hyperkaliämie (9,7 vs. 4,2 %), verringerte jedoch das Risiko für Hypokaliämie (4,4 vs. 9,7 %). Da Finerenon auch bei Patienten, die bereits einen SGLT2-Inhibitor erhielten, von Vorteil war, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass Finerenon eine neue zweite Säule bei HFmrEF/HFpEF darstellt, so das Fazit des Studienleiters. **vh**

Quelle: «FINEARTS-HF - Finerenone in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction». Hot Line 7, Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC), 30. August bis 2. September 2024, London.

Vaduganathan M et al.: Finerenone in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Rationale and design of the FINEARTS-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(6):1324-1333. doi:10.1002/ehf.3253.

### Städtischer Lärm greift das Herz an

Forschungsergebnisse aus zwei Studien in verschiedenen europäischen Städten zeigen, dass städtische Lärmbelastung erhebliche negative Auswirkungen auf die Herzgesundheit hat. Die DECIBEL-MI-Studie ( $n = 430$ ) aus der deutschen Stadt Bremen zeigt, dass junge Patienten im Alter von 50 Jahren oder jünger, die einen Herzinfarkt erlitten hatten, höheren Lärmpegeln ausgesetzt waren als die Allgemeinbevölkerung. Die Studie belegt, dass städtischer Lärm das Risiko für frühzeitige Herzinfarkte bei jungen Menschen mit sonst wenig kardiovaskulären Risikofaktoren deutlich erhöhen kann. In einer zweiten Studie aus Frankreich (ENVI-MI) wurde der Einfluss von Lärmbelastung auf die Prognose nach einem ersten Herzinfarkt untersucht. Gefunden wurde ein starker Zusammenhang zwischen städtischer Lärmbelastung, insbesondere nachts, und einer schlechteren Prognose ein Jahr nach dem ersten Herzinfarkt. Die täglich gemessenen Lärmpegel an der Wohnadresse der Patienten betragen 56 Dezibel (dB) über 24 Stunden und 49,0 dB nachts. Diese Werte gelten als moderat und sind repräsentativ für einen grossen Teil der europäischen Bevölkerung. Bemerkenswert war, dass jede Erhöhung des nächtlichen Lärms um 10 dB das Risiko eines schweren kardialen Ereignisses um 25% ansteigen liess, unabhängig von Luftverschmutzung, sozioökonomischen und anderen Störfaktoren. **vh**

Quelle: «Influence of urban noise exposure on early-onset myocardial infarction risk prediction» und «Environmental noise exposure is associated with one-year survival after a first myocardial infarction». Station 4, Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC), 30. August bis 2. September 2024, London.

### Rauchstopp halbiert Herzinfarktrisiko, Konsum reduzieren bringt wenig

Das internationale CLARIFY-Register mit 32 378 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) untersuchte den Einfluss des Raucherstatus auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), definiert als kardiovaskulärer Tod oder Herzinfarkt während des 5-jährigen Follow-ups. Von den Teilnehmern waren 41,3% Nie-Raucher, 46,2% Rauchstopper nach der KHK-Diagnose und 12,5% Weiter-Raucher.

Patienten, die nach der KHK-Diagnose mit dem Rauchen aufgehört hatten, reduzierten im Vergleich zu jenen, die weiterrauchten das Risiko eines MACE um 44% ( $p < 0,001$ ). Bei Rauchern, die ihre Zigarettenmenge reduzierten, wurde das MACE-Risiko dagegen nicht signifikant verändert. Bei Patienten, die nach der KHK-Diagnose weiterrauchten, stieg das MACE-Risiko sogar um 8% für jedes weitere Jahr des aktiven Rauchens. Für einen Rauchstopp sei es deshalb nie zu spät, so Studienleiter Dr. Jules Mesnier, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris. Raucher, die mit dem Rauchen aufhörten, erreichten jedoch nie das kardiovaskuläre Risikoniveau von Menschen, die nie geraucht hätten, selbst nach Jahren des Rauchstopps. **vh**

Quelle: «Trajectories in smoking habits and outcomes in patients with stable coronary artery disease». Station 3, Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC), 30. August bis 2. September 2024, London.