



Newsletter | Hamburger Herz-Kreislauf-Tag | Winter 2020

I) MEDIKAMENTÖSE THERAPIE: Update 2020

Herzinsuffizienz:

In der Behandlung der Herzinsuffizienz hat es in den vergangenen Jahren entscheidende Fortschritte gegeben; der Ersatz von ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten in der Therapie durch das ARNI *Sacubitril/Valsartan* (*Entresto*®) hat viele Patienten stabilisiert und zu einer Verbesserung der Lebensqualität geführt. Belastbare Studien weisen inzwischen eine Verbesserung der Auswurfleistung (EF) unter Langzeittherapie nach; mit parallel zum Therapiestart eingeleiteter Dosisreduktion der Schleifendiuretika ist Hypotonie als Kontraindikation nur noch selten ein Thema.

Mit dem ursprünglich als Diabetes-medikament entwickelten SGLT2 Hemmer *Empagliflozin* (*Jardiance*®) wurde in großen klinischen Studien 2019 erstmals eine signifikante Reduktion von Herzinsuffizienz-dekompensationen beobachtet; der Einsatz ist bisher auf Diabetes-Patienten mit einer GFR von > 60ml/min beschränkt. Seit Anfang November ist nach entsprechenden Studiendaten nun der SGLT2 Hemmer *Dapagliflozin* (*Forxiga*®) für alle Herzinsuffizienz - Patienten bis zu einer GFR von 30ml/min zugelassen. Die Hemmung der Glukose-Rückresorption aus dem Primärharn führt zu einer Umstellung der zellulären Energiegewinnung auf Ketonkörper (Effekt: zellulärer Sauerstoffbedarf reduziert) und hat zusätzlich eine diuretische Komponente. Plakativ formuliert dürften nun in der Dauertherapie nach den ACE Hemmern auch die Schleifendiuretika ersetzt werden; die sich abzeichnende neue Standardtherapie besteht dann aus ARNI + SGLT2 Hemmer. Für das ARNI ist ein Zusatznutzen seitens des GBA bei NYHA ≥ II und eingeschränkter EF anerkannt, während des ersten Jahres nach Zulassung kann nun auch Dapagliflozin budgetneutral eingesetzt werden. Im November 2021 wird dann die Nutzenbewertung seitens des IQWiG abgeschlossen sein. Für Herbst 2021 sind zudem neue ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienztherapie angekündigt – es wird spannend sein zu beobachten, wie die medikamentösen und interventionellen Innovationen bewertet und eingeordnet werden.

KHK/LDL-Cholesterin:

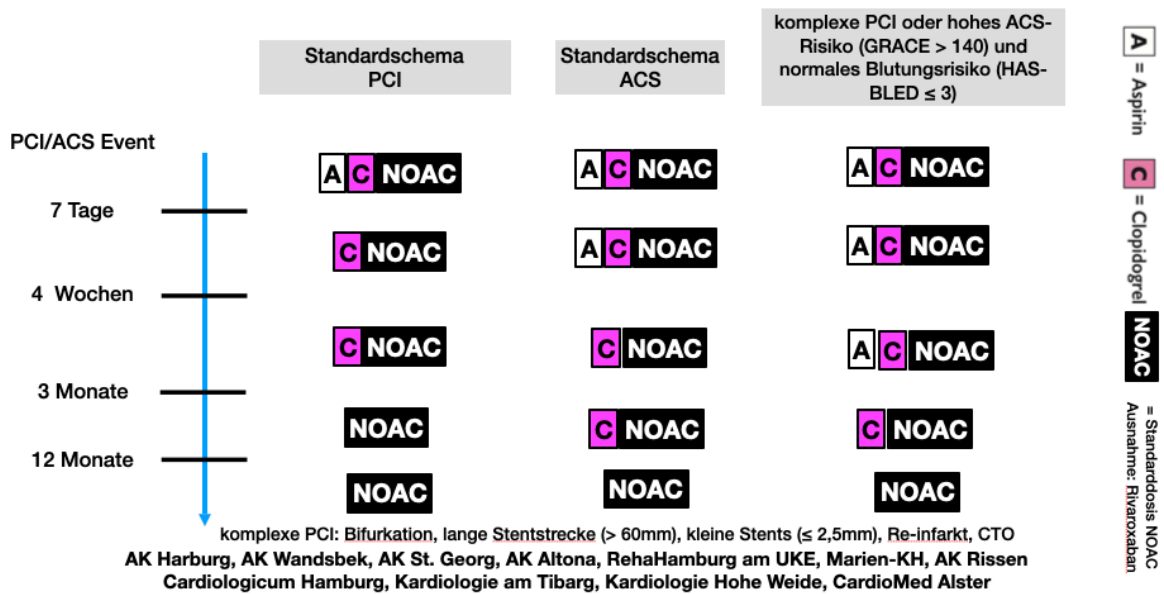
Neben gesundem Lebensstil hat sich die medikamentöse Reduktion von LDL-C Werten $\geq 115\text{mg/dl}$ als Eckpfeiler der KHK Prophylaxe ab einem Alter von 50 Jahren fest etabliert; die Datenlage für eine frühzeitige und konsequente Senkung ist inzwischen deutlich besser als für ASS. Ab einem LDL-C Wert > 190mg/dl sollte auch schon in jungen Jahren primär medikamentös therapiert werden. Nach einem Herzinfarkt sind Zielwerte von < 70mg/dl anzustreben, besser noch < 55mg/dl.

Als nebenwirkungsarme Therapie haben sich die generisch verfügbaren, hochpotenten Statine *Atorvastatin* und *Rosuvastatin* ggf. in Kombination mit *Ezetimibe* durchgesetzt. Wenn die Zielwerte nicht erreicht werden und weitere klinische Ereignisse drohen steht der alle 14 Tage subkutan zu verabreichende PCSK9 Hemmer *Evolucomab* (*Repatha*®) zur Verfügung. Seit einigen Wochen steht nun zusätzlich der Wirkstoff *Bempedoinsäure* als Monosubstanz (*Nilemdo*®, maximal N2) oder als Kombinationspräparat mit *Ezetimibe* (*Nustendi*®, bis N3) für Patienten mit Statintoleranz zur Verfügung. Der Wirkstoff inhibiert ebenfalls die HMG CoA Reductase, das Prodrug wird allerdings nur in Leberzellen aktiviert. In den Studien war daher die Rate an Myalgien numerisch gleich wie unter Placebo; auch andere Nebenwirkungen waren selten. Einige Wochen nach Therapiestart sollte neben den Leberwerten auch das Blutbild überprüft werden; leichte Anämien wurden in den Zulassungstudien häufiger beobachtet (5% Verum vs. 2,5% Placebo). Neben einer Senkung des LDL-C um 35-40% durch die Fixkombination wurde eine Senkung des hsCRP um 35% beobachtet; diese zusätzliche entzündungshemmende Wirkung könnte einen positiven Effekt auf den Verlauf einer Atherosklerose haben.

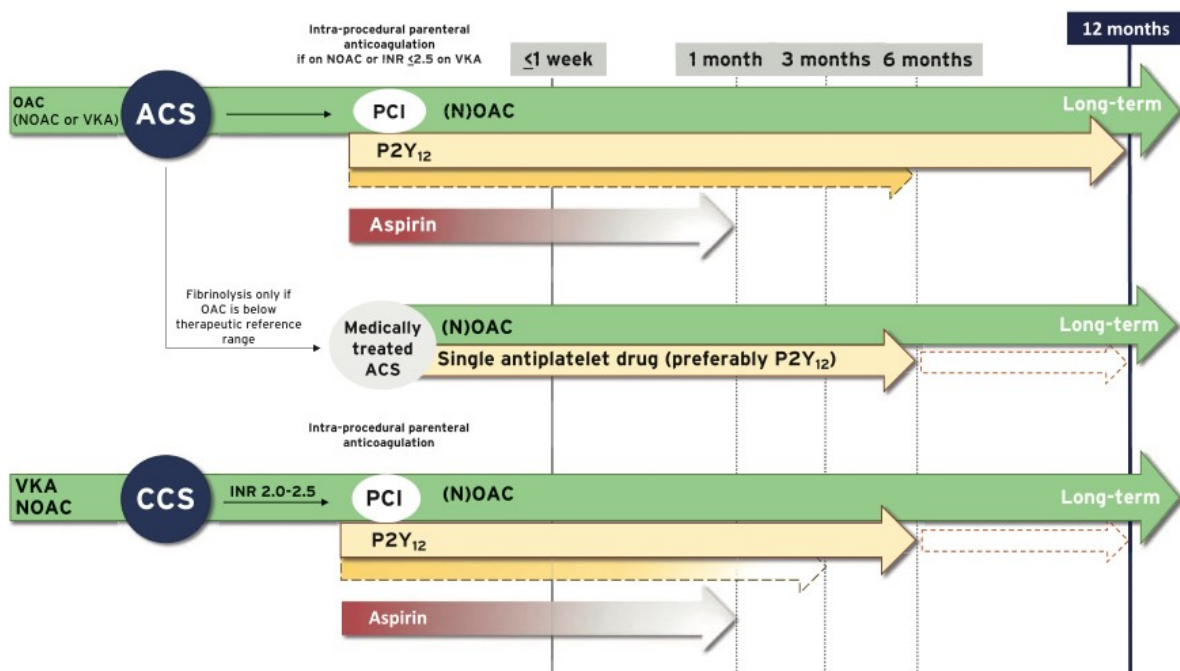
Plättchenhemmung/Antikoagulation

In den vergangenen Jahren gab es in der Zusammenarbeit Klinik/Praxis viel Irritation zur medikamentösen Behandlung von **Patienten mit KHK und Vorhofflimmern**. Im Frühjahr 2020 verfasste eine Gruppe von Hamburger Kardiologen und interventionell tätigen Kardiologen ein vereinfachtes Schema zur Plättchenhemmung und Antikoagulation in dieser Patientengruppe, das als „Hamburger Schema“ bekannt wurde. Zentrale Änderung ist die frühzeitige Beendigung der ASS Therapie, die bei den meisten Patienten schon nach einer Woche abgesetzt werden sollte. Nur bei akutem Myokardinfarkt erscheint eine Tripletherapie für einen Monat gerechtfertigt bevor auch bei diesen Patienten die ASS Therapie beendet wird.

Hamburger Schema PCI/ACS + Antikoagulation 2020



Im September 2020 wurden nun die neuen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Thema Vorhofflimmern vorgestellt; auch hier wurde die Datenlage neu bewertet und die Dauer der ASS Therapie in Kombination mit NOAC und Clopidogrel weiter verkürzt. Zusammenfassend besteht inzwischen Einigkeit, dass das stark gesteigerte Blutungsrisiko einer ASS Therapie in Kombination mit NOAC bei beinahe allen Patienten nicht für länger als 1 Woche nach akutem Koronarsyndrom oder PCI bei stabiler KHK zu rechtfertigen ist.



II) INTERVENTIONELLE THERAPIE: Update 2020

Der **transfemorale Aortenklappenersatz (TAVI)** hat sich in den letzten 10 Jahren als Standardtherapie für ältere Patienten (≥ 75 Jahre) insbesondere mit Begleiterkrankungen wie COPD, Niereninsuffizienz oder schwerer Herzinsuffizienz etabliert. Fragen zur Haltbarkeit der neuen Klappen oder zum Schlaganfallrisiko während des Eingriffs konnten durch groß angelegte Studien zugunsten der TAVI beantwortet werden. In der Diagnostik der Aortenklappenstenose hat sich der Kalkscore der Klappe im CT zum Nachweis einer signifikanten low-gradient Aortenklappenstenose neben anderen Parametern etabliert. Ein verbleibendes Thema ist die Notwendigkeit einer zusätzlichen Schrittmachertherapie in ca. 15-20% der Patienten; die rechtsventrikuläre Stimulation ist aufgrund des entstehenden Blockbildes ungünstig insbesondere bzgl. der Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Hier konnte in den letzten 12 Monaten über eine verbesserte Implantationstechnik („Cusp overlay“) der selbstexpandierenden Klappen ein unerwartet deutlicher Fortschritt erzielt werden; aktuelle Daten zeigen mit der nun möglichen, zuverlässig „hohen“ Implantation der *EvolutR®* oder *EvolutPro®* eine Schrittmacherrate von nur noch 5-10%. Gleichzeitig sind bedeutsame paravalvuläre Lecks mit der jüngsten TAVI Klappengeneration äußerst selten geworden. Die supra-anuläre Position der Klappe führt zudem auch im Langzeitverlauf zu niedrigen Gradienten, die denen einer nativen Klappe entsprechen und daher insbesondere für Patienten mit einer Herzinsuffizienz von Vorteil sein dürften.

Die **interventionelle Versorgung der KHK** entwickelt sich stetig auch bei schwieriger Anatomie oder chronischen Gefäßverschlüssen weiter; im Bereich der Versorgung des **linken Hauptstamms**, bei CTO´s und bei Stent-eingriffen in **verkalkten Stenosen** verbessern technische Innovationen die Ergebnisse. Das Stenting von Bifurkationsstenosen wie dem Hauptstamm wird durch die invasive Bildgebung mittels *optischer Kohärenztomografie (OCT)* oder dem *IVUS* verbessert – eine optimale Stententfaltung und komplette Wandapposition der Stentstruts reduziert Zweitereignisse und sichert langfristig gute Ergebnisse. Neben dem etablierten Verfahren der *Rotablation* stehen mit neuen „Scoring-ballons“ (*Blimp®* und *AngioSculp®*) sowie der intravasalen Lithotripsie (*Shockwave®*) neue Ansätze zur Verfügung auch komplexe verkalkte Läsionen mit der kürzest möglichen Stent-Länge und -anzahl zu versorgen. Kleine Gefäße ($< 2,5\text{mm}$) und Bifurkations-seitenäste lassen sich mit hervorragenden Langzeitergebnissen mittels drug-coated Ballons (DCB, i.e. *Sequent Please*) ohne Stents versorgen.

Die **Schlaganfallprophylaxe mit NOAC´s** hat sich in den letzten Jahren aufgrund der einfachen Anwendung und der guten Effektivität auch in großen „real life“ Registerdaten verschiedener Länder als Standardtherapie bei **Vorhofflimmern** und $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ durchgesetzt. Im Bereich der interventionellen Schlaganfallprophylaxe hat sich der **LAA Verschluss** für Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Blutungsrisiko als Alternative zur dauerhaften NOAC Therapie gerade bei älteren Patienten etabliert; erste randomisierte Studien mit Vergleich zu NOAC´s (PRAGUE-17) deuten auf einen gleichwertigen Schlaganfallschutz hin. Nach LAA Verschluss wird nur noch für 3 Monate mit einer doppelten Plättchenbildung behandelt, anschließend wird auf eine ASS Monotherapie reduziert. In 2020 wurde eine Weiterentwicklung der bisher verfügbaren Schirmchen in die Routine eingeführt; der *WATCHMAN FLX®* vereint verschiedene Vorteile bisher verfügbarer Devices in sich und scheint nach ersten Analysen auch die Zahl der device-assoziierten Thromben um 50% reduzieren zu können. Leckagen sind nach CT und TEE Analysen mit dem *FLX* ebenfalls deutlich seltener zu beobachten. Für das *AMULET* und den *WATCHMAN FLX* starten zudem in 2020 randomisierte Vergleichsstudien zwischen NOAC-Therapie und LAA-Verschluss bei Vorhofflimmerpatienten mit einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$; für 2024 werden dann die Ergebnisse dieser großen Studien mit je > 2000 Patienten erwartet.

Die **interventionelle Herzinsuffizienztherapie** hat mit den sehr eindeutigen und positiven Daten der COAPT-Studie (*MitraClip®*) bei **funktionaler Mitralinsuffizienz**, NYHA $\geq \text{II}$ und LV-Diameter $< 70\text{mm}$) erstmals zeigen können, das Lebensqualität und sogar Mortalität mittels interventioneller Verfahren positiv beeinflusst werden können. Weitere Therapieansätze werden jetzt in der Routine spezialisierter Zentren verfügbar; dazu gehört der **inter-atriale Shunt** (*IASD®* und *Atrial flow regulator AFR®*) bei diastolischer Herzinsuffizienz sowie das *Revivent-System®* zur **Ausschaltung von Vorderwandaneurysmen** nach Herzinfarkt mittels eines minimalinvasiven Eingriffs.

Luftnot unter Belastung ist das wesentliche Zeichen einer **Herzinsuffizienz**; dabei ist regelhaft der **Biomarker NT-proBNP** erhöht. Die breite Verfügbarkeit im ambulanten Bereich von NT-proBNP Schnelltests hat die Diagnostik der Herzinsuffizienz in Ergänzung von echokardiografischen Untersuchungen sowie dem Kardio-MRT wesentlich vereinfacht: ein normales NT-proBNP schließt eine Herzinsuffizienz als Ursache der

Dyspnoe aus. Der mit dem Alter eintretende Verlust der Elastizität des linksventrikulären Myokards wird durch Begleiterkrankungen wie eine arterielle Hypertonie beschleunigt. Unter Belastung steigt dann der links-atriale Druck, es kommt zur asthma-artigen Lungenstauung. Ein kleiner **Shunt von 8mm** (in einigen Fällen 10mm) Größe hat in Ruhe kaum einen Effekt, kann aber unter Belastung den erhöhten LA-Druck ableiten. Dieser Therapieansatz wird in internationalen, multizentrischen Studien seit 2015 bzgl. Sicherheit und Wirksamkeit untersucht. Aufgrund der positiven Daten steht er jetzt erstmals in einigen Zentren auch **außerhalb von Studien** zur Verfügung. Patienten sollten die verfügbaren Therapien der **HFpEF oder HFrEF** ausgeschöpft haben (Kontrolle art. Hypertonie, Aldosteron-antagonist Spironolacton, CRT? Klappenvitien?) und echokardiografisch eine strukturelle Herzerkrankung aufweisen (LV Hypertrophie, LA Vergrößerung, Tissue Doppler auf Ebene Mitralklappe pathologisch).