

# INTER MEDICAL REPORT

## Neues Therapieprinzip bei der chronischen Herzinsuffizienz

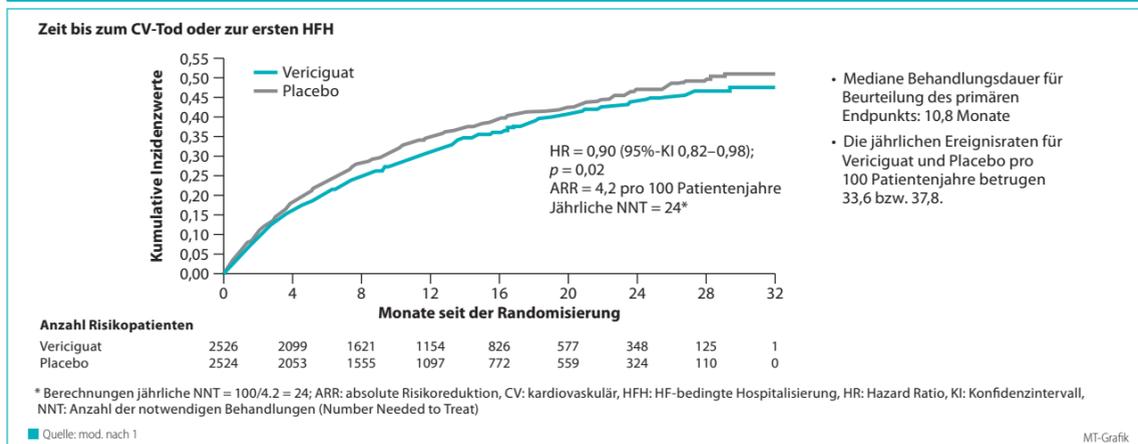
VICTORIA-Studie prüft Vericiguat erfolgreich bei Patienten nach kardialer Dekompensation

Bei Herzinsuffizienz-Patienten nach Dekompensation besteht wegen der hohen Morbidität und Mortalität weiterhin großer therapeutischer Bedarf. Vericiguat, ein sGC-Stimulator mit einem bei Herzinsuffizienz neuem Wirkprinzip, wurde in der EU für diese Patienten zugelassen. Basis ist die VICTORIA-Studie, in der Vericiguat das Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle oder erster Herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung (HFH) signifikant reduzierte.

Die Phase-3-Studie VICTORIA unterscheidet sich von bisherigen Herzinsuffizienz-Studien, da sie erstmals ein Risikokollektiv von Patienten einschloss, die nach kardialer Dekompensation stabilisiert worden waren, informierte Professor Dr. Burkert Pieske von der Charité, Berlin.<sup>1</sup>

Die 5050 Teilnehmer mit chronischer symptomatischer Herzinsuffizienz (HF) der NYHA-Klassen II–IV und einer LVEF unter 45 % hatten innerhalb der letzten drei bis sechs Monate trotz leitlinienkonformer Therapie eine Dekompensation erlebt, d.h. benötigten intravenöse (i.v.) Diuretika oder mussten stati-

### Signifikanter Nutzen von Vericiguat beim primären Endpunkt



VICTORIA-Studie: signifikante Reduktion kardialer Todesfälle und erste herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung durch Vericiguat

onär aufgenommen werden. Nach klinischer Stabilisierung wurden sie randomisiert einer Therapie mit Vericiguat (Verquvo®; Zieldosis 10 mg 1x/Tag) oder Placebo jeweils zusätzlich zur Standardtherapie zugeeilt. Rund 90 % erreichten im Studienverlauf die 10-mg-Zieldosis, was für die gute Verträglichkeit des sGC-Stimulators spricht.

### Rasche Risikoreduktion nach kurzem Follow-up

Nach Follow-up von median 10,8 Monaten hatte Vericiguat zusätzlich zur Standardtherapie die Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts (kardiovaskulärer Tod oder erste HFH) im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie signifikant um relativ 10 % reduziert: Die

jährliche Ereignisrate im Verumarm lag mit 33,6 pro 100 Patientenjahre (PJ) um absolut 4,2 % unter der im Placeboarm mit 37,8 pro 100 PJ (HR 0,90; p = 0,02). Der Unterschied entspricht einer jährlichen NNT von nur 24. Prof. Pieske wies darauf hin, dass die Ereignisrate unter Placebo mehr als doppelt so hoch war wie in anderen aktuellen HF-Studien. Auch die sekundären Endpunkte „Gesamtzahl HFH“ (38,3 % vs. 42,4 %; HR 0,91; p = 0,02) und „HFH oder Gesamtmortalität“ (35,9 % vs. 40,1 %; HR 0,90; p = 0,02) wurden durch Vericiguat signifikant, weitere sekundäre Endpunkte numerisch reduziert. „Damit gibt es eine solide Datenbasis, dass dekompensierte Patienten klinisch von Vericiguat zusätzlich zur optimierten Thera-

pie profitieren“, kommentierte Prof. Pieske.

Er bescheinigte Vericiguat ein gutes Sicherheitsprofil: Die Raten unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerer UE waren im Verum- und Placeboarm (32,8 % vs. 34,8 %) vergleichbar. Symptomatische Hypotonien und Synkopen waren unter Vericiguat kaum häufiger als mit Placebo (9,1 % vs. 7,9 % bzw. 4,0 % vs. 3,5 %). In der Aufdosierungsphase kann der Blutdruck leicht abfallen; langfristig tritt jedoch keine weitere Blutdruckabsenkung auf.

Basierend auf den VICTORIA-Daten wurde Vericiguat im Juli 2021 zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Erwachsenen mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen, die

nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden.<sup>2</sup>

Mit Vericiguat steht demnach jetzt für HF-Patienten mit ungünstiger Prognose und erheblichem medizinischem Bedarf eine neue effektive und verträgliche Option zur Verfügung, resümierte Prof. Pieske. Vericiguat wurde bereits in die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology zur Herzinsuffizienz aufgenommen.<sup>3</sup> Der sGC-Stimulator kann bei Patienten der NYHA-Klassen II–IV erwogen werden, bei denen sich die Erkrankung trotz Therapie mit ACE-I (oder ARNI), Betablockern und Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) verschlechtert, um so das Risiko der kardiovaskulären Mortalität und für Klinikeinweisungen zu reduzieren (IIb).

sGC: lösliche Guanylatzyklase  
 NYHA: New York Heart Association  
 LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion  
 NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid geschätzte glomeruläre Filtrationsrate  
 eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate  
 NNT: number needed to treat  
 SGLT2: sodium glucose co-transporter 2  
 cGMP: zyklisches Guanosinmonophosphat

1. Armstrong PW et al. N Engl J Med 2020; 382: 1883-1893
2. Fachinformation Verquvo; Stand: Juli 2021
3. ESC European Society of Cardiology Heart Failure Congress Heart Failure 2021 Online & On Demand, 29 June-1 Ju
4. Mamas MA et al. Eur Heart J 2017; 19: 1095-1114
5. Butler J et al. J Am Coll Cardiol 2019; 73: 935-944
6. Degoricija V et al. Sci Rep 2018; 8: 9587
7. Gheorghide M et al. Am J Cardiol 2005; 96: 11G-17G
8. Breitenstein S et al. Handb Exp Pharmacol 2017; 243: 225-247

## Abwärtsspirale der Herzinsuffizienz stoppen

Therapeutische Lücke nach Dekompensation schließen

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die wegen einer kardialen Dekompensation hospitalisiert werden, haben trotz optimierter Therapie ein hohes Risiko für wiederholte Dekompensationen. Mit Vericiguat eröffnet sich für diese Risikopatienten eine neue Therapie.

Die Herzinsuffizienz (HF) ist eine progredient verlaufende Erkrankung mit hoher Mortalität: Das 5-Jahres-Überleben von rund 50 % ist vergleichbar mit dem vieler Tumorkrankten, betonte Professor Dr. Dirk Westermann vom Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg.<sup>4</sup> Er wies darauf hin, dass die HF trotz der heute verfügbaren Medikamente eine unheilbare Erkrankung mit hohem Risiko für kardiale Dekompensationen ist.

Ein solches Ereignis – mit Auftreten von Kurzatmigkeit, Leistungsabnahme und verstärkten Ödemen – mit Bedarf an i.v.-Diuretika und/oder Aufnahme auf die Intensivstation verschlechtert die Prognose der Patienten erheblich. „Nach einer Dekompensation wird das vorherige funktionelle Niveau nicht wieder erreicht“, betonte Professor Dr. Babara Richartz vom Kardiologie Zentrum München-Bogenhausen. Damit steigt das Risiko für wiederholte Dekompensationen und eine Abwärtsspirale beginnt. „Jede Dekompensation kostet lebensfähiges Myokard, beeinträchtigt die Pumpfunktion des Herzens und muss daher verhindert werden“, erläuterte Prof. Westermann.

So müssen 56 % der Patienten bereits 30 Tage nach Dekompensation erneut stationär aufgenommen

werden.<sup>5</sup> „Diesen therapeutischen Korridor von einem Monat müssen wir nutzen, um die Therapie zu eskalieren“, mahnte Prof. Richartz. Denn das Risiko, während oder drei Monate nach Hospitalisierung zu sterben, ist bei HF-Patienten nach Dekompensation bis zu 37 % vier- bis sechsmal so hoch wie bei Patienten mit neu aufgetretener akuter HF.<sup>6</sup> Bereits nach der ersten Hospitalisierung wegen kardialer Dekompensation beträgt das mediane Überleben nur noch rund 2,5 Jahre; nach dem vierten Klinikaufenthalt beträgt es weniger als 1 Jahr.<sup>7</sup>

### sGC-Stimulation als neuer Wirkmechanismus

Neue Therapieoptionen gerade für diese schwerkranken Patienten werden daher laut Prof. Westermann dringend benötigt. Ein innovativer

Ansatz im Bereich der HF ist die Stimulation der löslichen Guanylatzyklase (sGC) und damit die Wiederherstellung des NO-sGC-cGMP-Signalwegs.<sup>8</sup>

Bei HF-Patienten ist die Bioverfügbarkeit von NO eingeschränkt, was in einer verringerten Aktivität der sGC resultiert und damit zu einer verminderten Produktion des „second messenger“ cGMP führt. „Die Folge ist eine Verschlechterung der myokardialen und vaskulären Funktion, vermehrtes linksventrikuläres Remodeling, Fibrosierung und Inflammation“, erläuterte Prof. Westermann.

Mit Vericiguat wurde ein für die Herzinsuffizienz neues Wirkprinzip entwickelt: Die Substanz stimuliert direkt die sGC, und zwar unabhängig von und synergistisch mit NO. Dadurch erhöht Vericiguat die in-

### Fazit für die Praxis

- Patienten nach Herzinsuffizienz-Dekompensation haben trotz leitliniengerechter Therapie ein hohes Risiko für wiederholte Dekompensationen und eine schlechte Prognose.
- Der sGC-Stimulator Vericiguat nutzt einen bei der Herzinsuffizienz neuen, bisher nicht adressierten Wirkmechanismus.
- In der VICTORIA-Studie senkte Vericiguat das Risiko für kardiovaskulären Tod oder erster HF-bedingte Hospitalisierung um absolut 4,2 %.

trazellulären cGMP-Spiegel, was sowohl die myokardiale als auch die vaskuläre Funktion verbessern kann.