

Neue Wege zur Behandlung der Herzinsuffizienz: Präzisionsmedizin und regenerative Therapien

Dr. Richard Nkulikiyinka, MD MSc, Berlin

Die Therapie der Herzinsuffizienz hat sich in den letzten drei Jahrzehnten erheblich weiterentwickelt und stützt sich derzeit auf zwei Hauptmodalitäten: die Pharmakotherapie mit auf kleinen Molekülen basierenden Arzneimitteln, und die Gerätetherapie und Transplantationsmedizin. Ein erheblicher Teil der Patienten, die mit diesem besten Behandlungsstandard behandelt wird, weist trotzdem weiterhin eine schlechte Prognose mit hohen Hospitalisierungsraten und signifikantem kardiovaskulären Mortalitätsrisiko auf. Neuartige Ansätze sind erforderlich, um Therapieergebnisse bei diesen Patienten zu verbessern.

Ein vielversprechender Ansatz ist die Präzisionsmedizin, deren Ziel es lt. US Food and Drug Administration (US FDA) sein soll, „dem richtigen Patienten zur richtigen Zeit die richtige Behandlung zukommen zu lassen“. Bei der Herzinsuffizienz erfordert dies eine prospektive Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko. Unterschiedliche Ansätze werden zu diesem Zweck verfolgt, darunter der Einsatz von klinischen „risk scores“ und die Nutzung von auf künstlicher Intelligenz basierenden Methoden in großen Kohorten, um unterschiedliche „Phänotypen“ von Patienten zu identifizieren, die ähnliche klinische Merkmale und ein entsprechendes Risikoprofil aufweisen. Obwohl diese Ansätze einen guten prognostischen Wert erzielen können, können sie im Allgemeinen keine präzise Auswahl von Therapien mit der besten Wirkung für einen bestimmten Patienten ermöglichen. Entsprechend begrenzt ist deren bisheriger Nutzen in der klinischen Praxis.

Um diese Einschränkung zu überwinden, besteht ein Hauptziel der Forschung in der Präzisionsmedizin darin, moderne Analyseverfahren auf hochdimensionale Multi-Omics-Datensätze von gut charakterisierten Patientenkohorten anzuwenden, um pathologisch unterschiedliche „Endophänotypen“, und damit spezifische Targets für die Arzneimittelentwicklung zu identifizieren, die die pathobiologischen Treiber der Krankheitsprogression bei diesen Endophänotypen gezielt ansprechen. Die ATTR-Kardiomyopathie ist ein gutes, anschauliches Beispiel: Die Erkrankung war lange Zeit allgemein nicht von Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) zu unterscheiden. Nach der erfolgreichen Identifizierung des genauen zugrunde liegenden Mechanismus wurde eine Reihe vielversprechender Therapien entwickelt.

Ein weiterer wichtiger Ansatz zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei Herzinsuffizienzpatienten ist die regenerative Medizin, insbesondere mit Zell- und Gentherapien. Fortschritte in der Herz-Kreislauf-Medizin hinken einigen anderen Krankheitsbereichen hinterher, teilweise aufgrund der Tatsache, dass diese Therapien leichter auf monokausale Erkrankungen abzielen, während Herz-Kreislauf-Erkrankungen oft multifaktoriell sind und die Zielgewebe (Gefäße, Myokard) eine komplexe Architektur mit einer Vielzahl von hoch spezialisierten Zelltypen aufweisen. Erfreulicherweise nimmt die Zahl klinischer Studien zu Zell- und Gentherapien in der Herz-Kreislauf-Medizin rapide zu, und Herzinsuffizienzstudien machen einen erheblichen Teil davon aus. Von frühen Versuchen mit mesenchymalen Stammzellen (MSCs) zur Regeneration von geschädigtem Myokard (sowohl durch direkten Zellersatz als auch durch parakrine Effekte, die Heilung und Regeneration stimulieren) hat sich das Feld hin zu induzierbaren pluripotenten Stammzellen (iPSCs) entwickelt, die erzeugt werden können aus leicht zugänglichen differenzierten Geweben, unter Verwendung hocheffizienter und präziser Differenzierungsprotokolle. Diese eröffnen

die Möglichkeit, geschädigte Herzzellen gezielt zu ersetzen. In Bezug auf die Gentherapie befinden sich mehrere Therapien in der Entwicklung, die entweder auf Erkrankungen abzielen, die durch spezifische Gendefekte verursacht werden, die zu einer Herzinsuffizienz führen (z. B. Duchenne-Muskeldystrophie oder Titin-bedingte dilatative Kardiomyopathien), oder aber abweichende Signalwege korrigieren, die der Pathologie von Herzinsuffizienz zugrunde liegen (z. B. Phospholamban zur Korrektur des Calciumhandlings und der myokardialen Kontraktilität).

Regenerative Therapien müssen noch mehrere Herausforderungen meistern, um sich in der klinischen Praxis zu etablieren, darunter das präzise Targeting an das Zielorgan, die kurz- und langfristige Sicherheit, die Dauerhaftigkeit der therapeutischen Wirkung und das Modulieren der Dosis-Wirkung-Beziehung für den individuellen Patienten. Andererseits versprechen Präzisionsmedizin und regenerative Therapien bei der Herzinsuffizienz zahlreiche Vorteile für Patienten, das Gesundheitssystem und die Gesellschaft. Damit diese Vorteile realisiert werden können, wird eine enge Zusammenarbeit aller Beteiligten Akteure unabdingbar sein.