

Symposium der Paul-Martini-Stiftung (PMS) in Verbindung mit der Leopoldiner am 18. und 19. November 2022

„Herzerkrankungen: Todesursache Nr. 1 – Neue Perspektiven der Arzneimitteltherapie“

Neues aus Forschung und Klinik zur Therapie von Herzerkrankungen stand im Mittelpunkt des Symposiums der Paul-Martini-Stiftung 2022 in Verbindung mit der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina. Dabei deckten die Vorträge das ganze Spektrum der Kardiologie ab, von seltenen zu Volkserkrankungen und von Naturstoffen zu Gen- und Zelltherapien.

Co-Symposimsleiter **Prof. Dr. Lars Maier** (Universitätsklinikum Regensburg) eröffnete das Symposium und die erste Session *„Innovative Pharmakotherapie bei Herzinsuffizienz: Vom Pathomechanismus zur Therapie“* mit einem Überblick zum aktuellen medizinischen Stand bei Herzerkrankungen. Die gesellschaftliche Bedeutung dieses Themas zeige sich schon darin, dass Herzinfarkte und andere kardiovaskuläre Erkrankungen derzeit die häufigste Todesursache in Deutschland darstellen auch in Zukunft von großer gesamtgesellschaftlicher Bedeutung bleiben werden. Zugleich profitiere die Herz-Kreislauf-Medizin stark vom technischen Fortschritt, denn dieser ermögliche therapeutische Meilensteine wie ASS, Herzkatheter und Betablocker und führte beispielsweise zu einer kontinuierlichen Senkung der Akutsterberate beim Herzinfarkt. Um die Versorgung von Patient:innen weiter zu verbessern, fordern Fachgesellschaften und die Deutsche Herzstiftung eine Nationale Herz-Kreislauf-Strategie, wie Prof. Maier berichtete. Nach dieser sollen neben einem Ausbau von Früherkennung und Prävention sowie einer verstärkten Forschungsförderung auch intersektorale und interdisziplinäre Versorgungsnetzwerke etabliert werden.

Einen Schwerpunkt legte das Symposium auf therapeutische Interventionen bei Herzinsuffizienz, der häufigsten Einweisungsdiagnose in Krankenhäuser überhaupt. Diese ist weiterhin mit einer schlechten Prognose verbunden, auch wenn in Folge der Aufklärung wichtiger pathophysiologischer Mechanismen bedeutende therapeutische Fortschritte erzielt werden konnten. Insbesondere könne eine Kombination von Wirkstoffen verschiedener Klassen (etwa Betablocker, ACE-Hemmer und Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten) nicht nur das Überleben um mehrere Jahre verlängern, sondern gleichzeitig zu einer Steigerung der Lebensqualität führen. Die Entwicklungen auf diesem Gebiet würden aber nicht stehen bleiben, sondern etwa durch neue

Seite 1/10

Kontakt:

Marc Lucas Appis
Telefon 030 20604-313
info@paul-martini-stiftung.de

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-stiftung.de

Wirkstoffklassen (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren, Guanylatcyclase-Stimulatoren) fortlaufen. Besonders hoher medizinischer Bedarf besteht nach wie vor bei der Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Pumpfunktion (HFpEF), wenngleich hier ebenfalls neue Therapiemöglichkeiten in Aussicht sind.

Im Anschluss stellte **Prof. Dr. Michael Böhm** (Universitätsklinik des Saarlands) die Frage nach „Hemmung von SGLT2 für alle – bei Herzinsuffizienz und Nierenerkrankungen?“. Die Wirkstoffklasse der Natrium-abhängigen Glucose-Cotransporter-Inhibitoren (SGLT2-Inhibitoren) wurde ursprünglich für Diabetiker:innen entwickelt und zugelassen. Nach positiven Studienergebnissen folgten auch zwei Zulassungen für die Herzinsuffizienz-Therapie unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes. Grundlage der Wirkung ist das komplexe Zusammenspiel von Herz und Niere. So kann Niereninsuffizienz als Folge einer Herzinsuffizienz auftreten (Typ 1 und Typ 2 kardiorenales Syndrom) und umgekehrt (Typ 3 und Typ 4 kardiorenales Syndrom). Durch die primäre Wirkung der SGLT2-Inhibitoren an der Niere reduzieren sie das Plasmavolumen, und führen so indirekt zu einer Absenkung des systolischen Blutdrucks, was das Herz entlastet. Von SGLT2-Inhibitoren profitieren so Patient:innen über das gesamte Spektrum der Herzinsuffizienz sowie einige Patient:innen mit Nierenerkrankungen.

Seite 2/10

Prof. Dr. Johann Bauersachs (Medizinische Hochschule Hannover, MHH) erklärte in seinem Vortrag „Digitalis: alte Therapie in neuem Kleid?“, dass die Therapie mit den Digitalisglykosiden Digoxin bzw. Digitoxin bei Herzinsuffizienz-Patient:innen weiterhin von Bedeutung ist. Kombinationstherapien anderer Wirkstoffklassen (Klasse-1-Therapien laut Leitlinien) haben Mortalität und Hospitalisierungsraten bereits deutlich verbessert, aber ihre Umsetzung im Therapiealltag, einschließlich der individuellen Dosisoptimierung sei noch nicht in allen Fällen optimiert. Bestehen die Symptome trotz Klasse-1-Therapien fort, haben Digoxin/Digitoxin noch Bedeutung für die Herzinsuffizienztherapie. Des Weiteren eigne sich insbesondere Digitoxin auch durch seine Anwendbarkeit auch bei Patient:innen mit Nierenerkrankungen und die Verfügbarkeit in Deutschland. In einer Studie konnte zudem gezeigt werden, dass Digitalisglykoside Betablockern überlegen war, auch wenn die Unterschiede minimal ausfielen. Sowohl für Digitoxin als auch für Digoxin gelte, dass die Aussagekraft der meisten Studien dadurch eingeschränkt ist, dass sie retrospektiv durchgeführt wurden. Das dürfte auch der Grund sein, weshalb die beobachteten Effekte etwa auf die Mortalität beim Vorhofflimmern widersprüchlich sind. Um die Evidenz für die Digitalisglykosid-Therapie zu verbessern, konnte nun unter Leitung der MHH eine Studie mit bereits über 1.100 eingeschlossenen Patient:innen mit Herzinsuffizienz bei reduzierter systolischer Ejektionsfraktion (HFrEF) gestartet werden.

Dr. Richard Nkulikiyinka (Bayer AG) erläuterte, dass trotz großer Fortschritte in der (Pharmako-)Therapie der Herzinsuffizienz weiterhin eine schlechte Prognose für viele Patient:innen besteht, aber personalisierte und regenerative Therapien enormes Potenzial in sich bergen. Subgruppen-Analysen können hier erste Hypothesen dazu liefern, ob bestimmte Patient:innen (etwa mit bestimmten Biomarker-Werten)

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-stiftung.de

besonders von diesen Therapieformen profitieren. Eine Art von Parametern könnten hier klinische Risikoscores darstellen, die laut Studien zwar geeignet sind, um eine Therapie zu initiieren oder intensivieren, jedoch nicht für eine Auswahl von spezifischen Therapiemöglichkeiten. Um auch dieses Ziel zu erreichen, könnte man zukünftig vermehrt auf stratifizierte/personalisierte Medizin basierend auf einem Phenotyping anhand hochdimensionaler Biomarker-Datensätze kombiniert mit Machine Learning-Methoden zurückgreifen. Diese Methodik weist zurzeit jedoch noch mehrere Limitierungen auf, u.a. eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit und das Fehlen eindeutiger Parameter zur Subgruppendifferenzierung (keine scharfen Trennlinien möglich). Zudem könne eine Identifizierung von distinkten Phänotypen nur der erste Schritt sein, auf den die daraus abgeleitete Aufklärung der Unterschiede in Biologie/Pathophysiologie der Subgruppen und ggf. eine entsprechende Auswahl der Therapie folgen. Ebenfalls ermöglichen die personalisierte Medizin Innovationen bei regenerativen Therapien zur Behandlung der Herzinsuffizienz, bei denen ein starker Anstieg der diesbezüglichen Forschungsanstrengungen zu beobachten ist: Auch wenn erste zelluläre Therapie zur Regeneration des Myokards nur moderate Erfolge erzielten, stecke in Ansätzen wie induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) und Gentherapien viel Potenzial (mehrere Beispiele für Forschungen an Gen- und Zelltherapien zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden in der letzten Session des PMS-Symposiums vorgestellt; ab S. 7). Mit solchen regenerativen Therapien sollen zukünftig etwa Überleben oder Kontraktilität von Myokardzellen verbessert oder Angiogeneseprozesse angeregt werden. In seinem Ausblick erklärte Dr. Nkulikiyinka die Bedeutung eines präzisen Transportes der Wirkstoffe zu den Zielzellen für den Erfolg dieser Therapieansätze und nannte klinische Sicherheit, Dauer des Ansprechens und Skalierbarkeit als weitere Punkte, die vor einem klinischen Einsatz von regenerativen Therapien geklärt sein müssen.

Seite 3/10

Die Session „*Therapie bei koronarer Herzerkrankung und strukturellen Herzerkrankungen: Drugs, Stents & Valve*“ wurde eingeleitet von **Prof. Dr. Steffen Massberg** (Klinikum der LMU München), der zur Rolle von Plättcheninhibitoren bei koronarer Herzerkrankung mit und ohne Vorhofflimmern vortrug. Er stellte heraus, dass die Plättchenhemmung momentan zentrale Säule der antithrombotischen Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK) ist, jedoch diese immer gut ausbalanciert werden muss zwischen dem Risiko für Ischämie und dem für Blutungen. Hier müssen die behandelnden Ärzt:innen individuell ein Gleichgewicht für eine optimale Therapie finden, die in der Regel auf einer Gabe von Ticagrelor ohne (Monotherapie) bzw. mit Acetylsalicylsäure (Dualtherapie) basiert. Dem gegenüber stehe bei Patient:innen mit Vorhofflimmern, welches eine perkutane Koronarintervention erforderte, die Tripeltherapie aus Clopidogrel, Acetylsalicylsäure und einem oralen Antikoagulantium. Umfangreiche Studien konnten jedoch zeigen, dass die Dualtherapie hier der Tripeltherapie überlegen ist, da sie das Blutungsrisiko deutlicher reduziert. Abgeleitet von diesen Erkenntnissen hat sich als neuer Standard etabliert, bis zur Entlassung mit

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-stiftung.de

Tripeletherapie zu behandeln, danach mit Dualtherapie aus Clopidogrel und einem Faktor-IIa- oder Faktor-Xa-Inhibitor erfolgen. Auch hier ist die Therapie ggf. individuell anzupassen.

Über den Zusammenhang zwischen Herzerkrankungen und Entzündungen sprach **Prof. Dr. Stefan Frantz** (Universitätsklinikum Würzburg) in seinem Vortrag „Kardiovaskuläre Inflammation: Statine, PCSK9-Hemmer und mehr“. Seit längerem sei etwa bekannt, dass chronische Herzinsuffizienz (CHF) oft mit erhöhten Tumornekrosefaktor (TNF)-Spiegeln einhergeht. Dennoch zeigten klinische Studien, dass die Behandlung von CHF-Patient:innen mit TNF-Inhibitoren im Gegenteil zu einer Verschlechterung des Zustandes führte. Das sei dadurch zu erklären, so Prof. Frantz, dass die erhöhten Zytokinwerte auch Symptom statt Ursache darstellen könnten. Insbesondere Fortschritt in der Grundlagenforschung aufgrund von neuen Methoden wie Flusszytometrie, Einzelzellen-Transkriptomik, Light Sheet-Mikroskopie und Magnetisches Resonanz-Imaging trüge zu einem tieferen Verständnis der Zusammenhänge zwischen Immunsystem und Herzerkrankungen bei. Dies treffe nicht nur auf die Herzinsuffizienz, sondern etwa auch auf die koronare Herzerkrankung zu. So eignet sich bei dieser etwa das C-reaktive Peptid als Biomarker; und immunmodulatorische Medikamente wie Interleukin-Inhibitoren und Colchicin seien Teil des KHK-Behandlungsrepertoires. Dass chronische Inflammation ein entscheidender Pathomechanismus der KHK ist und antiinflammatorische Therapien sich als Bestandteil der KHK-Therapie eignen, konnte auch durch die groß angelegte CANTOS-Studie gezeigt werden. Diese Erkenntnisse ebnen den Weg für zukünftige Therapien, die jedoch vom spezifischen Target, dem Zeitpunkt der Therapieeinleitung und anderen patientenindividuellen Parametern abhängen werden.

Prof. Dr. Tanja Rudolph (Herz- und Diabeteszentrum NRW und Ruhr-Universität Bochum) berichtete anschließend von „Klappeninterventionen: Was gibt es Neues in der Prophylaxe von Klappenthrombosen?“. Dass es bei bestimmten Patient:innen zu Klappenthrombosen kommt, sei die Folge eines komplexen Zusammenspiels u.a. von Flusssdynamiken in der Aortenwurzel, die Koagulation beeinflussenden Faktoren und den spezifischen Eigenschaften der prosthetischen Klappe selbst. Zudem müssten subklinische und klinische Klappenthrombosen unterschieden werden. Während die relativ häufige subklinische Klappenthrombose (Inzidenz 12-30%) durch hochauflösende 4D-Computertomographie bereits gut diagnostiziert werden könne, seien die medizinischen Konsequenzen bisher unklar. Möglich sind etwa ein erhöhtes Schlaganfallrisiko oder eine verfrühte Klappendegeneration, jedoch finden sich dazu widersprüchliche Aussagen in der Literatur. Hingegen liegt für klinische Klappenthrombosen trotz der niedrigen Inzidenz von ca. 1% und einer nicht abschließend geklärten klinischen Signifikanz bereits viel Evidenz für Gegenmaßnahmen vor. Dazu zählen unter anderem Studienergebnisse, nach denen Patient:innen mit Antikoagulation gut vor Klappenthrombosen geschützt waren. Inwiefern sich direkte Antikoagulantien zur Klappenthrombosen-Prävention nutzen lassen, und ob bestimmte Subgruppen von einer solchen Prävention besonders profitieren, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Hinzu

kommt, dass eine Gabe von Antikoagulantien immer gegen das erhöhte Blutungsrisiko abgewogen werden muss. Unter anderem deshalb läuft aktuell eine Phase-II-Studie mit einem Faktor-XI-Inhibitor als mögliche (bessere) Therapiealternative zur Thrombose-Verhinderung. Insgesamt so Prof. Rudolphs Fazit, sei orale Antikoagulation hocheffektiv zur Vorbeugung (und wenn notwendig auch zur Behandlung) von Klappenthrombosen.

Dass bei der Therapie des kardiogenen Schocks neben der pharmakologischen Intervention vor allem Medizintechnik von Bedeutung ist, unterstrich **Prof. Dr. Holger Thiele** (Universitätsklinikum Leipzig). In seinem Vortrag „Therapie des kardiogenen Schocks: Medikamente & Maschinen“ erläuterte er zugleich, dass deren Einsatz aber zunehmend wegen der schlechten Evidenzlage hinterfragt wird. Ein erster Schritt zu einem evidenzbasierten Einsatz war die Aufstellung der SCAI Cardiogenic Shock Stages. Diese konnten dank verschiedener Registerstudien validiert und als SCAI SHOCK II-Kriterien überarbeitet eingeführt werden. Insgesamt stehen jedoch zu wenige randomisierte klinische Studien (RCT) zur Verfügung, um die verschiedenen mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme (Mechanical Circulatory Support Systems, MCS) wie Intraaortale Ballonpumpen, extrakorporale Membranoxygeneratoren, intraarterielle Axialpumpen oder extrakorporale Zentrifugalpumpen zu vergleichen. Bislang fehlen aber Kriterien zur Identifizierung der Patient:innen, denen sie Nutzen bringen; denn etwa die Hälfte der Patient:innen überlebt auch ohne MCS und ist damit auch nicht den von ihnen ausgehenden Komplikationsrisiken ausgesetzt. Diese Lücke schließen soll u.a. eine erste RCT zur Therapie des kardiogenen Schocks aus Frankreich und Kanada.

Seite 5/10

Prof. Dr. Stefan Anker (Charité – Universitätsmedizin Berlin) eröffnete die dritte Session „*Bewährtes und Neues in der klinischen Therapieforschung*“ des PMS-Symposiums 2022 mit seinem Vortrag „Intravenöses Eisen bei Herzinsuffizienz: aktuelle Datenlage & aktuelle Studien“. Einleitend stellte er heraus, dass Eisenmangel nicht gleichbedeutend mit einer Anämie ist, da etwa drei Mal mehr Herzinsuffizienz-Patient:innen einen Eisenmangel aufweisen, als das bei Anämie-Patient:innen der Fall ist. Zudem muss zwischen einem absoluten und einem funktionellen Eisenmangel unterschieden werden. Da die Faktoren, die zu einem Eisenmangel führen, vielfältig sowie individuell unterschiedlich (etwa beeinflusst durch die Ernährung) sind, muss auch die Therapie entsprechend abgestimmt werden. Eingesetzt werden kann beispielsweise intravenöses Eisen, das Nanopartikel bestehend aus einem Eisenhydroxid-Kern umgeben von einer Kohlenhydrathülle, enthält. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die verschiedenen verfügbaren i.v.-Eisentherapeutika wahrscheinlich klinisch vergleichbar sind und außerdem einen klinischen Nutzen bringen, unabhängig von einer zusätzlichen Einstellung des Hämoglobin-Wertes. In diesem Zusammenhang erläutert Prof. Anker kurz den Einfluss der Covid-Lage auf die Studiendesigns und -durchführung. Bedingt durch das Infektionsgeschehen hätten Ärzt:innen und Patient:innen oftmals anders entschieden als sonst, hinsichtlich Hospitalisierung; oft unterblieb die,

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-stiftung.de

selbst wenn sie medizinisch geboten war. Als Schlussfolgerung aus den bisherigen Erkenntnissen regt er darüber hinaus an, kritisch die Eisenmangel-Definition zu überdenken, da Patient:innen mit hoher Ferritin-Sättigung oft nicht profitieren bzw. sogar eine Verschlechterung erleben. Als Therapieempfehlung bei Eisenmangel in Verbindung mit Herzinsuffizienz lässt sich im Allgemeinen eine breitere und stärkere Gabe von intravenösem Eisen festhalten.

Im Anschluss gab **Prof. Dr. Renate Schnabel** (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) eine Übersicht über „Geschlechterspezifische Aspekte bei klinischen Studien zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen“. Geschlechtsspezifische Untersuchungen in Studien seien nicht nur geboten, weil sich geschlechtsspezifische Prävalenzen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf Basis europäischer Populationsstudien ergeben, sondern auch, weil Unterschiede in Risikofaktoren und Pathophysiologie zwischen den Geschlechtern bestehen. Da sich beispielsweise bei HFpEF hierdurch Implikationen in Bezug auf Therapiewahl und klinisches Outcome ergeben, sollte das Erreichen einer Geschlechterbalance in klinischen Studien hohe Priorität genießen. Prof. Schnabel stellte eine Reihe möglicher Maßnahmen vor, um dieses Ziel zu erreichen. Dazu zählen eine (Geschlechter-)Diversität bereits im Studienteam, eine engere Einbeziehung von Patient:innen bei Studienplanung und -durchführung, die Reduktion von Barrieren an der Studienteilnahme (bspw. für erwerbstätige Frauen realisierbare Öffnungszeiten der Studienzentren), eine verbesserte Ausbildung von Studierenden und Studienpersonal im Bereich Gender & Diversity sowie geschlechtersensible Informed Consent-Dokumente. Abschließend fügt sie hinzu, dass neben dem Geschlecht auch umgebende psychosoziale/soziokulturelle Faktoren die Diagnose, Therapie und das Outcome beeinflussen.

Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner (Fachbereich Medizin der Phillips-Universität Marburg) stellte in ihrem Vortrag die Frage „Heilung der Peripartum-Kardiomyopathie in Sicht?“. Bei der peripartalen Kardiomyopathie (PPCM) handelt es sich um eine seltene Herzerkrankung bei vorher gesunden Frauen, die innerhalb der letzten Schwangerschaftswochen bis kurz nach der Geburt auftritt. Etwa eine von 2000 Schwangerschaften ist von PPCM betroffen, zugleich hat die Forschung hierzu in den letzten Jahren stark an Fahrt gewonnen. So konnten mehrere kardiale Phänotypen identifiziert werden, die auf unterschiedliche Pathomechanismen bei PPCM hindeuten. Ein intensiv untersuchter Mechanismus ist dabei eine multifaktoriell bedingte Erhöhung des oxidativen Stresses. Als Folge findet zunächst eine Spaltung des Prolaktin-Proteins statt, die anschließend zur Schädigung des Herzgewebes bis hin zur Kardiomyopathie führt. Erste Studien mit dem Prolaktin-Sekretionsinhibitor Bromocriptin in Südafrika und Deutschland zeigten im Vergleich mit Patientinnen in den USA Vorteile in Bezug auf die Prognose. Langfristig geht eine PPCM-Erkrankung bei den Patientinnen mit einem bis zu fünfzehnfach erhöhtem Krebsrisiko einher. Mithilfe eines Mausmodells konnte dieses in Zusammenhang mit sub-klinischen Schäden am Herzen verursacht durch Chemotherapien gebracht werden. Darüber hinaus wurde in genomischen Studien beobachtet, dass zu diesen

kardiotoxischen Prozessen Mutationen beitragen, die DNA-Reparaturmechanismen negativ beeinflussen, welche normalerweise die während einer Schwangerschaft auftretenden genetischen Schäden in Herzzellen korrigieren. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen sollten Frauen mit einem Krebs hintergrund vor einer Schwangerschaft kardiologisch untersucht und genetisch analysiert werden. Auch sollten Frauen mit PPCM aufgrund des erhöhten Risikos für ein Early Cancer Onset regelmäßig Krebsvorsorgeuntersuchungen durchführen. Zum Abschluss des ersten Symposium-Tages führte **Prof. Dr. Christoph Stellbrink** (Universitätsklinikum Ostwestfalen-Lippe) in das Thema „Digitalisierung in der Medizin und Wearables“ und deren Nutzung für die Diagnose und Behandlung kardiologischer Erkrankungen ein. In einigen der Bereiche wie Mobile Health (MH), Big Data, Künstliche Intelligenz (KI) oder Precision Medicine, die unter dem Stichwort Digitale Medizin zusammengefasst werden, zeigen sich bereits erste klinische Erfolge. Dazu zählen Anwendung für KI-gestützte Anamnesen in der Rheumatologie und automatisierte Bilderkennung in der Radiologie. In der Kardiologie wird intensiv zum Nutzen von MH-Anwendungen wie der Arrhythmie-Überwachung durch Wearables, Smartphones oder aufklebbare Patches geforscht. Ein prominentes Beispiel hierfür ist die Apple-Heart-Studie mit über vierhunderttausend teilnehmenden Patient:innen. Dennoch gibt es bisher keine zugelassene digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) zur Unterstützung von Patient:innen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Im Falle der Herzinsuffizienz etwa waren die Ergebnisse bisheriger Telemonitoring-Studien durchmisch, unter anderem, weil neben der Detektion auch eine Reaktion auf die Ergebnisse notwendig ist, damit die Patient:innen profitieren. Zudem geht Einführung von digitalen Medizinangeboten auch mit Mehraufwand wie vermehrten Arztbesuchen (durch den erleichterten Zugang zu Gesundheitsdienstleistungen) und unnötigen Untersuchungen sowie mit Risiken einher. Zu letzteren zählen Fehlbehandlungen aufgrund nicht valider Daten sowie einer verstärkten Ungleichheit beim Zugang zu telemedizinischen Services. Dennoch sieht Prof. Stellbrink in der Telemedizin ein Potenzial für nachhaltige Veränderungen der Patient:innenversorgung, welches die Risiken überwiegt. Dabei ist im Fall der Kardiologie die Nutzung von MH-Services einer Einführung in die Versorgungsroutine am nächsten.

Seite 7/10

In der letzten Session des PMS-Symposiums 2022 standen „Durchbrüche bei der Zell- und Gentherapie von Herzerkrankungen“ im Mittelpunkt. Eröffnet wurde diese mit dem Vortrag „CRISPR/Cas9-based Genome Editing – Cardiovascular Implications“ von **Prof. Alessandra Moretti, PhD** (Ludwig-Maximilians-Universität München). Nach einer Einführung in das Thema Genome Editing stellte Prof. Moretti drei Anwendungsgebiete für diese Technologien bei der Entwicklung neuer Therapien für Herz-Kreislauf-Erkrankungen vor. Zum einen sei es durch CRISPR/Cas-Systeme nun möglich, aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) abgeleitete Zellen für die Erforschung und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen zu generieren. Gleiches gilt für die Erzeugung entsprechender Tiermodelle. Zuletzt könnten diese Systeme

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-stiftung.de

selbst als Arzneimittel zum Einsatz kommen, um nach *in vitro*- oder *in vivo*-Anwendung bei Patient:innen therapeutisch zu wirken. Zu diesen klinischen Ansätzen laufen bereits zwei Phase-I-Studien bei Kardiomyopathie sowie Familiärer Hypercholesterinämie. Eine Erkrankung, bei der CRISPR/Cas-basierte Ansätze ebenfalls großes Potenzial haben, ist die Muskeldystrophie Duchenne (DMD). Bei dieser Erbkrankheit bewirken Frameshift- oder Nonesense-Mutationen im DMD-Gen einen Dystrophin-Mangel in den (Herz-)Muskelzellen. Die Möglichkeiten des Genome Editing in betroffenen Zellen erlauben nun die gezielte Deletion eines mutierten Exons, um so die Produktion eines verkürzten, aber dennoch funktionalen Dystrophins zu ermöglichen. In *in vitro*-Versuchen konnte auf diese Weise bereits eine Wiederherstellung von bis zu 50 Prozent von Muskeldystrophin, und im Tiermodell eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden. In ihrem Ausblick nannte Prof. Morretti insbesondere den Transport der Genome Editing-Systeme im Körper zu den Zielzellen und dabei das spezifische Targeting des Herzmuskels als Herausforderung. Auf diesem Feld könnten insbesondere Lipid-Nanopartikel eine Weiterentwicklung mit großem Potenzial im Vergleich zu den Adeno-assoziierten Vektorviren darstellen.

Seite 8/10

Der Paul-Martini-Preisträger 2021 **Prof. Dr. Thomas Thum** (Medizinische Hochschule Hannover) beleuchtete in seinem Vortrag „Heilung fürs Herz: Antisense-RNA“ ein Beispiel für Translation bei kardiovaskulären Erkrankungen. So stand im Mittelpunkt seiner Arbeit ursprünglich die Grundlagenforschung zu nicht-kodierenden RNA-Molekülen (ncRNA), die wichtige regulatorische Funktionen in Zellen übernehmen. Mit steigender Komplexität von Organismen wächst der Anteil der ncRNAs am RNA-Bestand der Zellen. Das Targeting solcher ncRNA erlaubt Zugang zur selektiven Modulation zellulärer Signalwege. In Hochdurchsatz-Screenings konnte Prof. Thum mit seinem Team die miRNA-132 als Masterregulator in Kardiomyozyten identifizieren. Diese spezielle ncRNA ist u.a. an der Steuerung des Calcineurin-Systems beteiligt und ist in den Blutseren von Patient:innen mit Herzinsuffizienz erhöht. Eine Inhibition von miRNA-132 mit einem Antisense-Oligonukleotid führte in Zellkultur- und Großtiermodellen zu einem verbesserten Calcium-Handling und zu antifibrotischen Effekten. Diese Beobachtungen konnten zudem in einer Phase-Ib-Studie bei Herzinsuffizienz-Patient:innen bestätigt werden. Neben der Sicherheit und Tolerabilität der Therapie wurde auch eine klinisch signifikante Reduktion des Biomarkers NT-ProBNP festgestellt, weshalb nun die weltweit erste Phase-II-Studie mit einem Antisense-Oligonukleotid bei 280 Herzinsuffizienz- und Post-Myokardinfarkt-Patient:innen in 7 Ländern gestartet wurde. Zum Abschluss seines Vortrages stellte Prof. Thum translationale Modelle mit Organoiden, humanen Lebendherzen bzw. Slices davon vor, die nicht nur Tierversuche einsparen helfen, sondern sogar besser als diese die Situation bei Patient:innen nachbilden.

Welche Rolle chemische Modifikationen an der DNA und an DNA-bindenden Proteinen bei der Pathogenese und Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen spielen, erklärte **Prof. Dr. Johannes Backs** (Universitätsklinikum Heidelberg) in seinem Vortrag „Epigenetische Therapie von HFrEF und HFpEF: Gentherapie vs. Small Molecules“. Ein

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-stiftung.de

prominentes Beispiel für solche epigenetischen Modifikationen sind Histon-Deacetylasen (HDAC), die die Packung des Chromatins im Zellkern steuern und sich als kritische Regulatoren bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen zeigten. Im Fokus der vorgestellten Arbeiten von Prof. Backs steht dabei das Protein HDAC4, das auf zwei Wegen zelluläre Mechanismen modulieren kann. Einerseits kann HDAC4 eine nicht-enzymatische Funktion ausüben, indem es die Bindung von Transkriptionsfaktoren an die DNA und so die Expression verschiedener Gene blockiert. Andererseits hat HDAC4 aber auch eine enzymatische Funktion, die die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine reguliert und so zur Schädigung des Herzgewebes beitragen kann. Als Treiber für die nicht-enzymatische Funktion konnten Lipid Droplets identifiziert werden, die indirekt zur Abspaltung der N-terminalen Domäne (HDAC4-NT) von HDAC4 führen, welche im Nucleus an der Inhibition der Bindung von Transkriptionsfaktoren beteiligt ist. In verschiedenen Gentherapie-Ansätzen wurden bereits positive Effekte durch den Einbau von HDAC4-NT gezeigt werden. Weitere Untersuchungen belegten zudem die Beteiligung von HDAC4 an der Pathogenese der diastolischen Dysfunktion bei Kardiomyozyten, was durch Tiermodelle gestützt wird, in denen selektive HDAC4-Inhibitoren vor HFpEF schützten.

Zum Abschluss des PMS-Symposiums 2022 stellte **Prof. Dr. Wolfram Hubertus Zimmermann** (Universitätsklinikum Göttingen) in seinem Vortrag „Translation of engineered heart muscle: from bench to bedside“ eine neuartige Gewebetherapie zur Behandlung von Herzerkrankungen vor. Seit 1994 ist bereits bekannt, dass eine Remuskularisierung des Herzens – also die Transplantation von Herzmuskelzellen – prinzipiell möglich ist. Jedoch entwickelten Großtiere, die mit injizierten Zellen behandelt wurden, häufig Herzrhythmusstörungen. Als Lösungsansatz stellte Prof. Zimmermann Engineered Human Myocardium (EHM)-Therapien vor, die sorgfältigen Designkriterien unterliegen. EHM bestehen aus Herzmuskel- und Bindegewebszellen, deren Funktion vergleichbar mit der Herzmuskulatur bei Patient:innen ist. Sie werden wie ein Pflaster auf eine geschädigte Stelle am Herzen aufgebracht. Dort zeigt sich dieses Pflaster anpassungsfähig im Sinne eines sich entwickelnden Gewebes und ermöglicht eine Wandverstärkung von geschädigten Herzen. Seine Kontraktionsbewegungen synchronisiert es nach und nach mit dem Herz, auf das es appliziert wurde. Nach umfangreichen Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie inklusive der Transplantation von Allograften in einem Großtiermodell (Rhesus-Makaken) und der Etablierung eines relevanten Immunsuppressionsprotokolls konnte das Team 2021 die weltweit erste Studie mit dem Ziel der dauerhaften Remuskularisierung des menschlichen Herzens durch Herzmuskelzellimplantate starten. Zukünftig soll so eine neue Option für Therapie der fortgeschritteneren Herzinsuffizienz neben Transplantation und mechanischer Unterstützung bei Patient:innen zur Verfügung gestellt werden.

Co-Symposiumsleiter **Prof. Dr. Stefan Endres** (Klinikum der LMU München und Wissenschaftlicher Berater der PMS) bedankte sich bei

allen Vortragenden für die exzellenten Beiträge. Zudem weist er auf die Aktivitäten der Paul-Martini-Stiftung im kommenden Jahr hin:

- März 2023: Paul-Martini-Workshop zur Therapie der Adipositas in Berlin
- April 2023: Verleihung des Paul-Martini-Preises 2023 im Rahmen des DGIM-Kongresses in Wiesbaden
- November 2023: Paul-Martini-Symposium in Berlin