

FomF-Symposium Chronische Herzinsuffizienz

Neue Nachweise in der Behandlung

Herzinsuffizienz ist in den westlichen Industrienationen eine der häufigsten chronischen Erkrankungen mit ungünstiger Prognose und hoher Mortalität. Ein Jahr nach Auftreten der Erkrankung liegt diese bei ca. 10%, nach fünf Jahren über alle klinischen Stadien gemittelt bei ca. 50% (1). Dies bedeutet eine höhere Mortalität als bei den meisten Krebserkrankungen. Die chronische Herzinsuffizienz ist damit sowohl aus klinischer wie auch aus ökonomischer Sicht eine bedeutsame Erkrankung (2). Durch die Altersentwicklung sowie die Veränderung der Aetiopathogenese wird die Anzahl erkrankter Personen in den nächsten Dekaden weiterhin zunehmen. Auch die Lebensqualität dieser Patienten ist oft schlechter als diejenige von Krebspatienten. Die chronische Herzinsuffizienz wäre aber durchaus behandelbar. Ein wesentlicher Anteil der Patienten erhält die Therapie nur lückenhaft. Gründe dafür sind mangelhafte Therapieadhärenz und zurückhaltende Medikamentenabgabe. So hat sich gezeigt, dass eine Herzfrequenz von mehr als 70 bpm mit einem hohen kardiovaskulären Risiko verbunden ist. Unter den behandelten Patienten weisen aber immer noch 50% eine Herzfrequenz von mehr als 70 bpm auf.

Die Ziele der Behandlung von Patienten mit nachgewiesener Herzinsuffizienz sind die Beseitigung von Anzeichen und Symptomen (z.B. Oedeme) und die Verhinderung einer Hospitalisierung sowie die Erhöhung der Überlebenschance. Während der Fokus der klinischen Studien bislang die Mortalität war, wurde mittlerweile erkannt, dass die Vermeidung einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz sowohl für Patienten wie für das Gesundheitssystem von mindestens ebenso grosser Bedeutung ist, wie **PD Dr. med. Otmar Pfister**, Basel, der über die klinischen Grundlagen für die neuen Empfehlungen bei chronischer Herzinsuffizienz sprach, festhielt. In der Tat, aufgrund der Europäischen Guidelines 2012 für HI, wurden die Richtlinien betreffend der Herzinsuffizienz dieses Jahr von der Arbeitsgruppe für HI von SGK upgedatet. Diese umfassen erstmals eine Ausweitung der Indikation für Mineralocorticoidantagonisten (MRA) bei systolischer Herzinsuffizienz. MRA werden neu bereits ab NYHA $\geq$ II eingesetzt. Die vorbestehende Indikation für Patienten mit hochgradiger klinischer Herzinsuffizienz (NYHA IV) beruhte auf den Ergebnissen der RALES-Studie (3). Die im Jahr 2011 publizierte EMPHASIS-HF-Studie (4) belegte nun, dass auch Patienten mit stabiler, gering symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II) mit einer EF $\leq$ 35% von der Zugabe des MRA Eplerenon profitieren.

Der zweite Punkt der neuen Empfehlungen betrifft die Zugabe von Ivabradin bei Herzfrequenz $\geq$ 70 bpm, bei maximal verträglicher Betablockertherapie. Dies aufgrund der Resultate der SHIFT-Studie (5), die eine signifikante Verminderung der Mortalität und Hospitalisierungen wegen HI zeigte.

Der dritte Punkt betrifft die kardiale Resynchronisation (CRT). Bislang wurde die CRT mit einem biventrikulären Schrittmacher bei Patienten im NYHA-Stadium III-IV, einer EF $\leq$ 35% und einem Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite $\geq$ 120 ms im Sinusrhythmus zur Morbiditäts-

und Mortalitätsreduktion empfohlen. Bei weniger symptomatischen Patienten (NYHA II) wurde die Anwendung zur Reduktion der Morbidität befürwortet. Die «Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial»-Studie (RAFT-Studie) klärte die offene Frage, ob diese weniger symptomatischen Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz (hauptsächlich NYHA II) davon profitieren, wenn sie additiv zur Therapie mit einem implantierbarem Kardioverter-Defibrillator (ICD) ein CRT-System erhalten (6). Es zeigte sich, dass der kombinierte primäre Endpunkt in der ICD/CRT-Gruppe im Vergleich zur alleine mit einem ICD versorgten Gruppe um 25% abnahm.

Herzfrequenz – ein unabhängiger prognostischer Faktor

Parallel zu den therapeutischen Neuigkeiten, ist die Bedeutung der Herzfrequenz als prognostischer Faktor (7,8) erkannt und in den neuen Guidelines entsprechend berücksichtigt worden. In diesem Sinne ist die Herzfrequenz von jetzt an ein Parameter, den der Patient, im gleichen Mass wie den Blutdruck, messen muss; die Herzfrequenz ist somit ein Risikofaktor, auf den der Patient sensibilisiert wird. Ausserdem, und das ist ebenfalls neu, muss die Behandlung der Herz-

insuffizienz einen Ruheherzfrequenz-Zielwert berücksichtigen; dieser muss unter 70 bpm sein. Das kardiovaskuläre Risiko in dieser Population erhöht sich signifikant, sobald die Ruheherzfrequenz höher als 70 bpm ist (11).

Die Bedeutung der Herzfrequenz geht aus der SHIFT-Studie hervor (5). In SHIFT erhielten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf Basis einer linksventrikulären Dysfunktion zusätzlich zur bei Herzinsuffizienz üblichen Standardtherapie einschliesslich ACE-Hemmer, Betablocker und MRA randomisiert, entweder eine Behandlung mit Ivabradin (Zieldosis 7,5 mg zweimal täglich) oder Placebo. Im Verlauf von knapp 23 Monaten reduzierte Ivabradin die Rate primärer Endpunktereignisse (kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen sich verschlechternder Herzinsuffizienz) signifikant von 29% (Standardbehandlung-Gruppe) auf 24% (Ivabradin + Standardbehandlung-Gruppe). Ausschlaggebend für diese relative Risikoreduktion um 18% war eine signifikante Verringerung von Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz. Die Rate entsprechender Ereignisse wurde durch Ivabradin signifikant um 26% verringert (16% versus 21%). Das entspricht eines NNT 1 year von 27. Auch die Zahl der Todesfälle infolge Herzinsuffizienz wurde signifikant um 26% reduziert.

Ivabradin senkt die Herzfrequenz durch Blockade eines kardialen Ionen-Kanals, der wie der Kalium- und Kalziumkanal für die Regulation der Repolarisationsdauer verantwortlich ist. Ivabradin hat aber weder einen Einfluss auf den Blutdruck, noch eine negative inotrope Wirkung, d.h. keine kardiale Kontraktilität. Es hat lediglich eine chronotrope Wirkung. Es weist eine gute Verträglichkeit auf.

Die Indikation für Ivabradin entspricht genau den Schweizer Guidelines sowie den Kriterien der SHIFT-Studie: Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) mit HF $\geq$ 70 bpm, in Kombination mit einer optimalen Standardtherapie. Die SHIFT-Studie reflektiert die Realität bezüglich Dosierung der Betablocker. Nur wenige

Zusammenarbeit zwischen Hausärzten und Spezialisten

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten chronischen Krankheiten mit ungünstiger Prognose und Mortalität. Sie hat eine höhere Mortalität als die meisten Krebserkrankungen und ist damit sowohl aus klinischer wie auch aus ökonomischer Sicht eine bedeutsame Erkrankung. Die Zusammenarbeit des Hausarztes mit einem spezialisierten Zentrum ist bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz empfehlenswert bei allen Problemen, die im Zusammenhang mit der Einstellung mit den spezifischen Pharmaka

auftreten oder wenn eine Verschlechterung der Symptomatik eintritt. Die chronische Herzinsuffizienz stellt eine chronische letztendlich schubhaft verlaufende Erkrankung dar, bei der es wesentlich ist die Patienten zu einem frühen Zeitpunkt einer Spezialklinik vorzustellen. Dies dient einer ersten Bestandsaufnahme, die schliesslich richtungsweisend für den weiteren Verlauf und für das weitere Behandlungskonzept sein soll. Der dauerhafte Erfolg dieses Konzepts lässt sich nachweisen (10).

Patienten können die Zieldosis vertragen. SHIFT ist ein Beweis für die Wirksamkeit einer Therapie mit Ivabradin on top von ACE-Hemmer, Betablocker und Mineralocorticoidrezeptorantagonisten.

Ivabradin – Anwendung der Guidelines in der täglichen Praxis

Zur Illustration der Anwendung von Ivabradin in der täglichen Praxis stellte Dr. med. Christian Schmied, Zürich, Beispiele klinischer Fälle in der chronischen Herzinsuffizienz vor.

Der Referent stellt als ersten Fall einen passionierten 67-jährigen Golfer vor. Der Patient zeigte eine langsam progrediente Dyspnoe NYHA (II-) III infolge einer KHK nach STEMI vor 10 und 4 Jahren auf. Sein Golfspiel konnte er nur noch auf ausgewählten, flachen Plätzen ausführen. Zur Therapie mit Aldactone 25 mg, Concor 2x5 mg, Zestril 10 mg 1-0-1, Torem 2x5 mg, Aspirin cardio 100 mg, Plavix 75 mg und Atorvastatin 80 mg wurde zusätzlich Ivabradin 2x5 mg verordnet. Die Dosierung wurde bei persistierend erhöhter HF (um 80 bpm) nach 4 Wochen auf 2x7.5 mg erhöht. Nach 8 Wochen zeigte der Patient eine subjektive aber auch objektive („Spiroergometrie“) Verbesserung der Leistungsfähigkeit trotz nur relativ geringer Verbesserung der LVEF (27% vs 42%). Golf war wieder auf körperlich anspruchsvollen Plätzen möglich, der Puls sank auf 64 bpm.

Ein weiterer Fall betraf einen 78-jährigen Landwirt, der in der Anamnese eine koronare und valvuläre Herzkrankheit aufweist (St. nach Myokardinfarkt vor ca. 30 Jahren. St. nach 2xACBP, leichte bis mittelschwere Mitralsuffizienz bei Störung der LV-Geometrie), stabile Anstrengungsdyspnoe (ca NYHA II-III, wobei sehr indolenter Patient). Das Hauptproblem ist eine gewisse Mal-Compliance bezüglich Medikamenteneinnahme aber auch bezüglich „Lifestyle“. Der Patient weist zusätzlich einen schlecht kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2, eine Adipositas (BMI 38 kg/m²), Bauchumfang 112 cm, eine Dyslipidämie und Blutdruckentgleisungen (Nichteinhalten der Salz- und Volumenrestriktion, C2-Abusus „Binge-Drinking“) auf. Die Therapie besteht aus Dilatrend 25 mg 1-0-1, Zestril 2x10 mg, Aldactone 25 mg, Torem 20 mg, Metolazon 5 mg (2x pro Woche: Mo/Do), Aspirin cardio 100 mg, Simvastatin 40 mg

10 mg, Diamicon MR 60 mgx2, Januvia 50 mg, Zyloric 100 mg. Das weitere Vorgehen bestand aus einer „konservativen“ Therapie, keine koronare Revaskularisierung, Optimierung der Therapie, Therapieanpassung mit Ivabradin 2x2.5 mg bei persistierend erhöhter HF um 80 bpm (durch die Einnahme während des Essens wird die Plasmaexposition um 20–30% erhöht). Der Patient bemerkt subjektiv keine grosse Veränderung, weiterhin sei die Arbeit auf dem Bauernhof problemlos möglich. Das 24h Holter EKG zeigt einen stabilen Sinusrhythmus, keine Blockbilder, mittlere HF 61 bpm, max. 120 bpm, min 52 bpm. Die Hospitalisierungshäufigkeit wurde aber deutlich durch Ivabradin gesenkt. Die „key message“ des Referenten zu diesem Fall bei konservativer Therapie: Ivabradin ist ein ideales Präparat „on top“.

Ivabradin auch bei herzinsuffizienten Patienten mit erhaltener Auswurfraction

Die Symptome von Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Auswurfraction treten typischerweise bei körperlicher Anstrengung auf. Eine Optimierung der diastolischen Füllung durch Steuerung der Herzfrequenz kann das Einsetzen der Symptome hinauszögern. Die Wirkung der Behandlung mit Ivabradin auf die körperliche Belastbarkeit und die linksventrikuläre Füllung wurde entsprechend an 61 herzinsuffizienten Patienten mit erhaltener Auswurfraction (HFpEF) getestet (9). Eine Spiroergometrie mit echokardiographischer Beurteilung der Herzfunktion und der linksventrikulären Füllung wurden in Ruhe und nach dem Training durchgeführt. Die Ivabradin Gruppe zeigte eine signifikante Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit zwischen Baseline und Follow-up (4.2 ± 1.8 METs vs 5.7 ± 1.9 METs, $p=0.001$) und der maximalen Sauerstoffaufnahme (14.0 ± 6.1 ml/min/kg vs 17.0 ± 3.3 ml/min/kg, $p=0.001$), bei gleichzeitiger Reduzierung des anstrengungsinduzierten Anstiegs des Verhältnisses der mitral frühdiastolischen Peak-Flow-Geschwindigkeit gegenüber der frühdiastolischen Peak-Mitralringgeschwindigkeit (3.1 ± 2.7 vs 1.3 ± 2.0 , $p=0.004$). Bei Patienten mit HFpEF erhöhte die kurzfristige Behandlung mit Ivabradin die körperliche Leistungsfähigkeit. Da diese Patientenpopulation bei

Anstrengung symptomatisch ist, können sich therapeutische Behandlungen die auf einen abnormen hämodynamischen Status bei körperlicher Anstrengung gerichtet sind, als nützlich erweisen.

Fazit

- Ivabradin ist indiziert und empfohlen in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.
- Der eigenständige Wirkmechanismus ermöglicht einen ergänzenden Therapieansatz, besonders mit einem Betablocker (exklusive Senkung der Herzfrequenz ohne Einfluss auf den BD, ohne kardiale Kontraktilität).
- Die Notwendigkeit einer Hospitalisierung und die Leistungsfähigkeit sind enorm wichtige Parameter für chronisch kranke Patienten. Diese werden bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durch Ivabradin signifikant verbessert
- Das Sicherheitsprofil ist ausgezeichnet und Nebenwirkungen sind sehr selten und oftmals transient

Literatur:

1. Levy D et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med. 2002 Oct 31;347(18):1397–402
2. Szucs T. Gesundheitsökonomische Aspekte der chronischen Herzinsuffizienz Teil 1: Krankheitslast und ökonomische Bewertung. Schweizerische Ärztezeitung 2003;84: Nr 46 2431
3. Pitt B et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709–717
4. Zannad F et al for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms N Engl J Med 2011; 364:11-21
5. Swedberg K, et al: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–885
6. Tang S et al Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial I: Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med 2010; 363: 2385–2395.
7. Benetos A et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. Hypertension. 1999;33:44-52
8. Reil JC et al. Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy. Clin Res Cardiol 2011; 100: 11–19
9. Kosmala W et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1330-8
10. Zugck C et al. Implementation of pharmacotherapy guidelines in heart failure: experience from the German Competence Network Heart Failure. Clin Res Cardiol 2012;101:263–272
11. Böhm M. et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376: 886–894

PROCORALAN® Z: Filmtabletten zu 5 mg mit Bruchrille und zu 7.5 mg Ivabradin. Enthält Laktose. I: **a) Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Sinusrhythmus.** Procoralan ist indiziert bei Patienten mit Kontraindikation gegen Betablocker oder mit Unverträglichkeit von Betablockern, oder in Kombination mit Betablockern bei unzureichend kontrollierten Patienten mit optimaler Dosis an Betablockern und einer Herzfrequenz über 60 Schläge pro Minute (bpm). **b) Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.** Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität oder Hospitalisierung wegen Verschlimmerung der Herzinsuffizienz) bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Auswurfraction $\leq 35\%$ und einer Herzfrequenz ≥ 70 bpm zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie in Übereinstimmung mit den geltenden Richtlinien. **D:** Die Anfangsdosis beträgt 5 mg zweimal täglich, einmal morgens und einmal abends während der Mahlzeiten. Nach zwei bis vier Wochen kann die Dosis auf zweimal täglich 7,5 mg erhöht werden. **KI:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Ivabradin, Herzfrequenz im Ruhezustand < 60 bpm vor der Behandlung, kardiogener Schock, akuter Myokardinfarkt, schwere Hypotonie, schwere Leberinsuffizienz, schwere Hypotonie, Sick-Sinus-Syndrom, SA Block, instabile oder akute Herzinsuffizienz, Herzschrittmacher-Abhängigkeit, instabile Angina pectoris, AV-Block 3. Grades, Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern, Schwangerschaft und Stillzeit. **VM:** Warnhinweise: Herzrhythmusstörungen, AV-Block 2. Grades, Bradykardie, Kombination mit anderen anti-anginösen Therapien (z.B. Verapamil und Diltiazem), chronische Herzinsuffizienz NYHA IV, Herzklappenanomalie, aktive Myokarditis, angeborene Herzfehler, Schlaganfall, visuelle Funktion, Hilfsstoffe. Vorsichtsmassnahmen: Hypotonie, Vorhofflimmern-Herzrhythmusstörungen, Patienten mit angeborenem langem QT-Syndrom oder in Behandlung mit QT-verlängernden Arzneimitteln, hypertensive Patienten, die eine Änderung der Blutdruckbehandlung benötigen, Patienten mit mässiger Leberinsuffizienz und Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. **IA:** Kontraindiziert: Starke CYP 3A4-Inhibitoren. Nicht empfohlen: QT-verlängernde Arzneimittel, mässige CYP 3A4-Inhibitoren (Verapamil und Diltiazem). Mit Vorsicht: kaliumspiegel-senkende Diuretika (Thiazid- und Schleifendiuretika), andere mässige CYP 3A4-Inhibitoren, Grapefruitsaft, CYP 3A4-Induktoren. UAW: Sehr häufig: Phosphene. Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, verschwommenes Sehen, Bradykardie, AV-Block 1. Grades, ventrikuläre Extrasystole und unkontrollierter Blutdruck. **EW:** Procoralan ist ein rein herzfrequenzsenkender Wirkstoff, der eine selektive und spezifische Hemmung des If-Stroms bewirkt, welcher die spontane diastolische Depolarisation im Sinusknoten kontrolliert und die Herzfrequenz reguliert. **P:** Procoralan 5 mg und 7.5 mg: Packungen mit 56 und 112 Tabletten. Kassenzulässig, **IB:** Ausführliche Informationen: siehe www.swissmedinfo.ch. Servier (Suisse) S.A., 1242 Satigny.

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Redaktion: Thomas Becker

Quelle: Satellitensymposium von Servier Suisse SA anlässlich des Forums für Medizinische Fortbildung (FOMF) am 7.11.2013 in Zürich

Unterstützt von Servier (Suisse) SA, Satigny

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach