

Wesentliche Fortschritte in der Behandlung

Herzinsuffizienz

In den letzten Jahren konnten auf dem Gebiet der Herzinsuffizienz wesentliche Fortschritte erzielt werden, welche die Behandlung dieses häufigen Syndroms nachhaltig verändert haben und weiter verändern werden. Der folgende Artikel fasst die neusten Entwicklungen in der Behandlung der Herzinsuffizienz (HF) zusammen.

Im Jahr 2012 wurden die letzten Guidelines (GL) für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen HF von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) veröffentlicht (1). Darin wird zwischen akuter und chronischer HF (AHF vs. CHF) unterschieden sowie zwischen der HF mit reduzierter Ejektionsfraktion (EF) und derjenigen mit erhaltener („preserved“) EF ((HFrEF, Herzfrequenz mit reduzierter Auswurffraktion, vs. HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion). Die Diagnose der HFpEF ist nicht immer einfach. Sie kann erst gestellt werden, wenn andere nicht-kardiale Ursachen wie Anämie und COPD ausgeschlossen werden. Die Prävalenz der HFpEF beträgt je nach Literatur bis 45% und zeichnet sich durch eine erhöhte Mortalität und Morbidität aus. Zur Diagnose der HFpEF gehören: 1) Typische Symptome und 2) Typische klinische Zeichen der HF; 3) Normale oder nur leicht eingeschränkte linksventrikuläre (LV) Funktion ohne LV-Dilatation; 4) Beweis einer strukturellen Herzerkrankung wie LV-Hypertrophie, Vorhof-Dilatation links und/oder einer diastolischen Dysfunktion. Zur Diagnosestellung der HFrEF gehören: 1) und 2) ähnlich wie bei HFpEF, aber dazu 3) Beweis einer reduzierten LV-Funktion.

Die Prognose bei HFpEF ist nicht vom Ausmass der EF abhängig, sondern mehr von den Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) wie Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes oder Schlaf-Apnoe-Syndrom. Dementsprechend steht in der Therapie der HFpEF zusätzlich zu Diuretika und Herzfrequenz-Kontrolle



Dr. med. Giorgio Moschovitis
Lugano

die Behandlung der Komorbiditäten ganz im Vordergrund. Weiterhin fehlen evidenzbasierte Therapien, welche die Prognose der HFpEF verbessern. Es gibt allerdings Hinweise aus der kürzlich veröffentlichten TOPCAT Studie, dass der Einsatz von Mineralocorticoid-Rezeptor Antagonisten (MRA) möglicherweise die herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisationen senkt (2).

Therapie der HFrEF: wesentliche Neuerungen

Im Gegensatz zur HFpEF gibt es in der Therapie der HFrEF wesentliche Neuerungen. Insbesondere der frühe Einsatz von Mineralocorticoid-Rezeptor Antagonisten (MRA) bereits bei oligosymptomatischen Patienten, die optimale Einstellung der Herzfrequenz (nötigenfalls durch die Hinzugabe von Ivabradine, falls durch maximal-tolerierte Betablockertherapie nicht erreicht) und der grosszügige Einsatz einer kardialen Resynchronisations-Therapie (CRT) bei Patienten mit Linksschenkelblock (1). Weiter unterstreichen die HF GL 2012 die evidenz-basierten Vorteile der neuro-humoralen Inhibition durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Für symptomatische HF-Patienten in funktioneller Klasse NYHA II-IV und EF $\leq 40\%$ besteht die medikamentöse Therapie aus einem ACE-Hemmer (nur bei Unverträglichkeit, ein Angiotensin-Rezeptor-Blocker = ARB), einem Beta-Blocker (BB), und, für weiterhin symptomatische HF-Patienten NYHA II-IV und EF $\leq 35\%$, einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA). Diese Substanzen wirken dem negativen „LV Remodelling“ entgegen und senken die Morbidität (HF-Hospitalisation) und die Mortalität signifikant (höchste Indikation: Klasse I, beste Evidenz (Level of Evidence): A) (Tab. 1). Eine Meta-Analyse in Circulation 2013 zeigt, dass die ACE-Hemmer (ARB), die

TAB. 1

Medikamentöse Therapie für symptomatische Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (HFrEF) in funktioneller Klasse NYHA II-IV

Recommendations	Class	Level
ACE inhibitor		
An ACE inhibitor is recommended, in addition to a beta-blocker, for all patients with an EF $\leq 40\%$ to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A
Beta-blocker		
A beta-blocker is recommended, in addition to an ACE inhibitor (or ARB if ACE inhibitor not tolerated), for all patients with an EF $\leq 40\%$ to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A
MRA		
An MRA is recommended for all patients with persisting symptoms (NYHA class II-IV) and an EF $\leq 35\%$, despite treatment with an ACE inhibitor (or an ARB if an ACE inhibitor is not tolerated) and a beta-blocker, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A

ACE inhibitor = ACE-Hemmer

MRA = Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonist;

NYHA = New York Heart Association = funktionelle Klasse I bis IV.

TAB. 2

Empfehlungen zur CRT-Therapie: Patienten im Sinusrhythmus mit NYHA Klasse II-IV und persistierend reduzierter LV-Funktion (HFrEF) trotz optimaler pharmakologischer Therapie

Recommendations	Class	Level
LBBB QRS morphology		
CRT-P/CRT-D is recommended in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 130 ms, LBBB QRS morphology, and an EF $\leq 30\%$, who are expected to survive > 1 year with good functional status, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A
Non-LBBB QRS morphology		
CRT preferably CRT-D should be considered in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 130 ms, irrespective of QRS morphology, and an EF $\leq 30\%$, who are expected to survive > 1 year with good functional status to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	IIa	A

CRT-D = Resynchronisations-Therapie (CRT) mit Defibrillator (ICD);

CRT-P = Resynchronisations-Therapie ohne ICD; EF = Ejektions-Fraktion;

LBBB = Linksschenkelblock; NYHA = New York Heart Association

(funktionelle Klasse); Class = Empfehlungs-Klasse (I, IIa/b, III); Level of evidence = Evidenz Grad (A, B, C).

BB und die MRA eine relative Risiko-Reduktion der Mortalität von 17%, 34% bzw. 30% aufweisen. Die relative Risiko-Reduktion für HF-Hospitalisation beträgt 31% für ACE-Hemmer (ARB), 41% für BB, bzw. 35% für MRA. Die errechnete „Number Needed to Treat“ (NNT) zur Reduktion der Mortalität in 36 Monaten beträgt 26 für ACE-Hemmer (ARB), 9 für BB bzw. 6 für MRA (3).

Je nach klinischer Verträglichkeit müssen diese Medikamente langsam (alle 2 Wochen) und unter Labor-Kontrolle (Kalium und Kreatinin/GFR) gemäss dem Prinzip „Start low, go slow, and aim high“ auftritiert werden. Die empfohlenen Start- und Ziel-Dosen, einige Vorsichtsmassnahmen (z.B. bei Nierenfunktionseinschränkung) sowie allgemeine Hinweise für den Praxis-Alltag, finden Sie auch in unseren 2013 neu erarbeiteten HF-Pocketcards (D/F/I) zusammengefasst (www.heartfailure.ch).

PARADIGM-HF Studie sorgt für Aufsehen

Bei weiter symptomatischen HF-Patienten in NYHA-Klasse II-IV mit EF $\leq 35\%$ und Sinusrhythmus (SR) mit einer Ruhe-Herzfrequenz ≥ 70 bpm kommt der selektive Blocker der im Sinus-Knoten vorliegenden If-Channels in Frage, das Ivabradine. In der SHIFT Studie mit 6588 HF-Patienten in NYHA-Klasse II-IV, mit SR ≥ 70 bpm und EF $\leq 35\%$, führte die zusätzliche Gabe von Ivabradine zu einer signifikanten relativen Risiko-Reduktion des primären Endpunktes (kardiovaskulärer (CV) Tod oder HF-Hospitalisation) von 18%, hauptsächlich durch eine signifikante 26%ige-Reduktion der HF-Hospitalisationen (NNT = 24 in 26 Monaten) (4).

Im Bereich der Device-Therapie haben zwei grosse Studien (MADIT-CRT, RAFT) (1) gezeigt, dass auch leicht symptomatische Patienten in NYHA-Klasse II, sowie schwer symptomatische Patienten NYHA III-IV, von einer Resynchronisations-Therapie (CRT) zur Reduktion der HF-Hospitalisation und der Mortalität profitieren können. Die beste CRT-Indikation mit/ohne ICD (CRT-D/CRT-P) besteht für symptomatische Patienten NYHA III-IV, mit gutem funktionellen Status >1 Jahr, mit EF $\leq 35\%$ trotz optimaler pharmakologischer Therapie (OPT), und SR mit einem Linksschenkelblock (LSB) im Ruhe-EKG mit einer QRS-Dauer ≥ 120 ms (Klasse I, LoE A). Für leicht symptomatische Patienten NYHA II, besteht eine CRT-Indikation bei LSB mit QRS-Dauer ≥ 130 ms und EF $\leq 30\%$ (I, A). Hingegen bei Nicht-LSB-Morphologie (Rechtsschenkelblock oder intraventrikuläre Reizleitungsstörungen) besteht eine CRT-Indikation bei QRS-Dauer ≥ 150 ms und EF $\leq 30\%$ (IIa, A) (Tab. 2). Selbstverständlich bleibt der interne Defibrillator (ICD) eine höchst wirksame Therapie zur Sekundär- und Primär-Prävention vor plötzlichem Herztod bei Hochrisiko-Patienten mit EF $\leq 35\%$ trotz OPT ≥ 3 Monaten mit mindestens guter 1-Jahres-Lebenserwartung (I, A bzw. I, B für nicht-ischämische Herzkrankheit).

Mit der Publikation der aufsehenerregenden PARADIGM-HF Studie im letzten Jahr wurde erstmals der ACE-Hemmer als Goldstandard der HFrEF Therapie in Frage gestellt. In PARADIGM-HF wurde LCZ696, ein sogenannter Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI) bei 8442 Patienten in NYHA II-IV mit EF $\leq 40\%$ gegen Enalapril (10 mg, 2 x mal täglich), zusätzlich zur OPT getestet. LCZ696 besteht aus einem Neprilysin-Inhibitor (Sacubitril) kombiniert mit dem ARB Valsartan, und hemmt dadurch gleichzeitig das RAAS und den Abbau von kardioprotektiven natriuretischen Peptiden (Abb. 1). Diese Studie wurde frühzeitig nach 27 Monaten abgebrochen, da LCZ696 bereits zu diesem Zeitpunkt hoch signifikant überlegen gegenüber Enalapril in der Reduktion vom primären Endpunkt (CV Tod oder HF-Hospitalisation) war:

ABB. 1 Der Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI)

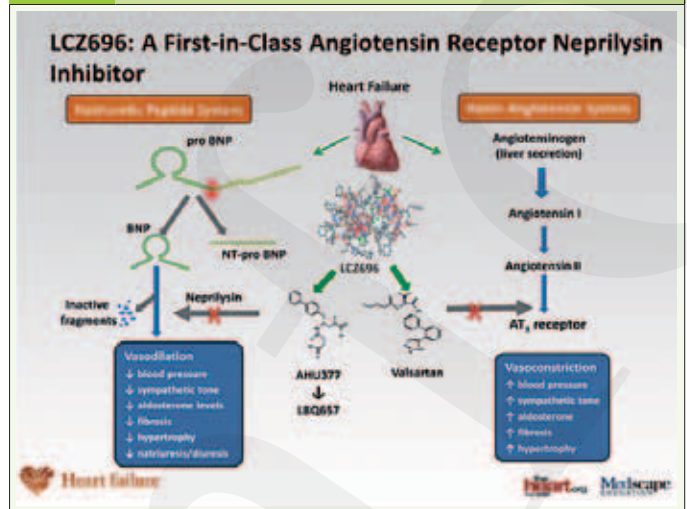
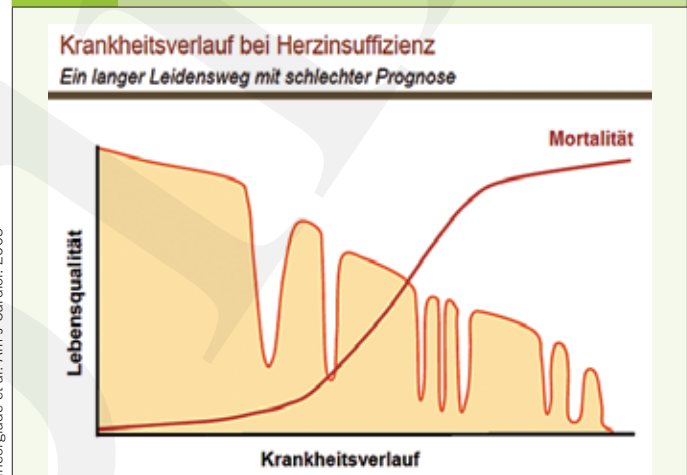


ABB. 2 Krankheitsverlauf der Herzinsuffizienz



RRR 20% ($p < < 0.01$!). Zusätzlich kam es zur signifikanten Reduktion einzelner sekundärer Endpunkte (CV Tod, HF Hospitalisation, Gesamt-Mortalität). Dies auf Kosten einer signifikanten Erhöhung der (nicht-symptomatischen) Hypotonie und einer nicht-signifikanten Erhöhung des nicht-schweren Angioödems; hingegen bewirkte LCZ696 eine zum Teil signifikante Verminderung der Nierenfunktionsverschlechterung, der Hyperkaliämie, und des Hustens gegenüber Enalapril (5). Zurzeit läuft auch der PARAGON trial mit LCZ696 bei symptomatischen HFpEF Patienten.

Neue Erkenntnisse für die AHF

Im Bereich der AHF ergaben sich ebenfalls neue Erkenntnisse. In der RELAX-AHF wurden 1161 Patienten mit AHF (inkl. erhöhten BNP oder NT-pro-BNP) eingeschlossen (6). 580 Patienten erhielten zusätzlich zur üblichen AHF-Therapie, eine 48-Stunden-Infusions-Therapie mit Serelaxin, ein rekombinantes Peptidhormon von Relaxin-2, welches sowohl günstige hämodynamische als auch zellphysiologische Auswirkungen aufweist. Die Serelaxin-Behandlungsgruppe wies eine schnellere Reduktion der Dyspnoe sowie der HF-Symptome gegenüber der „Standard of Care“ Gruppe auf, was in einem kürzeren Spitalaufenthalt und geringerem Diuretikabedarf

resultierte. Bemerkenswerterweise zeigte die im Rahmen der Medikamentensicherheit durchgeführte 180 Tage-Kontrolle eine signifikante Reduktion der CV Todesfälle sowie der Gesamtmortalität um 37%. Sollten sich diese Erkenntnisse in der für diese Fragestellung gepowerten RELAX-AHF-2 Studie bestätigen, wäre erstmals ein prognostisch wirksames Medikament zur Behandlung der AHF verfügbar. Ein weiteres Molekül unter klinischer Evaluation ist das Ularitid (Urodilatin), ein starker Vaso- und Bronchodilatator, welcher das RAAS hemmt und zusätzlich das Herzminutenvolumen verbessert (TRUE-AHF, SIRIUS I-II) (7).

Take-Home Message

- ◆ Vergleiche HF-Pocketcards D/F/I der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie (www.heartfailure.ch)
- ◆ Korrekte Diagnosestellung der HFrEF versus HFpEF mit den assoziierten Komorbiditäten
- ◆ PARADIGM-HF, der Paradigma-Wechsel in der CHF-Therapie: von der neuro-humoralen Inhibition zum neuen Konzept der neuro-humoralen Modulation nach Einführung der ARNI
- ◆ ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor: ein AT2-Rezeptor-Antagonist (Valsartan) kombiniert mit dem Neuropeptidase-Inhibitor (Sacubitril)
- ◆ Neuerkenntnisse in der AHF: die Schweiz nimmt aktiv an vorderster Front im Rahmen von verschiedenen klinischen Studien zur AHF-Behandlung teil

Dank der Durchführung klinischer Studien sind in vielen CH-Kliniken grosse Bestrebungen im Gange, die Behandlungs-Strategien der AHF besser zu verstehen und zu optimieren. Wir wissen nämlich seit längerer Zeit, dass jegliche AHF nicht nur ein potentiell lebensgefährliches Ereignis darstellt, sondern auch die Prognose wesentlich beeinträchtigt (Abb. 2). Zusammenfassend steht uns eine interessante Ära in den verschiedenen Bereichen der Herzinsuffizienz bevor. Das während Jahrzehnten verfolgte Konzept der neuro-humoralen Inhibition wird immer mehr durch das neue Paradigma der neuro-humoralen Modulation abgelöst. Die Herzinsuffizienz bleibt also weiterhin ein spannendes Gebiet und wir können uns auf die Zukunft mit hoffentlich weiteren wegweisenden neuen Erkenntnissen freuen! Ich danke Herrn PD Dr. med. Otmar Pfister für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Dr. med. Giorgio Moschovitis*

FMH Kardiologie und Innere Medizin und HF-Spezialist, Kardiologie
Regionalspital Lugano, 6900 Lugano
giorgio.moschovitis@eoc.ch

*Vorstandsmitglied und ehemaliger Präsident der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012;33:1797-147.
2. Pitt B. et al. NEJM 2014;370:1383-92.
3. Circulation 2013;128:e240-e327.
4. Swedberg K. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875-885.
5. McMurray et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. NEJM 11.09.2014;371:993-1004.
6. Teerlink JR et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2013;381:29-39
7. Mitrovic V. et al. Haemodynamic and clinical effects of ularitide in decompensated chronic heart failure. Eur Heart J 2006;27:2823-32.