

Therapiestandards der Herzinsuffizienz



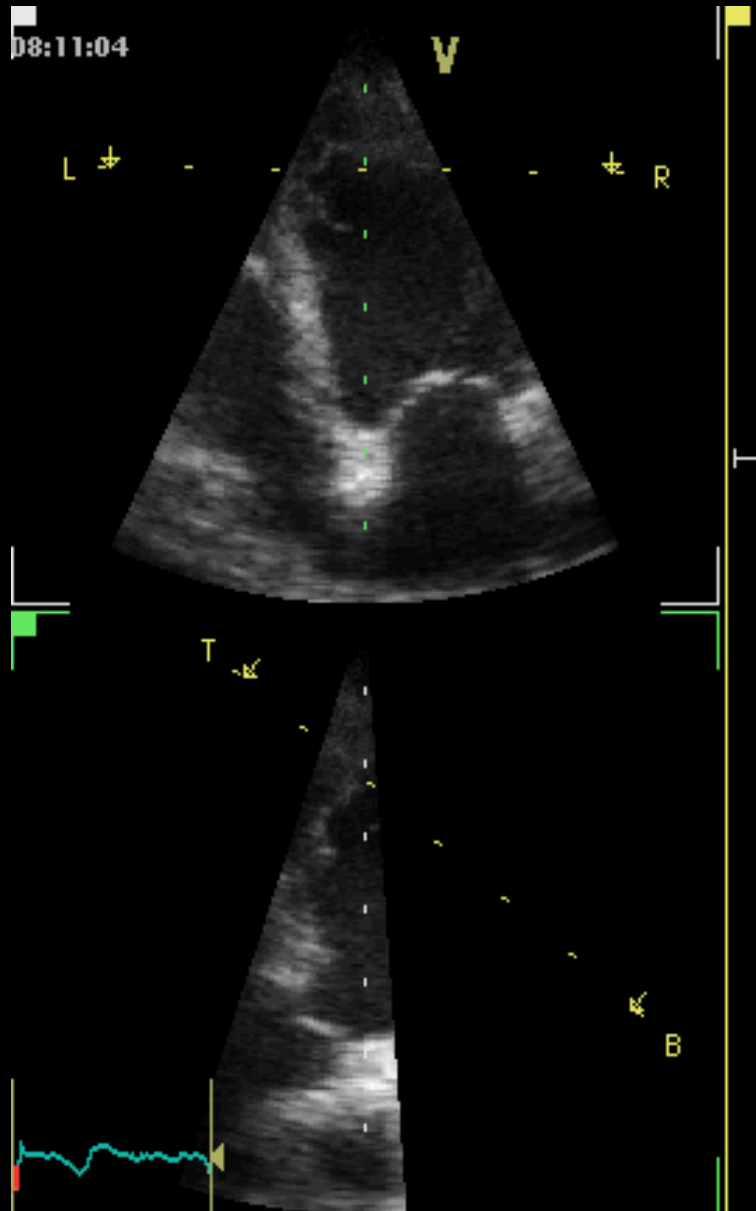
KLINIKUM

FRANKFURT (ODER) GmbH

Abteilung für Kardiologie,
Dr. med. Dipl.med. inf Torsten Schwalm



HR 64



Prävalenz

In Europa wird die Zahl herzinsuffizienter Patienten auf mehr als **10 Mio.** geschätzt.

Eine vergleichbar große Patientengruppe weist darüber hinaus eine systolische kardiale Dysfunktion ohne Herzinsuffizienzsymptome auf.

45 und 55 Jahren < 1% der Bevölkerung
65. und 75. Lebensjahr bereits 2–5% und bei
80-Jährigen fast 10% [1].

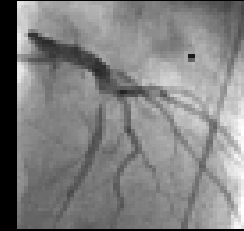
1 McMurray JJ, Stewart S (2000) Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. Heart 83:596–602

Männer : Frauen 1,5:1

In höherem Lebensalter nimmt besonders bei Frauen der Anteil einer diastolischen Herzinsuffizienz zu und macht bei älteren Patienten mehr als 30%, bei Patientinnen mehr als 40% aus [2].

2. Hogg K, Swedberg K, McMurray J (2004) Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. J Am Coll Cardiol 43:317–327

Ätiologie und Pathophysiologie



80–90% der herzinsuffizienten Patienten mit einer ventrikulären Funktionsstörung, in etwa 60% der Fälle eine systolische Dysfunktion mit einer EF < 40% [3].

3. Senni M, Redfield MM (2001) Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? J Am Coll Cardiol 38:1277–1282

Bei Patienten mit klinischen Herzinsuffizienzzeichen, aber überwiegend erhaltener systolischer Pumpfunktion geht man von einer diastolischen Herzinsuffizienz aus [4].

4. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, Little WC (2001) The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. N Engl J Med 344:17–22

Die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz in westlichen Ländern ist die **koronare Herzerkrankung** (54–70%), die bei 35–52% dieser Patienten von einer arteriellen Hypertonie begleitet ist [5,6]. Eine isolierte **arterielle Hypertonie** wird bei 9–20% als Herzinsuffizienzursache angenommen.

5. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. (2003) The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. EurHeart J 24:442–463

6. McMurray JJ, Stewart S (2000) Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. Heart 83:596–602

Ursachen einer Herzinsuffizienz

- Koronare Herzerkrankung
- Arterielle Hypertonie
- Dilatative, hypertrophie, restriktive Kardiomyopathie
- Vitien
- Perikarderkrankungen
- Entzündliche Erkrankungen (z. B. Myokarditis)
- Stoffwechselstörungen (z. B. Hyperthyreose)
- Toxische Wirkungen (z. B. Alkohol, Chemotherapeutika)
- Bradykarde/tachykarde Arrhythmien
- Kongenitale Anomalien (u.a. shunts, Ebstein Anomalie, non-compaction)
- Speichererkrankungen (u.a. Amyloidose, Hämochromatose, Mb. Fabry, Pompe)
- Andere

Nach einer initialen **myokardialen Schädigung** (Druck-/Volumen- Überlastung, Gewebeverlust) kommt es über eine lokale und systemische **neuroendokrine Aktivierung** zu einem **ventrikulären Remodeling** und einer weiteren myokardialen Zellschädigung [7]. Aus der neuroendokrinen Aktivierung resultiert zudem eine **periphere Vasokonstriktion, Flüssigkeitsretention und Arrhythmie neigung** des Herzens sowie eine Zunahme der Symptomatik des Patienten.

NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz

I. Nachgewiesene Herzerkrankung **ohne körperliche Limitation.**

Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

II. Herzerkrankung mit **leichter Einschränkung** der körperlichen

Leistungs-

fähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

III. Herzerkrankung mit **höhergradiger Einschränkung** der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

IV. Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in **Ruhe**.
Bettlägrigkeit.

Framingham-Kriterien für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz [8]

Kriterien 1. Ordnung

- Paroxysmal nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe
- Halsvenenstauung
- Pulmonale Rasselgeräusche
- Kardiomegalie
- Akutes Lungenödem
- 3. Herzton
- Erhöhter zentraler Venendruck ($> 16 \text{ cm H}_2\text{O}$)
- Hepatojugulärer Reflux
- Gewichtsabnahme über 4,5 kg in 5 Tagen unter Herzinsuffizienztherapie

Kriterien 2. Ordnung

- Unterschenkelödeme
- Nächtlicher Husten
- Belastungsdyspnoe
- Hepatomegalie
- Pleuraergüsse
- Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 120 pro Minute)
- Vitalkapazität vermindert auf weniger als 1/3 des Maximums

Für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz müssen:
2 Kriterien 1. Ordnung *oder* 1 Kriterium 1. Ordnung und 2 Kriterien 2. Ordnung
vorhanden sein

Diagnostika

Anamnese

Borg-Skala [9]

Ekg, Holter-Ekg

Röntgen-Thorax

Echokardiographie, transthorakal, -ösophageal, unter Belastung

Laboruntersuchungen

(Spiro-) Ergometrie, 6-Minuten Gehtest

Cardio-MRT, Thallium-Myokardszintigraphie, FDG-PET

Rechts-, Linksherzkatheter, Myokardbiopsie

EPU

9 Nava S, Larovere MT, Fanfulla F, Navalesi P, Delmastro M, Mortara A (2003) Orthopnea and inspiratory effort in chronic heart failure patients. *Respir Med* 97:647–653

Laboruntersuchungen bei Herzinsuffizienz:

Blutbild, Serumelektrolyte, BNP/NTproBNP, Kreatinin, Schilddrüsenhormone, Glukose, Harnstoff, Serumlipide, Harnsäure, Leberenzyme, Gerinnungsparameter

Urinstatus

(*hs C-reaktives Protein, ICMA, Il-6, Myokardiale Biomarker (Troponin T/I, CK/CK-MB)*)

Behandlungsziele bei chronischer Herzinsuffizienz

1. Sterblichkeitssenkung
2. Senkung der Hospitalisationsrate
3. Progressionshemmung
4. Beschwerdebesserung
5. Günstige Beeinflussung/Verminderung nachteiliger Effekte einer möglicherweise vorliegenden Komorbidität

Therapieprinzipien

Primär-präventiv:

Erziehung, Bildung, Ernährung, Sport, Vermeiden von Noxen

Kausaltherapeutisch:

Revaskularisation, operative (interventionelle) Therapie kongenitaler und erworbene Vitien, Herzschrittmachertherapie, Antibiotikatherapie, Perikardpunktion, Therapie einer metabolischen Dysfunktion

Palliativ:

Allgemeinmassnahmen (Salz-, Wasserrestriktion, moderate Belastung, Vermeiden schwerer körperlicher Belastung, kleine häufige Mahlzeiten, Nikotin-, Alkoholkarenz, Gewichtsreduktion und -kontrolle, Telemonitoring mit Selbstmanagement) **Medikamentöse Therapie**, **Kardiale Resynchronisations- und Defibrillatortherapie**, **Erweiterte operative Massnahmen** (Aneurysmektomie, MKR), **Regenerative Therapieansätze** (Stammzelltherapie, tissue engineering)

Ätiologie der Herzinsuffizienz

Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie

Koronare Herzerkrankung

Erworbene/kongenitale Vitien

Bradykardieinduziert

Perikarderguss, Perikardkonstriktion

Metabolisch bedingt
(z. B. Schilddrüsenfunktionsstörung,
Beri-beri-Erkrankung)

Glykogenose

Tachykardieinduziert

„Kausale“ Therapie

Antihypertensive Therapie,
Blutzuckereinstellung, Statine

CABG, PCI

Operation, Ballonvalvuloplastie

Schrittmacher

Perikardpunktion, Ballonperi-
kardiotomie, operative
Perikardektomie

Ausgleich hormoneller und
metabolischer Faktoren

Enzymersatztherapie

Katheterablation, Kardioversion,
Antiarrhythmika

10 **Goldene** Verhaltensempfehlungen bei chronischer Herzinsuffizienz

1. Gewichtsnormalisierung (IIaC)
2. Begrenzte Kochsalzzufuhr, kein Nachsalzen (IIaC)
3. Limitierung der Flüssigkeitszufuhr auf 2 l/Tag, bei schwerer Herzinsuffizienz 1–1,5 l/Tag
Anpassung in besonderen Situationen (Wärme, Erbrechen, Diarrhö, Fieber etc.) tägliche Gewichtskontrolle morgens nüchtern (IC)
4. Reduktion koronarvaskulärer Risikofaktoren (IC)
5. Begrenzung des Alkoholkonsum (Männer ≤ 30 g/Tag entsprechend etwa 0,5 l Bier oder 0,25 l Wein; Frauen ≤ 20 g/Tag entsprechend etwa 0,3 l Bier oder 0,20 l Wein) (IIbC)
6. Nikotinkarenz (IC)
7. Keine Reisen in große Höhe, heißes oder feuchtes Klima (IC)
8. Moderates körperliches Ausdauertraining bei stabiler chronischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium I–III (IB)
9. Strenge körperliche Schonung und Bettruhe nur bei akuter bzw. dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz indiziert (IC)
10. Bei systolischer Herzinsuffizienz Begleitmedikation mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, Kalzium-Antagonisten (Verapamil, Diltiazem, Dihydropyridine der 1. Generation), trizyklischen Antidepressiva, Klasse-I-Antiarrhythmika, Kortikosteroiden und Lithium vermeiden (IC)

Medikamentöse Stufentherapie bei systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (**EF < 40%**)



Medikament	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
	Asymptomatische LV- Dysfunktion			
ACE-Hemmer	<u>Indiziert</u>	<u>Indiziert</u>	<u>Indiziert</u>	<u>Indiziert</u>
Beta-Blocker (ohne ISA)	nach AMI bei Hypertonie	<u>Indiziert</u>	<u>Indiziert</u>	<u>Indiziert</u>
Thiazide	Bei Hypertonie	Bei Flüssigkeitsretention	Indiziert zur Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung	Indiziert zur Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung
Schleifendiuretika	-	Bei Flüssigkeitsretention	<u>Indiziert</u>	<u>Indiziert</u>
Aldosteron-Antagonisten	Nach Myokardinfarkt	Nach Myokardinfarkt	<u>Indiziert</u>	<u>Indiziert</u>
AT1-Rezeptor-Blocker	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz
Herzglykoside	<ul style="list-style-type: none"> tachykardes Vorhofflimmern ohne ausreichende HF-Regulation mit BB-Monotherapie 	<ul style="list-style-type: none"> tachykardes Vorhofflimmern ohne ausreichende HF-Regulation mit BB-Monotherapie im Sinusrhythmus nach schwerer Symptomatik 	<u>Indiziert</u>	<u>Indiziert</u>

ACE-Hemmer

Diuretika

Betablocker

AT-1 Blocker

Aldosteronantagonisten

Signifikante Verbesserung der Symptome, der Hospitalisierungsrate sowie der Sterblichkeit

[10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]

10. Cleland JGF, Erhardt L, Murry G, Hall AS, Ball SG, on behalf, of, the, AIRE, Study, Investigators (1997) Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Eur Heart J 18:41–51

11. CONSENSUS Trial Study Group (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 316:1429–1435

12. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, Shelton B, Domanski MJ (1999) Betaadrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol 33:916–923

13. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. (1995) A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med 333:1670–1676

14. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI (2003) Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. Lancet 361:1843–1848

15. Flather MD, Yusuf S, Kober L et al. (2000) Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet 355:1575–1581

16. SOLVD Investigators (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 325:293–302

Dosierung

- Therapiebeginn nach Diagnosestellung.
- Die Erstdosis eines ACE-Hemmers sollte niedrig gewählt werden.
- Die Dosis sollte alle 2 Wochen verdoppelt werden (bei asymptomatischen Patienten ggf. schneller).
- ACE-Hemmer sollten bis zu den hohen Dosierungen, die in großen Interventionsstudien der Herzinsuffizienz effektiv waren, oder bis zur maximal tolerablen Dosis gesteigert werden [17].

17. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF (1999) Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure: ATLAS Study Group. *Circulation* 100:2312–2318

Verlaufskontrollen

Regelmäßige Kontrollen von Blutdruck, Retentionswerten und Kalium:

1. vor Therapie,
2. 1–2 Wochen nach jeder Dosissteigerung,
3. nach 3 Monaten,
4. dann in 6-monatlichen Intervallen;
5. bei Patienten mit vorbekannter renaler Dysfunktion oder Elektrolytstörungen häufiger

Probleme

- Niedrige Blutdruckwerte (systolisch <90 mmHg) sind bei asymptomatischen Patienten akzeptabel.
- Bei symptomatischer Hypotension evt. Zunächst andere Vasodilanzien und Antihypertensiva absetzen, ggf. die Diuretikadosis reduzieren, erst dann die ACE-Hemmer-Dosis vermindern.
- Bei Husten andere Ursachen ausschließen, besonders ein Lungenödem oder bronchiale/ pulmonale Erkrankungen.
- Bei ACE-Hemmer-induziertem Husten Umstellung auf AT1-Antagonisten erwägen.
- Das Serumkreatinin (jedoch ≤ 3 mg/dl; ≤ 264 μ mol/l) und Serumkaliums ($< 5,5$ mmol/l) steigt bei den meisten Patienten unter einer ACE-Hemmer-Therapie initial an, bleibt dann aber konstant oder fällt wieder ab.
- Kalium sparende Diuretika oder eine Kaliumsubstitution sollten während der Initiierung einer ACE-Hemmertherapie pausiert werden.
- Kaliumserumwert $\geq 5,5$ mmol/l stellt eine Kontraindikation gegen eine Neuverordnung oder Dosissteigerung dar

Kontraindikationen

1. Beidseitige Nierenarterienstenosen,
2. hypertrophische Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes,
3. Schwangerschaft,
4. Angioödem während einer früheren ACE-Hemmer-Therapie.
5. Kaliumserumwert $\geq 5,5$ mmol/l

Die ACE-Hemmer-Dosis darf zudem bei einem Kreatininanstieg auf >3 mg/dl (> 264 μ mol/l) nicht gesteigert und muss engmaschig kontrolliert werden.

ACE-Hemmerdosierung bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz

ACE-Hemmer	Initiale Einzeldosis [mg]	Zieldosis[mg]
Benazepril	2,5	2×5–10
Captopril	3×6,25	3×25–50
Enalapril	2,5	2×10
Fosinopril	10	20
Lisinopril	2,5	5–20
Perindopril	2	4
Quinapril	2,5–5	5–10
Ramipril	1,25–2,5	1×10
Trandolapril	1	4

ACE-Hemmer

Betablocker

Diuretika

AT-1 Blocker

Aldosteronantagonisten

- Senkung der Gesamtsterblichkeit,
- der kardiovaskulären Sterblichkeit,
- der Inzidenz des plötzlichen Herztodes
- der Todesfälle aufgrund einer Progression der Herzinsuffizienz
- Verminderung der Hospitalisationshäufigkeit
- Verbesserung der Belastbarkeit

[18, 19, 20, 21, 22, 23]

19. CIBIS-II Investigators (1999) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353:9–13

20. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. (2000) Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 283:1295–1302

21. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. (2003) Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *Jama* 289:712–718 48. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO,

22. MERIT-HF Study Group (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353:2001–2007

23. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 334: 1349–1355

Beta-Blocker

sind bei allen Patienten mit symptomatischer stabiler ischämischer oder nicht ischämischer systolischer Herzinsuffizienz im **NYHA-Stadium II–IV** zusätzlich zu einer Standardtherapie mit ACE-Hemmer und ggf. Diuretika indiziert, falls keine Kontraindikationen bestehen (IA).

Bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion mit oder ohne Symptomen einer Herzinsuffizienz **nach akutem Myokardinfarkt** vermindert eine langfristige Beta-Blockerbehandlung zusätzlich zum ACE-Hemmer die Sterblichkeit (IB).

Derzeit erwiesen nur für **Bisoprolol, Carvedilol** und **Metoprolol-succinat** (nicht aber tartrat) und beim älteren Patienten für **Nebivolol** (IA).

Diese günstigen Effekte der erwähnten Beta-Blocker können nicht generell auf andere Substanzen übertragen werden !

In der S
Herzins
Tag) im
Kranker
[18].

18. Flather I
hospital adn

Publish-Ahead-of-Print published January 9, 2005

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehi115



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Clinical research

FASTTRACK Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS)

Marcus D. Flather^{1,2}, Marcelo C. Shibata^{1,3}, Andrew J.S. Coats^{4*}, Dirk J. Van Veldhuisen⁵, Aleksandr Parkhomenko⁶, Jozsef Borbola⁷, Alain Cohen-Solal⁸, Dan Dumitrascu⁹, Roberto Ferrari^{10,11}, Philippe Lechat¹², Jordi Soler-Soler¹³, Luigi Tavazzi¹⁴, Lenka Spinarova¹⁵, Jiri Toman^{15†}, Michael Böhm¹⁶, Stefan D. Anker¹⁷, Simon G. Thompson¹⁸, and Philip A. Poole-Wilson² on behalf of the SENIORS Investigators[‡]

lische
10 mg

it

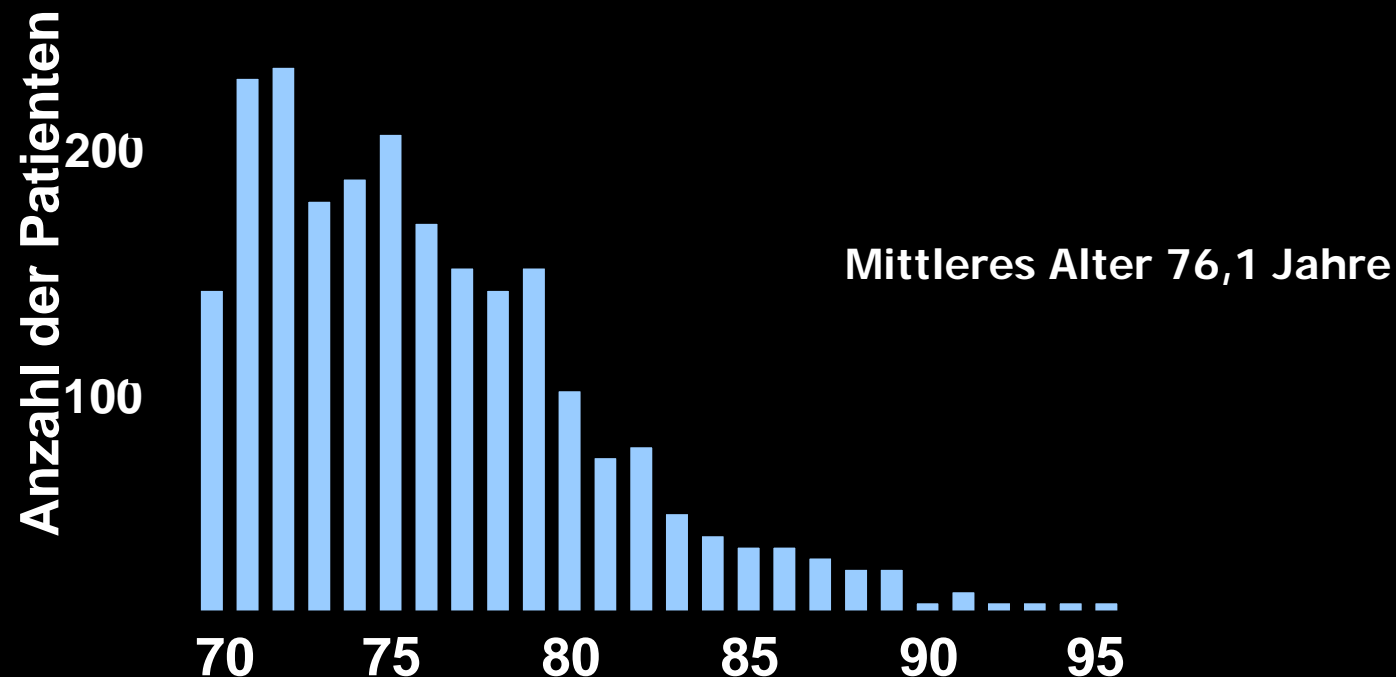
cular

SENIORS:

Einschlusskriterien:

- 1. Alter > 70 Jahre,**
- 2. klinische Diagnose „Herzinsuffizienz“ und**
- 3. entweder nachgewiesene LV-EF $\leq 35\%$ oder Krankenhausaufnahme wegen dekompensierter Herzinsuffizienz**

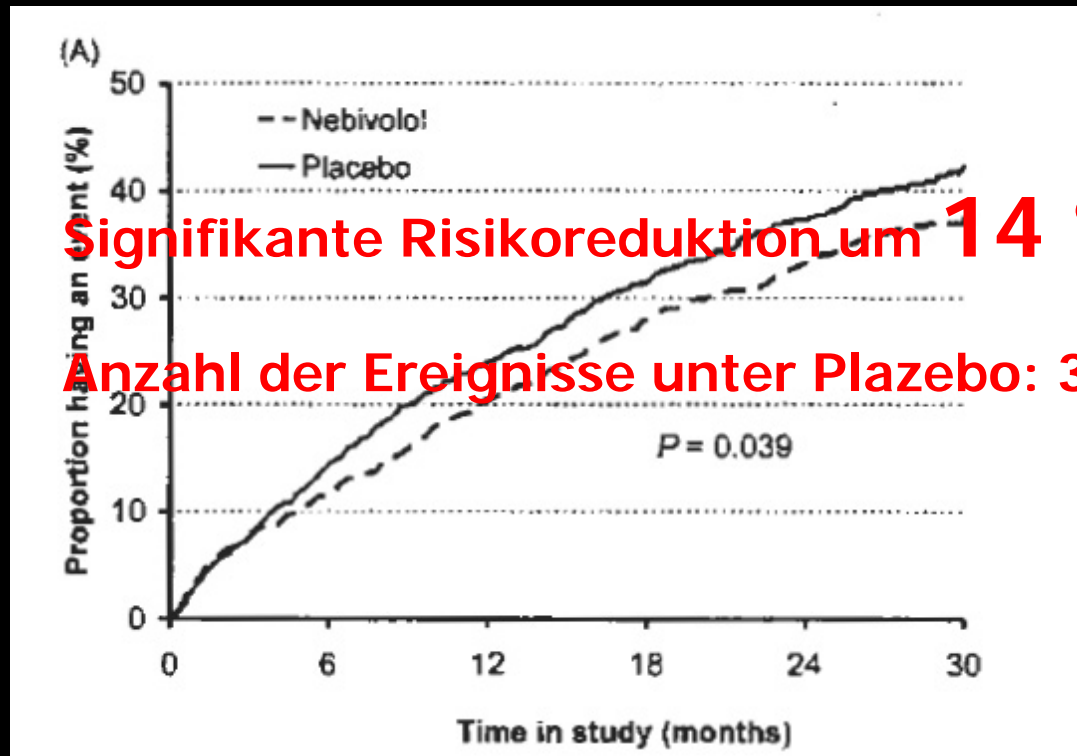
1067 Nebivolol vs. 1061 Placebo



SENIORS Studienziel: Kombiniertes primäres Endpunkt aus

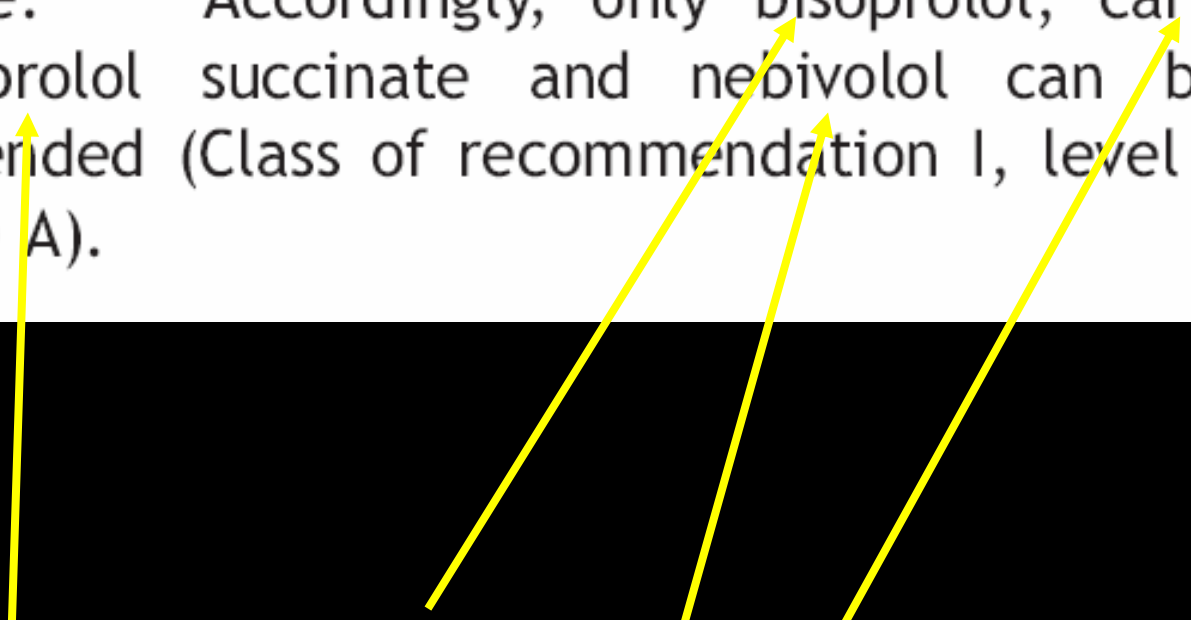
Mortalität

oder die kardiovaskulär bedingten Krankenhauseinweisungen



Signifikante Risikoreduktion um 14 %

Anzahl der Ereignisse unter Plazebo: 375, unter Nebivolol 332

- Differences in clinical effects may be present between different beta-blockers in patients with heart failure.^{60,61} Accordingly, only bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinate and nebivolol can be recommended (Class of recommendation I, level of evidence A).
- 

Dosierung

Beginn einer Beta-Blocker-Therapie nur bei stabiler Herzinsuffizienz ohne Flüssigkeitsretention.

Initial mit sehr niedriger Dosierung (etwa 1/10 der Zieldosis) beginnen.

Die Dosis sollte alle 2 Wochen verdoppelt werden (bei schwerer Herzinsuffizienz ggf. langsamer).

Beta-Blocker sollten bis zu den hohen Dosierungen oder bis zur **maximal tolerablen**

Dosis gesteigert werden (IA).

Verlaufskontrollen

Während der Dosissteigerung **regelmäßige Kontrollen** von Herzinsuffizienzzeichen, Flüssigkeitsretention, Blutdruck, Bradykardien.

Probleme

Bei symptomatischer **Hypotension** Indikation für evt. andere Antihypertensiva überprüfen.

Bei Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptomatik Steigerung der Diuretikadosis.

Bei Bradykardie ggf. andere bradykardisierende Medikamente (z.B. Digitalis, Amiodaron) absetzen.

Auch bei **COPD** ist eine Beta-Blocker-Therapie zu empfehlen und wird meist gut vertragen. Bei COPD mit reversibler Obstruktion sind β 1-selektive Beta-Blocker zu bevorzugen

Bei therapierefraktären Symptomen Beta-Blocker reduzieren, ggf. absetzen.

Kontraindikationen

Asthma bronchiale,
AV-Block II. und III. Grades,
symptomatische Bradykardie/Hypotonie
Sinusknotensyndrom vor PM-Implantation

Beta-Blockertherapie bei chronischer stabiler Herzinsuffizienz

Beta-Blocker	Startdosis (mg)	Zieldosis (mg)
Metoprololsuccinat	1×12,5–25	1×200
Bisoprolol	1×1,25	1×10
Carvedilol	2×3,125	2×25
Nebivolol	1×1,25	1×10

ACE-Hemmer

Betablocker

Diuretika

AT-1 Blocker

Aldosteronantagonisten

Diuretika sind bei jeder Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention (z. B. periphere Ödeme, Lungenstauung) indiziert (IA).

Verlaufskontrollen

Regelmäßige Kontrollen von Serumelektrolyten (besonders Kalium) und Retentionswerten sowie Beurteilung der Flüssigkeitsretention.

Nebenwirkungen/Probleme

Bei Hypokaliämie trotz Kombination mit ACEHemmern Ausgleich durch Kalium sparende Diuretika. Dies ist effektiver als eine orale Kaliumsubstitution. Bei symptomatischer Hypotonie und persistierender Flüssigkeitsretention Reduktion vasodilatierender Medikamente. Bei persistierender Flüssigkeitsretention und Anstieg der Retentionswerte (Kreatinin > 5,5 mg/dl, > 484 µmol/l) Hämofiltration oder -dialyse erwägen.

ACE-Hemmer

Betablocker

Diuretika

Aldosteronantagonisten

AT1-Blocker

Aldosteron-Antagonisten sollten **niedrig dosiert** (12,5–50 mg/Tag) bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) additiv zu einer Basistherapie mit ACE-Hemmer, Beta-Blocker und Diuretikum verordnet werden (IB).

Niedrig dosierte Aldosteron-Antagonisten vermindern bei Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion zusätzlich zum ACE-Hemmer und Beta-Blocker die **Sterblichkeit und Morbidität** (IB).

Aldosteron-Antagonisten oder ggf. andere Kalium sparende Diuretika sollten bei **persistierender Hypokaliämie trotz ACE-Hemmer-Behandlung** eingesetzt werden (IC).

Aldosteron-Antagonisten können im Rahmen einer **sequenziellen Nephronblockade** die Diurese potenzieren.

Dosierung

Zur diuretischen Wirkung oder zum Ausgleich einer Hypokaliämie initial 50–100 mg pro Tag, als Erhaltungsdosis nach 3–6 Tagen zumeist 25–50 mg pro Tag.

Zur Prognoseverbesserung bei schwerst herzinsuffizienten Patienten sowie beim Postinfarktpatienten mit systolischer Kontraktionsstörung und Herzinsuffizienzbeschwerden 12,5–25 mg/Tag, ggf. 50 mg/Tag.

Verlaufskontrollen

Regelmäßige Kontrollen von Serumelektrolyten (besonders Kalium) und Retentionswerten sowie Beurteilung der Flüssigkeitsretention:

- Während der Einleitung alle 5–7 Tage,
- bei einer Dauertherapie alle 3–6 Monate.

Probleme

Bei schmerzhafter Gynäkomastie Umstellung auf Eplerenon vornehmen.
Dosisreduktion/keine Neuverordnung bei einem Kreatinin $>2,5$ mg/dl (> 220 mol/l) und Serumkalium >5 mmol/l.

24. Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, et al. (2002) Long-term, dose-dependent effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 40:304–310

25. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M (2003) Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348:1309–1321

26. Ramires FJ, Mansur A, Coelho O, et al. (2000) Effect of Spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 85:1207– 1211

ACE-Hemmer
Betablocker
Diuretika
Aldosteronantagonisten

AT1-Blocker

AT1-Rezeptor-Blocker sind eine sinnvolle **Alternative** zu ACE-Hemmern (IA).

Bei akutem Myokardinfarkt mit Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion senken AT1-Antagonisten und ACE-Hemmer **in gleichem oder ähnlichem Maße** die Sterblichkeit (IA).

AT1-Antagonisten reduzieren **additiv** zu einem ACE-Hemmer bei chronisch-herzinsuffizienten Patienten mit persistierender Symptomatik unter optimaler Therapie nicht die Gesamtsterblichkeit, vermindern aber die Hospitalisationsrate (IIBa) [27, 29].

Eine mögliche eigenständige Indikation besteht für die **diastolische Herzinsuffizienz** für Candesartan [28].

27. Cohn JN, Tognoni G (2001) A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 345:1667–1675

28. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. (2003) Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 362:772–776

29. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN (2002) Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 40:1414–1421

Dosierung von AT1-Rezeptorantagonisten

AT1-Antagonist	Einstiegsdosis [mg]	Zieldosis [mg]
Candesartan	1×4	32
Eprosartan	1×300	400–800
Irbesartan	1×75	150–300
Losartan	1×12,5	50–100
Olmesartan	1×10	40
Telmisartan	1×20	40–80
Valsartan	2×40	2×160

Glykoside

Herzglykoside sind zur Frequenzkontrolle bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern indiziert (IB).

Die Kombination von Herzglykosiden mit einem Beta-Blocker erscheint den Einzelsubstanzen bei der Frequenzkontrolle überlegen (IIaB).

Bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und rezidivierenden oder persistierenden Symptomen bei Sinusrhythmus zusätzlich zu ACE-Hemmern, Beta-Blockern und ggf. Diuretika, sowie bei schwerer Herzinsuffizienz zusätzlich zu Aldosteron-Antagonisten Therapieeinsatz erwägen (IIaC).

Keine Verbesserung der Mortalität [30].

30. Digitalis Investigation Group (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 336:525–533

Behandlung mit niedrigen Zielserumspiegeln:

Bei niedrigen Digoxinspiegeln (0,5–0,8 ng/ml) zeigte sich ein Überlebensvorteil, bei mittleren Spiegel (0,9–1,1 ng/ml) kein Unterschied und bei hohen Digoxin-konzentrationen (> 1,1 ng/ml) eine Übersterblichkeit im Vergleich zu Placebo [31].

31. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM (2003) Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *Jama* 289:871–878

Kein Stellenwert für Kalziumantagonisten, Vasodilatoren, Inotropika bei der chronischen Herzinsuffizienz.

Ausnahme ist die (geringere) Wirksamkeit der Kombination Dihydralazin + Nitrat bei ACE-I. und AT-1-I. Unverträglichkeit.

Nachgewiesene Beschwerdebesserung und Sterblichkeitssenkung [32, 33].

Amiodaron im Falle von:

Unter BB und/oder Glykosid refraktärer supraventrikulärer Arrhythmien
Begleittherapie zum AICD, CRT-ICD oder bei Ablehnung der Aggregatversorgung

Orale Antikoagulation bei:

Vorhofflimmern

Nachgewiesenen intrakardialen Thromben

Keine eindeutige Studienlage für Nutzen bei höchstgradig eingeschränkter LV-EF

32. Cohn J, Johnson G, Ziesche S, et al. (1991) A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in treatment of chronic congestive heart failure: V-HeFT II. N Engl J Med 325:303–310

33. Cohn JN, Archibald GD, Ziesche S, et al. (1986) Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 314:1547–1552

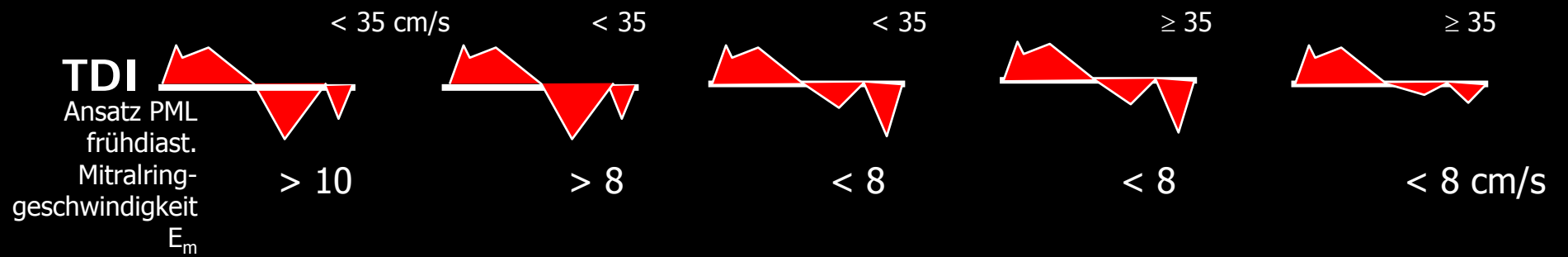
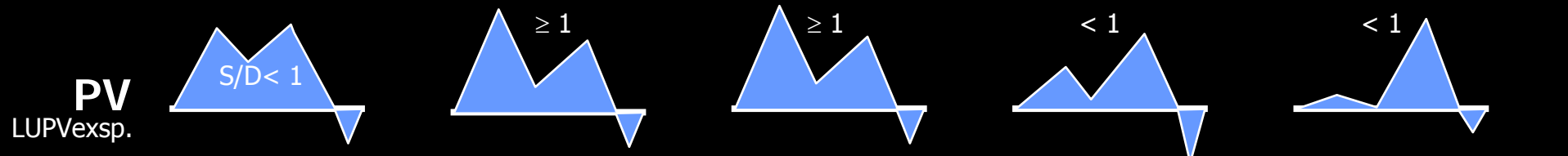
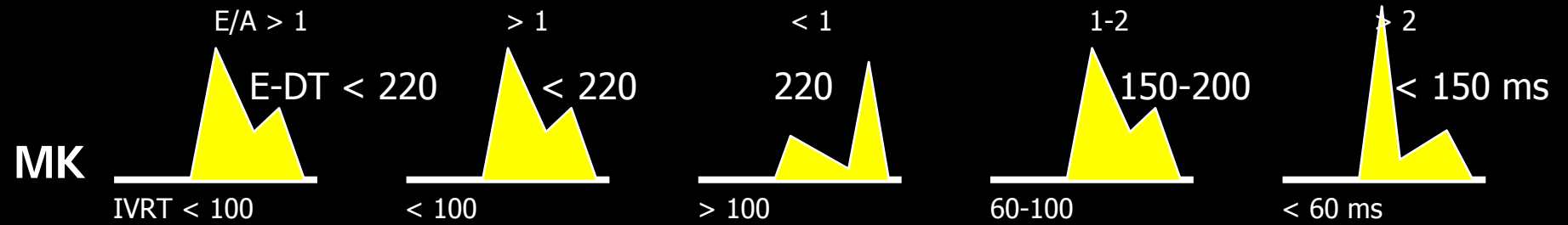
Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz

Einfach:

Herzinsuffizienz nach den Framingham-Kriterien und Nachweis einer erhaltenen systolischen linksventrikulären Funktion.

Schwieriger: Echokardiographische Evaluierung u.a. von Mitraleinstrom (MK)-, Pulmonalvenen (PV)- Mitralklappenringgeschwindigkeits (TDI)- profilen

Jugendl. Erwachsenen Stadium I Stad. II Stad. III



Mögliche Pharmakotherapie bei diastolischer Herzinsuffizienz

Antihypertensive Therapie (besonders mit Pharmaka, die eine Regression der Myokardhypertrophie begünstigen)

Sinusrhythmus erhalten/wiederherstellen

Beta-Blocker zur Senkung der Herzfrequenz und Verlängerung der Diastolendauer

Bei (nicht konvertierbarem) tachysystolischem Vorhofflimmern **Herzfrequenzkontrolle** mit Beta-Blockern, Verapamil und/oder Herzglykosiden

Diuretika und/oder Nitrate zur Vorlastsenkung vorsichtig dosieren

Positiver Effekt auf die Hospitalisierungsrate durch den AT-1 Blocker Candesartan ohne Reduktion der Gesamtsterblichkeit [34].

AICD

Gute Studienlage für eingeschränkte systolische Funktion und Z.n. Myokardinfarkt > 6 Monate: MADIT I (LV-EF < 0,35), MADIT II (LV-EF < 30)*.

- ! Kein Mortalitätsbenefit für die frische Postinfarktphase: [35]
- ! Kein Nutzen für die nicht-ischämische CMP [36, 37, 38]

35. Hohnloser SH, Kuch KH, Dorian P et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2004 Dec 9;351(24):2481-8.

36. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, Block M, Gietzen F, Berger J, Kuck KH (2002) Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). Circulation 105:1453–1458

37. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. (2004) Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 350:2151–2158

38. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F (2003) Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol 41:1707–1712

*MADIT I: n= 196, MI > 21d, im Mittel 2 Jahre, mittl. LV-EF 0,25, ns VT, PVS mit Procainamid – VT
MADIT II: n= 1232, ischämische CMP, LV-EF < 0,30

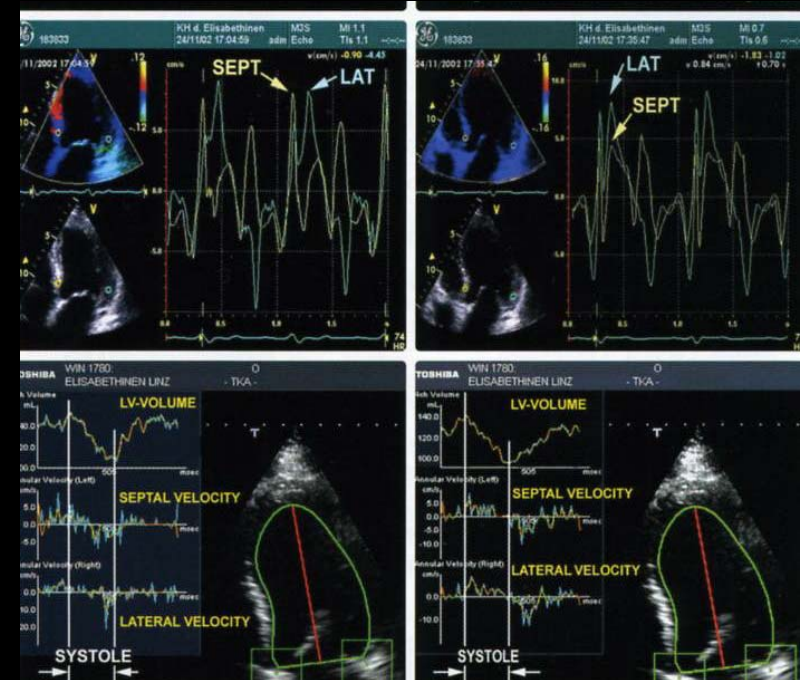
AICD-CRT

Etablierte Standardkriterien-Trias [39, 40, 41]:

1. Herzinsuffizienz \geq NYHA III
2. Kompletter LSB
3. Sinusrhythmus

Mögliche Alternativkriterien:
NYHA III + LSB + Vorhofflimmern

NYHA III + echokardiographischer Nachweis eines intra- und interventrikulären delays



39. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. (2003) Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 290:730–740

40. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. (2004) Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 350:2140–2150

41. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352:1539–1549

Rekonstruktive Herzchirurgie

- Aneurysmektomie [42]
- Mitralklappenrekonstruktion [43, 44]

42. Athanasuleas CL, Stanley AW, Jr., Buckberg GD, Dor V, DiDonato M, Blackstone EH (2001) Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodelled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive Endoventricular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the LV. J Am Coll Cardiol 37:1199–1209

43. Romano MA, Bolling SF (2003) Mitral valve repair as an alternative treatment for heart failure patients. Heart Fail Monit 4:7–12

44. Gummert JF, Rahmel A, Bucerius J, Onnasch J, Doll N, Walther T, Falk V, Mohr FW (2003) Mitral valve repair in patients with end stage cardiomyopathy: who benefits? Eur J Cardiothorac Surg 23:1017–1022 (discussion 1022)

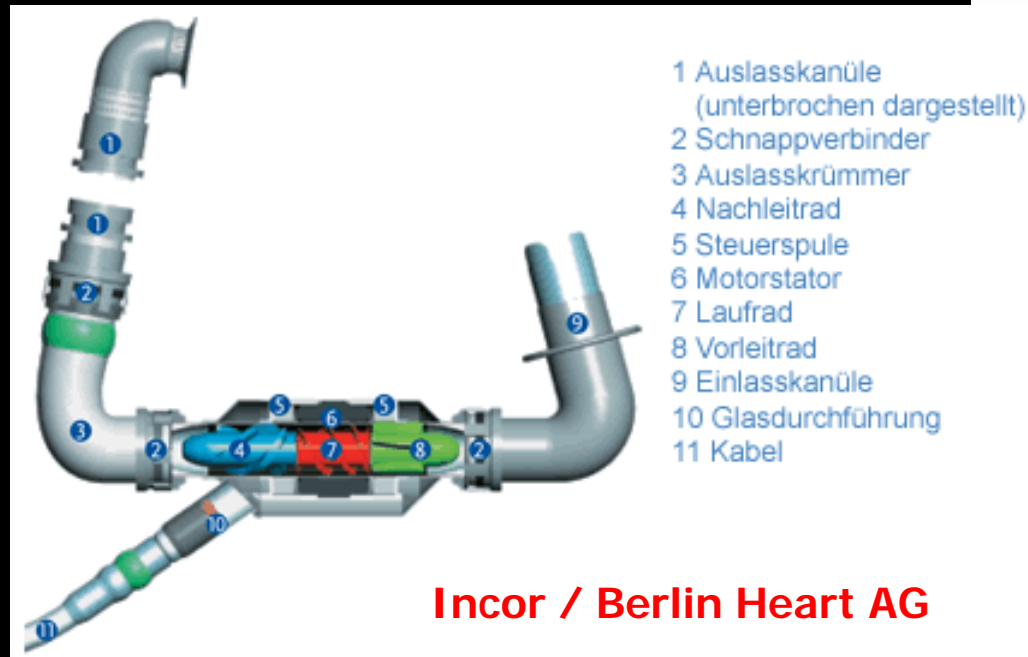
Kein Nutzen der Batista-OP, kein Nutzen der Kardiomyoplastie.
Experimentell: Corcap-Ventrikelnetz, Myo-splints

Künstliche Herzen /mechanische Unterstützungssysteme

Indikationen:

„bridging – to – transplant“
„bridging – to – recovery“

Voll-implantierbare Systeme



Incor / Berlin Heart AG

Extrakorporale Systeme



Excor / Berlin Heart AG

Etabliert:

Herztransplantation [45]:

Bei terminaler Herzinsuffizienz fest etabliert mit einer Verbesserung der Überlebensrate, Belastbarkeit und Lebensqualität im Vergleich zu einer konventionellen Therapie (IC).

Ausschluss:

Alter >70 Jahre (rel. > 65), Drogen-/Alkoholabusus, fehlende Compliance, schwere andere Grunderkrankungen (z. B. Malignome mit <5 Jahren Remission Systemische Infektionen, schwere Nieren-/Leberfunktionsstörung, etc.) und eine fixierte pulmonale Hypertonie ($PVR > 400 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^5$).

Die Fünfjahresüberlebensrate nach Herztransplantation liegt bei etwa 70–80%.

Herztransplantation

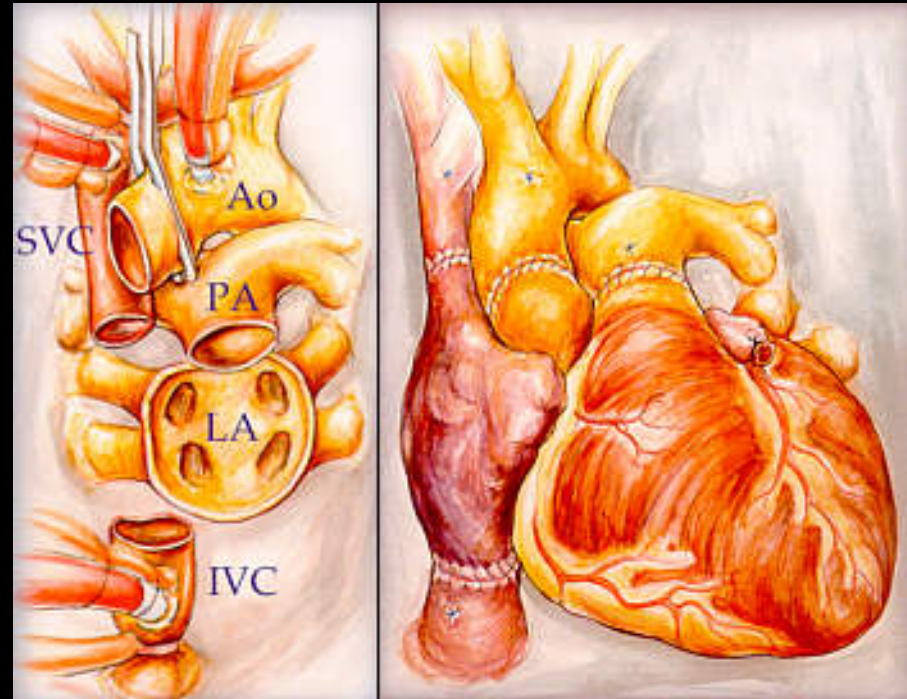
Indikationen zur HTX:

1. Herzinsuffizienz bei

- Refraktärem kardiogenen Schock
- Abhängigkeit von Katecholaminen
- $VO_2 \text{ max} < 10 \text{ ml/kg/min}$

2. Schwere Ischämie ohne revaskularisierende Optionen

3. Therapierefraktäre ventrikuläre Arrhythmien, 6 Defi-Schocks / Monat



Herztransplantation

Richtlinien nach § 16 des Transplantationsgesetzes, u.a.

- NYHA IV in Anamnese und Hinweise in körperl. Untersuchung
- Serum-Natrium < 135 mmol/l (ADH, ACE-I.)
- Erhöhtes Serum-Noradrenalin, -Renin, -ANP
- LVEDD > 75 mm, LVESD > 65 mm, FS $< 0,15$, LV-EF $< 0,20$
- Herz-Thorax-Quotient $> 0,55$
- CI < 2 l/min, LVEDP > 20 mmHg, ZVD > 15 mmHg
- VO₂ max $< 10 - 14$ ml/kg/min

So weit, so gut?