THERAPIE DER HERZINSUFFIZIENZ

MICHAEL M. HIRSCHL

LANDESKLINIKUM ZWETTL – ABTEILUNG FÜR INNERE MEDIZIN

THERAPIE DER HERZINSUFFIZIENZ

- MEDIKAMENTÖSE THERAPIE
  - ACE-HEMMER/ANGIOTENSIN-REZEPTOR-BLOCKER (I)
  - BETABLOCKER (I)
  - MINERALOCORTICOID-ANTAGONISTEN (I)
  - I_F-KANAL-BLOCKER (II)
  - ANGIOTENSIN REZEPTOR NEPRILYSIN INHIBITOR
  - DIURETIKA
  - DIGITALIS
- GERÄTETHERAPIE
  - ICD
  - CRT-P
  - CRT-ICD

Bjarnason-Wehrens B, Graf C Blickpunkt der Mann 2006; 4 (4): 10-16 ©

PATHOPHYSIOLOGIE SYMPATHIKUS

- DIE AUSWURFLEISTUNG DES HERZENS WIRD DURCH DAS SCHLAGVOLUMEN UND DIE HERZFREQUENZ BESTIMMT – HZV=SV*HF.
- DAS ZIEL IST EIN KONSTANTES HZV – SINKT DAS SCHLAGVOLUMEN AUFGRUND EINER MYOKARDIALEN SCHÄDIGUNG SO MUSS DIE HERZFREQUENZ STEIGEN!! DIESER MECHANISMUS WIRD **ÜBER DEN SYMPATHIKUS** VERMITTELT.
- UNANGENEHMER NEBENEFFEKT: **VASOKONSTRIKTION** UND EINE WEITERE BELASTUNG DES HERZENS DURCH STEIGERUNG DER NACHLAST!!1

Bjarnason-Wehrens B, Graf C Blickpunkt der Mann 2006; 4 (4): 10-16 ©

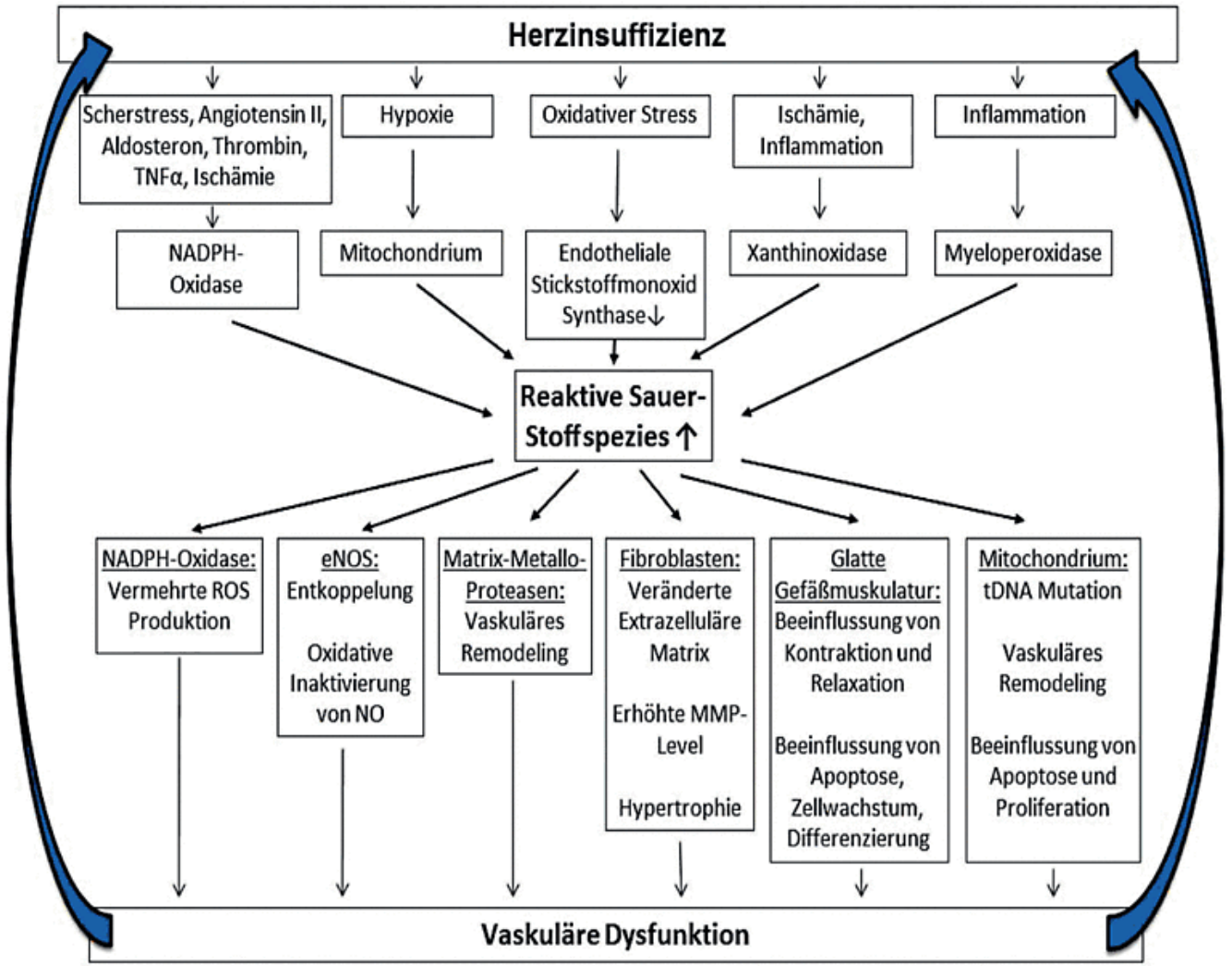
PATHOPHYSIOLOGIE
RAAS

- DIE REDUKTION DER AUSWURFLEISTUNG DES HERZENS FÜHRT ZU EINER VERMINDERTEN RENALEN PERFUSION UND DAMIT ZU EINER **AKTIVIERUNG DES RAAS**.
- DIE FOLGE SIND EINE VERMEHRTE AUSSCHÜTTUNG VON ANGIOTENSIN II UND ALDOSTERON.
- ANGIOTENSIN II BEWIRKT **EINE PERIPHERE VASOKONSTRIKTION** UND EINE ZUNAHME DER NACHLAST DES HERZENS
- ZUDEM STEIGT DER ALDOSTERONSPIEGEL UND DAMIT DIE RENALE NATRIUM-RÜCKRESORPTION.
- DIE DARAUS RESULTIERENDE WASSER-RETENTION **FÜHRT ZUR HYPERVOLÄMIE MIT ÖDEM-NEIGUNG**.

Bjarnason-Wehrens B, Graf C Blickpunkt der Mann 2006; 4 (4): 10-16 ©

GRAFIK 2

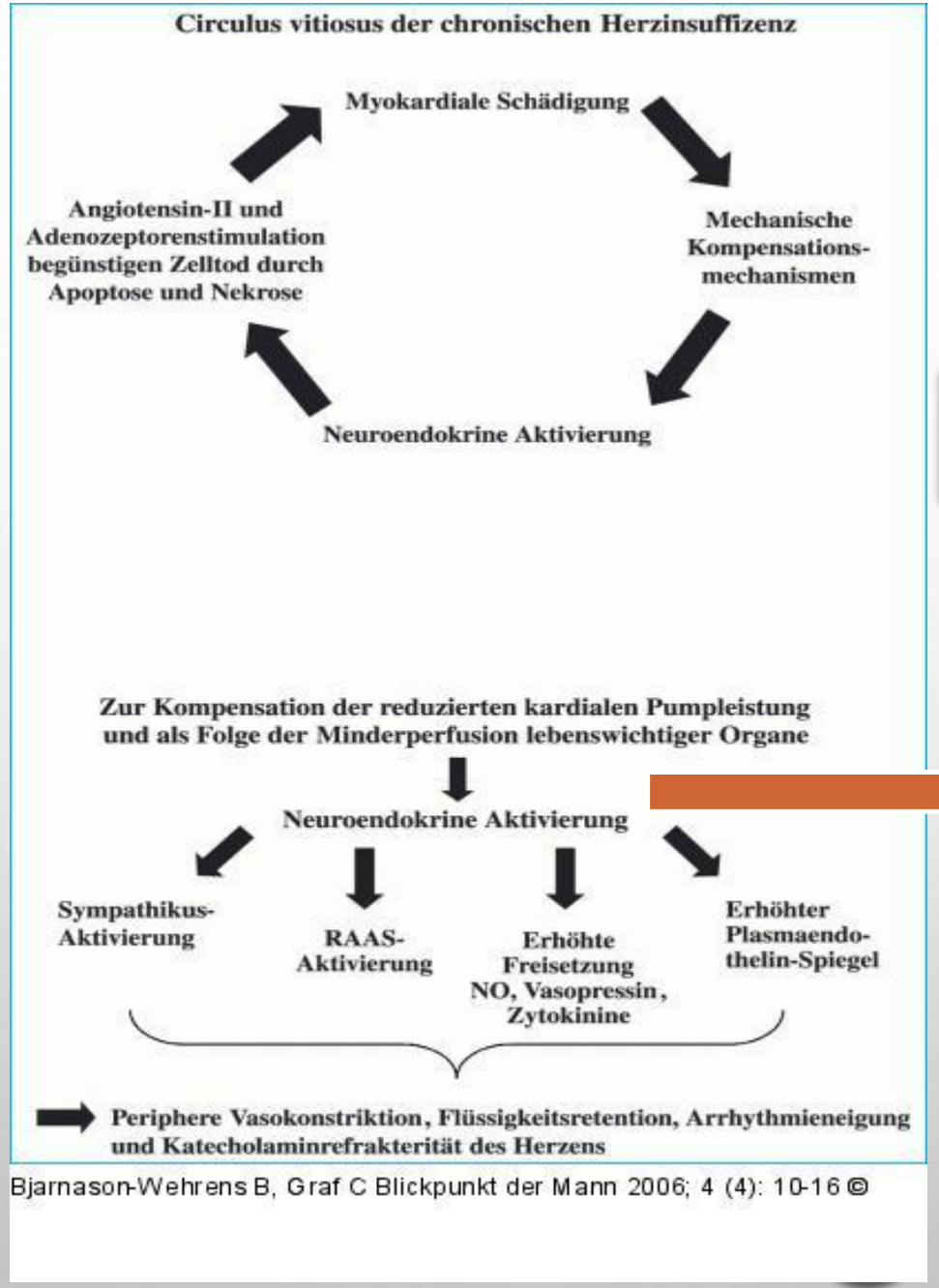
Schematische Übersicht der Signalwege, die bei Herzinsuffizienz über reaktive Sauerstoffspezies zur vaskulären Dysfunktion führen



modifiziert nach [31].

NO: Stickstoffmonoxid, eNOS: NO-Synthase, MMP: Matrixmetalloproteasen, ROS: reaktive Sauerstoffspezies, TNF: Tumornekrosefaktor

Herzinsuffizienz führt über die Freisetzung von Zytokinen und Sauerstoff-Radikalen zu multiplen zellulären Prozessen, die mit einer Störung bzw. dem Tod der Zelle einhergehen.



Bjarnason-Wehrens B, Graf C Blickpunkt der Mann 2006; 4 (4): 10-16 ©

ANP, BNP und CNP werden durch Neprilysin inaktiviert

Aktivierung des NP Systems:
ANP, BNP, CNP
Aufgaben:

1. Vasodilatation
2. Natriurese
3. Flüssigkeitsausscheidung
4. Abnahme des Sympathikus
5. Reduktion der Fibrose

AUF DER BASIS DER PATHOPHYSIOLOGIE ERGIBT SICH DIE MEDIKAMENTÖSE HI-THERAPIE

- REDUKTION DES NEGATIVEN SYMPATHIKUS-EFFEKT DURCH **BETABLOCKER**
- REDUKTION DES RAAS-EFFEKTES DURCH **ACE-HEMMER, ANGIOTENSIN-2-REZEPTORBLOCKER UND MINERALOCORTICOID-ANTAGONISTEN**
- VERHINDERUNG DES ABBAUS DER POSITIV WIRKSAMEN NATRIURETISCHEN PEPTIDE (ANP, BNP, CNP) DURCH HEMMUNG DES NEPRILYSINS MIT HILFE VON **SACUTRIL**
- REDUKTION DER HERZFREQUENZ DURCH IVABRADIN
- REDUKTION DER ÖDEME DURCH DIURETIKA
- VERBESSERUNG DER PUMPFUNKTION DURCH DIGITALIS

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER HERZINSUFFIZIENZ

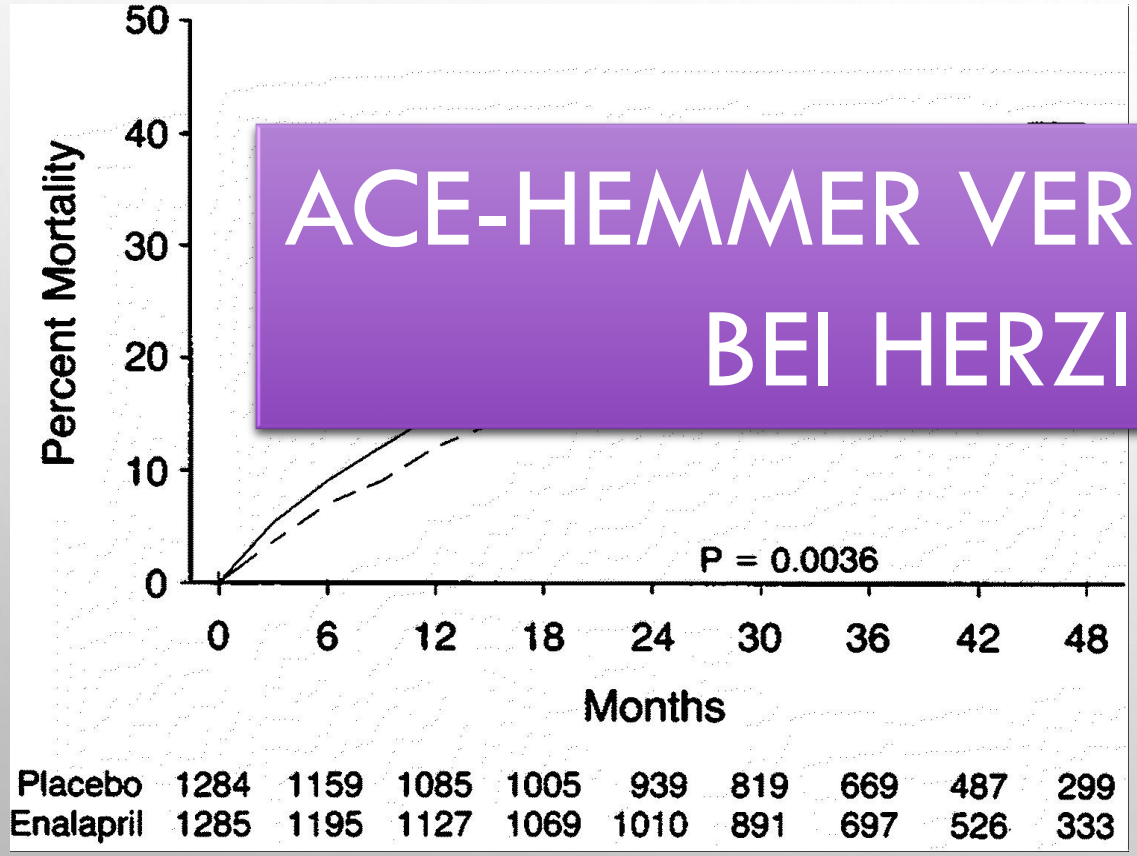
MORTALITÄTSREDUKTION

- ACE-HEMMER
- ANGIOTENSIN-2-REZEPTOR-BLOCKER
- MINERALOCORTICOID-ANTAGONISTEN
- ANGIOTENSIN-REZEPTOR-NEPRILYSIN-INHIBITOREN

SYMPTOM-VERBESSERUNG
KEIN POS. EINFLUSS AUF DIE MORTALITÄT

- IVABRADIN
- DIURETIKA
- DIGITALIS

THE SOLVD INVESTIGATORS*
N ENGL J MED 1991; 325:293-302
AUGUST 1, 1991



ACE-HEMMER VERLÄNGERN DAS LEBEN BEI HERZINSUFFIZIENZ

Table 2. Number of Deaths, Their Causes, and Number of Patients Who Died or Were Hospitalized for Congestive Heart Failure (CHF), According to Treatment Assignment.

			Risk Reduction		One-Sided P Value†
			RE		
					—
			9		<0.0036
			5		<0.0001
			7		<0.002
			2		<0.0015
			1		—
			1		<0.0045
			9		<0.07
Other	24 (1.9)	22 (1.7)	—	—	—
Stroke	11 (0.9)	10 (0.8)	—	—	—
Other vascular or unknown§	9 (0.7)	13 (1.0)	—	—	—
Noncardiovascular deaths	49 (3.8)	53 (4.1)	—	—	—

*Risk reductions were calculated from the log-rank analysis, reflecting the reduction in risk over the entire follow-up period. Ninety-five percent confidence intervals (CI) correspond to a two-sided P value of 0.05 or a one-sided P value of 0.025.

†Two-sided P values can be derived by doubling the values shown. For example, the two-sided P value for the difference in total mortality is 0.0072.

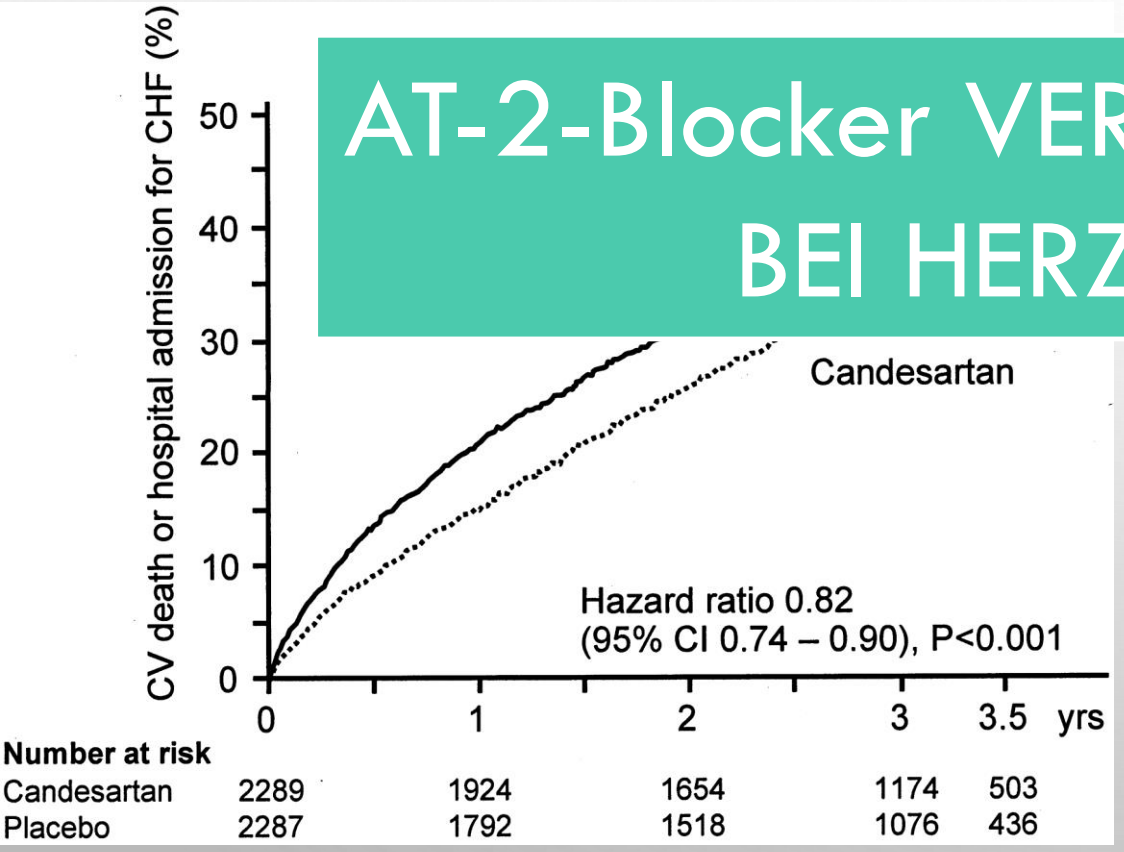
‡After January 31, 1991, but before the patients' last visits, there were eight additional deaths in the placebo group and six in the enalapril group. The inclusion of these deaths increased the total number of deaths to 518 in the placebo group and 458 in the enalapril group ($Z = 2.74$; $P<0.003$).

§For one death in the placebo group and one in the enalapril group, no detailed classification of the cause of death was available. Because 90 percent of deaths in patients with congestive heart failure are cardiovascular, it was decided in advance to include deaths from no known cause with the cardiovascular deaths.

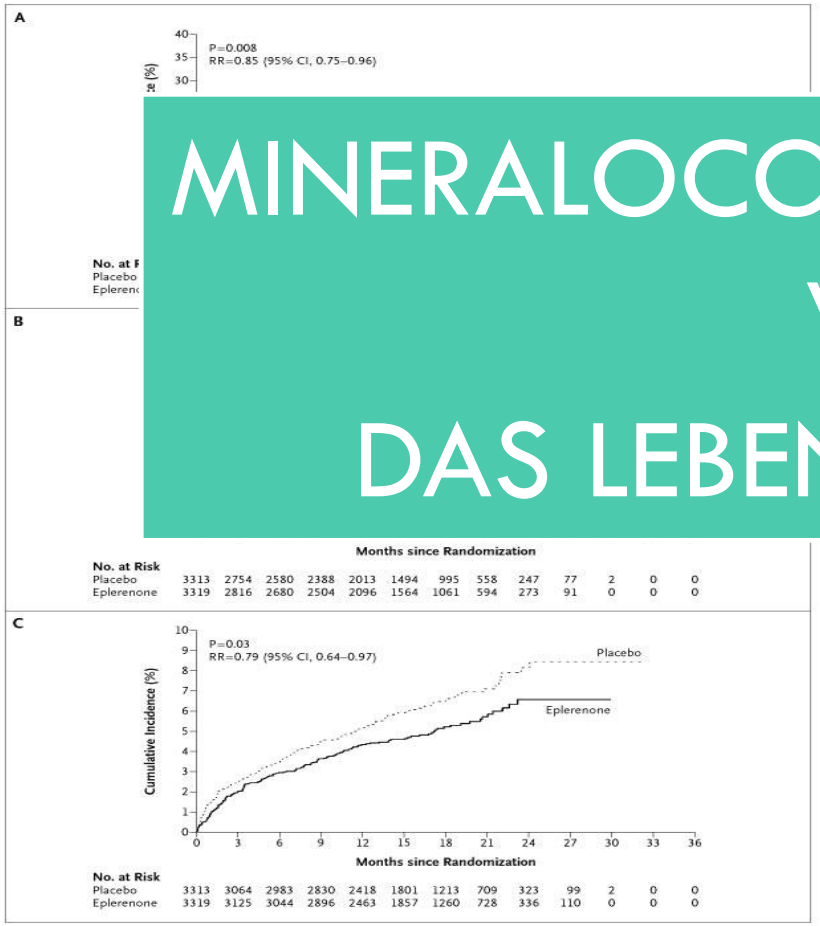
CHARM-TRIAL

CIRCULATION OCTOBER 26, 2004, VOLUME 110, ISSUE 17

AT-2-Blocker VERLÄNGERN DAS LEBEN BEI HERZINSUFFIZIENZ



EPLERENONE POST–ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION HEART FAILURE EFFICACY AND SURVIVAL STUDY (EPHESUS) N ENGL J MED 2003; 348:1309-1321 APRIL 3, 2003



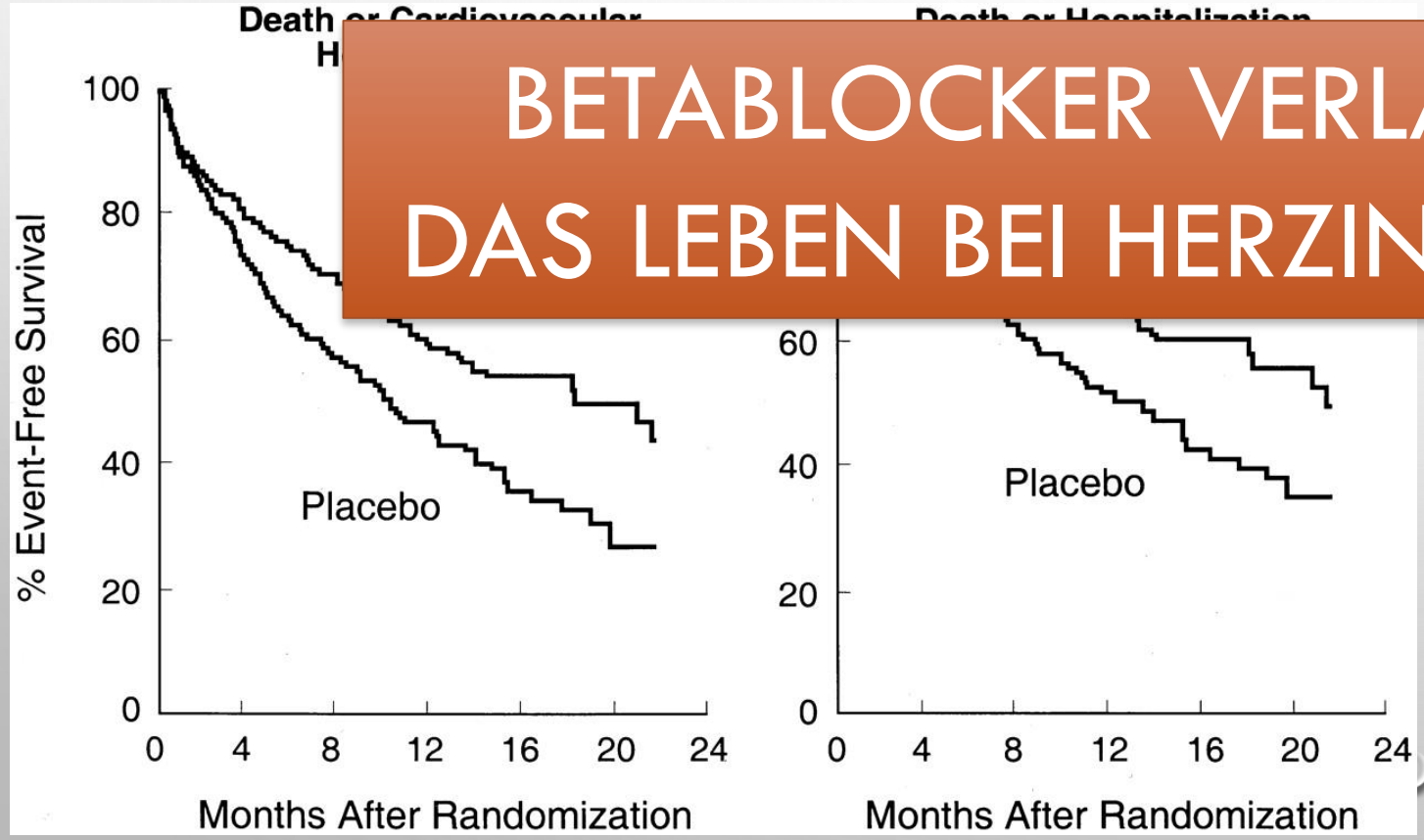
MINERALOCORTICOID-ANTAGONISTEN VERLÄNGERN DAS LEBEN BEI HERZINSUFFIZIENZ

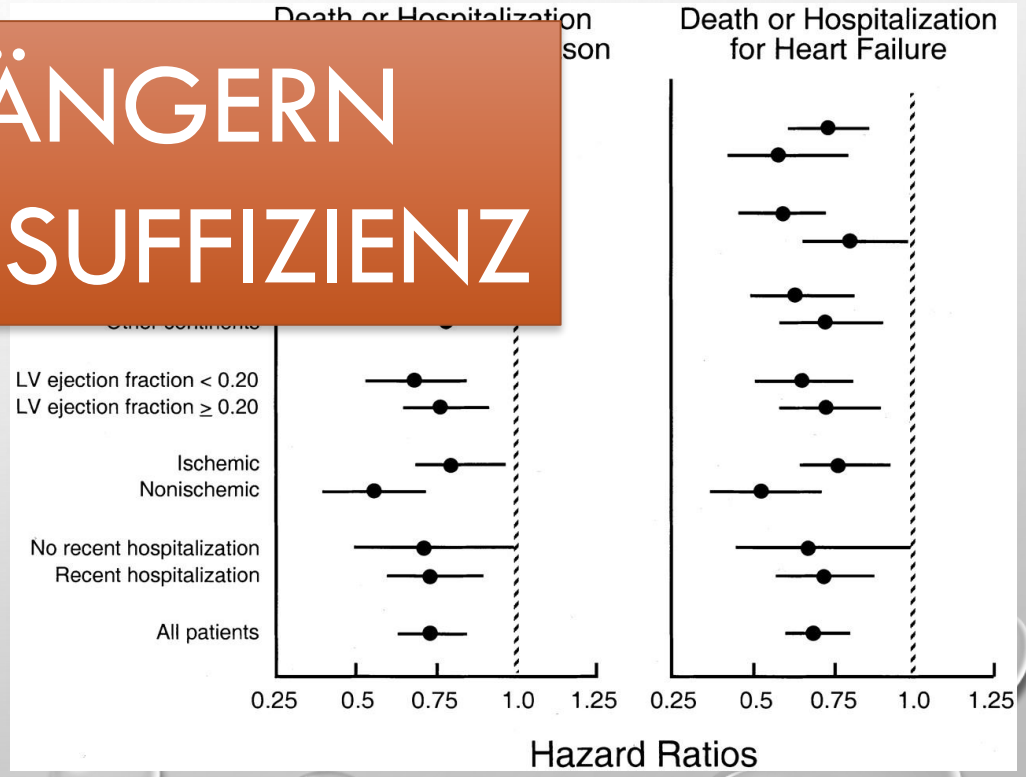
SUDDEN CARDIAC DEATH

RESULTS OF THE CARVEDILOL PROSPECTIVE RANDOMIZED CUMULATIVE SURVIVAL (COPERNICUS) STUDY

CIRCULATION OCTOBER 22, 2002, VOLUME 106, ISSUE 17

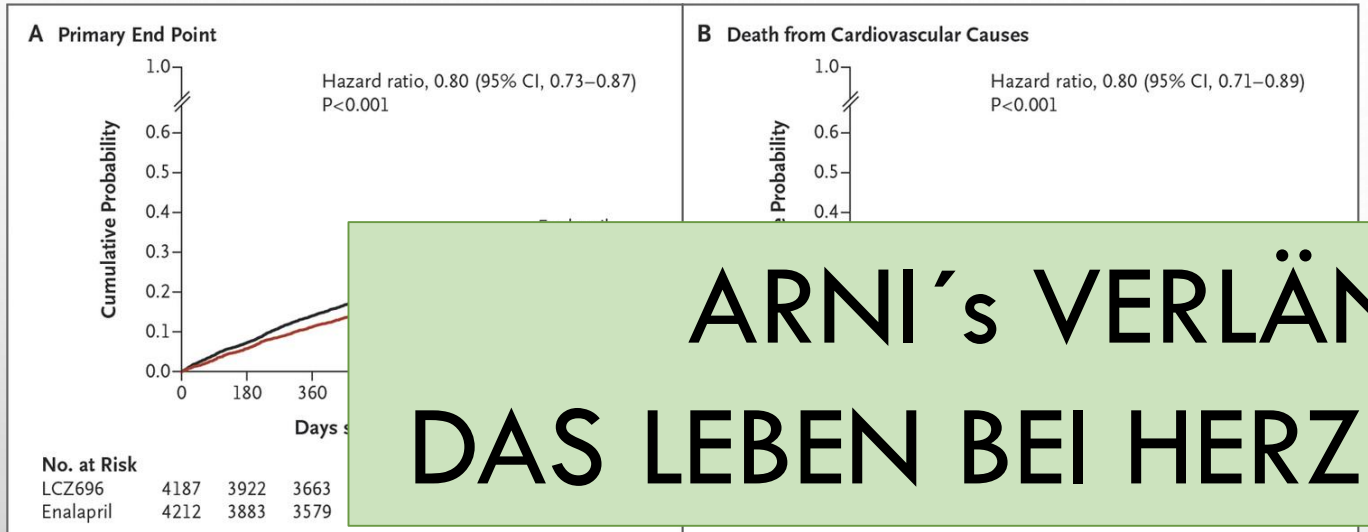
BETABLOCKER VERLÄNGERN DAS LEBEN BEI HERZINSUFFIZIENZ





ANGIOTENSIN–NEPRILYSIN INHIBITION VERSUS ENALAPRIL IN HEART FAILURE

N ENGL J MED 2014; 371:993-1004 SEPTEMBER 11, 2014



ARNI´s VERLÄNGERN
DAS LEBEN BEI HERZINSUFFIZIENZ

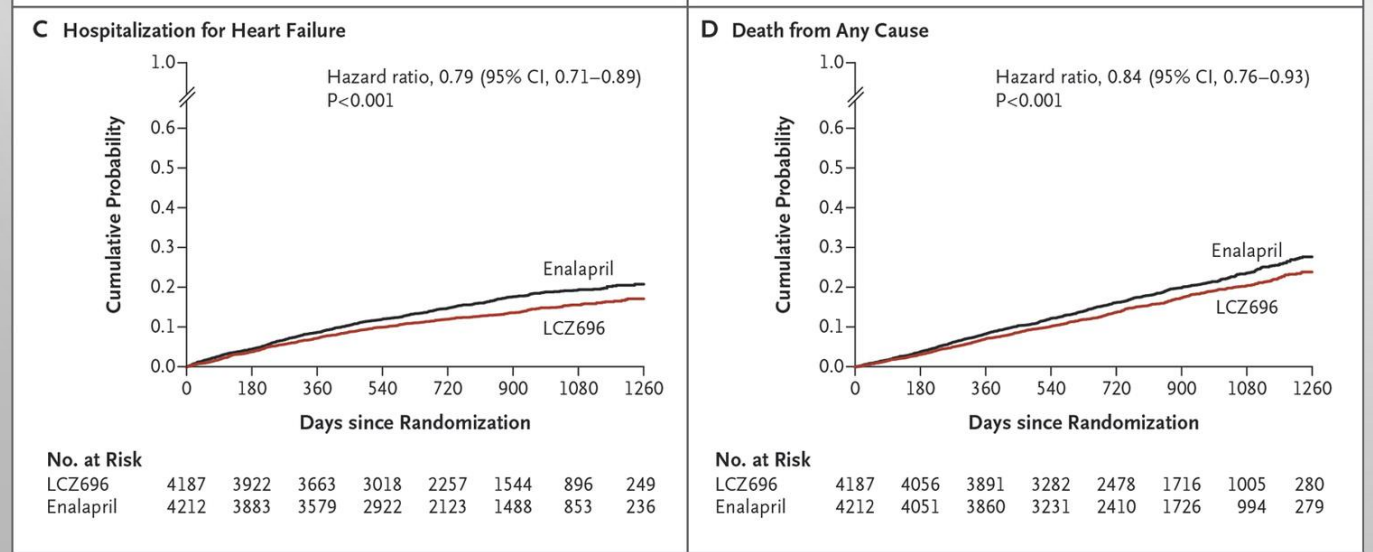


Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	LCZ696 (N=4187)	Enalapril (N=4212)	Hazard Ratio or Difference (95% CI)	P Value
Primary composite outcome — no. (%)				
[illegible]	[illegible]	1117 (26.5)	0.80 (0.73–0.87)	<0.001
		693 (16.5)	0.80 (0.71–0.89)	<0.001
		658 (15.6)	0.79 (0.71–0.89)	<0.001
		835 (19.8)	0.84 (0.76–0.93)	<0.001
		–4.63±0.36	1.64 (0.63–2.65)	0.001
		83 (3.1)	0.97 (0.72–1.31)	0.83
Decline in renal function§	94 (2.2)	108 (2.6)	0.86 (0.65–1.13)	0.28

* Hazard ratios were calculated with the use of stratified Cox proportional-hazard models. P values are two-sided and were calculated by means of a stratified log-rank test without adjustment for multiple comparisons.

† Scores on the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) range from 0 to 100, with higher scores indicating fewer symptoms and physical limitations associated with heart failure. The treatment effect is shown as the least-squares mean (±SE) of the between-group difference.

‡ A total of 2670 patients in the LCZ696 group and 2638 patients in the enalapril group who did not have atrial fibrillation at the randomization visit were evaluated for new-onset atrial fibrillation during the study.

§ A decline in renal function was defined as end-stage renal disease or a decrease of 50% or more in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) from the value at randomization or a decrease in the eGFR of more than 30 ml per minute per 1.73 m^2, to less than 60 ml per minute per 1.73 m^2.

THERAPIEGRUNDSÄTZE

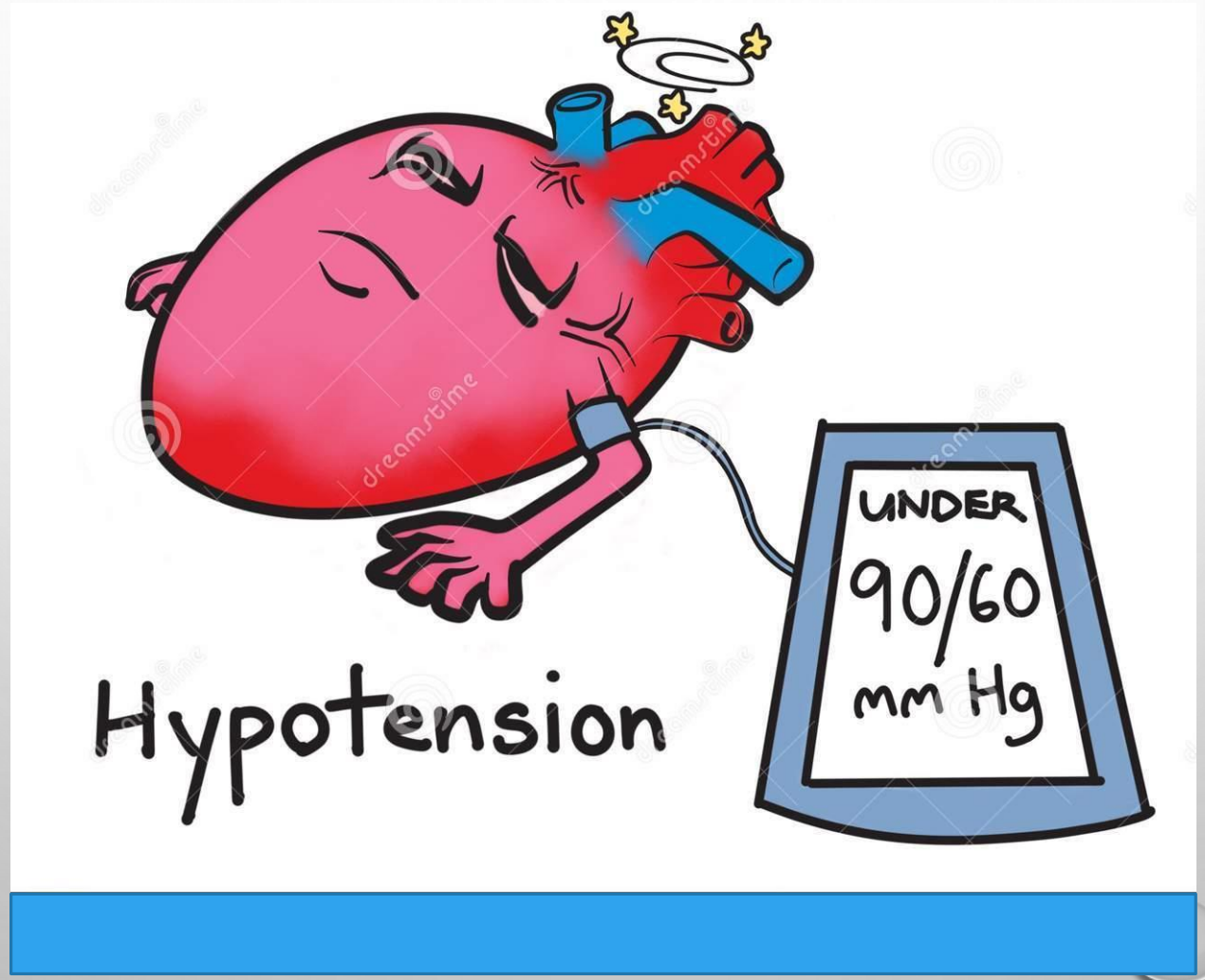
- START LOW – GO SLOW – GO HIGH
- DIE THERAPIE SOLLTE MIT EINER NIEDRIGEN TAGESDOSIS GESTARTET WERDEN
- DIE DOSIERUNG SOLLTE LANGSAM ÜBER WOCHEN (MANCHMAL MONATE) GESTEIGERT WERDEN
- DIE DOSIERUNG SOLLTE BIS ZUR MAXIMALEN HÖHE TITRIERT WERDEN (UNTER DER VORRAUSSETZUNG, DASS DIE NEBENWIRKUNGEN AKZEPTABEL SIND)

Evidence-based doses of disease-modifying drugs in key randomized trials in HF with reduced ejection fraction (or after myocardial infarction)

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
ACE-I		
Captopril	6.25 *t.i.d.*	50 *t.i.d.*
Enalapril	2.5 *b.i.d.*	10–20 *b.i.d.*
Lisinopril	2.5–5.0 *o.d.*	20–35 *o.d.*
Ramipril	2.5 *o.d.*	10 *o.d.*
Trandolapril	0.5 *o.d.*	4 *o.d.*
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 *o.d.*	10 *o.d.*
Carvedilol	3.125 *b.i.d.*	25 *b.i.d.*
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 *o.d.*	200 *o.d.*
Nebivolol	1.25 *o.d.*	10 *o.d.*
ARBs		
Candesartan	4–8 *o.d.*	32 *o.d.*
Valsartan	40 *b.i.d.*	160 *b.i.d.*
Losartan	50 *o.d.*	150 *o.d.*
MRAs		
Eplerenone	25 *o.d.*	50 *o.d.*
Spironolactone	25 *o.d.*	50 *o.d.*
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 *b.i.d.*	97/103 *b.i.d.*
If -channel blocker		
Ivabradine	5 *b.i.d.*	7.5 *b.i.d.*

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

RELEVANTE NEBENWIRKUNGEN



RELEVANTE NEBENWIRKUNGEN

- BETABLOCKER
  - BRADYKARDIEN (SINUSBRADYKARDIE, AV-BLOCKIERUNGEN)
  - COPD EXAZERBATION
  - KÄLTEGEFÜHL AN DEN EXTREMITÄTEN
  - ABGESCHLAGENHEIT UND MÜDIGKEIT
  - DEPRESSION
  - EXAZERBATION VON HAUTERKRANKUNGEN IM SPEZIELLEN DER PSORIASIS

RELEVANTE NEBENWIRKUNGEN

- ACE-HEMMER
  - QUINCKE-ÖDEM
  - VERSCHLECHTERUNG DER NIERENINSUFFIZIENZ
  - HYPERKALIÄMIE
  - REIZHUSTEN
- AT-2-BLOCKER
  - VERSCHLECHTERUNG DER NIERENINSUFFIZIENZ
  - HYPERKALIÄMIE

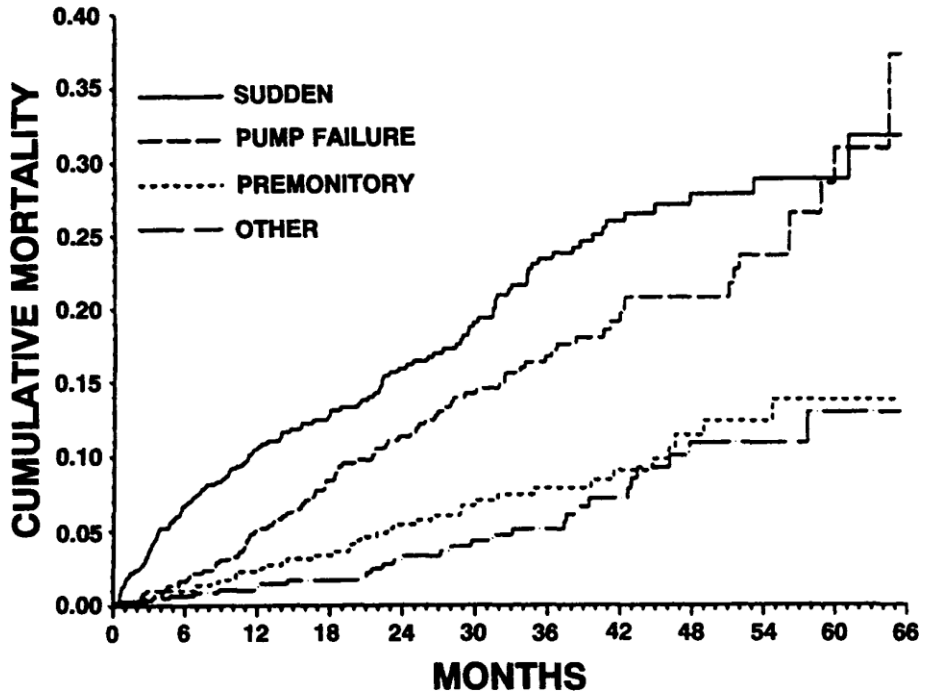
RELEVANTE NEBENWIRKUNGEN

- ARNI
  - HYPERKALIÄMIE
  - NIERENINSUFFIZIENZ
- WICHTIG: KEINE GEMEINSAME EINNAHME MIT ACE-HEMMERN!!!

GERÄTE-THERAPIE

- ICD – IMPLANTIERBARE KARDIOVERTER DEFIBRILLATOR
- CRT-ICD – KARDIALE RESYNCHRONISATIONSTHERAPIE – IMPLANTIERBARE KARDIOVERTER DEFIBRILLATOR
- **WARUM BRAUCHEN WIR EINE GERÄTETHERAPIE???**

SUDDEN CARDIAC DEATH IN HEART FAILURE (CIRCULATION. 1994;90:2534-2539.)

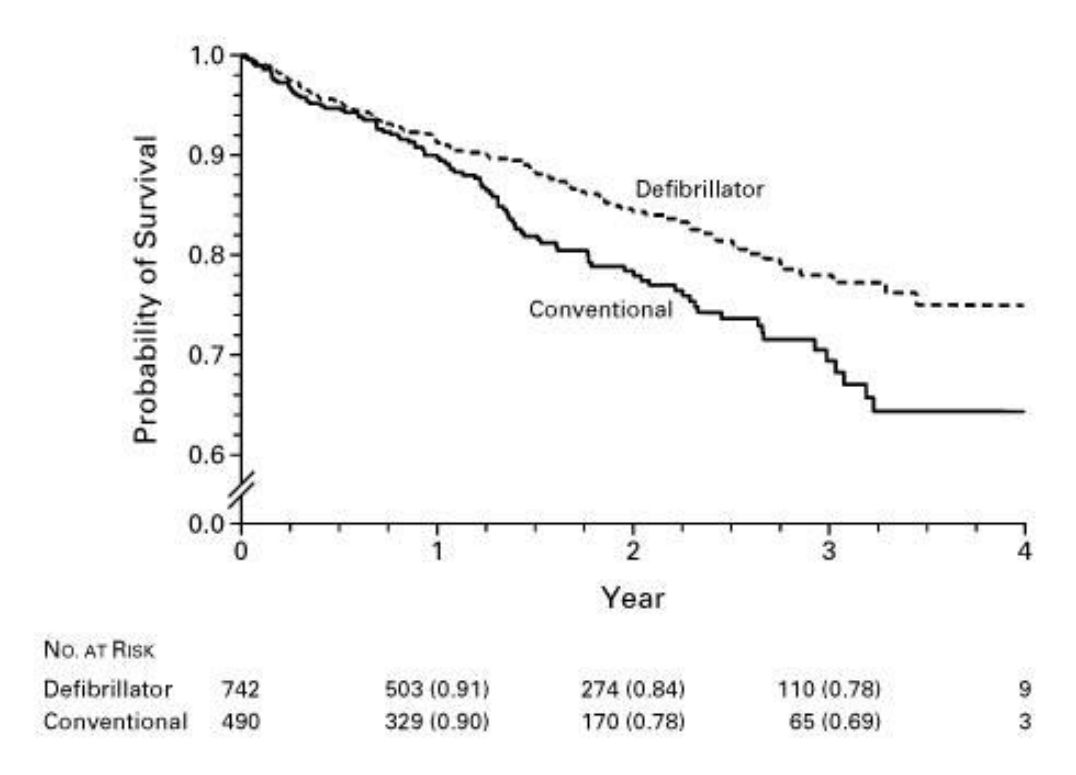


Effect of Vasodilator Therapy on Mortality in Chronic Congestive Heart Failure - N Engl J Med 1986; 314:1547-1552-June 12, 1986**:**
The investigators classified 45 percent of the deaths as "sudden."

J Am Coll Cardiol 1997;30:1589 –97: Sudden cardiac death (SCD) may occur in as many as 40% of all patients who suffer from heart failure.

PROPHYLACTIC IMPLANTATION OF A DEFIBRILLATOR IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND REDUCED EJECTION FRACTION

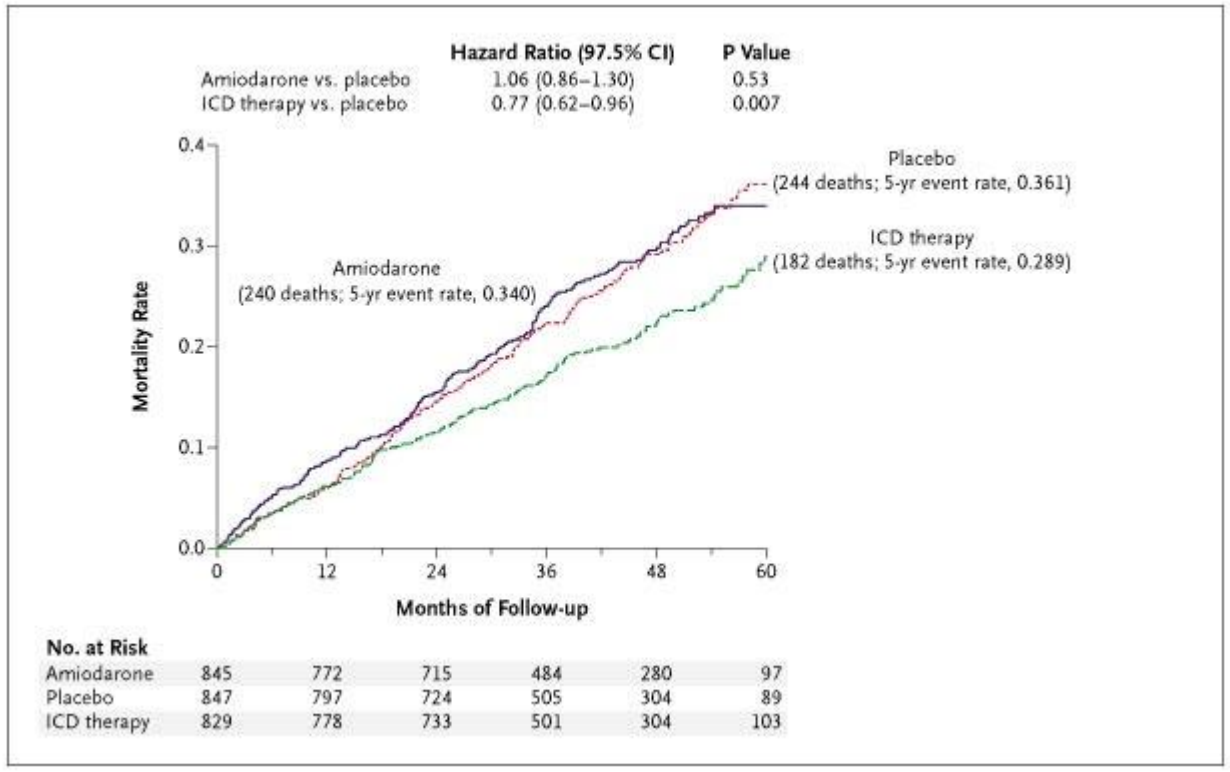
MULTICENTER AUTOMATIC DEFIBRILLATOR IMPLANTATION TRIAL II INVESTIGATORS
N ENGL J MED 2002; 346:877-883 MARCH 21, 2002



Die Implantation eines Defibrillators reduziert das Risiko des plötzlichen Herztodes signifikant im Vergleich zur medikamentösen Therapie.

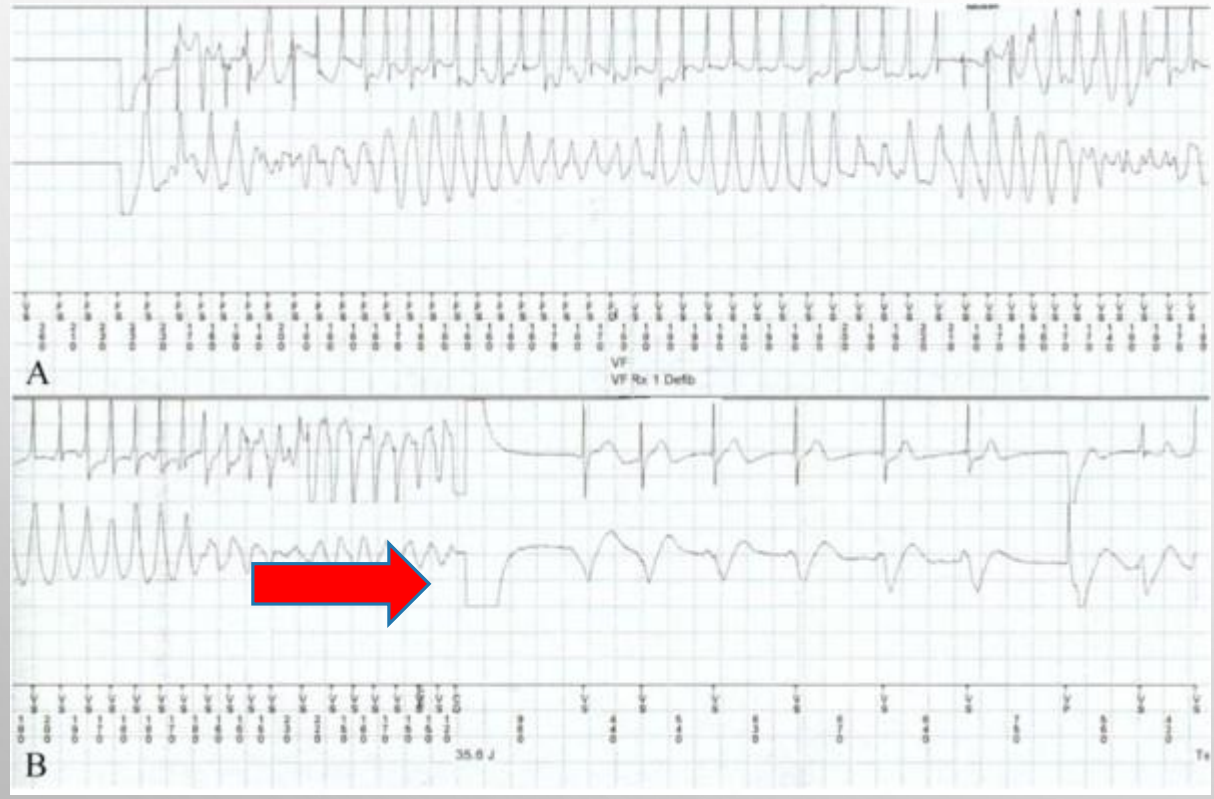
SUDDEN CARDIAC DEATH IN HEART FAILURE TRIAL (SCD-HEFT) INVESTIGATORS*

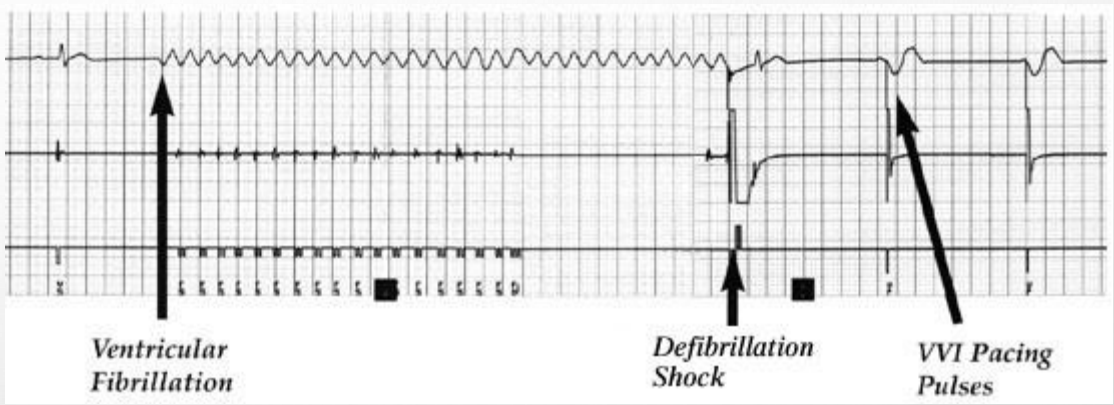
N ENGL J MED 2005; 352:225-237-JANUARY 20, 2005



Die Implantation eines Defibrillators reduziert das Risiko des plötzlichen Herztodes signifikant im Vergleich zur medikamentösen Therapie. Dies gilt auch im Vergleich mit Sedacoron!!!

WIE FUNKTIONIERT DER ICD?

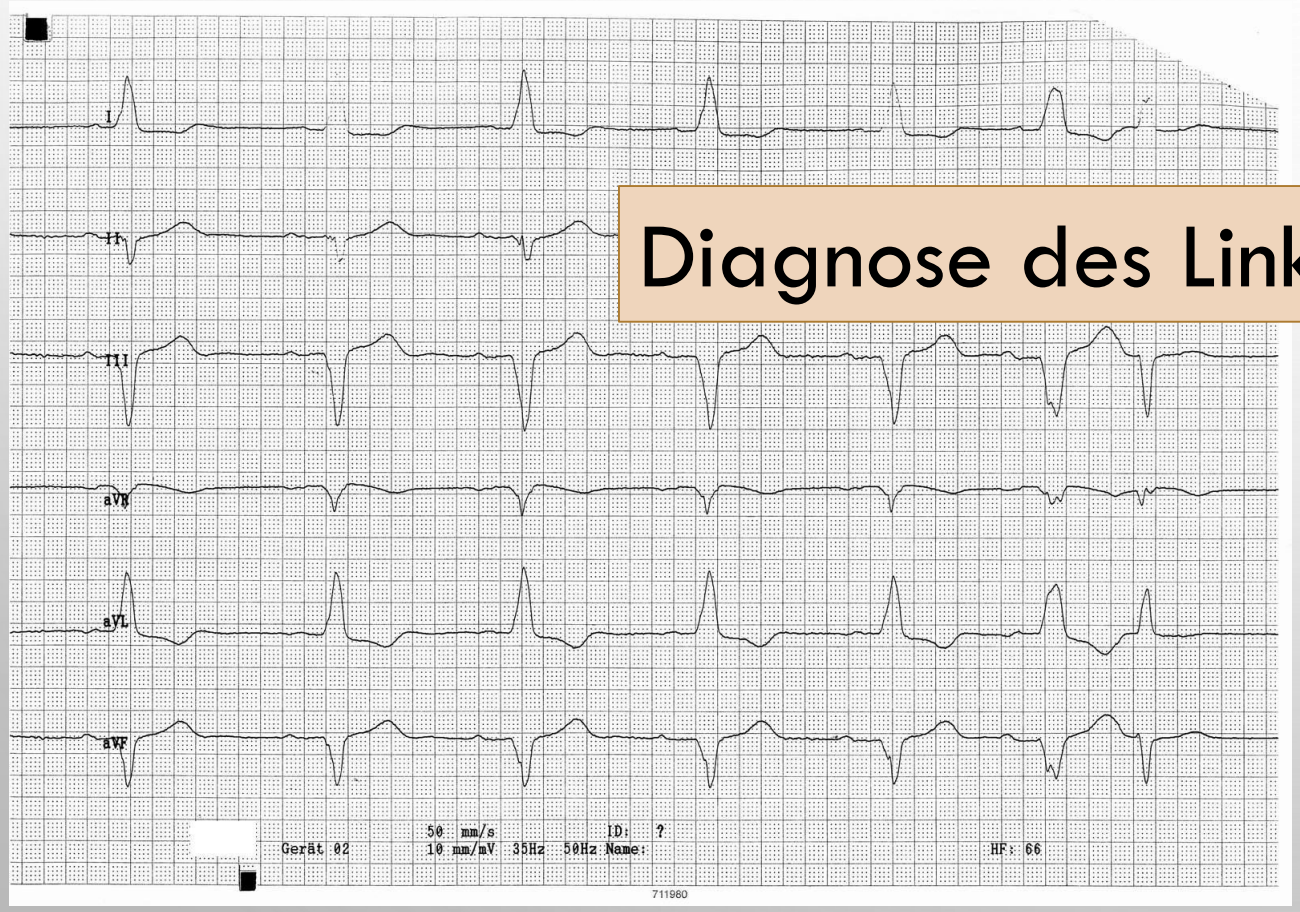




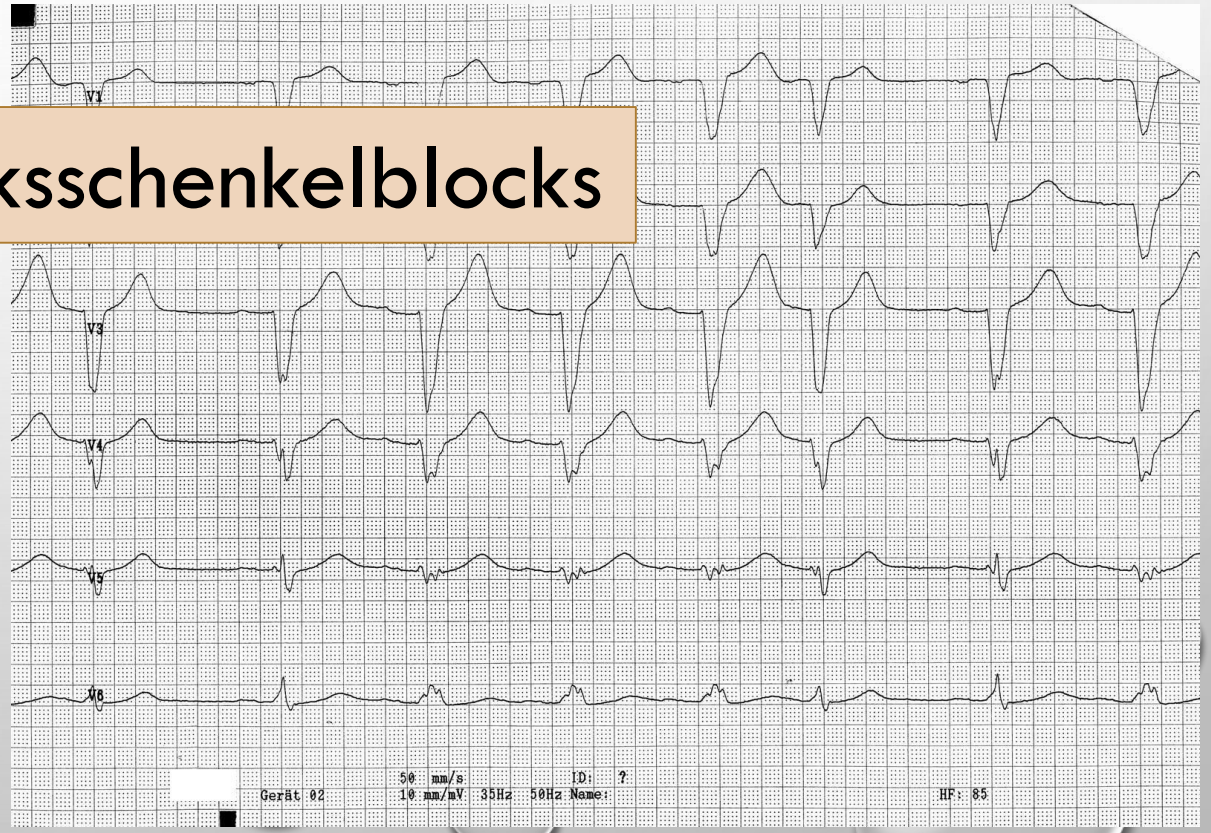
KARDIALE RESYNCHRONISATIONSTHERAPIE

- IM RAHMEN DER HERZINSUFFIZIENZ IM SPEZIELLEN BEI ISCHÄMISCHER GENESE (NACH MYOKARDINFARKT) KOMMT ES ZU EINER DYSSYNCHRONIE DES HERZENS.
- DAS BEDEUTET, DASS DIE KONTRAKTION DES RECHTEN UND DES LINKEN VENTRIKELS ZEITLICH ÜBER DAS NORMALE AUSMASS VON MAX. 100 MSEK DIFFERIERT. DIE FOLGE IST EINE WEITERE VERSCHLECHTERUNG DER PUMPFUNKTION UND DER HERZINSUFFIZIENZ.
- DURCH DEN EINSATZ EINES CRT-ICD LÄSST SICH DIESES PROBLEM REDUZIEREN UND EINE VERBESSERUNG DER HERZLEISTUNG ERZIELEN.

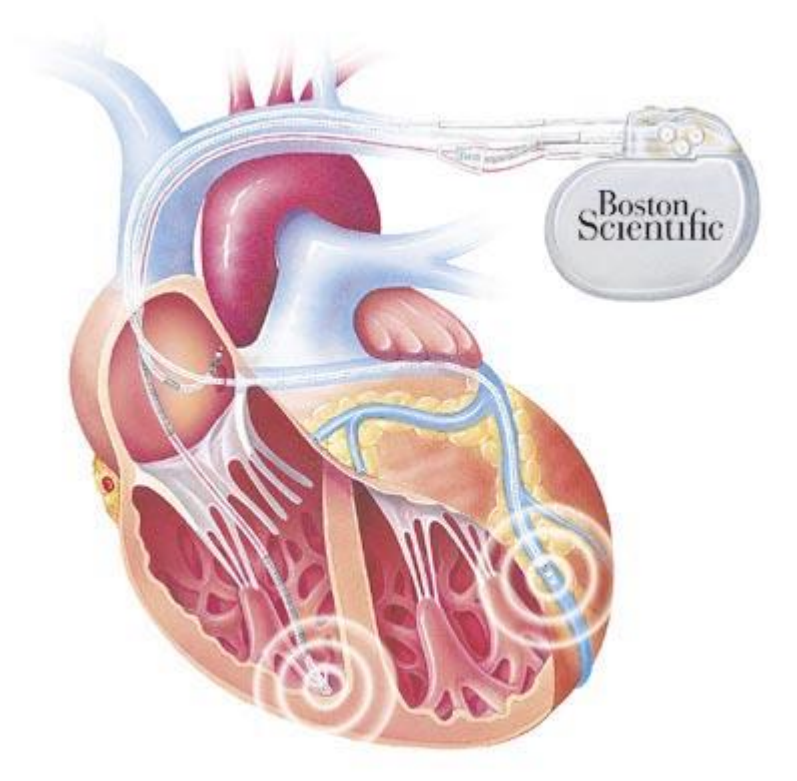
WORAN ERKENNE ICH DIE DYSSYNCHRONIE?



Diagnose des Linksschenkelblocks



WIE FUNKTIONIERT DER CRT-ICD?



Es werden insgesamt 3 Sonden benötigt:

1. Atriale Sonde – rechter Vorhof
2. RV-Sonde – rechter Ventrikel
3. LV-Sonde – Positionierung im Sinus coronarius möglichst nahe der Spitze des linken Ventrikels

Vorraussetzung für eine erfolgreiche Therapie sind 2 Faktoren:

1. 100%-ige Stimulation des Herzens über den ICD
2. Möglichst großer Abstand der Spitzen von RV- und LV-Sonde

Der Erfolg der Implantation läßt sich anhand einer Verschmälerung des LSB im Ruhe-EKG erkennen.

(MADIT-CRT: N ENGL J MED 2014; 370:1694-170-MAY 1, 2014

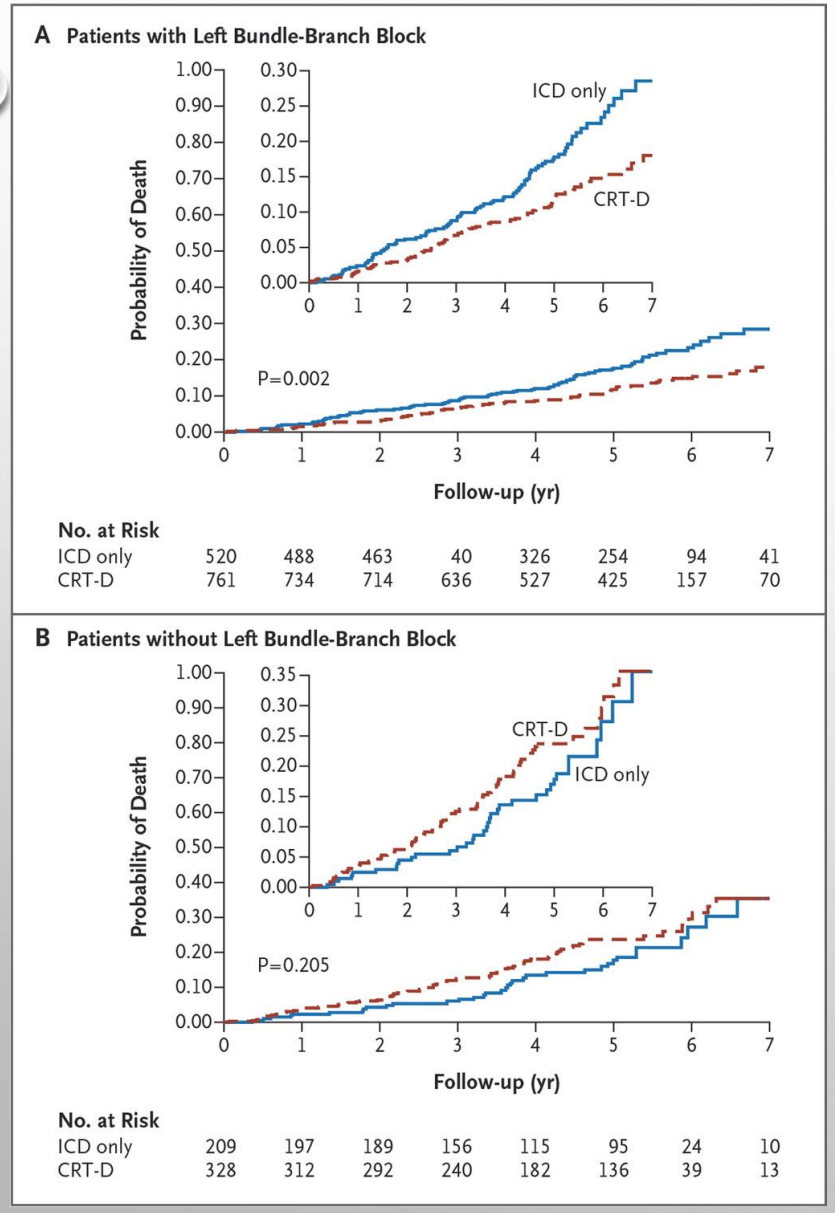


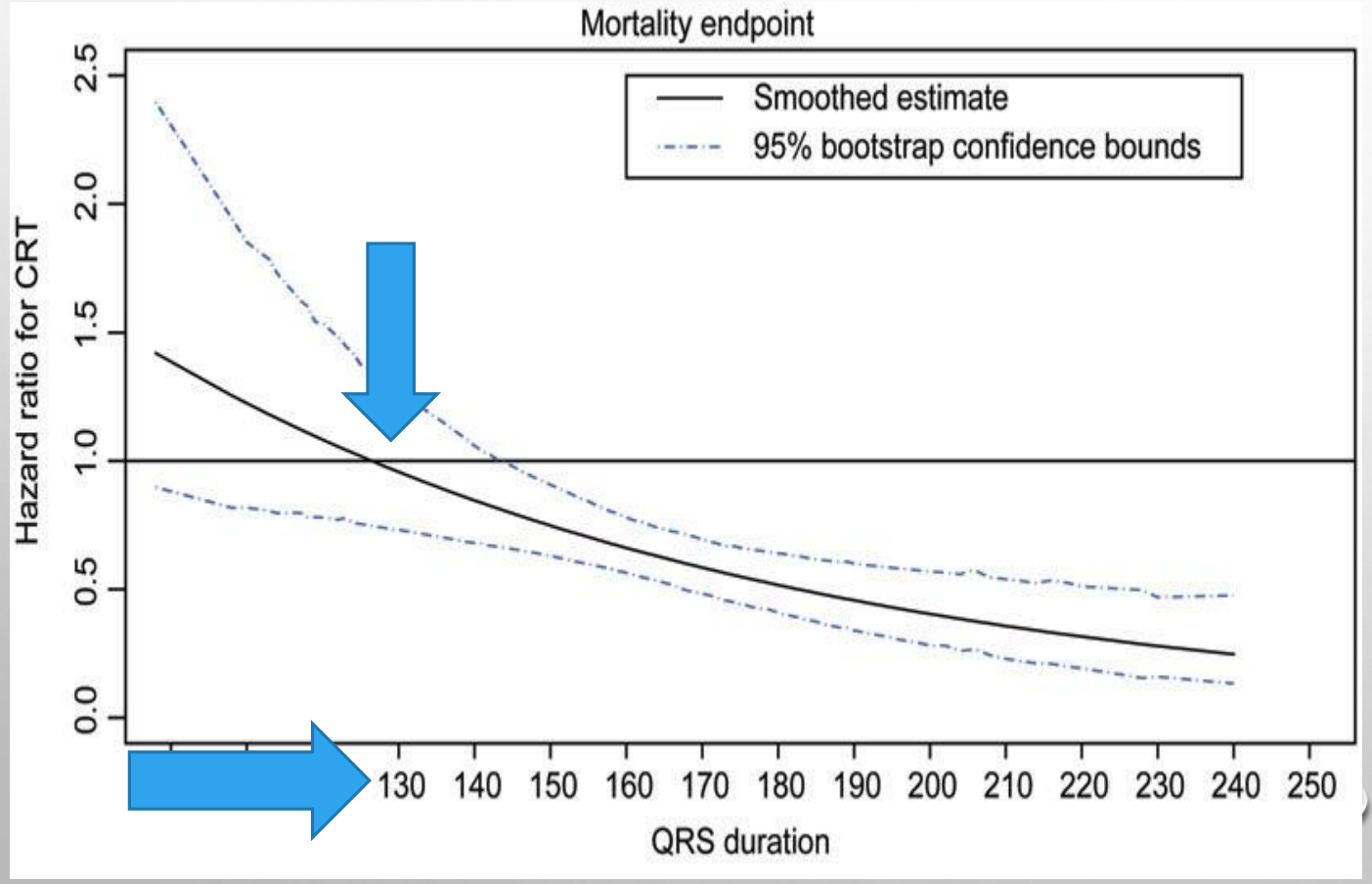
Table 2. Hazard Ratios for End Points with CRT-D versus ICD Alone, According to the Presence or Absence of Left Bundle-Branch Block.

End Point	No. of Events	No. of Patients	Left Bundle-Branch Block		Non–Left Bundle-Branch Block		P Value for Interaction*
			Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	
Death from any cause							
Unadjusted analysis	292	1818	0.63 (0.47–0.84)	0.002	1.31 (0.87–1.96)	0.19	0.004
Adjusted analysis†	267	1681	0.59 (0.43–0.80)	<0.001	1.57 (1.03–2.39)	0.04	<0.001
Nonfatal heart-failure event							
Unadjusted analysis	442	1818	0.42 (0.33–0.52)	<0.001	1.10 (0.79–1.53)	0.59	<0.001
Adjusted analysis†	405	1681	0.38 (0.30–0.48)	<0.001	1.13 (0.80–1.60)	0.48	<0.001
Nonfatal heart-failure event or death							
Unadjusted analysis	577	1818	0.50 (0.41–0.61)	<0.001	1.21 (0.90–1.63)	0.21	<0.001
Adjusted analysis†	530	1681	0.45 (0.37–0.56)	<0.001	1.27 (0.94–1.73)	0.12	<0.001

* The P value for interaction represents the likelihood that the difference between the treatment effect on patients with left bundle-branch block and the treatment effect on those without left bundle-branch block occurred by chance alone.

† Models were adjusted for the following covariates: age at enrollment, serum creatinine level of 1.4 mg per deciliter (120 μmol per liter) or more, smoking status at enrollment, presence or absence of diabetes mellitus, cause of cardiomyopathy (ischemic vs. nonischemic), left ventricular end-systolic volume at baseline indexed by body-surface area, QRS duration at baseline (≥150 msec vs. <150 msec), and NYHA class III or IV more than 3 months before enrollment (yes vs. no). Covariates were identified from a best-subset regression analysis.

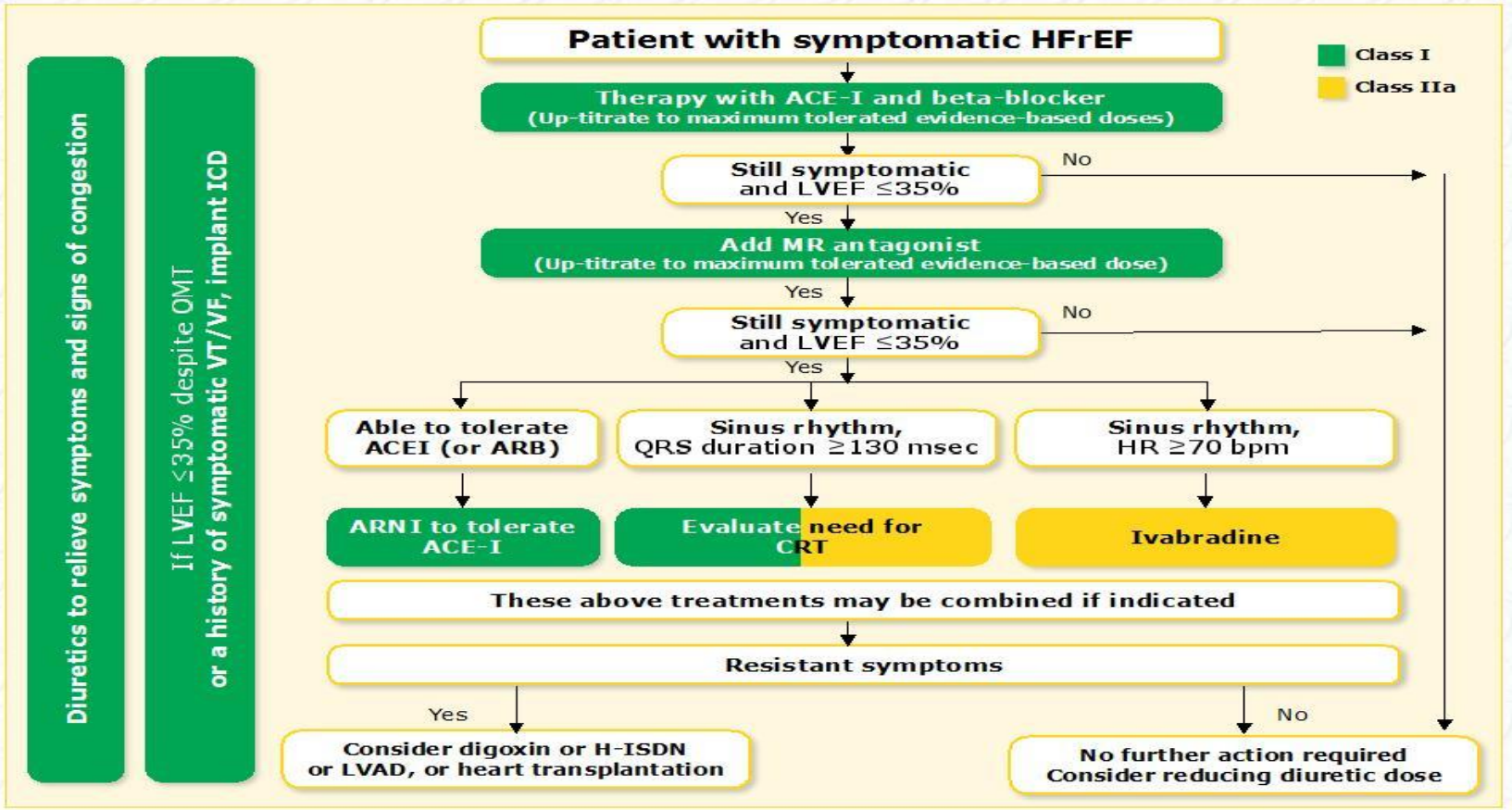
LSB IST DIE VORRAUSSETZUNG FÜR EINE CRT-THERAPIE



Ab einer Breite des LSB von 130 msek besteht ein positiver Effekt der CRT-Therapie!

GRUNDSÄTZLICH WIRD EINE ICD oder CRT-ICD Therapie erst 3 Monate nach Beginn der medikamentösen Therapie in Betracht gezogen!

Therapeutic algorithm for a patient with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction



ZUSAMMENFASSUNG

- HERZINSUFFIZIENZ-BEHANDLUNG BERUHT AUF 2 WESENTLICHEN SÄULEN
  - MEDIKAMENTÖSE THERAPIE
  - GERÄTETHERAPIE
- ACE-HEMMER, AT-2-BLOCKER, BETABLOCKER UND ARNI´S SIND KLASSE I MEDIKAMENTE
- ICD BZW. CRT-ICD SIND BEI PATIENTEN MIT EINER EF<35% BZW. EINEM LSB >150 MSEK INDIZIERT.
- HERZINSUFFIZIENZTHERAPIE IST KOMPLEX, ZEITAUFWÄNDIG UND BEDARF VIELER KONTAKTE MIT DEN PATIENTINNEN UM EIN OPTIMALES ERGEBNIS ZU ERZIELEN.

DIE HEART FAILURE CHALLENGE

- TROTZ DER VORHANDENEN WISSENSCHAFTLICHEN ERKENNTNISSE ÜBER DIE WIRKSAMKEIT DER VORHANDENEN THERAPIEN ERHALTEN NACH WIE VOR NUR KNAPP 50% DER PATIENTINNEN EINE GUIDELINE-KONFORME MEDIKAMENTÖSE THERAPIE.
- BEI DER GERÄTETHERAPIE SIND ES ÜBERHAUPT NUR KNAPP 30%.

- ☹☹☹☹☹