

FORTBILDUNG

Herzfrequenz beachten

Neue Eckpfeiler der Herzinsuffizienztherapie

Die Hemmung der neuro-hormonalen Aktivierung durch ACE-Hemmer respektive Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Betablocker stellt seit Jahren die Basis der medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Pumpfunktion dar. Neue Erkenntnisse über den Stellenwert der Herzfrequenz und der möglichst kompletten Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) erweitern nun die Therapiemöglichkeiten.

L'inhibition de l'activation neuro-hormonale par les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes de l'angiotensine et les bêta-bloquants respectivement, font depuis de nombreuses années la base du traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque chronique avec fonction systolique réduite. Les nouvelles connaissances sur la signification du rythme cardiaque et l'inhibition plus complète du système rénine-angiotensine-aldostérone élargissent maintenant les options de traitement.

Bereits epidemiologische Untersuchungen in der allgemeinen Bevölkerung konnten eine klare inverse Korrelation zwischen der Ruheherzfrequenz und dem Überleben aufzeigen. Insbesondere bei kardiovaskulären Erkrankungen wie arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit und chronischer Herzinsuffizienz (HI) hat sich die hohe Herzfrequenz in diversen Studien als unabhängiger Risikofaktor entpuppt. Allgemein gilt, je langsamer der Ruhepuls, desto geringer das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen.



PD Dr. med. Otmar Pfister
Basel

Die grossen Betablocker-Studien bei systolischer HI (CIBIS-2, MERIT-HF, COPERNICUS, SENIORS) etablierten die heute in der HI-Therapie verwendeten Betablocker Bisoprolol, Metoprolol, Carvedilol und Nebivolol, indem sie ausnahmslos eine deutliche Reduktion der Mortalität von 15–35% zeigten. Dabei wurden 85% der Patienten mit mindestens der Hälfte der Ziel-Dosis behandelt, wobei bei ca. 60% die Ziel-Dosis erreicht wurde. Dies führte zu einer durchschnittlichen Reduktion der Herzfrequenz von 15–20 Schlägen und

TAB. 1 Anwendung von Betablockern bei HI

- ▶ Ausführliche Patienteninformation über prognostischen Nutzen
- ▶ Nur untersuchte Substanzen verwenden!
(*Carvedilol, Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol*)
- ▶ Beginn nach kardialer Re-Kompensation (Euvoämie)
- ▶ Therapiegrundsatz: Start low, go slow
Niedrige Anfangsdosis, Dosissteigerung alle 2–4 Wochen
- ▶ Zieldosis anstreben, ev. nach Herzfrequenz (HF \leq 65/min)
- ▶ Erwarteter Profit nach 3 Monaten

somit zu einer Ruhfrequenz von durchschnittlich 68/min. Neben der Hemmung der neuro-hormonalen Aktivierung dürfte dabei die Reduktion der Ruhfrequenz zu den positiven Ergebnissen beigetragen haben. Daten einer Metaanalyse untermauern diese Hypothese, indem bei knapp 20'000 Patienten gezeigt werden konnte, dass vielmehr das Ausmass der Herzfrequenzreduktion als die eigentliche Betablocker-dosis den Outcome bestimmt [1].

In der SHIFT Studie [2] konnte die Rolle einer Herzfrequenzreduktion isoliert von anderen kardiovaskulären Veränderungen prospektiv untersucht werden. Dabei wurde die Wirkung von Ivabradin (Procoralan) „on top“ einer maximal tolerierten Betablockertherapie bei Patienten mit symptomatischer systolischer HI (LVEF \leq 35%, NYHA II-IV, Sinusrhythmus \geq 70/min) geprüft. Ivabradin ist ein selektiver Inhibitor der sogenannten „funny channel“ im Sinusknoten, welche die Chronotropie des Sinusknotens beeinflussen. Dadurch wird eine isolierte Reduktion der Herzfrequenz ohne zusätzliche Beeinflussung der Inotropie oder des Blutdrucks bewirkt. Durch die Gabe von Ivabradin konnte die Herzfrequenz von 80/min auf 67/min gesenkt werden. Dies führte zu einer relativen Risikoreduktion von 18% hinsichtlich des kombinierten Studienendpunktes aus kardiovaskulärem Tod und HI-bedingter Hospitalisation ($p < 0.0001$). Dabei stand die Reduktion von HI-bedingten Hospitalisationen im Vordergrund. Hingegen konnte keine signifikante Reduktion der Mortalität unter Ivabradin verzeichnet werden.

Eine zweite Analyse der SHIFT Daten zeigte, dass ausschliesslich die Herzfrequenz entscheidend für den Outcome war, unabhängig ob Ivabradin eingenommen wurde oder nicht [3]. So nahm das Risiko für ein Ereignis mit jedem Herzfrequenzanstieg von 5 Schlägen pro Minute um 16% zu. Damit hat SHIFT die zentrale Rolle der Ruheherzfrequenz bestätigt und diese als neues Therapieziel in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz etabliert. Gleichzeitig wirft SHIFT jedoch einige Fragen auf: 1. Wo liegt die maximal tolerierte Betablocker-dosis? 2. Wo liegt die optimale Herzfrequenz in Ruhe? 3. Was ist der Stellenwert von Ivabradin in der Praxis?

Wo liegt die maximal tolerierte Betablocker-dosis?

Im Gegensatz zu den grossen Betablocker-Studien, in denen durchschnittlich 60% der Patienten die Betablocker-Zieldosis tolerierten, tolerierten in SHIFT lediglich 23% die Zieldosis, 56% hatten mindestens die Hälfte der Zieldosis. Die ungenügend ausgebaute Betablockertherapie widerspiegelt sich auch in der hohen Ruheherzfrequenz von 80/min, welche sich nicht wesentlich von derjenigen Betablocker-naiver Patienten in COPERNICUS (83/min) oder CIBIS-2 (80/min) unterscheidet. Die arterielle Hypotonie wurde als häufigster Grund angegeben, weshalb keine Dosissteigerung des Betablockers vorgenommen werden konnte. Allerdings war der mittlere systolische Blutdruck in SHIFT mit 122 mmHg vergleichbar mit den Baseline-Blutdruckwerten in COPERNICUS (123 mmHg), was Fragen bezüglich der tatsächlichen Limitierung durch den Blutdruck in SHIFT aufwirft. Die herausragende Bedeutung der Betablockertherapie in der Behandlung der chronischen HI verpflichtet den Kliniker, eine Betablocker-dosierung mit bewiesener Wirksamkeit anzustreben.

Die obere Grenze wird dabei nicht durch einen Blutdruckmesswert, sondern durch das Auftreten von Symptomen (Orthostase, symptomatische Hypotonie, Bradykardie) diktiert. Empfehlungen zur erfolgreichen Etablierung einer dosisgerechten Betablockertherapie sind in Tabelle 1 aufgeführt.

TAB. 2	Risikofaktoren für Hyperkaliämie
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Chronische Niereninsuffizienz ▶ Diabetes mellitus ▶ Höheres Alter ▶ Volumendepletion ▶ Medikamente welche K⁺ Ausscheidung hemmen <ul style="list-style-type: none"> - Nicht steroidale Antirheumatika - Heparin - Kalium-sparende Diuretika - Calcineurin inhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus) - Trimethoprim ▶ Versteckte Kaliumaufnahme <ul style="list-style-type: none"> Diätsalze 	

TAB. 3	Anwendung von Aldosteron-Antagonisten	
<p>Indikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ LVEF \leq35% + NYHA \geqII unter Standard HI Therapie <p>Kontraindikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Kalium $>$5.0 mmol/L ▶ Kreatinin $>$220 μmol/L (GFR $<$30 mL/min/1.73m²) ▶ Kalium-sparende Diuretika ▶ Kombination ACE-H + ARB <p>Durchführung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Basis Nieren/Elektrolyt-Werte ▶ Beginn mit Spironolacton 12.5–25 mg/d oder Eplerenon 25 mg/d ▶ Kontrolllabor nach 1+4 Wochen ▶ Aufdosierung nach 4–8 Wochen (Spironolacton 25 mg/d, Eplerenon 50 mg/d) 	<p>Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Hyperkaliämie <ul style="list-style-type: none"> - 5.0–5.5 mmol/L: Dosis-Halbierung - $>$6 mmol/L: Pausieren/Absetzen ▶ Nierenfunktionsverschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> - Krea $>$220 μmol/L: Dosis halbieren - Krea $>$310 μmol/L: Stopp ▶ Gynäkomastie: <ul style="list-style-type: none"> - Wechsel von Spironolacton auf Eplerenon 	

Wo liegt die optimale Herzfrequenz in Ruhe?

Die Frage nach der optimalen Ruheherzfrequenz bleibt auch nach SHIFT unklar. Einerseits haben nur Patienten mit einer Ruheherzfrequenz von $>$ 77/min von der zusätzlichen Einnahme von Ivabradin profitiert [2]. Andererseits hatten Patienten, welche nach einmonatiger Therapie mit Ivabradin eine Herzfrequenz $<$ 60/min erreichten, die beste Prognose im weiteren Verlauf [3]. Es scheint daher naheliegend, dass ein Wert zwischen 60 und 70 anzustreben ist, sofern vom Patienten toleriert.

Wann soll Ivabradin in der klinischen Praxis eingesetzt werden?

Aufgrund der aktuellen Datenlage sollte Ivabradin bei Vorliegen eines Sinusrhythmus $>$ 77 pro Minute in folgenden Situationen eingesetzt werden: 1. Bei Patienten mit einer gut dokumentierten und nachvollziehbaren Betablockerintoleranz und 2. bei Patienten unter maximal tolerierter Betablockertherapie. Dabei ist entscheidend, dass trotz echten Bestrebungen die Betablocker-dosis zu erhöhen, eine Dosissteigerung durch das Auftreten von limitierenden Symptomen verunmöglicht wurde.

Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten: Standard bei systolischer Herzinsuffizienz

Mineralokortikoid Rezeptoren, allgemein als Aldosteron-Rezeptoren bezeichnet, vermitteln die unerwünschten kardiovaskulären Effekte von Aldosteron. Neben der renalen Natrium- Wasserretention und Kaliurese beeinträchtigt Aldosteron die Endothelfunktion und Vasoreaktivität der Gefässe, aktiviert inflammatorische Zytokine und das sympathische Nervensystem und führt zu vermehrter Fibrose und Zelltod im Myokard. Trotz Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) mittels ACE-Hemmer, Angiotensin Rezeptor Blocker (ARB) und Betablocker (Hemmung der Renin-Freisetzung) kommt es bei bis zu einem Drittel der Patienten mit HI zum sogenannten „Aldosteron Escape“. Chronisch erhöhte Aldosteronspiegel begünstigen kardiovaskuläre Ereignisse und unterhalten ein ungünstiges myokardiales Remodelling, welches entscheidend zum Fortschreiten der HI beiträgt.

Die klinische Relevanz einer Aldosteron-Inhibition bei HI wurde in der RALES Studie bei schwer symptomatischen Patienten (NYHA \geq III, LVEF \leq 35%) gezeigt [4]. Dabei führte die Gabe des nicht-selektiven Aldosteron-Rezeptor Antagonisten, Spironolacton, zusätzlich zu einer ACE-Hemmer- (95%) und Betablockertherapie (10%) zu einer Mortalitätsreduktion von 30%. Diese prognostisch günstige Wirkung konnte in EPHEUS mit dem selektiven Aldosteron-Rezeptor Antagonisten Eplerenon bei Patienten mit Myokardinfarkt-bedingter linksventrikulärer (LV) Dysfunktion (LVEF \leq 40%) reproduziert werden [5]. Mit EMPHASIS-HF konnte nun gezeigt werden, dass bei Patienten mit milder HI (NYHA II, LVEF 30–35%) Eplerenon zusätzlich zur Standardbehandlung die kardiovaskuläre Todesrate um 24% und die HI-bedingte Hospitalisationsrate um 42% senkt [6].

Damit ist ein prognostischer Nutzen einer Aldosteron-Inhibition innerhalb des gesamten Spektrums der systolischen HI, beginnend bei der postinfarkt-LV Dysfunktion (EPHEUS), über die milde bis mässige HI (EMPHASIS-HF), bis hin zur schwer symptomatischen HI dokumentiert (RALES). Trotz dieser eindrücklichen Evidenz werden Aldosteron-Antagonisten nur bei 30–40% der dafür qualifizierenden Patienten eingesetzt, meist aus Angst vor un erwünschten Nebenwirkungen wie Niereninsuffizienz und Hyperkaliämie.

Weitere Prädiktoren für das Nicht-Verschreiben dieser potentiell lebensverlängernden Medikamente sind höheres Alter, tiefer Blutdruck, Diabetes mellitus sowie das Vermeiden von Polypharmazie. Subgruppen-Analysen aus EMPHASIS-HF zeigen jedoch, dass Patienten über 75 Jahre, Diabetiker, Patienten mit Hypotonie (systolisch $<$ 123 mmHg) und Patienten mit einer reduzierten Nierenfunktion gleichermassen in punkto Mortalität und Rehospitalisation profitieren. Insgesamt ist das Risiko für eine schwere Hyperkaliämie ($>$ 6 mmol/L) mit 2% gering. Dies setzt aber eine sorgfältige Patientenselektion und regelmässige Kalium-Kontrollen voraus. Patienten mit einem Kalium $>$ 5 mmol/L, einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate von $<$ 30 mL/min/1.73m² oder einer Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer und ARB sollten keinen Aldosteron-Antagonisten erhalten. Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sowie Richtlinien über die Anwendung von Aldosteron-Antagonisten sind in Tabelle 2 und 3 zusammengefasst.

Die Frage ob Spironolacton gleichwertig wie Eplerenon eingesetzt werden kann ist unklar. Tatsache ist, dass zwischen den beiden Substanzen erhebliche Unterschiede in der Selektivität und Affinität

zum Mineralokortikoidrezeptor bestehen. Das nicht selektive Spironolacton führt in 6–10% über die Kreuzreaktion mit Sex-Hormon-Rezeptoren zur Gynäkomastie respektive Mastodynie. Neuere Untersuchungen weisen auch auf ein ungünstiges metabolisches Profil von Spironolacton bei Diabetikern hin. Bei Diabetikern führte Spironolacton zu einem Anstieg von Hämoglobin A1c und Cortisol [7].

Zudem wurde das kardioprotektive Adiponectin reduziert und die endotheliale Funktion beeinträchtigt. Da insbesondere bei der HI mit milden Symptomen ein Aldosteron-Antagonist über einen längeren Zeithorizont eingesetzt wird, sollten solche Überlegungen, individuell je nach Patient, bei der Wahl des Aldosteron-Antagonisten einfließen.

PD Dr. med. Otmar Pfister

Oberarzt, Leiter Herzinsuffizienz-/Transplantation Abteilung Kardiologie
Universitätsspital, Petersgraben 4, 4031 Basel
OPfister@uhbs.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Herzfrequenz zwischen 60–70/min anstreben durch:
 - Langsame, kontinuierliche Erhöhung der Betablocker dosis
 - Hinzugabe von Ivabradin bei Nicht-Erreichen der Zielfrequenz trotz maximal möglich ausgebauter Betablockade oder bei Betablockerintoleranz
- ◆ Eine komplette Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems durch Hinzugabe eines Aldosteron-Antagonisten senkt die Mortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisationen bereits bei leicht symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz (NYHA II, LVEF \leq 35%)
- ◆ Unter Einhaltung regelmässiger Kreatinin/Elektrolyt Kontrollen und Abschätzung des Hyperkaliämie-Risikos können Aldosteron-Antagonisten auch bei älteren Patienten, Diabetikern und Patienten mit mässiger Niereninsuffizienz (GFR $>$ 30 ml/min/m²) sicher eingesetzt werden

Mots Clés

- ◆ Envisager une fréquence cardiaque entre 60–70/min:
 - augmenter lentement et de façon continue la dose du bêta-bloquant
 - ajouter de l'ivabradine dans les cas de non-réalisation de la fréquence cardiaque cible, malgré une bêtabloquade maximale possible ou dans les cas d'intolérance au bêta-bloquants
- ◆ Une inhibition complète du système rénine-angiotensine-aldostérone en ajoutant un antagoniste de l'aldostérone réduit les hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque déjà dans les cas d'insuffisance cardiaque systolique légèrement symptomatique (NYHA II, FEVG \leq 35%)
- ◆ En suivant des contrôles réguliers de la créatinine et des électrolytes et en évaluant le risque d'une hyperpotassémie les antagonistes de l'aldostérone peuvent également être utilisés en toute sécurité chez les personnes âgées, les diabétiques et les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG $>$ 30 ml/min/m²).

Literatur:

1. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784-794
2. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885
3. Bohm M, Swedberg K, Komajda 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
4. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, 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
5. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321
6. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21
7. Swaminathan K, Davies J, George J, et al. Spironolactone for poorly controlled hypertension in type 2 diabetes: conflicting effects on blood pressure, endothelial function, glycaemic control and hormonal profiles. *Diabetologia* 2008;51:762-768