

Ursachen und Therapieoptionen

Herzinsuffizienz-Update 2011

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen und einer der wesentlichen Gründe für eine stationäre Krankenhausbehandlung in industrialisierten Ländern.

Die Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz ist 0.4–2%. Sie ist altersabhängig, bei über 80-Jährigen beträgt die Prävalenz beinahe 10%. Es handelt sich dabei um eine maligne Erkrankung, deren Sterblichkeit je nach Stadium 20–30% pro Jahr beträgt. Man unterscheidet:

Akute Herzinsuffizienz

- ▶ Neu aufgetretene akute Dekompensation
- ▶ Akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz

Chronische Herzinsuffizienz

- ▶ Systolische Herzinsuffizienz
 - Reduzierte Auswurffrac-tion
- ▶ Diastolische Herzinsuffizienz
 - Zeichen einer Herzinsuffizienz bei erhaltener Auswurffrac-tion

Die **Diagnose** stützt sich auf die Anamnese (teilweise schwierig), die Klinik und Zusatzuntersuchungen. Diese umfassen:

- ▶ Routine-Labor inkl. BNP oder NT-proBNP
- ▶ Ruhe-EKG
- ▶ Thorax-Röntgen
- ▶ Echokardiographie

Das Ziel ist eine Objektivierung der kardialen Dysfunktion, die Ursachenabklärung (reversible Faktoren?), die Erhebung des Schweregrads der Herzinsuffizienz und die Abschätzung der Prognose.

Therapeutische Massnahmen

Nicht-medikamentöse Massnahmen beinhalten

- ▶ Reduktion von Übergewicht, wenn BMI >30: tägliche Gewichtskontrolle
- ▶ Reduktion und Kontrolle der Risikofaktoren einer koronaren Herzkrankheit
- ▶ Reduktion der Salzzufuhr (NaCl <3–4 g/die, ca. 2 g bei schwerer Herzinsuffizienz)
- ▶ Limitierung der Trinkmenge bei schwerer Herzinsuffizienz – 1.5 bis 2 Liter/die Woche
- ▶ Begrenzter Alkoholkonsum: 1–2 Glas/die
- ▶ Bewegungstraining bei klinisch stabilen Patienten; <2000 Meter ü.M.
- ▶ Begleiterkrankungen optimal therapieren
- ▶ Impfungen: Grippe, Pneumovax
- ▶ Kontrolle der Herzfrequenz (VHFli)
- ▶ Cave Schlafapnoe
- ▶ Cave Depressionen
- ▶ Keine NSAR



Dr. med. Urs Dürst
Zollikon

Medikamentöse Therapieansätze: Bei der systolischen Herzinsuffizienz haben neue Entwicklungen in der medikamentösen Therapie zu einer Verminderung der Sterblichkeit, der Krankenhausaufenthalte und zu einer Steigerung der Belastbarkeit geführt. Bei der diastolischen Herzinsuffizienz konnten derartige Verbesserungen bislang nicht belegt werden.

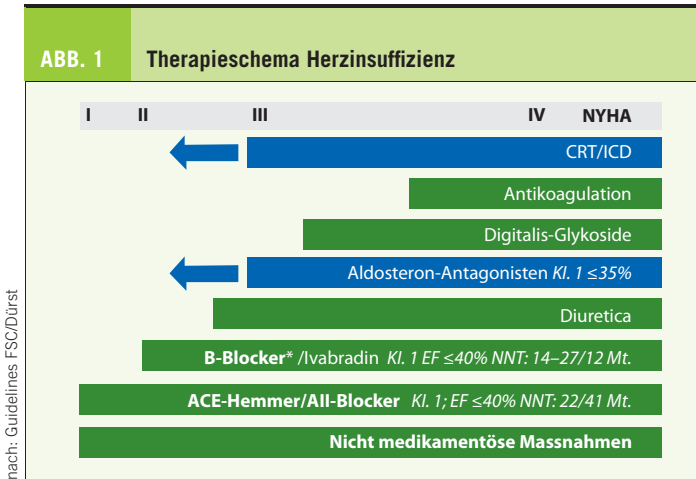
ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonisten (ARBs): Die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) durch ACE-Hemmer und bei Unverträglichkeit durch ARBs stellt seit Jahren den ersten Schritt der Therapie dar. Sie bewirkt eine verminderte Flüssigkeitsretention, eine periphere Vasodilatation und günstige Effekte auf das kardiale Remodeling.

Trotz dieser Behandlung kommt es bei diesen Patienten zu einer Zunahme der Aldosteronwerte, via Angiotensin II oder via Escape-Phänomen (via Kalium, ACTH, Cortison, verminderte Leber-Clearance, Katecholamine, Endothelin, Vasopressin).

Die pathologischen Auswirkungen dieser Zunahme sind:

- ▶ Natrium- und Wasserretention, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie mit Arrhythmie: plötzlicher Herztod
- ▶ endotheliale Dysfunktion, Fibrose, Hypertrophie via Radikalbildung und Entzündung – Remodeling
- ▶ Sympathikusaktivierung

TAB. 1 Herzinsuffizienz: Ursachen und Komorbiditäten	
Die Ursachen sind:	
▶ Koronare Herzkrankheit	60-70%
▶ Arterielle Hypertonie	20-30%
▶ Kardiomyopathien	5-10%
▶ Valvuläre Herzerkrankungen	<10%
▶ Kongenitale Herzerkrankungen	<2%
Komorbiditäten der Herzinsuffizienz sind: (Amer J Med 2011;124:136–43)	
▶ Hypertonie	73%
▶ Arthritis	62%
▶ Hypercholesterinämie	54%
▶ Status nach Infarkt	48%
▶ Adipositas	47%
▶ Niereninsuffizienz	46%
▶ Schilddrüsenerkrankungen	23%
▶ Osteoporose	16%



In der RALES-Studie (Pitt B et al NEJM 1999;341:709–17) bei Patienten mit Herzinsuffizienz in den NYHA-Stadien III und IV (Ejektionsfraktion $\leq 25\%$) wurde durch die Gabe des Aldosteronantagonisten Spironolacton zusätzlich zu ACE-Hemmer und Betablocker eine Lebensverlängerung und eine Abnahme der plötzlichen Herztodesfälle (-30%) erzielt, was die klinische Relevanz der Angiotensin II-Zunahme untermauert. Ähnlich günstige Effekte wurden in der EPHEBUS – Studie bei Patienten nach Myokardinfarkt mit LV-Dysfunktion ($< 40\text{--}33\%$) mit Eplerenon zusätzlich zum ACE-Hemmer und Betablocker erzielt (Pitt B et al NEJM 2003;348:1309–21). Bei diesen Patienten bewirkte Eplerenon eine Abnahme des plötzlichen Herztodes um 21% (HR 0.79). Die NNT pro Jahr um einen Todesfall zu verhindern betrug 50, und 33 für die Verhinderung eines Todesfalls oder Hospitalisierung. Cave Niereninsuffizienz und Hyperkaliämie!

Aldosteron-Antagonisten sind bereits im Stadium II mit schwerer systolischer Dysfunktion (mittlere EF 26%) indiziert:

Eplerenon wurde in einer kürzlich veröffentlichten Studie (Zannad F et al NEJM 2011; 364:11–21) auch bei milder Herzinsuffizienz (NYHA II) mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion zusätzlich zur Standardbehandlung mit ACE Hemmer oder ARB und Betablocker bei 2737 Patienten erfolgreich eingesetzt. Die Studie wurde vorzeitig nach einer medianen Beobachtungszeit von 21 Monaten abgebrochen, da der primäre kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz unter Eplerenon signifikant seltener auftrat als in der Kontrollgruppe unter Placebo (-37%). Die NNT pro Jahr betrug 19, für die Verhinderung eines Todesfalls 51. Zu beachten ist eine Hyperkaliämie $> 5,5$ in 11,8%.

Herzfrequenz ist ein Marker der Morbidität und Mortalität

Bei der systolischen Herzinsuffizienz reduzieren Betablocker die Mortalität und Morbidität, wie in mehreren grossen Studien, die Metoprololsuccinat CR, Bisoprolol, Carvedilol oder Nebivolol verwendeten, gezeigt werden konnte (Senkung der Mortalität um 35% und der Hospitalisierungen um 46–65% (CIBIS-2, MERIT-HF, COPERNICUS, SENIORS). Dies wird zumindest zum Teil der Herzfrequenz senkenden Wirkung der Betablocker zugeschrieben. Eine erhöhte Ruhesfrequenz war in epidemiologischen Studien ein wesentlicher Prädiktor für Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse sowohl in der Gesamtbevölkerung als auch bei Patienten mit Herz-

insuffizienz. In der SHIFT-Studie (Swedberg et al Lancet 2010; 376: 875–85) konnten die epidemiologischen Daten bestätigt werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, NYHA Stadium II-IV und einer EF $\leq 35\%$ und Ruhe HF ≥ 70 /min zeigte sich, dass das kardiovaskuläre Risiko mit steigender Herzfrequenz zunimmt. Das Risiko für ein Ereignis nahm mit jedem Herzfrequenzanstieg von 5 Schlägen pro Minute um 16% zu. Die Patienten wurden zusätzlich zur Standardtherapie (90% ACE - Hemmer und Betablocker, 60% Aldosteronantagonist) mit Ivabradin (Procolaran®) behandelt. Alle Patienten mussten die maximal tolerierte Betablockerdosis erhalten. Die Behandlung mit Ivabradin ergab eine Reduktion der HF-bedingten Mortalität aber nicht der kardiovaskulären- und der Gesamtmortalität. Der primäre kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz wurde von 29% auf 24% gesenkt (HR 0.82, $p < 0.0001$). Dies entspricht einer NNT pro Jahr von 26. Die Wirkung ist vor allem der verminderten Hospitalisierung zuzuschreiben (HR 0.74, $p = 0.014$). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter EF und einer HF > 70 /min sollte unabhängig von der Basistherapie Ivabradin eingesetzt werden. Je höher die Herzfrequenz desto grösser der Nutzen (≥ 77 /min) Je tiefer die Herzfrequenz unter Therapie, desto besser die Prognose. Je höher die Betablockerdosis desto geringer die Wirkung von Ivabradin.

Ivabradin ist aber kein Ersatz für den Betablocker, welcher in sämtlichen Studien eine Reduktion der Gesamtmortalität von $> 30\%$ zeigte. Sein Einsatz ist „on top“, wenn die Beta-Blocker-Dosierung nicht ausgebaut werden kann und die Herzfrequenz > 77 /min liegt.

Kardiale Resynchronisation

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist indiziert bei Sinusrhythmus im NYHA Stadium III – IV, LVEF $\leq 35\%$, QRS > 120 ms; ≥ 150 ms bei Linksschenkelblock ohne HI-Symptome und LVEF $\leq 30\%$ und bei Patienten mit permanenter Pacer-Stimulation, die trotz medikamentöser Behandlung symptomatisch bleiben – III/IV. Es kommt zu einer Verbesserung der Lebensqualität, der NYHA-Klassifikation, der Belastungsintensität und der Auswurfsfraktion. Entscheidend ist eine signifikante Senkung der Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Der zusätzliche Effekt der CRT zur alleinigen Implantation eines Intracardialen – Defibrillators (ICD) wurde in zwei neuen Studien (MADIT-CRT und RAFT) bei einem Patientenkollektiv mehrheitlich NYHA II und einer EF $\leq 30\%$ trotz optimaler medikamentöser Therapie untersucht. Die Patienten wurden randomisiert zwischen der Implantation eines ICD allein oder der Kombination ICD + CRT. Der ICD-CRT (CRT-D) hat sich dabei wirksamer als der alleinige ICD erwiesen. In beiden Studien trat der primäre kombinierte Endpunkt aus Tod und Herzinsuffizienzereignis bzw. Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in der ICD- CRT-Gruppe signifikant seltener auf als in der ICD-Gruppe. In MADIT-CRT 17.2% vs 25.3% (Moss AJ et al NEJM 2009;362:1329-38), in RAFT 33.2% vs 40.3%. (Tang et al NEJM 2010;363:2385–95) Die Effekte in der MADIT-CRT Studie waren auf eine Verminderung der Herzinsuffizienzereignisse zurückzuführen. In der RAFT-Studie wurde auch die Gesamtsterblichkeit reduziert (-25%).

Dies bedeutet eine NNT von 14 Patienten über 5 Jahre um einen Todesfall zu verhindern. Beim Vorhofflimmern bedarf es einer AV-Knoten-Ablation. Dann kann bei einer EF $\leq 35\%$ und einer QRS-Breite ≥ 120 ms trotz optimaler Therapie im NYHA Stadium III/IV ein CRT-D implantiert werden.

Anämie und Herzinsuffizienz

Je nach Schweregrad der Herzinsuffizienz besteht mit einer Prävalenz von 10–40% eine Anämie. Die Ursachen sind vielfältig und können unter anderem durch Erythropoietinstörungen oder einen Eisenmangel bedingt sein. Die Behandlung mit Erythropoietin-Derivaten war nicht erfolgreich. Carboxymaltose (Ferinject 200mg iv alle 4 Wochen während 24 Wochen) erwies sich dagegen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz Stadium II und III, EF≤40–45%; Ferritin <100µg/l oder 100–299 bei einer Transferrinsättigung <20%; Hb 9.5–13.5g% als sehr wirksam (Anker SD et al NEJM 2009;361:2436–48). 50% fühlten sich besser, besserer 6 - Min - Geh-test; besseres NYHA Stadium. Diese Verbesserung trat sowohl bei Patienten mit als auch ohne Anämie innert 4 Wochen auf. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollte dementsprechend der Eisenspiegel kontrolliert werden und bei einem Eisenmangel eine intravenöse Substitution erfolgen.

Dr. med. Urs N. Dürst

Kardiologie und Innere Medizin FMH
Zollikerstr. 79, 8702 Zollikon
urs.n.duerst@hin.ch

Literatur:

1. Amer J Med 2011;124:136-43
2. (Pitt B et al NEJM 1999;341:709-17)
3. Pitt B et al NEJM 2003;348:1309-21
4. Zannad F et al NEJM 2011; 364:11-21
5. Swedberg et al Lancet 2010; 376: 875-85
6. Moss AJ et al NEJM 2009;362:1329-38
7. Tang et al NEJM 2010;363:2385-95
8. Anker SD et al NEJM 2009;361:2436-48

Take-Home Message

- ◆ Die Herzinsuffizienz ist eine maligne Erkrankung. Die Sterblichkeit beträgt je nach Stadium 20-30% pro Jahr. Die Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz ist 0.4-2%, altersabhängig – fast 10% bei >80 Jährigen
- ◆ Anamnese, Klinik, BNP und Echokardiographie sind entscheidende Bausteine der Diagnose
- ◆ Die Therapie der Herzinsuffizienz richtet sich nach den internationalen Guidelines:
 - EF ≤30 - 35% und NYHA II nach ACE Hemmer und Betablocker heute Aldosteronantagonist
 - Bei allen Patienten mit kardiovaskulärem Risiko muss die Herzfrequenz kontrolliert und therapiert werden. Je tiefer unter Therapie desto besser die Prognose
 - Ivabradin als neue Therapieoption bei EF ≤30%, wenn HF trotz maximal tolerierter Betablockerdosis bei SR>77/min (noch nicht in offiziellen Guidelines); senkt Hospitalisierungsrate und Tod durch HI
 - ICD-CRT bei SR und EF ≤30% ,QRS ≥150ms, und Symptome NYHA II trotz optimaler medikamentöser Therapie; senkt Hospitalisierungen und kardiale Mortalität
- ◆ In der modernen Therapie werden Aldosteronantagonisten und CRT-ICD Geräte nach den neuen Studien immer früher eingesetzt