



3 Punkte sammeln auf ...

**springermedizin.de/
eAkademie**

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

A. Riad¹ · F. Escher² · D. Westermann³

¹ Klinik für Innere Medizin - Abt. II für Kardiologie und Pulmologie, DRK-Krankenhaus Teterow gGmbH, Teterow, Deutschland

² Campus Virchow Klinikum; IKDT Berlin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

³ Universitäres Herzzentrum Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, DZHK, Hamburg, Deutschland

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Update 2015

Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz (HI) ist nach wie vor eines der kardiologischen Themen mit höchster Relevanz, da die Inzidenz der Erkrankung steigt und die Morbidität und Mortalität der Patienten deutlich erhöht ist. Außerdem stellt die Herzinsuffizienz auch ein bedeutsames gesundheitsökonomisches Problem dar. Angesichts der schlechten Prognose, der eingeschränkten Lebensqualität und der häufigen Hospitalisationen sind dringend innovative Therapiekonzepte gefragt, auf die in diesem Beitrag eingegangen werden soll.

Schlüsselwörter

Morbidität · Mortalität · Prognose · Lebensqualität · Medikamente

Im Bereich der chronischen systolischen Herzinsuffizienz kann die medikamentöse Therapie die Prognose der Patienten entscheidend verbessern

Die Rehospitalisierungsrate beträgt zwischen 40 und 70 % pro Jahr

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrages

- kennen Sie die Häufigkeit und die Bedeutung der Herzinsuffizienz,
- können Sie die Datenlage bezüglich der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion bewerten,
- ist Ihnen der Wirkmechanismus der neuen Herzinsuffizienzmedikamente bekannt,
- haben Sie einen Überblick über neue Therapiestrategien, deren Einsatz in der täglichen Praxis zukünftig wahrscheinlich sein wird.

Einleitung

Herzinsuffizienz (HI) ist nach wie vor eines der kardiologischen Themen mit höchster Relevanz, da die Inzidenz der Erkrankung steigt und die Morbidität und Mortalität der Patienten deutlich erhöht ist. Dabei kann gerade im Bereich der chronischen systolischen Herzinsuffizienz die medikamentöse Therapie die Prognose der Patienten entscheidend verbessern. Zudem gibt es in diesem Bereich auch zahlreiche neue Therapieoptionen, die vom behandelnden Arzt bewertet werden müssen. Das klinische Syndrom Herzinsuffizienz kann nach mehreren Kriterien eingeteilt werden:

- nach dem zeitlichen Verlauf (akut/chronisch),
- anhand des Kompensationsgrades (kompensiert/dekompensiert) und
- nach reduzierter (HF_rEF) und normaler (oder allenfalls gering eingeschränkter) linksventrikulärer Pumpfunktion (HF_pEF).

Angesichts der schlechten Prognose aller dieser Unterformen, der eingeschränkten Lebensqualität und der häufigen Hospitalisationen sind dringend innovative Therapiekonzepte in allen Bereichen gefragt. Dargestellt werden im Folgenden kurz Prävalenz, Pathophysiologie und vor allem die neuen Therapien der akuten und chronischen Herzinsuffizienz.

Die Autoren haben versucht, schlaglichtartig einige Aspekte der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz zu beleuchten, die im Jahr 2015 zu beachten sind. Dabei geht es v. a. um neue und bisher in den Leitlinien nicht erwähnte Therapieoptionen.

Akute Herzinsuffizienz

Die akute Herzinsuffizienz (AHI) ist gleichermaßen durch eine hohe Morbidität und Mortalität gekennzeichnet [1]. Akute Herzinsuffizienz kann als Erstmanifestation einer Herzinsuffizienz auftreten (etwa 25 % der Fälle) oder aber als Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz (75 %). Nach Index-Hospitalisierung wegen akuter Herzinsuffizienz ist das Risiko erneuter Dekompensationen besonders hoch, so beträgt die Rehospitalisierungsrate zwischen 40 und 70 % pro Jahr. **Primärpräventive Strategien** sollen die Manifestation einer akuten Herzinsuffizienz verhindern. Ein entscheidendes Problem ergibt sich jedoch darin, dass die kardiale und andere

Medicinal therapy of cardiac failure. Update 2015

Abstract

Cardiac failure is still one of the cardiological topics with highest relevance because the incidence of the disease is increasing and the morbidity and mortality of patients are clearly raised. Furthermore, cardiac failure also represents a significant health economic problem. In view of the poor prognosis, the impaired quality of life and frequent hospitalization, innovative therapy concepts are urgently needed, which are discussed in this article.

Keywords

Morbidity · Mortality · Prognosis · Quality of life · Medications

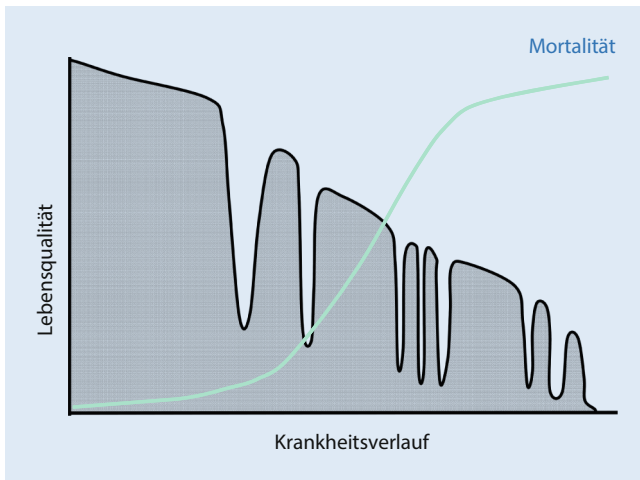


Abb. 1 ▲ Spontaner klinischer Verlauf bei Herzinsuffizienz. Mit zunehmender Krankheitsdauer häufen sich die Rehospitalisationsraten bei sinkender Lebensqualität mit jeder Dekompensation. Gleichzeitig steigt die Mortalität rapide an. (Mod. nach Gheorghiade et al. 2005)

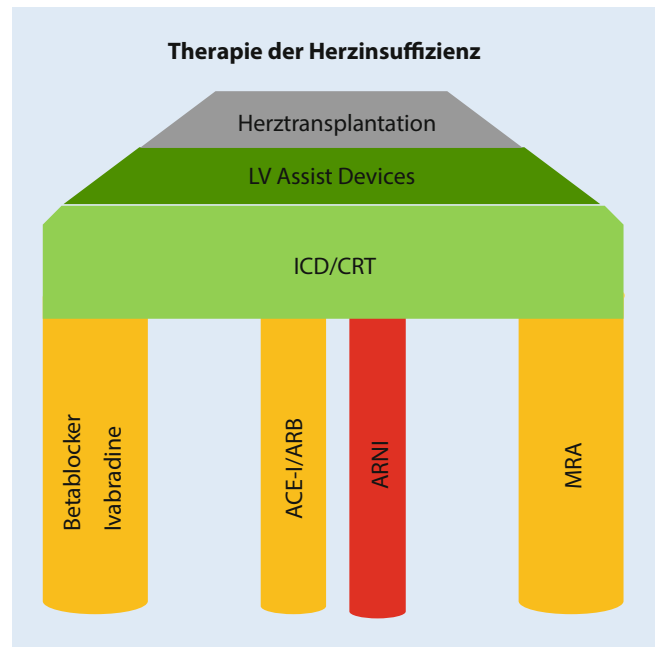


Abb. 2 ▲ Therapiebaum der Herzinsuffizienz. ICD implantierbarer Kardiofibrillator

Organfunktionen der Patienten nach erster Dekompensation nie mehr das Ausgangsniveau erreichen – mehr noch, dass die Lebensqualität mit jeder Dekompensation weiter schwindet. Das terminale Krankheitsstadium ist von sehr häufigen Dekompensationen gekennzeichnet (■ **Abb. 1**).

Die **Akutbehandlung** strebt Symptombesserung und Stabilisierung der Vitalparameter an. Nach Rekompensation erreichen kardiale Funktion, andere Organfunktionen und Lebensqualität jedoch oft das Ausgangsniveau nicht mehr. In der folgenden **chronischen Krankheitsphase** dient die Herzinsuffizienztherapie nach Leitlinien der Sekundärprävention einer erneuten Exazerbation oder Dekompensation und soll gleichzeitig die Prognose des Patienten verbessern. Das fortgeschrittene oder terminale Krankheitsstadium ist von häufigen Dekompensationen gekennzeichnet, einhergehend mit einer hochgradig eingeschränkten linksventrikulären (LV) Funktion, kardialer Kachexie und Depression.

Bis heute besteht in der medikamentösen Therapie dieses Syndroms ausschließlich ein symptomlindernder Effekt. Es gibt Hinweise dafür, dass eine moderne Pharmakotherapie neben einer neutralen prognostischen Wirkung diesbezüglich sogar einen negativen Effekt aufweisen kann [1]. Der Algorithmus der europäischen Leitlinien empfiehlt, beim Auftreten von Symptomen oder Zeichen einer Herzinsuffizienz initial **Diuretika** einzusetzen, um nachfolgend mit einer neuroendokrinen Blockade – bestehend aus ACE-Inhibitoren (bei Unverträglichkeit AT₁-Angiotensinrezeptor-Antagonisten), β -Blockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten – zu beginnen (■ **Abb. 2**). Die weiteren ESC (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)-Empfehlungen mit dem Evidenzgrad I sind – ebenso wie die Gabe von Diuretika – nicht mortalitätsreduzierend und allenfalls symptomlindernd.

In der letzten Dekade ist eine Reihe von **vasoaktiven Substanzen** in kontrollierten, multizentrischen Studien untersucht worden. Jedoch zeigte keine dieser Studien bislang einen prognostischen Benefit für Patienten mit akuter Herzinsuffizienz [1–4]. Neue therapeutische Strategien sind deshalb zwingend erforderlich. Eine potenziell neue Therapieoption stellt die Gabe von Serelaxin dar.

Neue Therapieoption: Serelaxin

Serelaxin ist ein rekombinantes Peptid des beim Menschen vorkommenden Hormons Relaxin-2. Relaxin-2 erhöht während der Schwangerschaft das Herzminutenvolumen, den arteriellen Widerstand und den renalen Blutfluss [5]. Bereits 2012 wurde das Design zu einer multizentrischen,

Das fortgeschrittene oder terminale Krankheitsstadium ist von häufigen Dekompensationen gekennzeichnet

Relaxin-2 erhöht während der Schwangerschaft das Herzminutenvolumen, den arteriellen Widerstand und den renalen Blutfluss

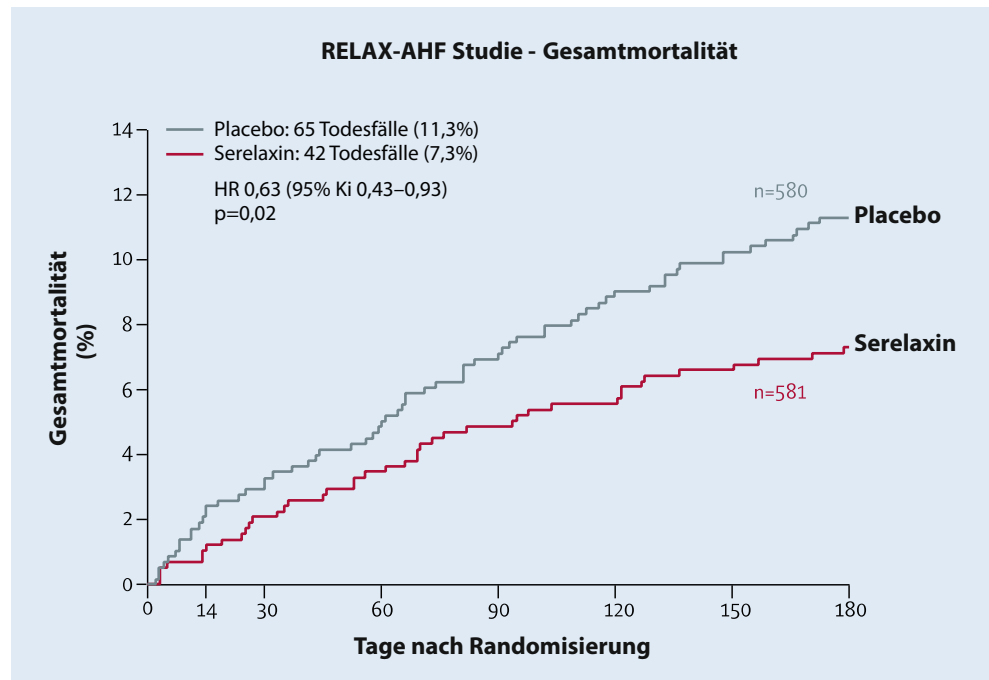


Abb. 3 ▲ Kaplan-Meier-Kurve aus der RELAX-AHF-Studie. Eine Behandlung mit Serelaxin führte bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz im Rahmen eines sekundären Endpunktes zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität. (Mod. nach [15])

placebokontrollierten Studie publiziert, die die Wirksamkeit von Serelaxin bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz untersuchen sollte [6]. Die „Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure“ (RELAX-AHF)-Studie schloss 1160 Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz aus 13 Ländern ein. Die Diagnose „akute Herzinsuffizienz“ war erfüllt bei einer stationären Aufnahme wegen Ruhedyspnoe oder Dyspnoe bei minimaler körperlicher Anstrengung in Verbindung mit radiologisch nachgewiesener pulmonaler Überwässerung und einem BNP („brain natriuretic peptide“)-Wert ≥ 350 pg/ml (oder NT-proBNP ≥ 1400 pg/ml). Zusätzlich mussten die Patienten eine milde bis moderate renale Insuffizienz zeigen, definiert als eine glomeruläre Filtrationsrate zwischen 30 und 75 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche. Vor Evaluation eines Studieneinschlusses erhielten alle Patienten das Schleifendiuretikum Furosemid intravenös in einer Dosis von mindestens 40 mg. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren eine Therapie mit anderen intravenösen Therapien zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit Ausnahme von Nitraten in einer Dosis $\leq 0,1$ mg/kg/h bei Patienten mit einem systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 150 mmHg, Zeichen einer Infektion, eine signifikante pulmonale oder valvuläre Erkrankung, signifikante Arrhythmien als Genese der akuten kardialen Dekompensation und der Nachweis eines akuten Koronarsyndroms (Troponin-Erhöhung ≥ 3 -Fache des Referenzwertes). Beide primären Endpunkte bestanden in einer Besserung der Dyspnoesymptomatik, einmal nach der Likert-Skala 6, 12 und 24 h nach Gabe von Serelaxin, und zum anderen nach der „Dyspnoe Visual Analog Scale (VAS)“ 5 Tage nach Gabe von Serelaxin. Prognostische Endpunkte (Überleben und Anwesenheit außerhalb eines Krankenhauses innerhalb von 60 Tagen, kardiovaskulärer Tod oder Rehospitalisierung oder Niereninsuffizienz innerhalb von 60 Tagen) wurden als sekundäre Endpunkte festgelegt [6]. Die Ergebnisse der **RELAX-AHF-Studie** wurden im Jahr 2013 publiziert. Die intravenöse Gabe von Serelaxin in einer Dosis von 30 µg/kg/Tag über 48 h innerhalb der ersten 16 h nach stationärer Aufnahme führte zu einer signifikanten Verbesserung der Dyspnoesymptomatik im Vergleich zur Placebo-behandelten Patientengruppe. Eine große Überraschung war allerdings die substanzielle und statistisch signifikante Reduktion der 180-Tage-Mortalität von 35 % (■ **Abb. 3**). Trotz des signifikanten prognostischen Benefits wurde die Zulassung von Serelaxin zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz im Jahr 2014 sowohl von der amerikanischen (FDA) als auch der europäischen (EMA) Zulassungsbehörde

Eine große Überraschung war die substanzielle und statistisch signifikante Reduktion der 180-Tage-Mortalität von 35 %

abgelehnt. Der wesentliche Kritikpunkt in beiden Zulassungsverfahren war die statistische Auslegung der RELAX-AHF-Studie. So wurden die prognostischen Parameter nur als sekundärer und nicht wie gefordert als primärer präspezifizierter Endpunkt festgelegt. Aus diesem Grund wurde die **RELAX-AHF-2-Studie** aufgelegt mit nahezu identischem Studiendesign mit der wesentlichen Ausnahme des primären Endpunktes, der jetzt die kardiovaskuläre Mortalität innerhalb von 180 Tagen beinhaltet. Im Jahr 2014 wurden zum Patientenkollektiv der RELAX-AHF-1-Studie neue Daten publiziert. Filippatos et al. [7] untersuchten in diesem Kollektiv den Einfluss von Serelaxin auf Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion im Vergleich zu Patienten mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion. Es zeigte sich, dass beide Patientengruppen gleichermaßen von der Serelaxin-Gabe profitierten, sowohl im Hinblick auf die Dyspnoesyndromatik, als auch auf die 180-Tage-Mortalität. Diese Publikation ist insofern von besonderer Bedeutung, als dass ein wesentlicher Teil der eingeschlossenen Patienten in der RELAX-AHF-1-Studie eine erhaltene systolische linksventrikuläre Funktion aufwies und sich dies auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Während die signifikant erhöhte Mortalität bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz im Vergleich zur Normalbevölkerung unstrittig ist, wissen wir wenig über die Todesart dieser Patienten. Mit dieser Fragestellung haben sich Felker et al. [8] befasst. Sie untersuchten im Patientenkollektiv der RELAX-AHF-1-Studie den Einfluss von Serelaxin auf die Todesart. Die Genese der 107 analysierten verstorbenen Patienten in dieser Studie war: 35 % Herzinsuffizienz, 23 % plötzlicher Herztod, 14 % andere kardiovaskuläre Gründe und 10 % nichtkardiovaskulärer Tod. Der prognostische Behandlungseffekt von Serelaxin wurde nur in den Gruppen „anderer kardiovaskulärer Tod“ und „plötzlicher Herztod“, nicht jedoch in den Gruppen „Herzinsuffizienz“ und „nicht-kardiovaskulärer Tod“ nachgewiesen.

Eine weitere 2014 erschienene Publikation befasste sich mit der insbesondere im klinischen Alltag, aber auch aus pathophysiologischer Sicht wichtigen Frage, ob Serelaxin die diuretische Wirkung von Furosemid beeinflusst und ob das Ansprechen auf die Therapie mit Furosemid eine prognostische Bedeutung hat [9]. Hier zeigte sich, dass eine Randomisierung in die Serelaxin-Gruppe mit einer niedrigeren Furosemid-Dosis und geringerer Gewichtsreduktion assoziiert war und das Serelaxin einen neutralen Effekt auf die Effektivität von Furosemid aufwies [9]. Weitere Substanzen sind noch in der präklinischen oder klinischen Überprüfung und sollen daher hier nicht eingehend besprochen werden.

Chronische Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz gilt mit einer Prävalenz von 1–2 % als eine der häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen in der Bevölkerung westlicher Länder. Die medikamentöse Therapie der systolischen chronischen Herzinsuffizienz hatte sich in der letzten Dekade wenig geändert und ist nach wie vor die entscheidende Möglichkeit, die Mortalität der Patienten zu reduzieren. Dabei spielen ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonisten (eine Kombination ist nicht zu empfehlen), β -Blocker und Mineralkortikoid Antagonisten (MRAs) eine entscheidende Rolle, da es zu diesen Substanzen überzeugende Studien mit Reduktion der Mortalität gibt. Wichtig ist dabei die zu erreichende **Zieldosis**, die nach Möglichkeit bei jedem Patienten erreicht werden sollte, da nur so die Effekte maximal sind. Andere Substanzen spielen nur in einzelnen Patientenuntergruppen eine Rolle mit Ausnahme der frequenzsenkenden Therapie mit **Ivabradine**, die bei Patienten mit einer Ruhedfrequenz von >75 bpm genutzt werden sollte. Hier zeigt sich vor allem eine Reduktion der Hospitalisierungen. Die kombinierte AT₁-Nephrilysininhibition bietet einen neuartigen Ansatz der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie, nahezu 30 Jahre nach Beschreibung der Mortalitätsreduktion durch ACE-Hemmer und β -Blocker.

Neue Therapieoption: LCZ696

Im Bereich der medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz hat im Jahr 2014 der Einsatz von einem Kombinationspräparat aus dem altbekannten Angiotensinrezeptor-1-Antagonisten Valsartan und dem Nephrilysin-Inhibitor Sacubitril, LCZ696, für Furore gesorgt. Im Rahmen der **PARADIGM-HF-Studie**, wurde die Wirkung einer pharmakologischen Angiotensin-Nephrilysin-Inhibition mittels LCZ696 mit einer Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril in einem randomisierten, doppelblinden Studiendesign bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit

Serelaxin wies einen neutralen Effekt auf die Effektivität von Furosemid auf

ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonisten, β -Blocker und MRAs spielen eine entscheidende Rolle bei der Therapie

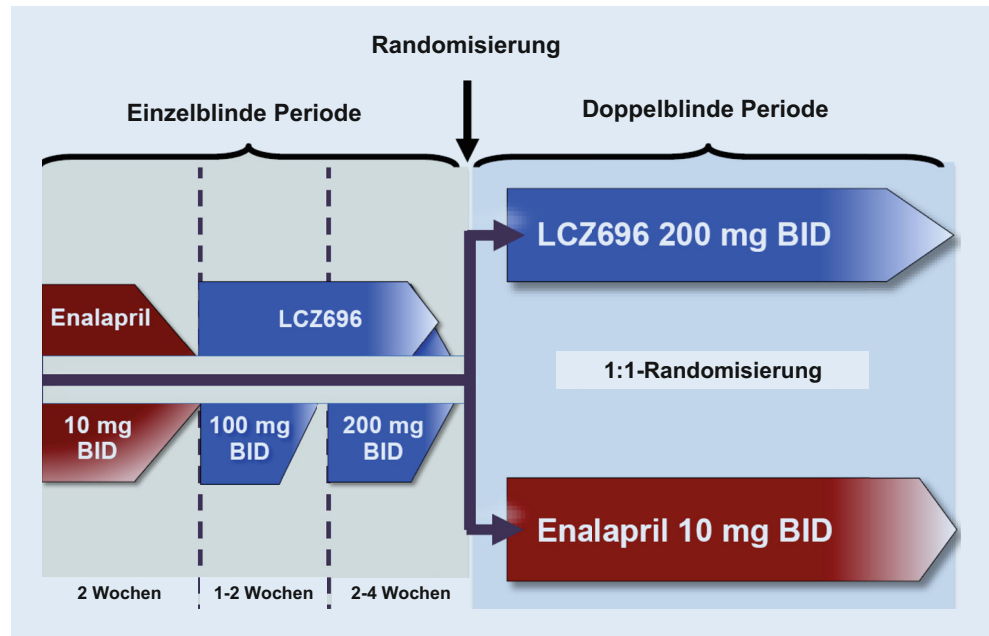


Abb. 4 ▲ Studiendesign der PARADIGM-HF-Studie. Vergleich der Angiotensin-Neprilysin-Inhibition mittels LCZ696 mit dem ACE-Hemmer Enalapril in einem randomisierten, doppelblinden Studiendesign. (Mod. nach PARADIGM-HF Late Breaking Trial 2014 M. Packer [Kongressbeitrag])
 BID 2-mal täglich

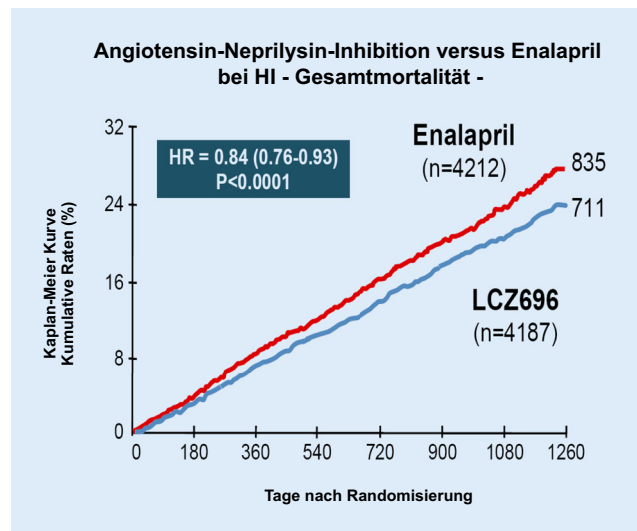


Abb. 5 ◀ Kaplan-Meier-Kurve aus der PARADIGM-HF-Studie. Angiotensin-Neprilysin-Inhibition vs. Enalapril bei Herzinsuffizienzgesamt mortalität. Eine Behandlung mit LCZ696 in einer Dosis von 200 mg 2-mal täglich (BID) führte im Vergleich zu einer Therapie mit Enalapril in einer Dosis von 10 mg 2-mal täglich zu einer signifikanten Reduktion der All-cause-Mortalität. (Mod. nach [10])

reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion verglichen (▣ Abb. 4; [10]). Die Wahl fiel dabei auf den Komparator Enalapril, weil dieser die Leitsubstanz in der HI-Therapie darstellt. Auch die Dosis mit 2-mal täglich 10 mg war gut gewählt und die erzielte Dosis in PARADIGM (18,9 mg mittlere Tagesdosis) die höchste, die jemals in einer Herzinsuffizienzstudie erreicht wurde. Der primäre Endpunkt war kombiniert aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Es wurden 8442 Patienten mit dem NYHA-Stadium II–IV und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von $\leq 40\%$ eingeschlossen. Die Studie wurde nach einer Zwischenanalyse gestoppt, da sich ein signifikanter Benefit in der LCZ696-behandelten Patientengruppe im Vergleich zur Enalapril-Gruppe zeigte. Eine Therapie mit LCZ696 in einer Dosis von 200 mg 2-mal täglich führte im Vergleich zu einer Therapie mit Enalapril in einer Dosis von 10 mg 2-mal täglich zu einer signifikanten Reduktion der All-cause-Mortalität (17 vs. 19,8 %) und der kardiovaskulären Mortalität (13,3 vs. 16,5 %) (▣ Abb. 5). Zudem konnte das Risiko für eine

Hospitalisierung in der LCZ696-Gruppe um 21 % im Vergleich zur Enalapril-Gruppe gesenkt werden. Auch die Herzinsuffizienzsymptomatik war in der LCZ696-Gruppe signifikant erniedrigt.

Diese beeindruckenden Ergebnisse stellen den ersten Durchbruch in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz seit über 3 Jahrzehnten dar. Neuere Daten zeigen, dass die Wirkung von LCZ696 schon sehr früh einsetzt. So konnte gezeigt werden, dass die Reduktion der Mortalität bereits nach 30 Tagen statistisch signifikant unterschiedlich war. Zusätzlich zeigte sich, dass alle Subgruppen von der Behandlung profitierten. Diese Studien können bisher also keine spezifische Patientengruppe isolieren, bei der wir in der täglichen Praxis mit der Medikation mit LCZ696 beginnen sollten. In einer weiteren Studie (TITRATION, „late breaking trial session 1“, HFA 2015) wurde gezeigt, dass bei Patienten, die bereits mit einem RAS-Inhibitor (ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonist) anbehandelt sind, diejenigen schneller aufgesättigt werden können, die bereits eine relativ hohe Dosis des RAS-Inhibitors bekamen. Diese Patienten wurden direkt mit 100 mg und dann nach 2 Wochen mit 200 mg (jeweils alles 2-mal täglich) behandelt. Es zeigte sich keine signifikante Verschlechterung im Sinne von Nebenwirkungen verglichen zu einer langsamen Aufsättigung [erst 50 mg für 2 Wochen, dann 100 mg für 3 Wochen, dann 200 mg (jeweils alles 2-mal täglich)]. Dieses war bei Patienten mit einer vorbestehenden niedrigen RAS-Inhibition anders. Diese hatten mehr Nebenwirkungen (Hyperkaliämien) unter der schnellen Aufsättigung und sollten daher langsam auftitriert werden. Für die Praxis heißt das, dass bei allen Patienten, die bereits mit einer hohen Dosis RAS-Inhibitor therapiert werden, ein Umsetzen schnell und in nur einer Dosisstufe erfolgen kann. Man sollte also mit 100 mg 2-mal täglich beginnen und dann auf 200 mg 2-mal täglich nach etwa 2 Wochen steigern.

Wichtig für die zukünftige Anwendung ist auch der Fakt, dass BNP, aber nicht NT-proBNP als Biomarker sinnvoll eingesetzt werden kann, wenn der Patient mit LCZ696 behandelt wird. Das ist durch den direkten Effekt der Nephrylin-Inhibition auf das aktive BNP (weniger Degradation), aber nicht auf Spaltprodukt NT-proBNP zu erklären. Ein kritisch zu diskutierender Punkt in PARADIGM ist, dass das Neuauftreten von Vorhofflimmern nicht signifikant reduziert wurde. Zusätzlich ist die relativ geringe Anzahl von Patienten mit einem implantierbaren Kardiodenibrillator (ICD) zu diskutieren (nur 15 % in beiden Studienarmen). Allerdings zeigen Subanalysen, dass sowohl Patienten mit als auch ohne ICD von der Medikation mit LCZ696 profitieren. Eine weitere Ungewissheit ist der theoretisch mögliche Einfluss auf die Progression oder das Neuauftreten einer Alzheimer-Erkrankung durch LCZ696. Allerdings ist diese theoretische Möglichkeit bisher durch keine klinische Differenz in einer Studie aufgefallen und dadurch in der Klinik am ehesten unwesentlich. Dennoch muss sich LCZ696 in der Praxis erst bewähren, und es müssen Erfahrungen mit dieser neuen Substanz außerhalb der Studienumgebung gesammelt werden. Die Ablösung der Therapiesäule ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist ist also abzusehen.

Ein weiterer entscheidender Punkt ist die Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz und deutlich **ingeschränkter Nierenfunktion**. Hier ist eigentlich eine Kontraindikation (bzw. eine Therapie nur in der Hand von Spezialisten) durch die ESC ausgesprochen. Es konnte aber in einer retrospektiven Analyse aus dem schwedischen Herzinsuffizienzregister gezeigt werden, dass auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion von der Therapie profitieren, sie also gerade bei diesen Patienten in der Hand eines Kardiologen durchgeführt, aber auch kontrolliert werden sollte [11]. Eine letzte in Zukunft zu erwartende Neuerung sind Substanzen, die das Kalium direkt aus der Blutbahn eliminieren können. So kann das Risiko einer Hyperkaliämie verringert werden [12]. Wir wissen, dass für Patienten mit Herzinsuffizienz der optimale Kaliumspiegel sicher unter 5 mg/dl liegen sollte. Diese Substanzen können also als **Komedikation** zu einer Herzinsuffizienztherapie dazu führen, dass „volle“ Dosen von RAS-Inhibitoren und MRA gegeben werden können. Auf dem Kongress der Heart Failure Association (HFA 2015) wurde in einer Substudie gezeigt, dass die Anwendung dieser Kaliumbinder auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz sicher und effektiv war [13]. Ob das auch zu einer Veränderung der Mortalität führt, muss allerdings noch prospektiv getestet werden. Neue Entwicklungen bei den MRAs werden allerdings auch Substanzen testen, die nicht mehr mit einem signifikanten Anstieg des Kaliums einhergehen. Hier ist besonders auf die Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) 2015 hinzuweisen, in dem erstmals eine größere Studie mit einem neuen nichtsteroidalen MRA publiziert wird. Auch hier wird in Zukunft mit prospektiven Studien der Zusatznutzen belegt werden müssen.

Die Wirkung von LCZ696 setzt schon sehr früh ein

Bei Patienten, die bereits mit einer hohen Dosis RAS-Inhibitor therapiert werden, kann ein Umsetzen schnell und in nur einer Dosisstufe erfolgen

Sowohl Patienten mit als auch ohne ICD profitieren von der Medikation mit LCZ696

Die Ablösung der Therapiesäule ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist ist abzusehen

Eine in Zukunft zu erwartende Neuerung sind Substanzen, die das Kalium direkt aus der Blutbahn eliminieren können

Kaliumbinder sind auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz sicher und effektiv

Die Medikation mit einem MRA sollte bei symptomatischen Patienten erwogen werden

Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Etwa 50 % der Patienten mit Herzinsuffizienz haben eine erhaltene Ejektionsfraktion (EF) über 50 %. Für diese Patienten ist bisher keine mortalitätsreduzierende Therapie evidenzbasiert belegt worden. Im Gegenteil sind alle bisherigen Versuche, die etablierten Substanzen auch hier zu testen, nicht erfolgreich gewesen. Dieses betrifft v. a. ACE-Hemmer und AT₁-Antagonisten. MRAs sind mit einer Reduktion der Hospitalisierung durch die **TOPCAT-Studie** noch durch die beste Evidenz unterstützt (Spironolactone). Interessanterweise ergeben sich aus der TOPCAT-Studie noch andere Rückschlüsse. Es zeigte sich, dass es zwischen den Patientengruppen, die in Amerika (USA, Kanada, Brasilien und Argentinien) und in Russland (Russland und Georgien) eingeschlossen wurden, signifikante Unterschiede gab [14]. Die Patienten aus Russland hatten eine sehr geringe Eventrate (2,3 Events pro 100 Patientenjahre) verglichen mit einer hohen Eventrate in Amerika (12,6 Events pro 100 Patientenjahre). Diese erklärt die hohe Diskrepanz fast aller Baseline-Parameter der eingeschlossenen Patienten zwischen den beiden Standorten. Dass in Russland eher gesunde Probanden eingeschlossen wurden, zeigt sich auch durch den Fakt, dass die Gabe eines MRA in Amerika zu mehr Hypotensionen, mehr Hyperkaliämien und einer Erhöhung des Kreatinin führte, während alle diese Parameter in Russland unverändert blieben. In einer retrospektiven Analyse der Patienten aus Amerika war dann auch die Mortalität durch die MRA-Gabe signifikant reduziert, während dies in Russland nicht der Fall war. Allerdings war diese Analyse nicht eine primär präspezifizierte, sodass eine Leitlinienveränderung durch diese Studie nicht zu erwarten ist. Da die Studienlage bei Heart failure with normal ejection fraction (HFNEF) allerdings begrenzt ist, sollte die Medikation mit einem MRA bei symptomatischen Patienten erwogen werden. Neue Studien werden hier geplant (SPIRRIT-HFPEF), um diese entscheidende Frage zu beantworten.

Fazit für die Praxis

- Herzinsuffizienz geht immer noch trotz optimierter konservativer Behandlungsstrategien mit wiederkehrenden kardialen Dekompensationen einher und stellt weiterhin ein bedeutsames gesundheitsökonomisches Problem dar.
- Angesichts der ernsten Prognose, der eingeschränkten Lebensqualität und der häufigen Hospitalisationen sind dringend neue innovative Therapiekonzepte gefragt.
- Das humane rekombinante Relaxin-2 Serelaxin stellt eine potenziell neue Therapieoption bei akuter Herzinsuffizienz dar. Hier steht aber die Bestätigung der Mortalitätsreduktion noch aus.
- Die Angiotensin-Nepriylisin-Inhibition ist ein neues Therapieprinzip bei systolischer Herzinsuffizienz.
- Der Angiotensin-Nepriylisin-Inhibitor LCZ696 reduziert die Mortalität chronischer Herzinsuffizienzpatienten signifikant gegenüber der alleinigen Therapie des ACE-Hemmers Enalapril und stellt damit eine bedeutende Änderung der Therapie im Jahr 2015 dar.

Korrespondenzadressen



A. Riad

Klinik für Innere Medizin - Abt. II für Kardiologie und Pulmologie,
DRK-Krankenhaus Teterow gGmbH
Goethestrasse 14, 17166 Teterow, Deutschland
riad@drk-kh-mv.de



D. Westermann

Universitäres Herzzentrum Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, DZHK
Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland
d.westermann@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Riad, F. Escher und D. Westermann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Mcmurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A (2012) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 33(14):1787–1847
- Gheorghiadu M, Konstam MA, Burnett JC Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C (2007) Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 297(12):1332–1343
- Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Poder P, Kivikko M (2007) Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA* 297(17):1883–1891
- Massie BM, O'connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Weatherley BD, Cleland JG, Givertz MM, Voors A, Deluca P, Mansoor GA, Salerno CM, Bloomfield DM, Dittrich HC (2010) Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist in acute heart failure. *N Engl J Med* 363(15):1419–1428
- Jeyabalan A, Shroff SG, Novak J, Conrad KP (2007) The vascular actions of relaxin. *Adv Exp Med Biol* 612:65–87
- Ponikowski P, Metra M, Teerlink JR, Unemori E, Felker GM, Voors AA, Filippatos G, Greenberg B, Teichman SL, Severin T, Mueller-Velten G, Cotter G, Davison BA (2012) Design of the RELAXin in acute heart failure study. *Am Heart J* 163(2):149–155
- Filippatos G, Teerlink JR, Farmakis D, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Greenberg BH, Hua T, Ponikowski P, Severin T, Unemori E, Voors AA, Metra M (2014) Serelaxin in acute heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction: results from the RELAX-AHF trial. *Eur Heart J* 35(16):1041–1050
- Felker GM, Teerlink JR, Butler J, Hernandez AF, Miller AB, Cotter G, Davison BA, Filippatos G, Greenberg BH, Ponikowski P, Voors AA, Hua TA, Severin TM, Unemori E, Metra M (2014) Effect of serelaxin on mode of death in acute heart failure: results from the RELAX-AHF study. *J Am Coll Cardiol* 64(15):1591–1598
- Voors AA, Davison BA, Teerlink JR, Felker GM, Cotter G, Filippatos G, Greenberg BH, Pang PS, Levin B, Hua TA, Severin T, Ponikowski P, Metra M (2014) Diuretic response in patients with acute decompensated heart failure: characteristics and clinical outcome – an analysis from RELAX-AHF. *Eur J Heart Fail* 16(11):1230–1240
- Mcmurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371(11):993–1004
- Friberg L, Benson L, Lip GY (2015) Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the swedish atrial fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 36(5):297–306 (Feb)
- Kosiborod M, Peacock WF, Packham DK (2015) Sodium zirconium cyclosilicate for urgent therapy of severe hyperkalemia. *N Engl J Med* 372(16):1577–1578 (Apr)
- Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Piña IL, McCullough PA, Filippatos G, Van Der Meer P, Ponikowski P, Rasmussen HS, Lavin PT, Singh B, Yang A, Deedwania P (2015) Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2015 May 23. doi: 10.1002/ejhf.300. [Epub ahead of print]
- Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Heitner JF, Lewis EF, O'Meara E, Rouleau JL, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, McKinlay SM, Pitt B (2015) Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 131(1):34–42 (Jan)
- Teerlink JR, Cotter G, Davison BA et al (2013) Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 381:29–39

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Welche Aussage zur Epidemiologie der Herzinsuffizienz ist richtig?

- Der Anteil der Patienten mit Herzinsuffizienz ist mit steigendem Alter seltener.
- Die Inzidenz für Herzinsuffizienz ist in den letzten Jahren stabil.
- Die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz ist die hypertrophe Kardiomyopathie.
- Die Prognose der Herzinsuffizienz ist besser als die Prognose der meisten Krebserkrankungen.
- Aufgrund der aktuellen Entwicklung der Altersstruktur in Deutschland ist von einer deutlichen Zunahme der Prävalenz der Herzinsuffizienz auszugehen.

? Serelaxin ist ein rekombinantes Peptid des beim Menschen vorkommenden Hormon Relaxin-2 und wurde in Studien zur Akutherapie bei akuter Herzinsuffizienz eingesetzt. Welche physiologische Wirkung hat Relaxin-2?

- Positive Inotropie
- Erhöhung des peripheren Widerstands
- Senkung der Herzfrequenz
- Verbesserung des renalen Blutflusses
- Hemmung des RAAS-Systems

? Welchen Einfluss hat Serelaxin auf die diuretische Wirkung von Furosemid (bezogen auf den erreichten Gewichtsverlust bei 40 mg Furosemid i.v.)?

- ca. 50 % schlechteres Ansprechen
- ca. 25 % schlechteres Ansprechen
- keine Veränderung des Ansprechens
- ca. 25 % besseres Ansprechen
- ca. 50 % besseres Ansprechen

? Welches der genannten Medikamente gehört *nicht* zur Basis der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz?

- ACE-Hemmer
- Diuretika
- β -Blocker
- Mineralokortikoidrezeptorantagonisten
- Statine

? Ab welcher Herzfrequenz sollte bei bestehender Herzinsuffizienz und gleichzeitiger Beta-Blockertherapie Ivabradin zum Einsatz kommen?

- > 65/min
- > 75/min
- > 85/min
- > 95/min
- keine Kombination mit Beta-Blocker indiziert

? Bei Patienten mit welcher Vortherapie kann eine Umstellung auf LCZ696 (Angiotensin-Nepriylsin Inhibitor) schnell erfolgen (100 mg 2-mal täglich, dann 200 mg 2-mal täglich nach etwa 2 Wochen). Patienten mit...

- hoher Diuretika-Dosis
- hoher Spironolacton-Dosis
- hoher Beta-Blocker-Dosis
- hoher Ivabradin-Dosis
- hoher ACE-Hemmer-Dosis

? Welcher Laborwert wird durch LCZ696 (Angiotensin-Nepriylsin Inhibitor) aufgrund der spezifischen Wirkung verfälscht und sollte deswegen bei Patienten unter dieser Therapie *nicht* verwendet werden?

- BNP
- Troponin-T
- ACE
- Troponin-I
- Aldosteron

? Für welche Medikamentengruppe ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion am ehesten ein positiver Effekt belegt?

- ACE-Hemmer
- Beta-Blocker
- Aldosteronantagonisten
- Diuretika
- Digitalis

? Welche klinische Erscheinungsform der akuten Herzinsuffizienz hat die höchste Letalität?

- Hypertensiv getriggerte akute Herzinsuffizienz.
- Kardiogener Schock.
- Akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz.
- Lungenödem.
- Rechtsherzdekompensation.

? Durch welchen labordiagnostischen Parameter ist der Ausschluss einer akuten Herzinsuffizienz als Ursache einer Luftnot in der Notaufnahme am besten möglich?

- Troponin
- Harnsäure
- BNP/NT-proBNP
- Albumin
- CK/CKMB



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei