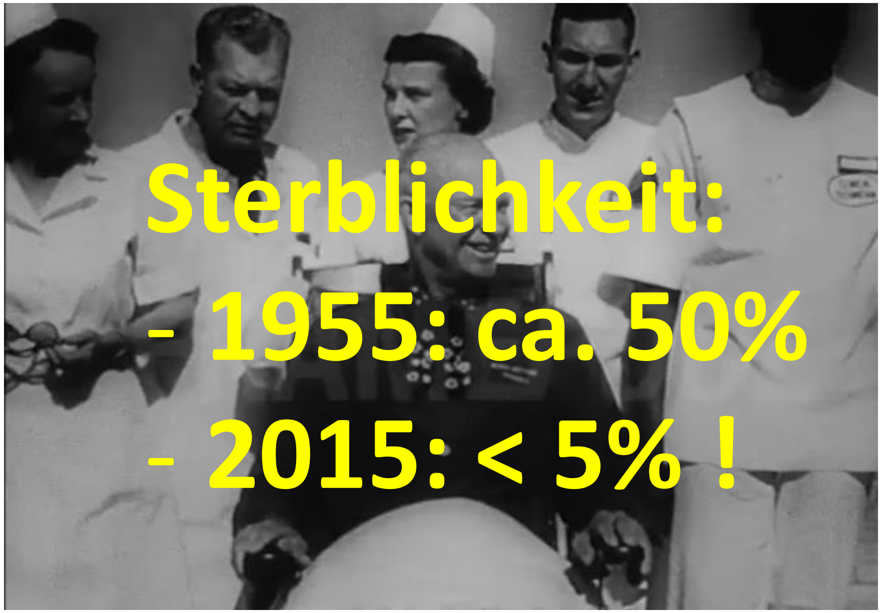
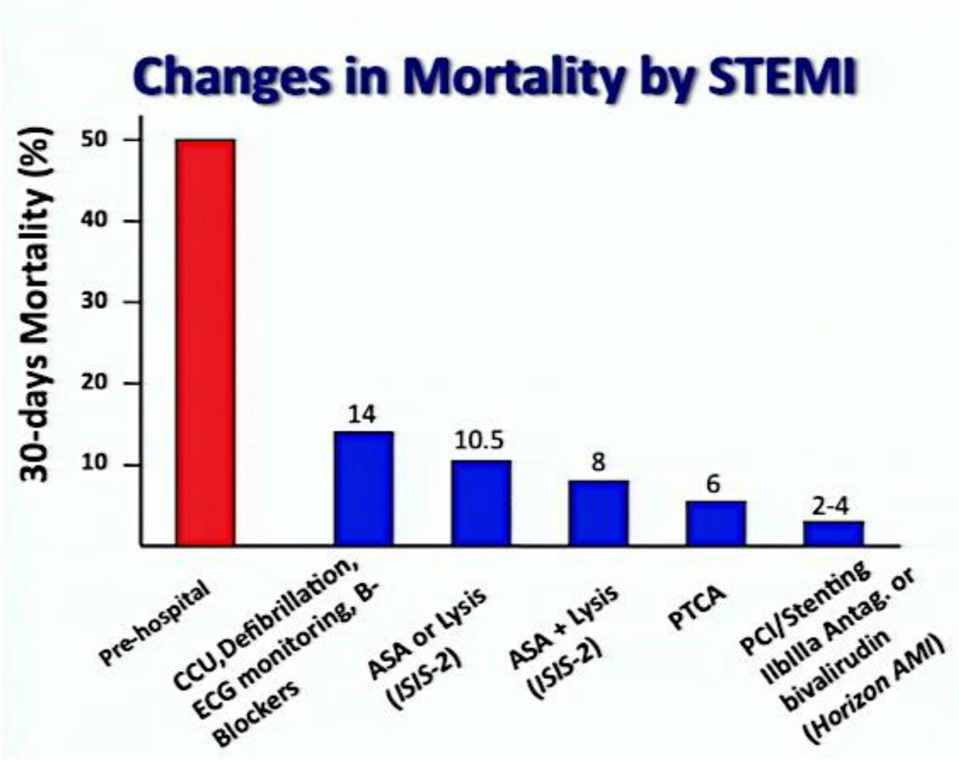
Herzinsuffizienz-medikamentöse Therapie 2015

Update: Medikamentöse Therapien 26.11.15
D. Nobel, Kardiologie SRFT

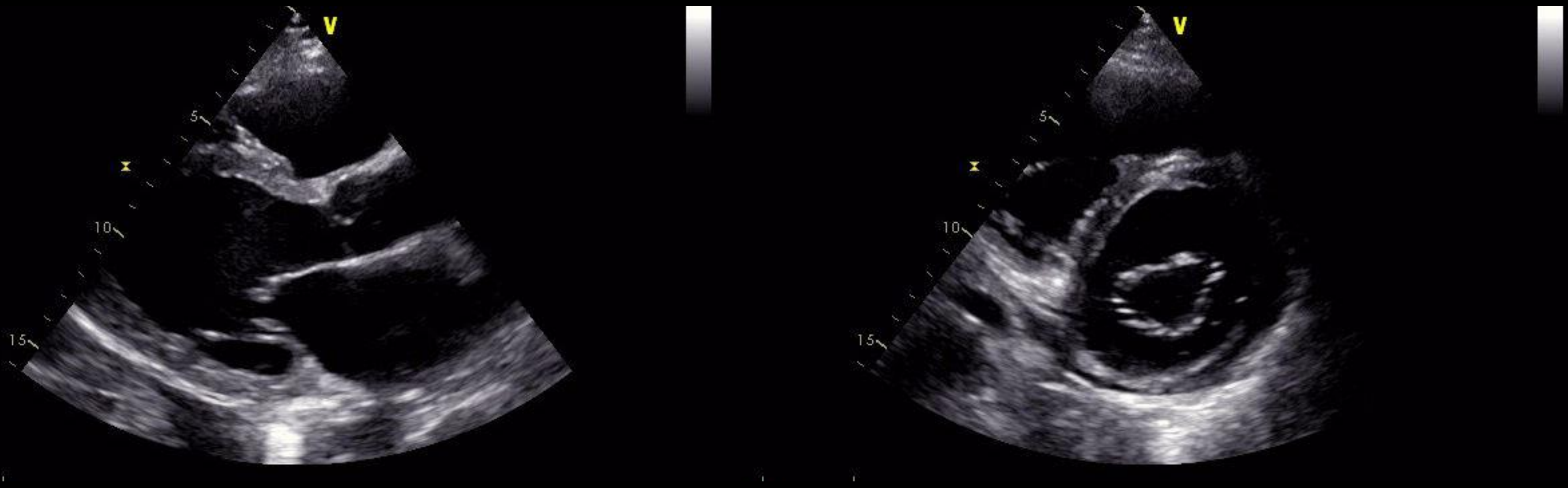


Sterblichkeit:

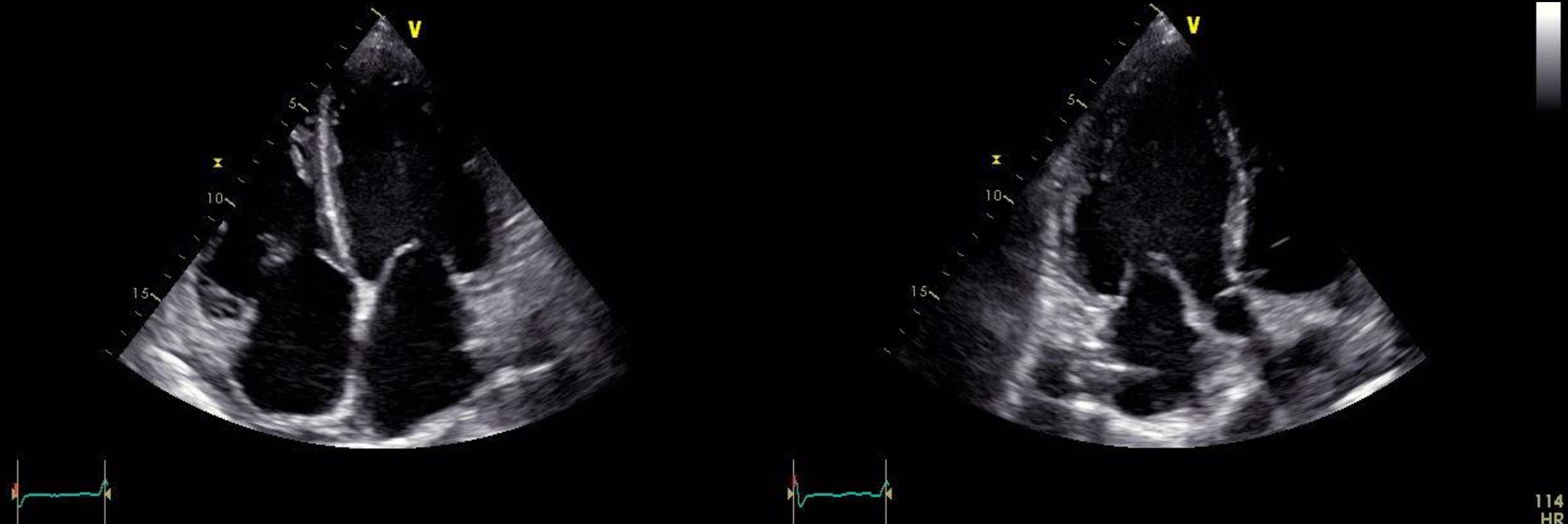
- 1955: ca. 50%
- 2015: < 5% !

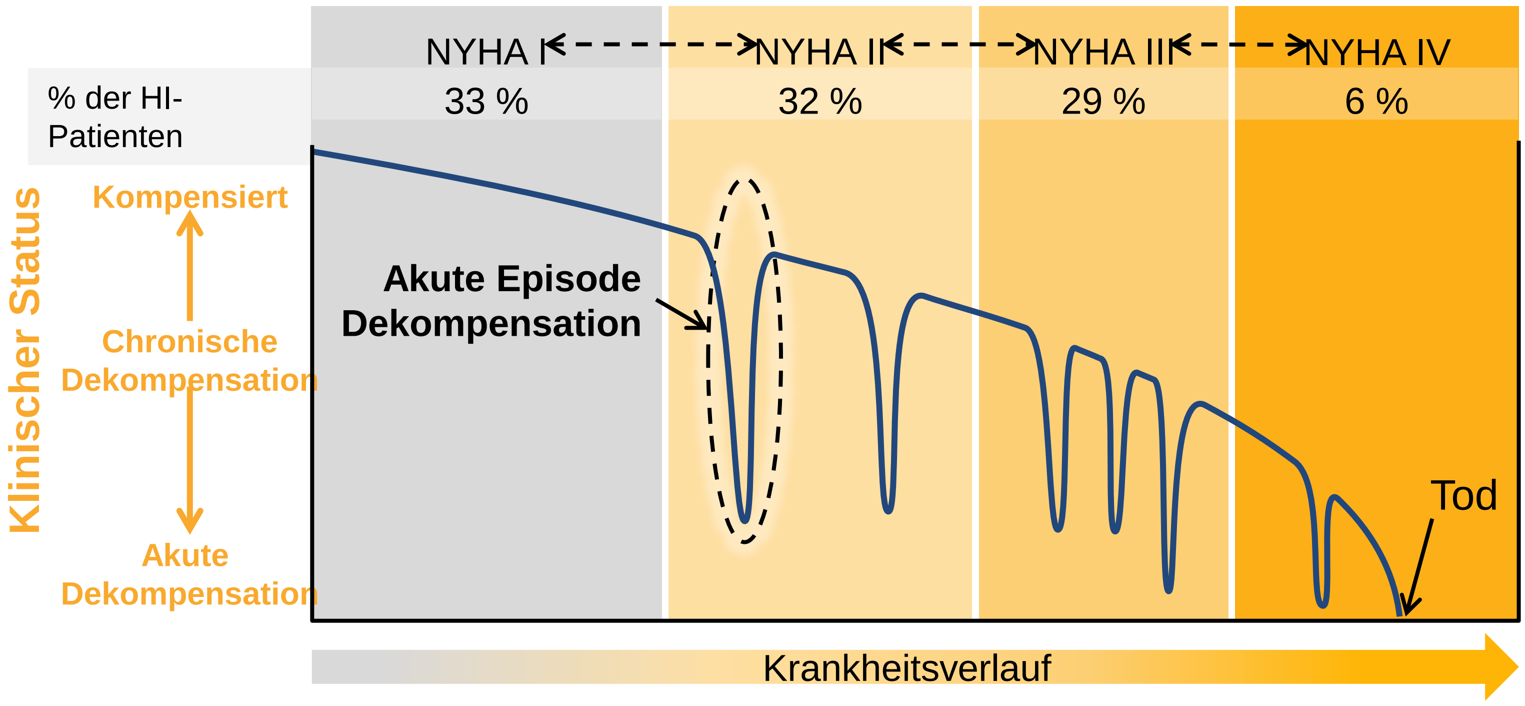


Changes in Mortality by STEMI


V
5
10
15
V
5
10
15

50% der Patienten sterben in ersten 5 Jahren


V
5
10
15
V
5
10
15
114
HR

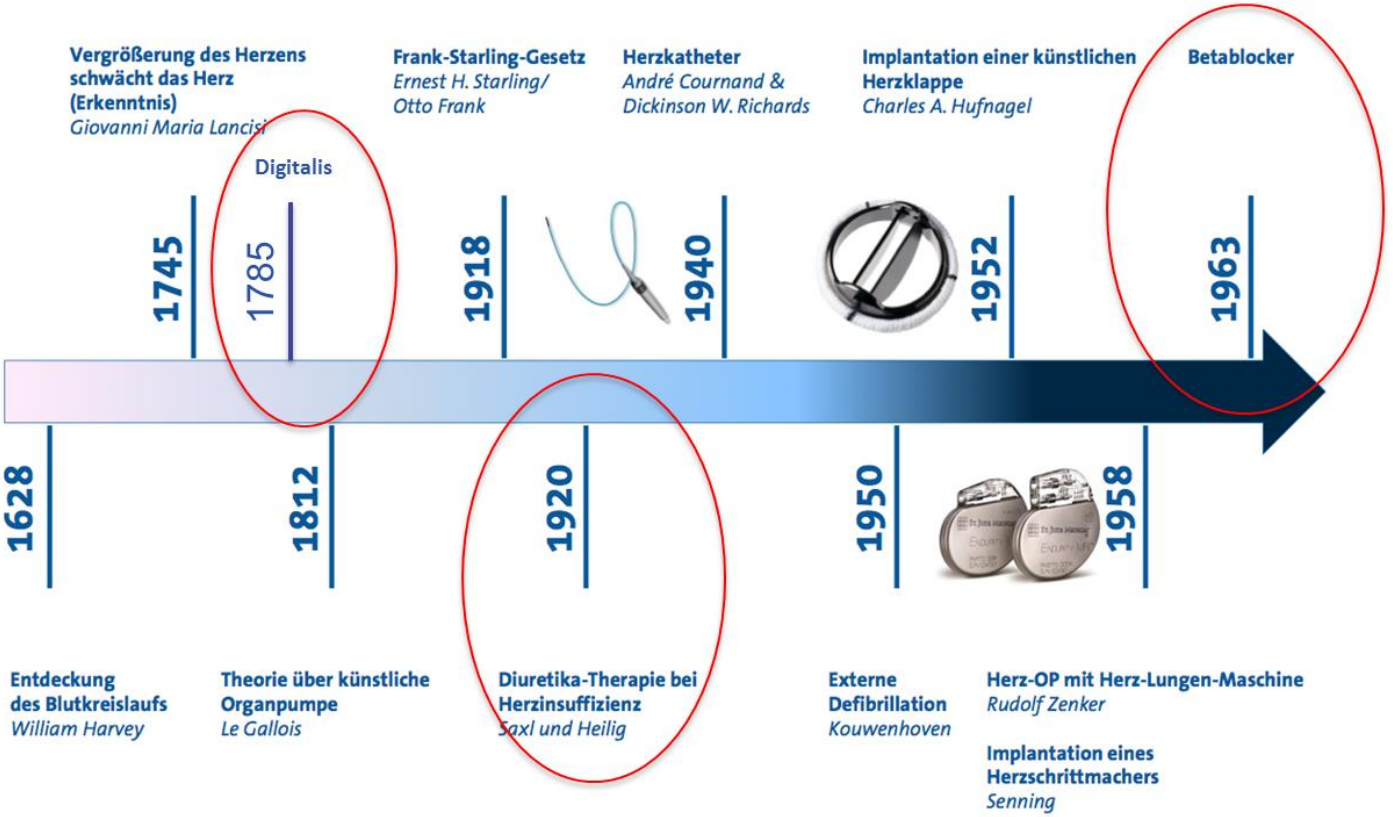

NYHA I
NYHA II
NYHA III
NYHA IV
% der HI-Patienten
33 %
32 %
29 %
6 %
Klinischer Status
Kompensiert
Chronische Dekompensation
Akute Dekompensation
Akute Episode Dekompensation
Tod
Krankheitsverlauf

Dickstein K et al., Eur Heart J. 2008

Agenda

- Bedeutung
- was ist Herzinsuffizienz?
- Diagnose, Einteilung, Ursachen
- Fallbeispiele
- Pharmakotherapie

Meilensteine der Therapie I



1628
Entdeckung des Blutkreislaufs
William Harvey

1745
Vergrößerung des Herzens schwächt das Herz (Erkenntnis)
Giovanni Maria Lancisi

1785
Digitalis

1812
Theorie über künstliche Organpumpe
Le Gallois

1918
Frank-Starling-Gesetz
Ernest H. Starling/ Otto Frank

1920
Diuretika-Therapie bei Herzinsuffizienz
Saxl und Heilig

1940
Herzkatheter
André Cournand & Dickinson W. Richards

1950
Externe Defibrillation
Kouwenhoven

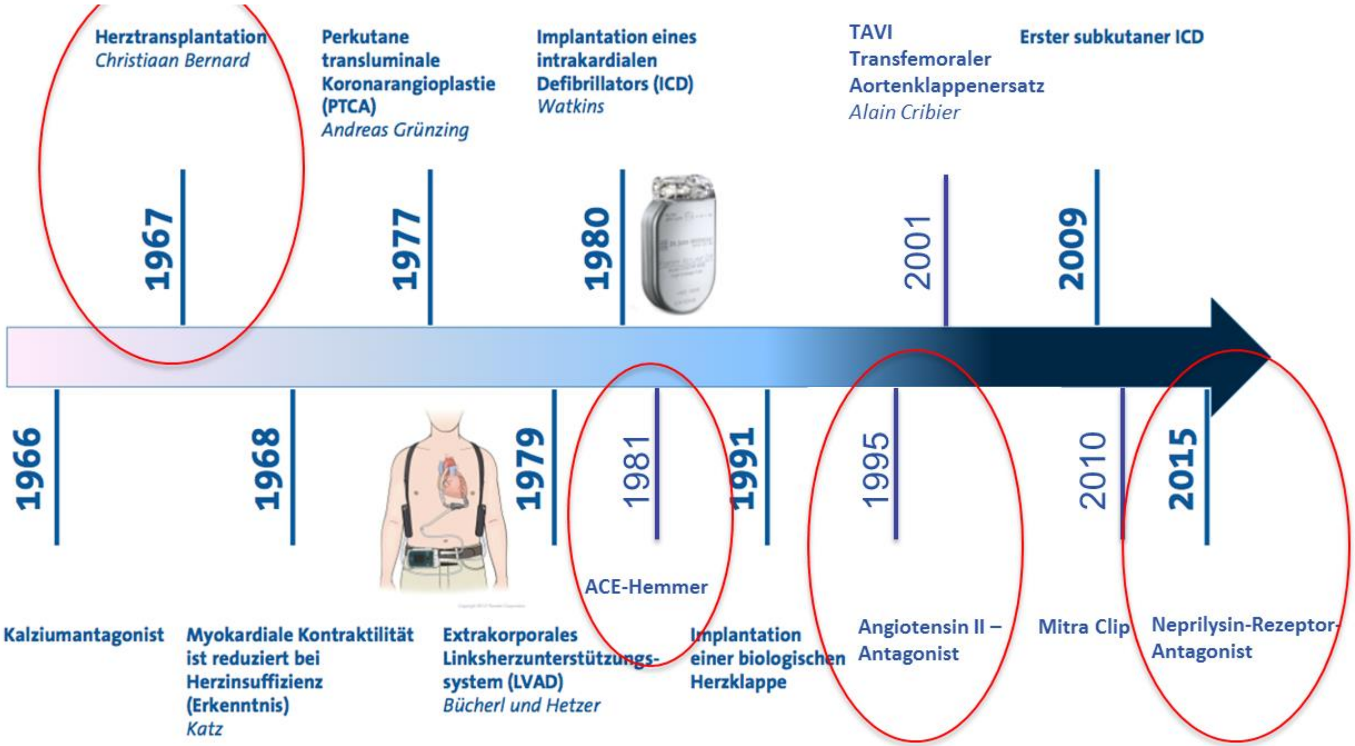
1952
Implantation einer künstlichen Herzklappe
Charles A. Hufnagel

1958
Herz-OP mit Herz-Lungen-Maschine
Rudolf Zenker

Implantation eines Herzschrittmachers
Senning

1963
Betablocker

Meilensteine der Therapie II



1966

Kalziumantagonist

1967

Herztransplantation
Christiaan Bernard

1968

Myokardiale Kontraktilität ist reduziert bei Herzinsuffizienz (Erkenntnis)
Katz

1977

Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)
Andreas Grünzing

1979

Extrakorporales Linksherzunterstützungs-system (LVAD)
Bücherl und Hetzer

1980

Implantation eines intrakardialen Defibrillators (ICD)
Watkins

1981

ACE-Hemmer

1991

Implantation einer biologischen Herzklappe

1995

Angiotensin II – Antagonist

2001

TAVI
Transfemoraler Aortenklappenersatz
Alain Cribier

2009

Erster subkutaner ICD

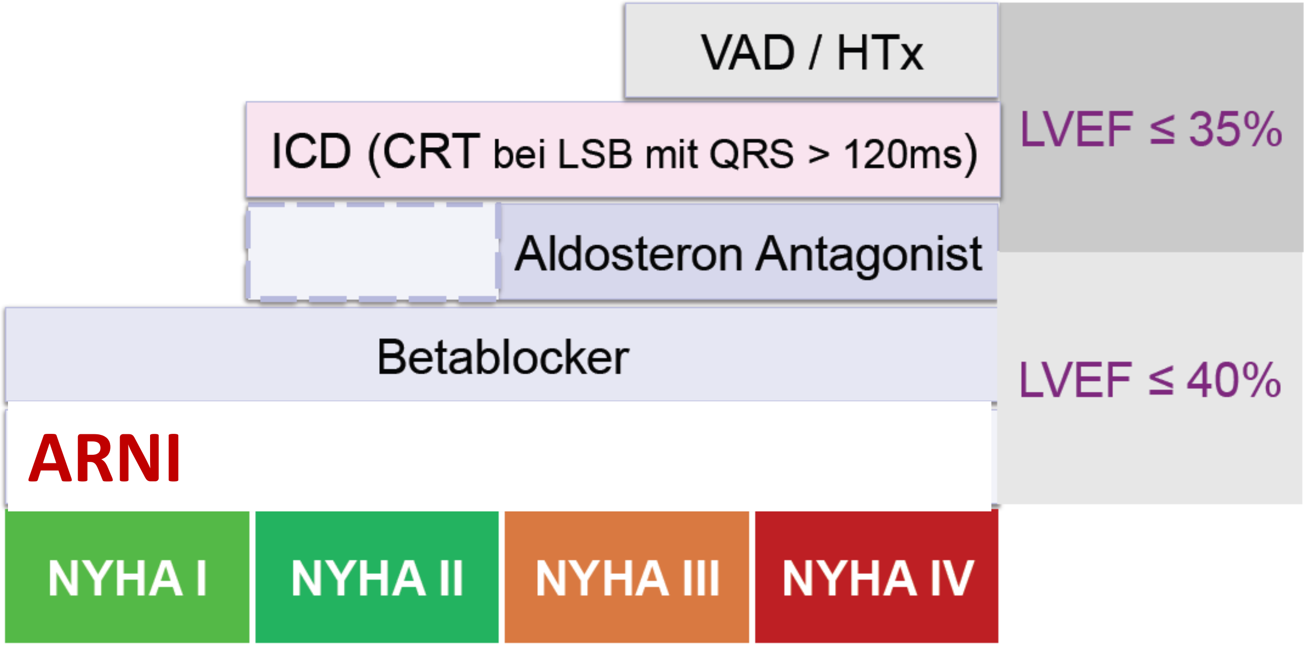
2010

Mitra Clip

2015

Neprilysin-Rezeptor-Antagonist

Prognostisch wirksame Therapie



VAD / HTx

ICD (CRT bei LSB mit QRS > 120ms)

Aldosteron Antagonist

Betablocker

ARNI

NYHA I

NYHA II

NYHA III

NYHA IV

LVEF ≤ 35%

LVEF ≤ 40%

Dickstein Eur Heart J 2008

Was ist Herzinsuffizienz?

- Ältere Definition:

Funktionsstörung des Herzens, bei welcher das Herz nicht mehr in der Lage ist, die für die Versorgung des Körpers erforderliche Pumpleistung zu erbringen

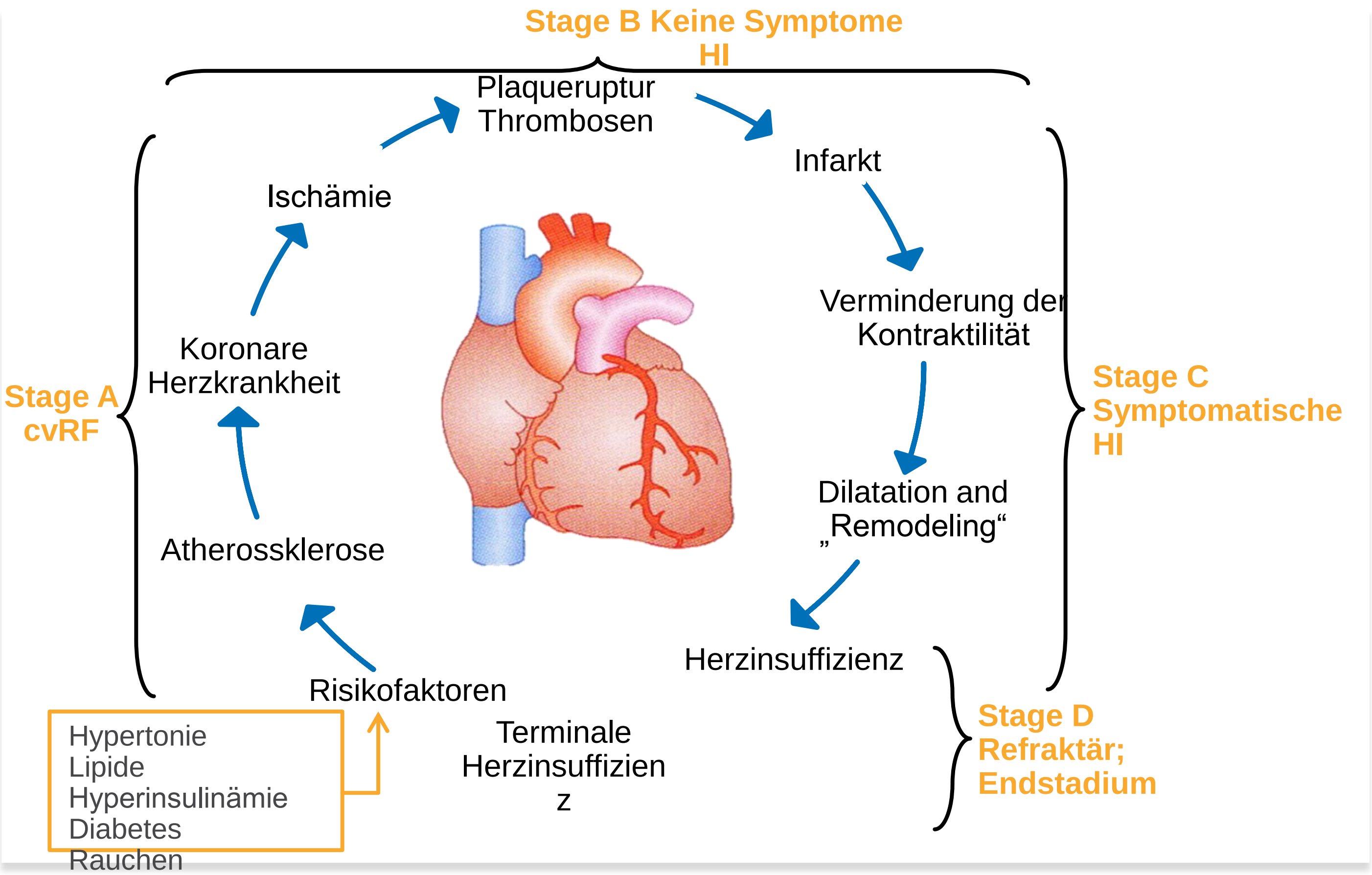
Neue Definition

Klinisches Syndrom, charakterisiert durch eine **gestörte Füllung** und/oder **verminderte Auswurfsleistung** des Herzens**:**

- **Typische Symptome** der Herzinsuffizienz:
  Müdigkeit, Atemnot
- **Zeichen der Wassereinlagerung**:
  Ödeme , Lungenstauung
- Objektivierbarer Nachweis einer **Funktionsstörung des Herzens**

Zahlen für die Schweiz

- **50% der Patienten sterben in ersten 5 Jahren** nach Diagnosestellung (vor 1990: 60-70%)
- drei Monate nach Spitalaufenthalt müssen 30-50% der Patienten wieder hospitalisiert werden
- jährliche Behandlungs-Kosten in CH: **650 Mio sFr**



Stage B Keine Symptome HI

Plaqueruptur
Thrombosen

Infarkt

Verminderung der
Kontraktilität

Dilatation and
„Remodeling“

Herzinsuffizienz

Stage C Symptomatische HI

Stage D Refraktär; Endstadium

Terminale
Herzinsuffizienz

Risikofaktoren

Hypertonie
Lipide
Hyperinsulinämie
Diabetes
Rauchen

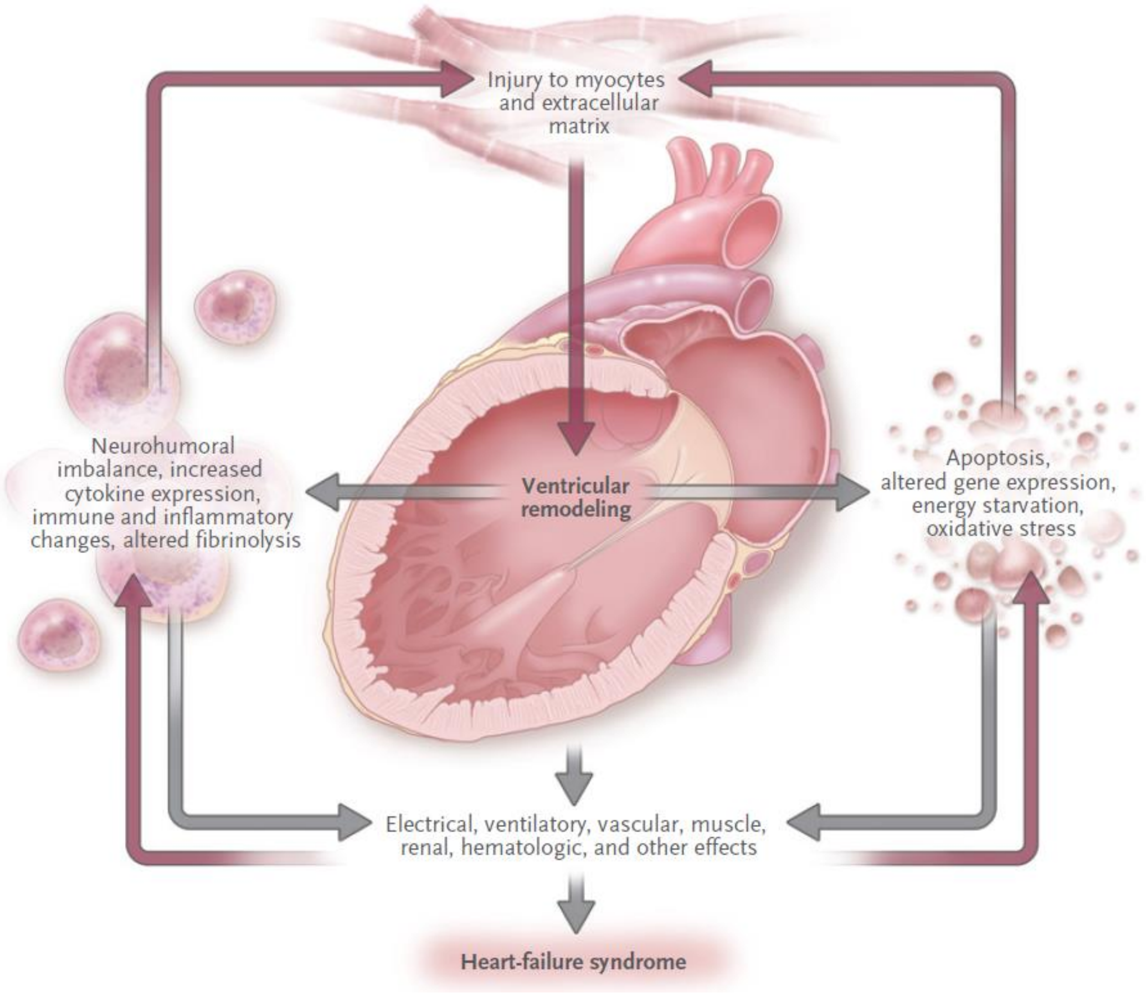
Atherossklerose

Koronare
Herzkrankheit

Ischämie

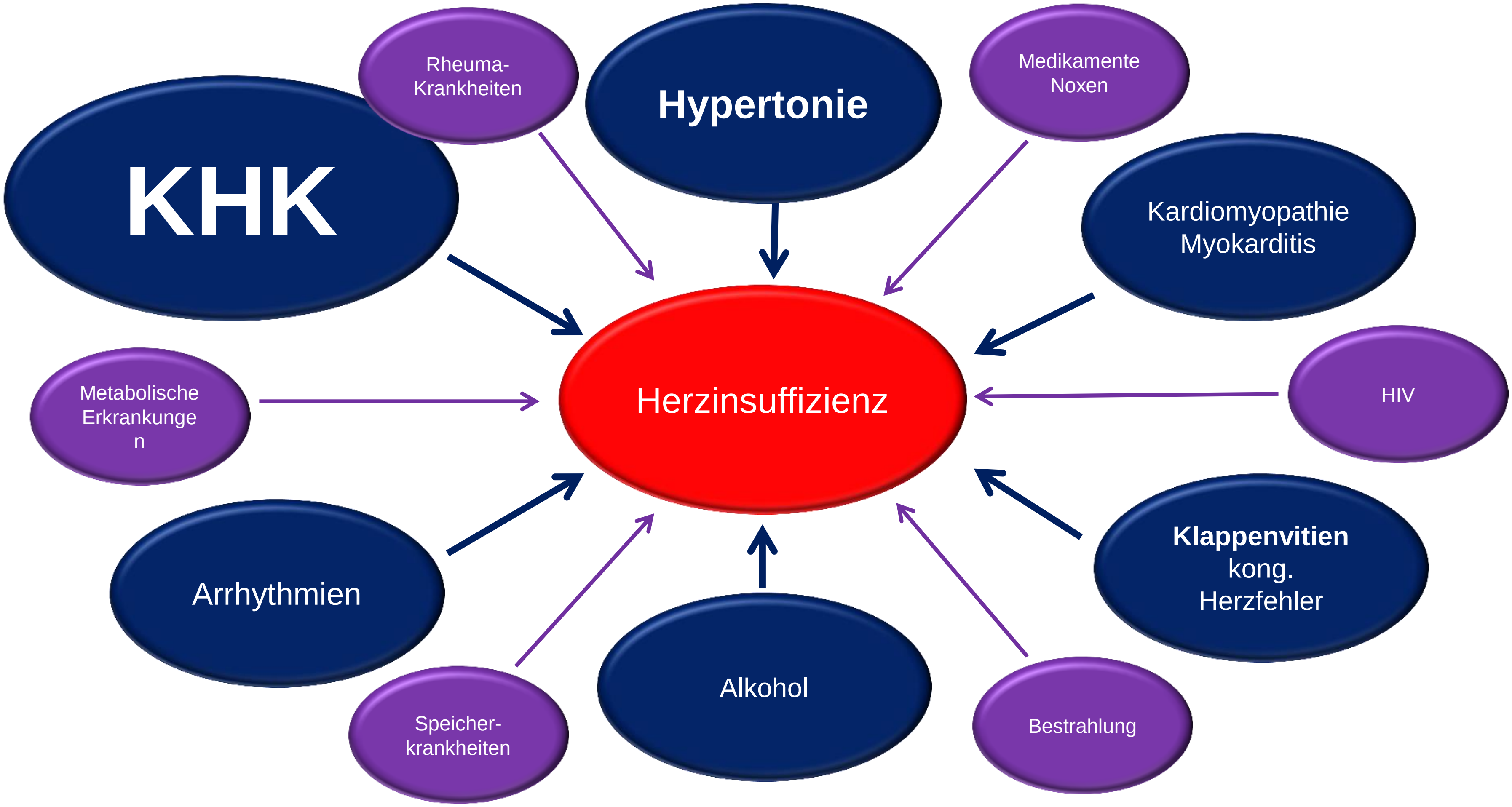
Stage A cvRF

Siegenthaler B. (2006). Klinische Pathophysiologie. S598. Georg Thieme Verlag KG.


Injury to myocytes and extracellular matrix
Neurohumoral imbalance, increased cytokine expression, immune and inflammatory changes, altered fibrinolysis
Ventricular remodeling
Apoptosis, altered gene expression, energy starvation, oxidative stress
Electrical, ventilatory, vascular, muscle, renal, hematologic, and other effects
Heart-failure syndrome

NEJM 2010

Ursachen der Herzinsuffizienz



Rheuma-Krankheiten

Hypertonie

Medikamente
Noxen

KHK

Kardiomyopathie
Myokarditis

Metabolische Erkrankungen

Herzinsuffizienz

HIV

Arrhythmien

Klappenvitien
kong. Herzfehler

Speicher-krankheiten

Alkohol

Bestrahlung

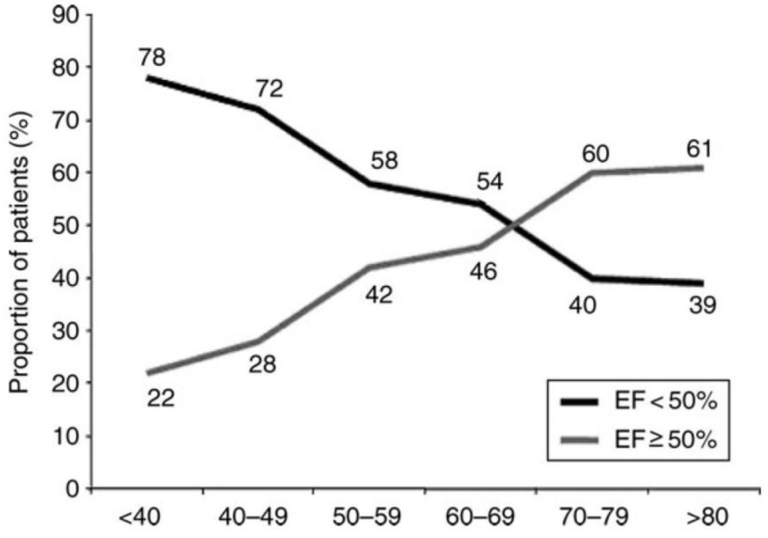
Herzinsuffizienz-Einteilung

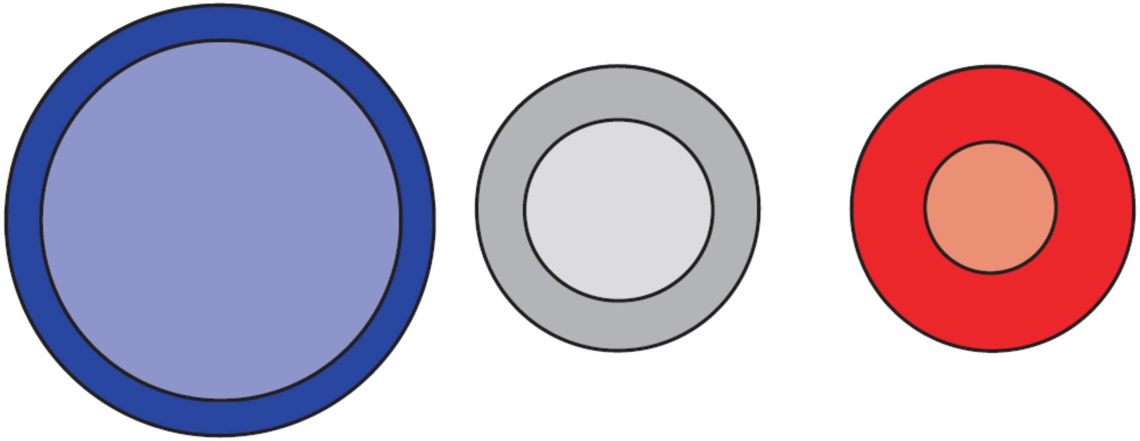
- «systolische Herzinsuffizienz»

  →**HFrEF**

- «diastolische Herzinsuffizienz»

  →**HFpEF**

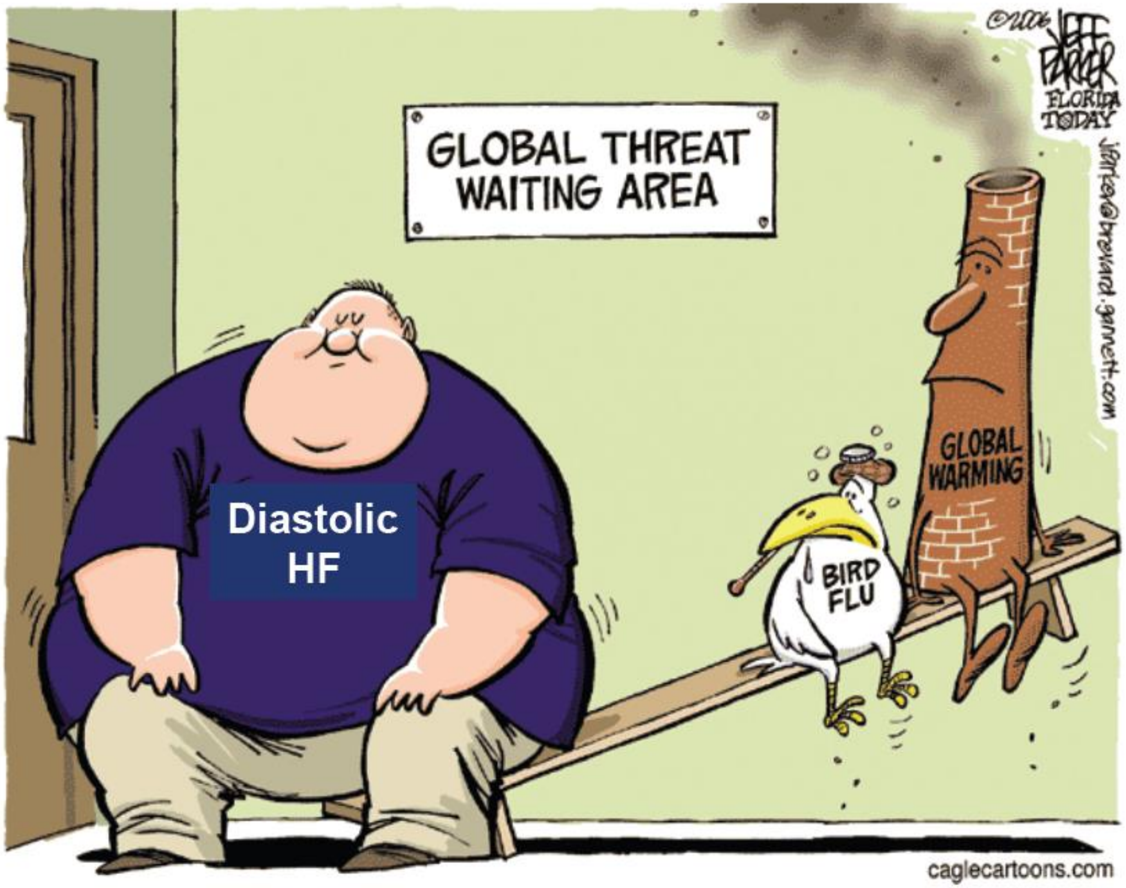




HFrEF **normal** **HFpEF**

Dilatiert	**Grösse**	Nicht dilatiert
Exzentrisch	**Remodeling**	Konzentrisch
↓↓↓	**Pumpfunktion**	Normal/↓
Variabel	**Diastolische Funktion**	↓↓↓

Praxis 2013


GLOBAL THREAT WAITING AREA
Diastolic HF
BIRD FLU
GLOBAL WARMING
©2006 JEFF PARKER FLORIDA TODAY
jparker@brevard.gannett.com
caglecartoons.com

Dyspnoe und LVEF >50%

Kardiale Ursachen

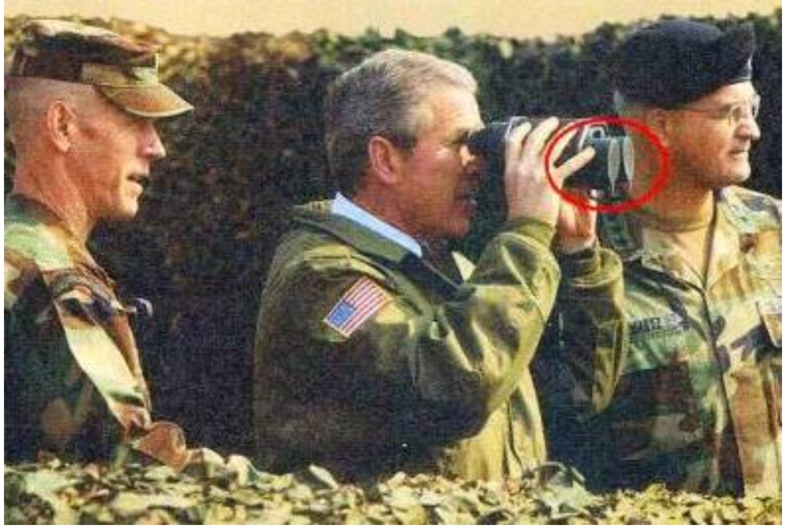
- HFpEF
- **Kardiale Entitäten ausser HFpEF**
  - Koronare Herzkrankheit
  - Klappenerkrankungen
  - Kardiomyopathien
  - Konstriktive Perikarditis
  - Intrakardialer Shunt

Nicht-kardiale Ursachen

- Lungenkrankheiten
- Adipositas
- Trainingsmangel
- Anämie
- Hyperventilation
- Hyperthyreose
- Pulmonal-arterielle Hypertonie
- Extrakardialer Shunt

Praxis 2013

© Keystone

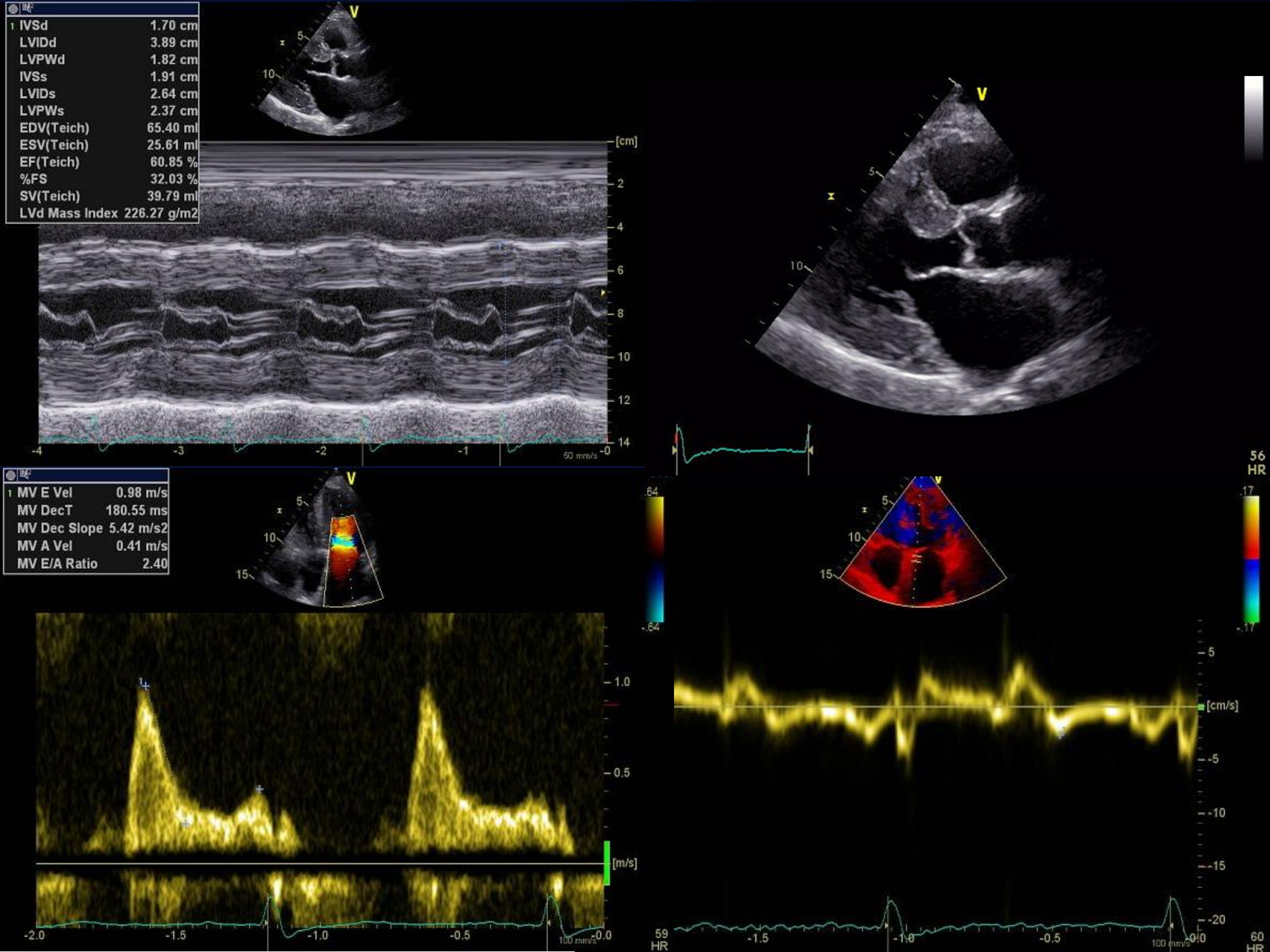


Fallbeispiel: 85-jährige Patientin mit langjähriger Hypertonie

- Hospitalisation (IMC) wegen kardialer Dekompensation (**NT-pro-BNP 6870**) i.R. eines neu-diagnostizierten VHFLi, bei Eintritt tachykard und hyperton
- anamnestisch seit ½ Jahr Episoden mit Unwohlsein, Leistungsminderung, thorakalem Druck und Dyspnoe

Fallbeispiel: 85-jährige Patientin mit langjähriger Hypertonie

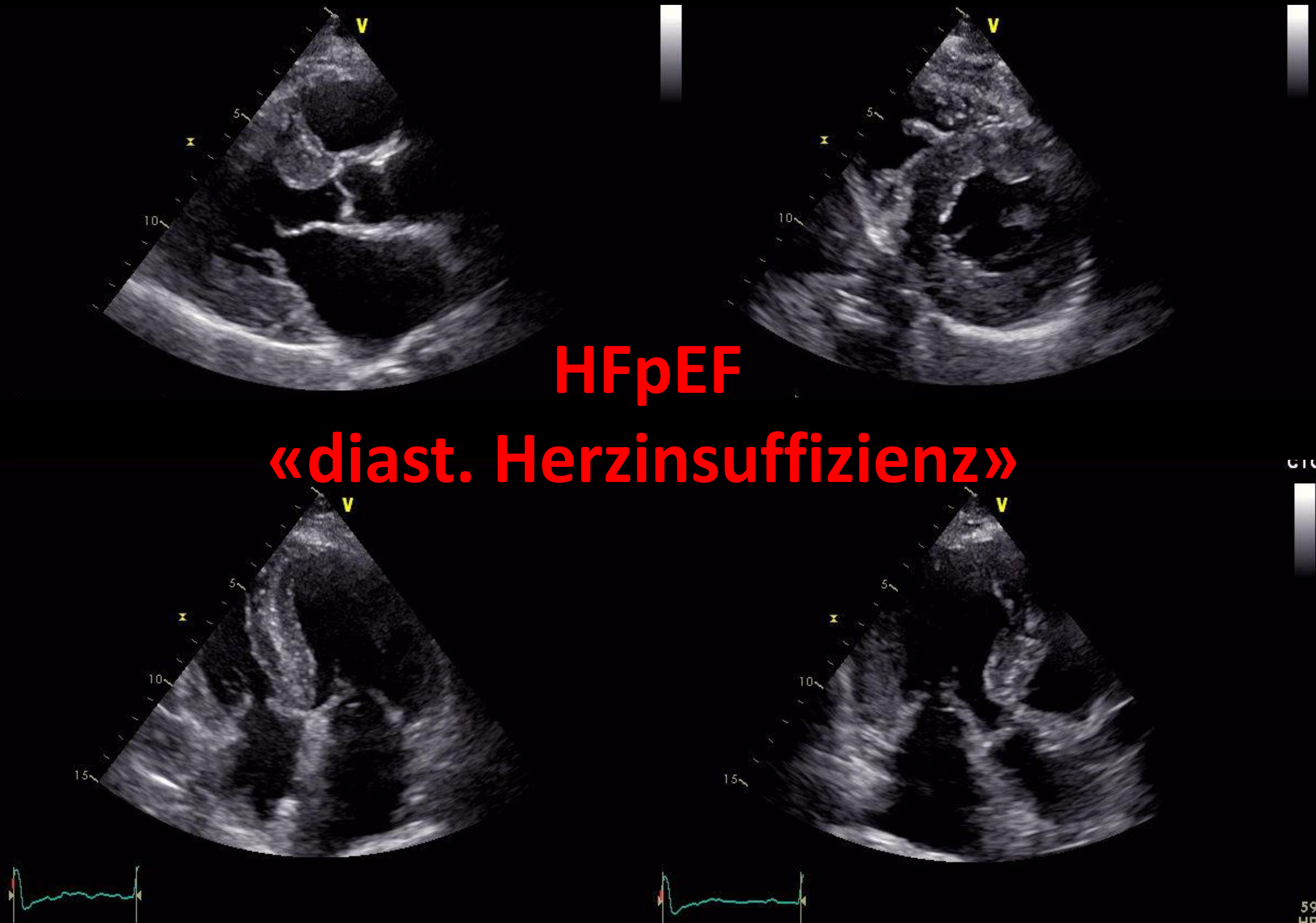
- Eintritt: ASS 100 mg, Coversum 10 mg, Bilol 7.5 mg, Torasem 10 mg, Ventolin, Axotide
- Therapie: Metoprolol i.v. zur Frequenzkontrolle, Torasem 20 mg, Bilol 5 mg, Coversum 10 mg, Nitroderm TTS 5, Clexane therapeutisch Beginn Marcoumar



1	IVSd	1.70 cm
	LVIDd	3.89 cm
	LVPWd	1.82 cm
	IVSs	1.91 cm
	LVIDs	2.64 cm
	LVPWs	2.37 cm
	EDV(Teich)	65.40 ml
	ESV(Teich)	25.61 ml
	EF(Teich)	60.85 %
	%FS	32.03 %
	SV(Teich)	39.79 ml
	LVd Mass Index	226.27 g/m2

1	MV E Vel	0.98 m/s
	MV DecT	180.55 ms
	MV Dec Slope	5.42 m/s2
	MV A Vel	0.41 m/s
	MV E/A Ratio	2.40

V
5
10
[cm]
2
4
6
8
10
12
14
-4
-3
-2
-1
-0
50 mm/s
V
5
10
56
HR
V
5
10
15
.64
-.64
1.0
0.5
[m/s]
-2.0
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
100 mm/s
59
HR
V
5
10
15
.17
-.17
5
[cm/s]
-5
-10
-15
-20
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
100 mm/s
60
HR

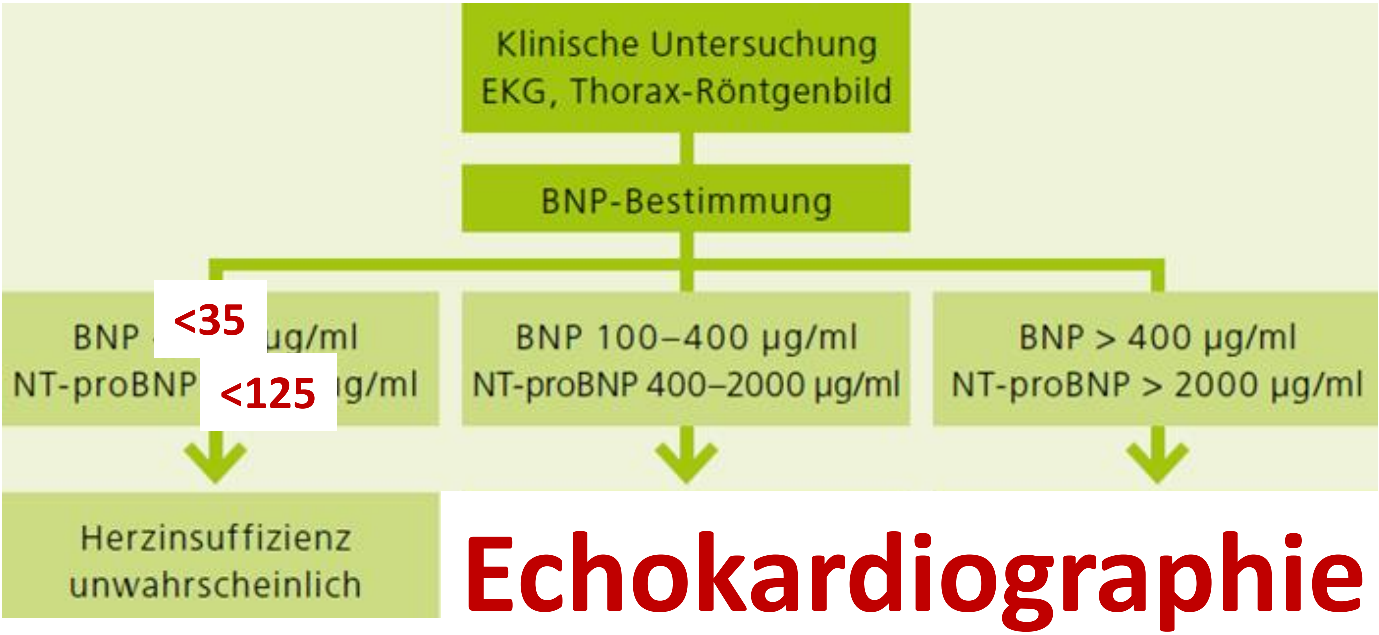


HFpEF
«diast. Herzinsuffizienz»

Unklare chronische Dyspnoe- häufigste Ursachen

bei älteren Patienten mit negativer initialer Evaluation (Anamnese, Untersuch, Lufu, Röntgen) besteht in ca. 2/3 Evidenz einer **diastolischen Dysfunktion**

Untersuchung	Kommentar	Klasse	Level
Transthorakale Echokardiografie	alle Patienten	I	C
12 Ableitung-EKG	alle Patienten	I	C
Blutchemie	alle Patienten	I	C
Hämatologie	alle Patienten	I	C
BNP, NT-proBNP, MR-proANP	alle Patienten	IIa	C
Thoraxröntgen	alle Patienten	IIa	C
Koronarangiografie	bei Hinweisen auf Ischämie	I	C
Kardiales MRI	ausgewählte	I	C



Klinische Untersuchung
EKG, Thorax-Röntgenbild

BNP-Bestimmung

BNP <35 ug/ml
NT-proBNP <125 g/ml

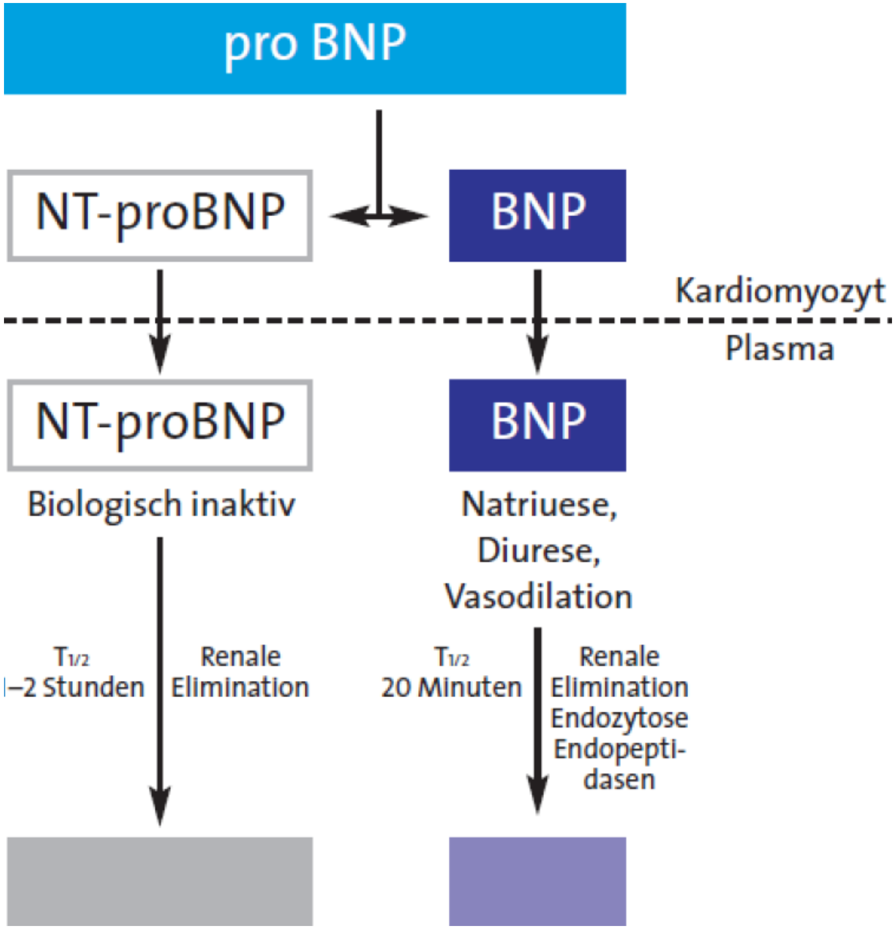
BNP 100–400 µg/ml
NT-proBNP 400–2000 µg/ml

BNP > 400 µg/ml
NT-proBNP > 2000 µg/ml

Herzinsuffizienz unwahrscheinlich

Echokardiographie

Kardiovaskuläres Manual KSSG 2015



pro BNP

NT-proBNP

BNP

Kardiomyozyt

Plasma

NT-proBNP

BNP

Biologisch inaktiv

Natriuese,
Diurese,
Vasodilation

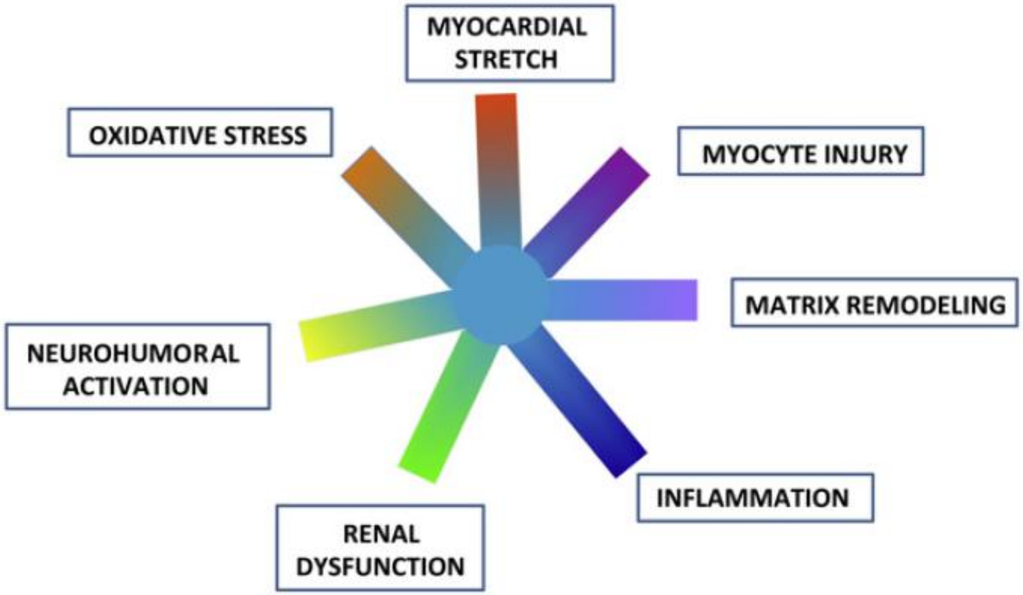
$T_{1/2}$
1–2 Stunden

Renale
Elimination

$T_{1/2}$
20 Minuten

Renale
Elimination
Endozytose
Endopeptidasen

Maeder M, Praxis 2008



MYOCARDIAL STRETCH

OXIDATIVE STRESS

MYOCYTE INJURY

MATRIX REMODELING

NEUROHUMORAL ACTIVATION

INFLAMMATION

RENAL DYSFUNCTION

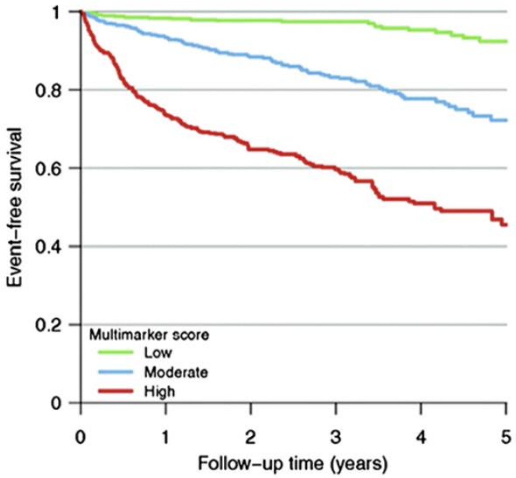
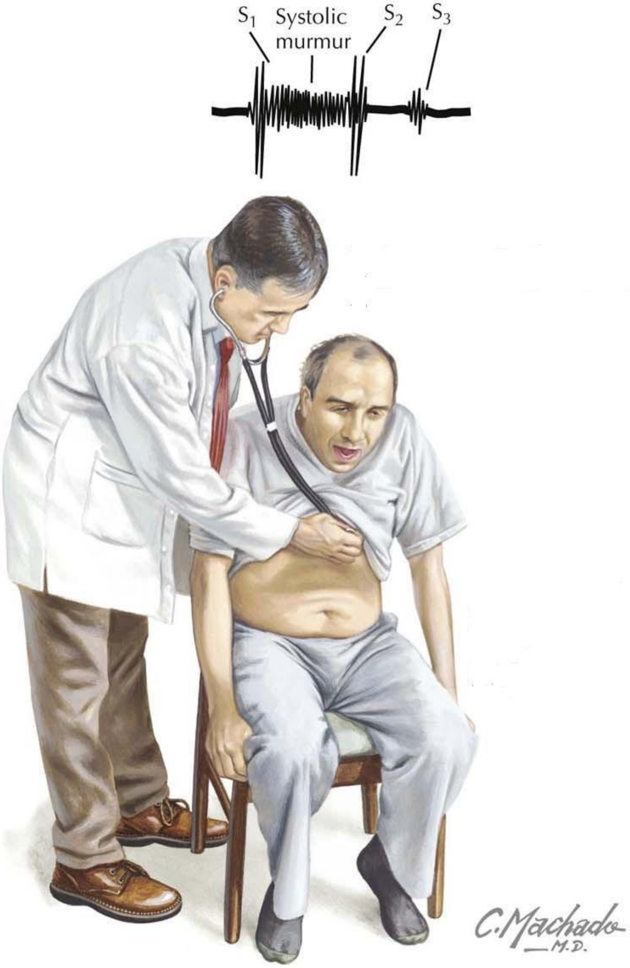


Figure 9 Event-Free Survival According to Multimarker Score Category

Braunwald, JACC 2013

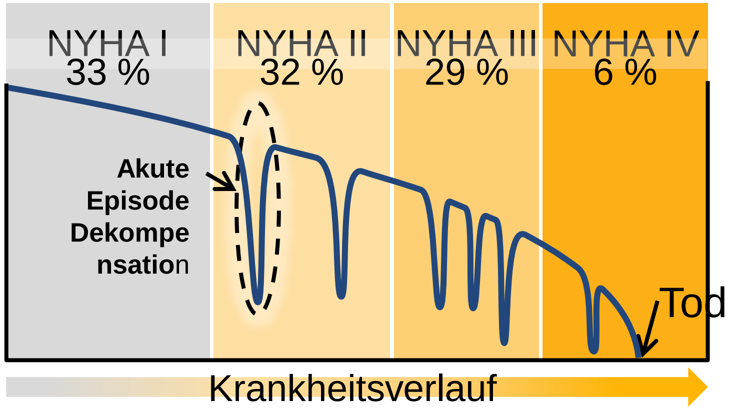

S_1
Systolic murmur
S_2
S_3
C. Machado M.D.

Therapie-Prinzip

- Behandlung der Ursache
    i. zB Klappenoperation, PTCA/Bypass-Chirurgie bei KHK
    ii. zB Frequenz-Kontrolle bei tc VHFli
- Therapie des «final common pathway»
    i. Medikamente
    ii. Devices

Therapie-Ziele

- Linderung Symptome
- Verbesserung QoL
- Verbesserung der Prognose
- Verhinderung Hospitalisation aufgrund Herzinsuffizienz


NYHA I
33 %
NYHA II
32 %
NYHA III
29 %
NYHA IV
6 %
Akute Episode Dekompensation
Tod
Krankheitsverlauf

Nicht pharmakologische Therapie

- Patienten-Selbstmanagement

i. Symptome erkennen

ii. tägliche Gewichtskontrollen (handeln bei +2 kg in 3 Tagen)

iii. Medikamentenkenntnis (Wirkung, NW)

iv. Therapie-Adhärenz

- Lifestyle (Nikotin-Stop, max. 1-2 Gläser Wein/d)

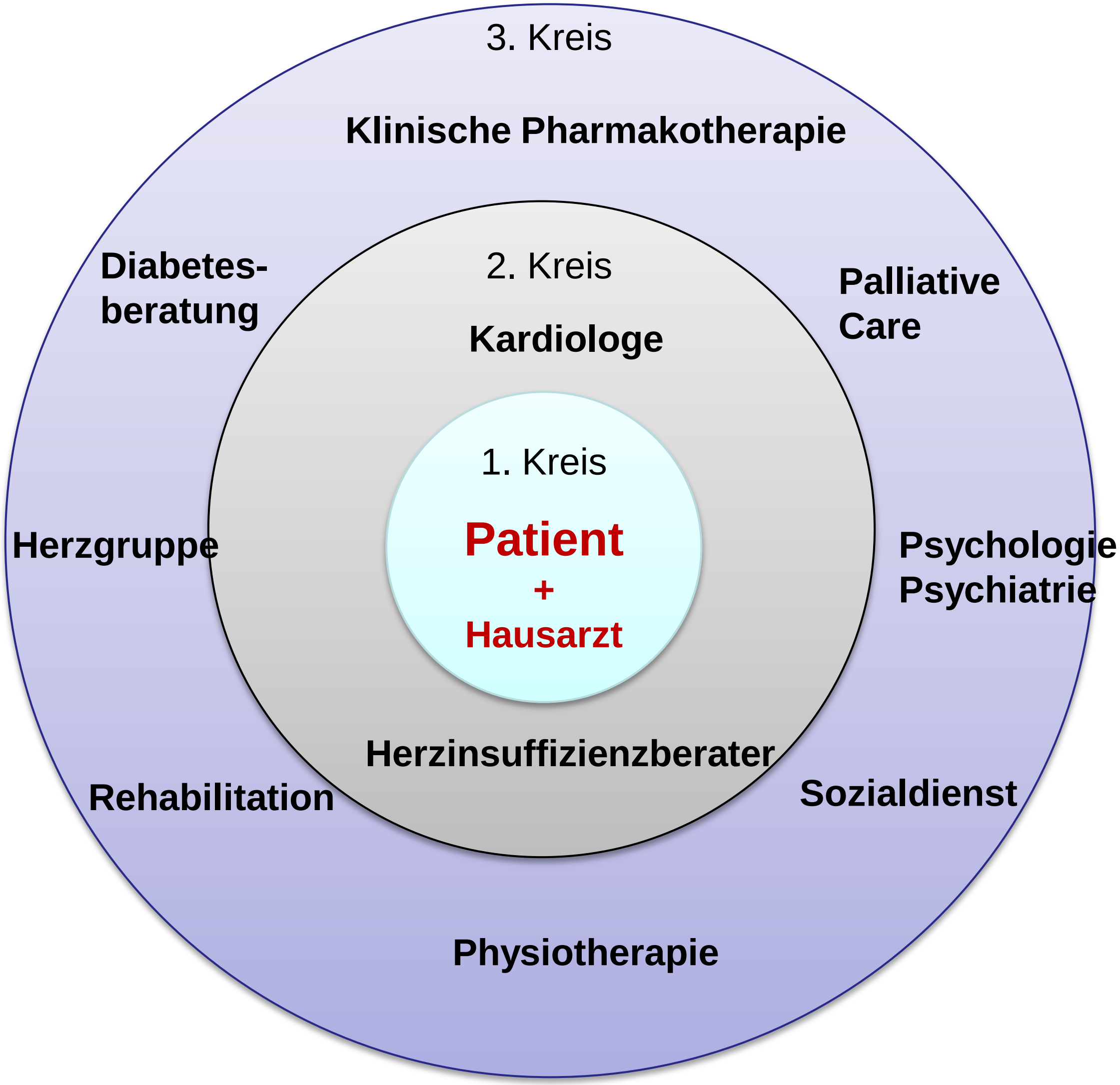
Nicht pharmakologische Therapie

- Diät

i. kein exzessiver Salzkonsum

ii. Trinkmenge < 2l nur bei schwer kontrollierbarer Hypervolämie und Hyponatriämie

- **Körperliche Bewegung** (30 min pro Tag)
- Impfung (Pneumovax, Influenza)



3. Kreis

Klinische Pharmakotherapie

Diabetes-beratung

Palliative Care

Herzgruppe

Psychologie Psychiatrie

Rehabilitation

Sozialdienst

Physiotherapie

2. Kreis

Kardiologe

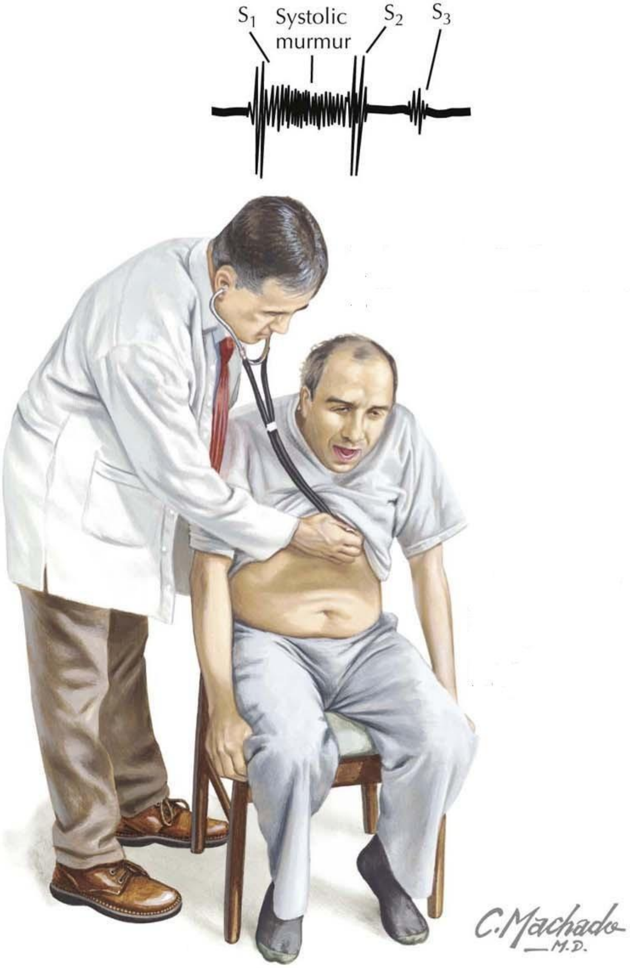
Herzinsuffizienzberater

1. Kreis

Patient
+
Hausarzt

Vernetzte Patientenbetreuung

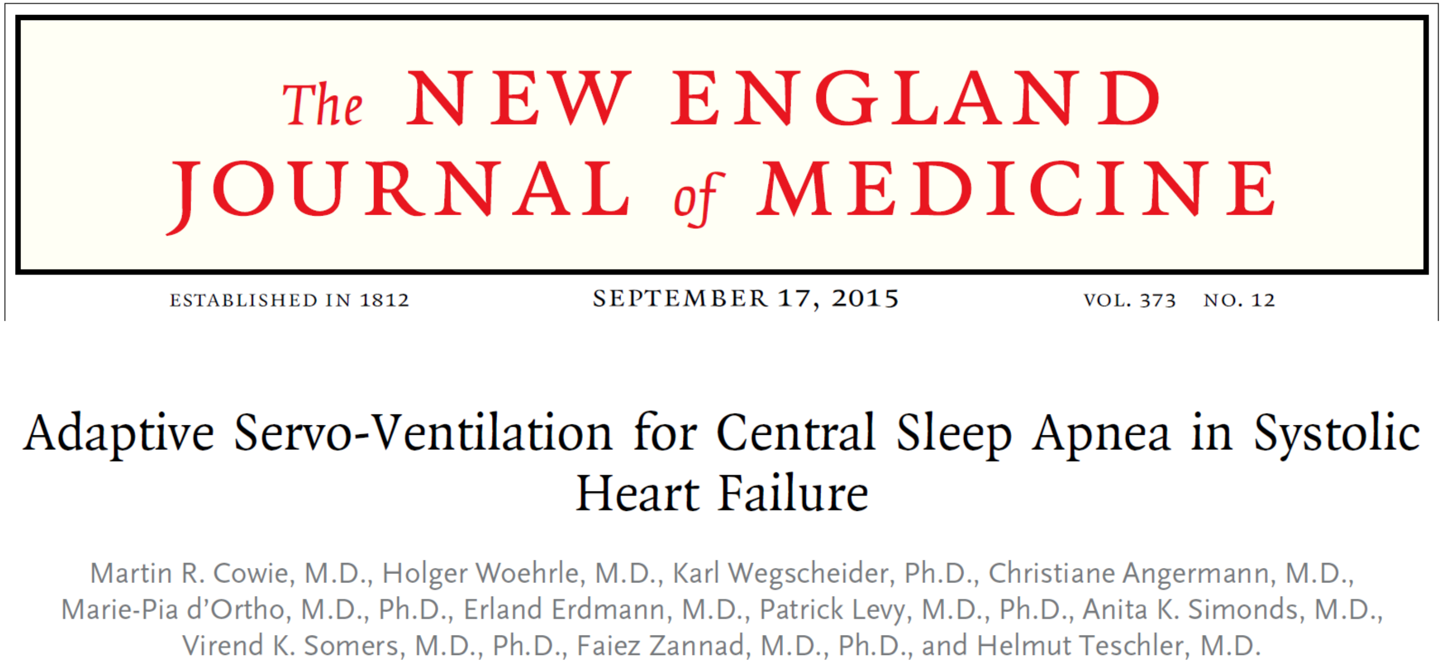
- Verminderung von Rehospitalisationen
- Verbesserung der Lebensqualität
- Verbesserung der Prognose
- Verminderung von Kosten verursacht durch Hospitalisationen


S_1
Systolic murmur
S_2
S_3
C. Machado M.D.

Therapie	Kommentar	Klasse	Level
ACE-Hemmer	Alle Patienten mit HF und LVEF ≤40%	**I**	**A**
Betablocker	Alle Patienten mit HF und LVEF ≤40%	**I**	**A**
MR Antagonist	Alle Patienten mit HF und LVEF ≤35% und NYHA II-IV trotz ACE-Hemmer und Betablocker	**I**	**A**
Ivabradine	Patienten mit LVEF≤35%, Sinusrhythmus, Herzfrequenz 70/min, NYHA II-IV trotz ACE-I, Betablocker, MR Antagonist	**IIA**	**B**

Therapie	Kommentar	Klasse	Level
ARB	LVEF ≤40%, wenn ACE-I nicht toleriert	**I**	**A**
	LVEF≤40%, ACE-I und Betablocker, aber MR Antagonist nicht toleriert	**I**	**A**
Digoxin	Sinusrhythmus, LVEF ≤45%, wenn Betablocker nicht toleriert	**IIb**	**A**
	Sinusrhythmus, LVEF ≤45%, NYHA II-IV trotz ACE-I, Betablocker und MR Antagonist	**IIb**	**A**

Recommendations	Class[a]	Level[b]	Ref[c]
Thiazolidinediones (glitazones) should not be used as they cause worsening HF and increase the risk of HF hospitalization.	III	A	131–133
Most CCBs (with the exception of amlodipine and felodipine) should not be used as they have a negative inotropic effect and can cause worsening HF.	III	B	134
NSAIDs and COX-2 inhibitors should be avoided if possible as they may cause sodium and water retention, worsening renal function and worsening HF.	III	B	135, 136
The addition of an ARB (or renin inhibitor) to the combination of an ACE inhibitor AND a mineralocorticoid antagonist is NOT recommended because of the risk of renal dysfunction and hyperkalaemia.	III	C	–



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 17, 2015 VOL. 373 NO. 12

Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure

Martin R. Cowie, M.D., Holger Woehrle, M.D., Karl Wegscheider, Ph.D., Christiane Angermann, M.D., Marie-Pia d'Ortho, M.D., Ph.D., Erland Erdmann, M.D., Patrick Levy, M.D., Ph.D., Anita K. Simonds, M.D., Virend K. Somers, M.D., Ph.D., Faiez Zannad, M.D., Ph.D., and Helmut Teschler, M.D.

..schädlich bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz NYHA II-IV mit einer EF <45%

Diuretika

- Linderung Symptome/Zeichen der Stauung
- vorzugsweise Schleifendiuretika (Torasemid, Furosemid)
- Problem: RAAS-Aktivierung, Volumendepletion, hohe Dosis eines Schleifendiuretikums = schlechte Prognose

ACE-Hemmer

- RRR 16%, ARR 4.5%, NNT 22 (41Mte)
- Verbesserung der LV-Funktion, der Symptome sowie des klinisches Zustandes
- für alle Patienten max. tolerierte Dosis
- Kontrolle Kreatinin/Kalium
- Dosis Schleifendiuretikum parallel minimieren
- ARB nur falls ACE-Hemmer nicht toleriert

ACE-Hemmer

- Wirkung: Nachlastsenkung, günstiges Remodeling
- Indikationen: EF<40% (mit oder ohne Symptome)
- Kontraindikationen:
    i. Angioödem
    ii. bilaterale Nierenarterienstenose
    iii. Kalium >5 mmol/l
    iv. Krea > 220 mcmol/L
    v. schwere Aortenstenose

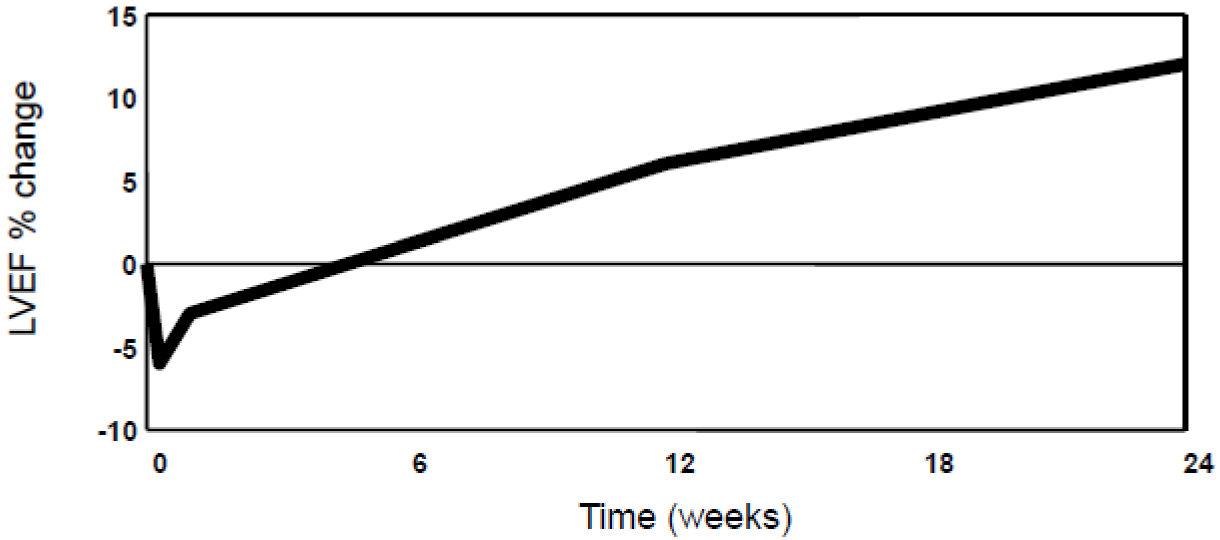
Betablocker

- ARR 4.3%, NNT 23 (1 Jahr)
- Verbesserung der LV-Funktion, der Symptome sowie des klinisches Zustandes
- für alle Patienten max. tolerierte Dosis
- was zählt?
  i. Hf-Reduktion, grösster Effekt bei höchster Baseline-Hf
  ii. aber: etwas Betablocker besser als kein Betablocker

Betablocker

- **start low- gow slow- aim high**
- Kontraindikationen:
    i. Asthma bronchiale (COPD ist keine Kontraindikation!)
    ii. AV-Block 2. oder 3. Grades
    iii. SSS
    iv. HF<50/Min

The Use of Beta Adrenergic Blocking Agents in Heart Failure



Initial hemodynamic deterioration followed by reverse remodeling (decrease in EDV and ESV) with improved ventricular function over time (increased LVEF)

Aldosteron-Antagonisten

- Indikationen:
  i. NYHA III – IV und EF <35% optimale Betablocker- und ACE-Hemmer-Therapie vorausgesetzt, 12.5 – 25 mg täglich
  i. früh nach Myokardinfarkt bei reduzierter LVEF <40% und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz

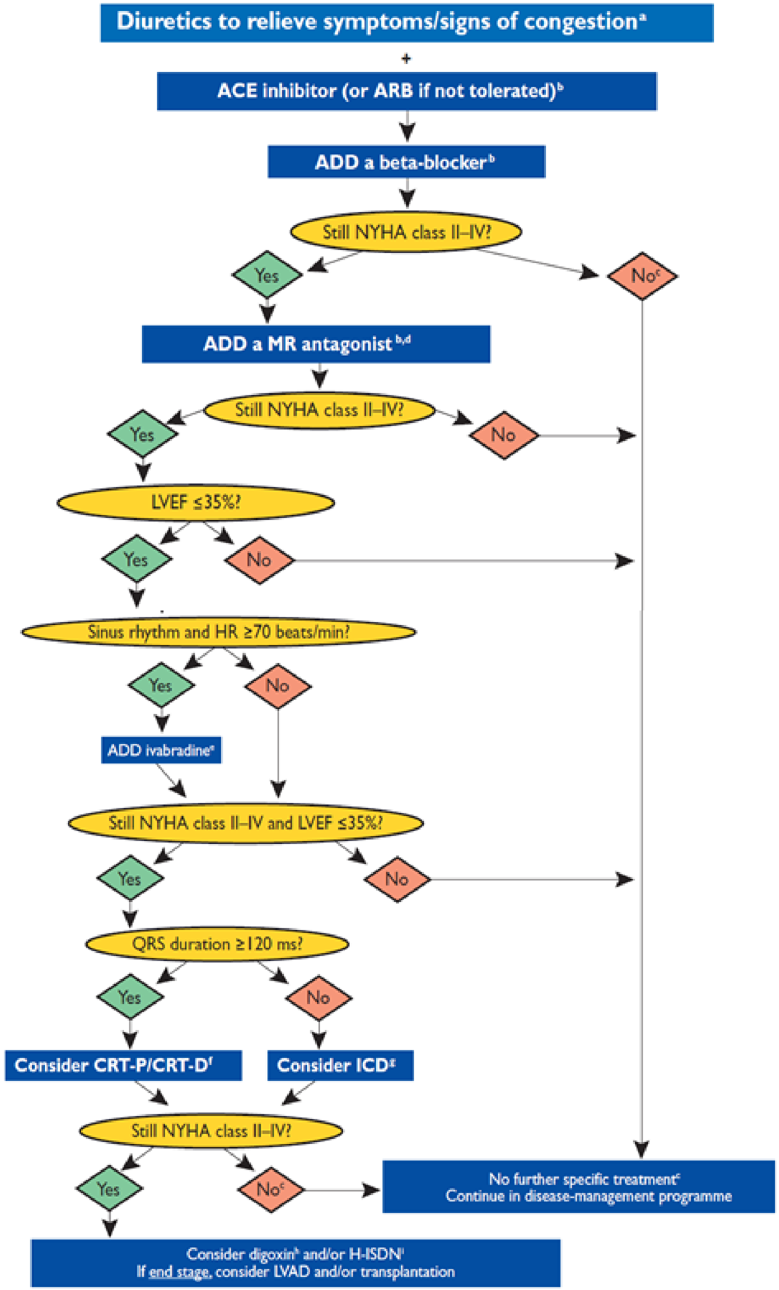
Aldosteron-Antagonisten

- Kontraindikationen:
  1. Kalium > 6.0 mmol/l, Dosisreduktion bei >5.5 mmol/l
  2. Kreatinin > 220 mcg/l
  3. nicht in Kombination ACEI und ARB oder zusätzlich zu kaliumsparenden Diuretika

- Mortalitäts- und Hospitalisationsreduktion sowie Verbesserung der NYHA-Klasse

Digoxin

- **tachykardes Vorhofflimmern** bei Herzinsuffizienz: Frequenzkontrolle
- **SR**: EF<40% bei NYHA II-IV, sofern ACE-Hemmer und Betablocker bereits auftitriert **(Ziel: 0.5-0.8 ng/ml, cave >1: Mortalitätszunahme)**
- Reduktion der Hospitalisationsrate und Verbesserung Symptome ohne Einfluss auf Mortalität



Diuretics to relieve symptoms/signs of congestion[a]

+

ACE inhibitor (or ARB if not tolerated)[b]

ADD a beta-blocker[b]

Still NYHA class II–IV?

Yes

No[c]

ADD a MR antagonist[b,d]

Still NYHA class II–IV?

Yes

No

LVEF ≤35%?

Yes

No

Sinus rhythm and HR ≥70 beats/min?

Yes

No

ADD ivabradine[e]

Still NYHA class II–IV and LVEF ≤35%?

Yes

No

QRS duration ≥120 ms?

Yes

No

Consider CRT-P/CRT-D[f]

Consider ICD[g]

Still NYHA class II–IV?

Yes

No[c]

No further specific treatment[c]
Continue in disease-management programme

Consider digoxin[h] and/or H-ISDN[i]
If end stage, consider LVAD and/or transplantation

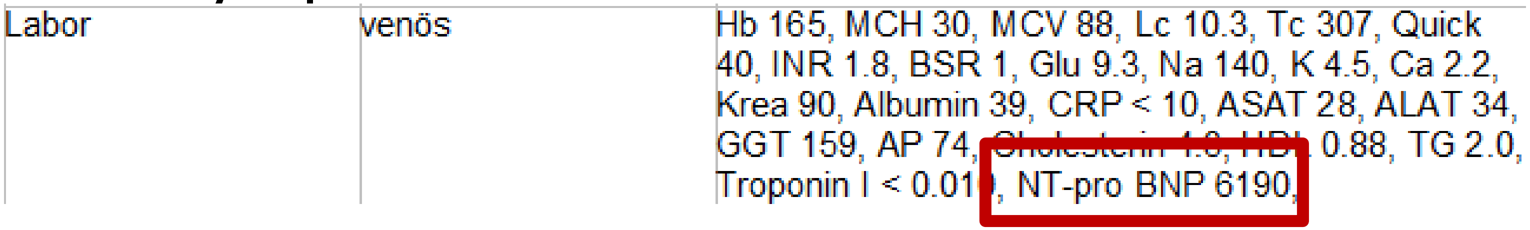
ESC Guideline 2012

Fallbeispiel: 72-jähriger Landwirt

- notfallmässige Hospitalisation bei seit einigen Tagen zunehmender Dyspnoe, paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe, Knöchelödemen und Gewichtszunahme von 9 kg, vom HA wurde vor 1 Monat ein VHFli diagnostiziert, Therapie: Xarelto, Cordarone, Bilol, Co-Lisinopril, Lasix

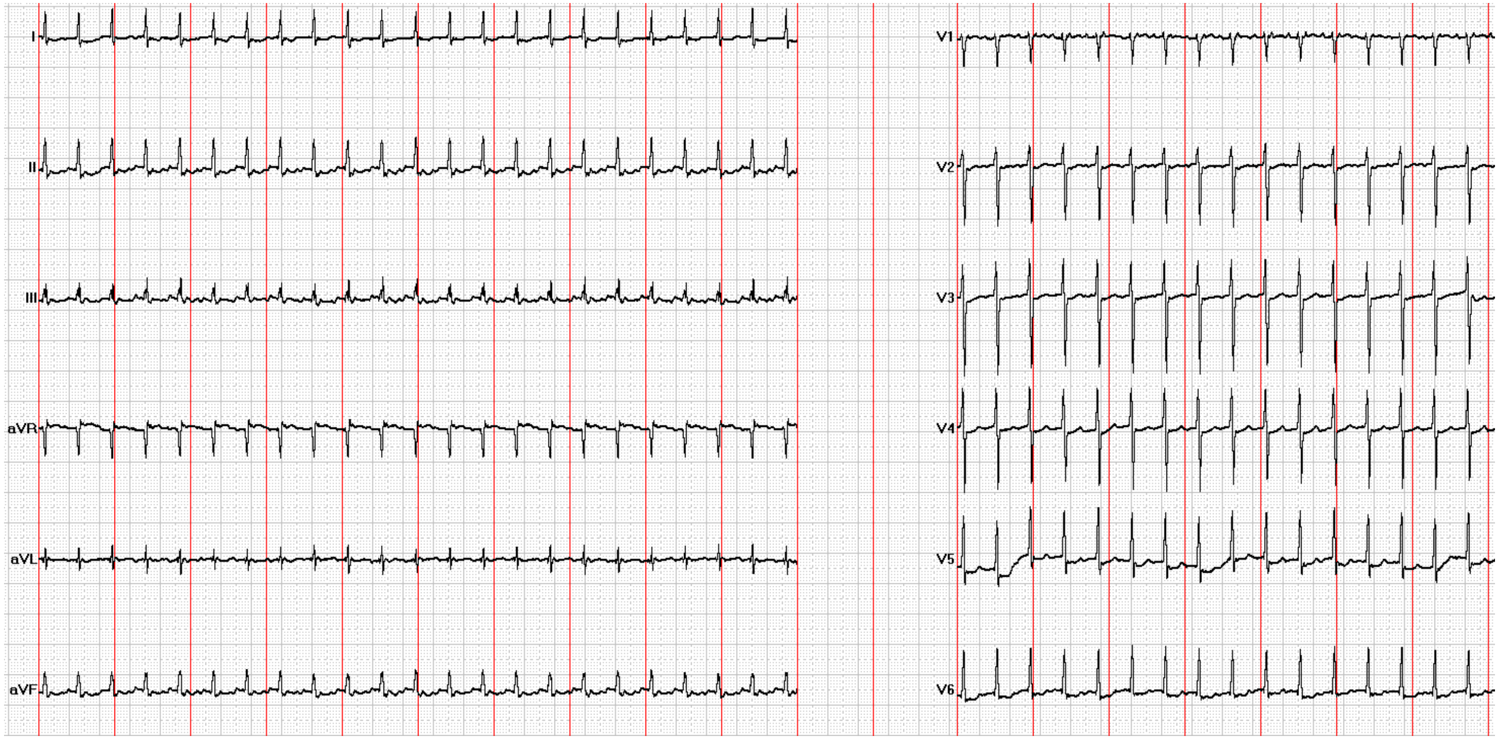
Fallbeispiel: 72-jähriger Patient

- 166 cm, 87 kg, BD 147/108 mmHg, Puls 136/min, AF 20/min, basale RG`s, Knöchelödeme bds.
- kvRF: arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Dyslipidämie

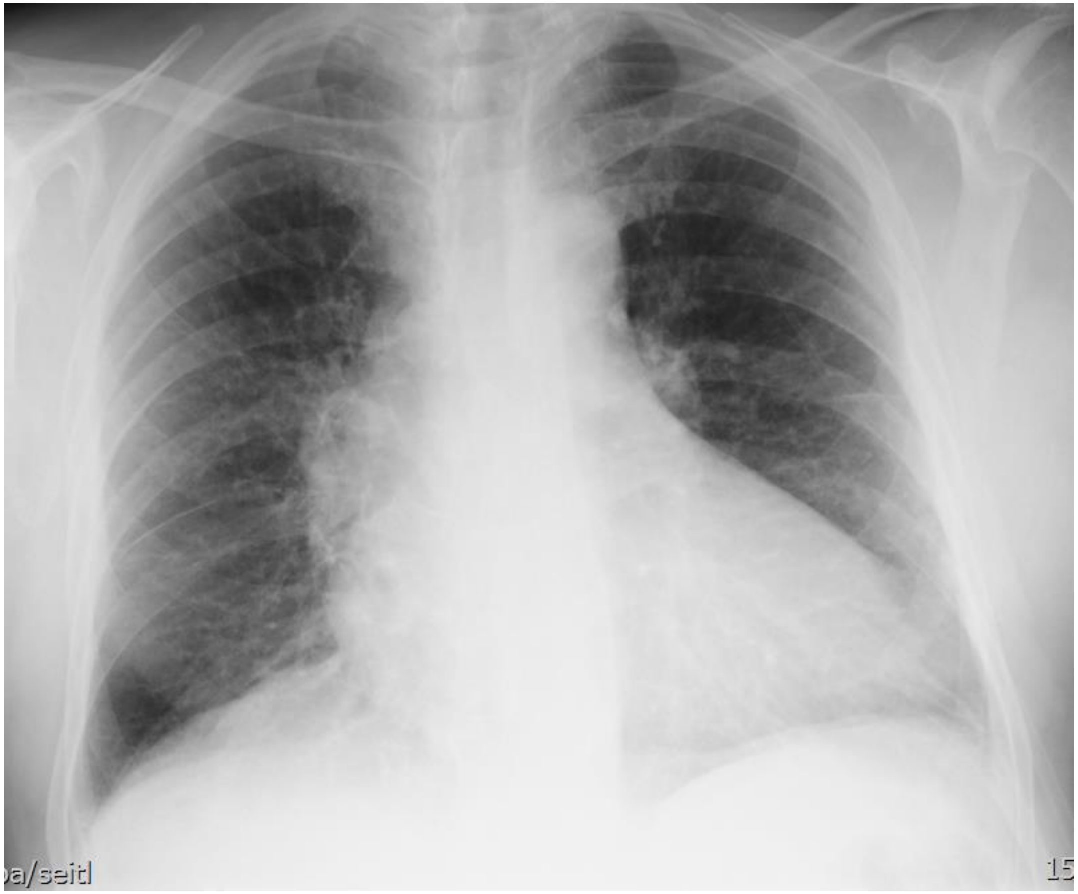


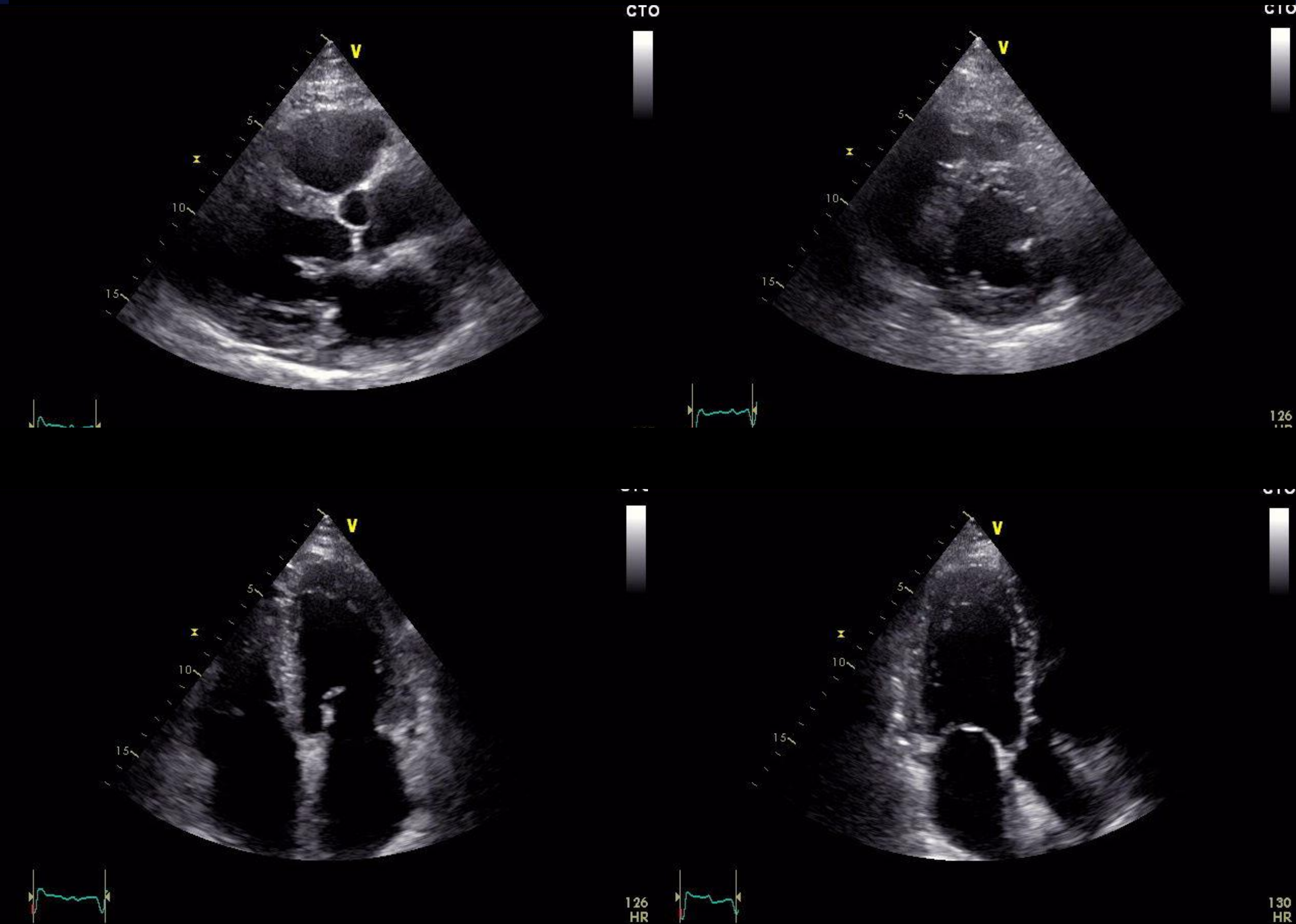
Labor	venös	Hb 165, MCH 30, MCV 88, Lc 10.3, Tc 307, Quick 40, INR 1.8, BSR 1, Glu 9.3, Na 140, K 4.5, Ca 2.2, Krea 90, Albumin 39, CRP < 10, ASAT 28, ALAT 34, GGT 159, AP 74, Cholesterin [illegible], HDL 0.88, TG 2.0, Troponin I < 0.010, NT-pro BNP 6190,

Fallbeispiel: 72-jähriger Patient


I
II
III
aVR
aVL
aVF
V1
V2
V3
V4
V5
V6

Fallbeispiel: 72-jähriger Patient




CTO
V
5
10
15
126
V
5
10
15
126 HR
V
5
10
15
130 HR

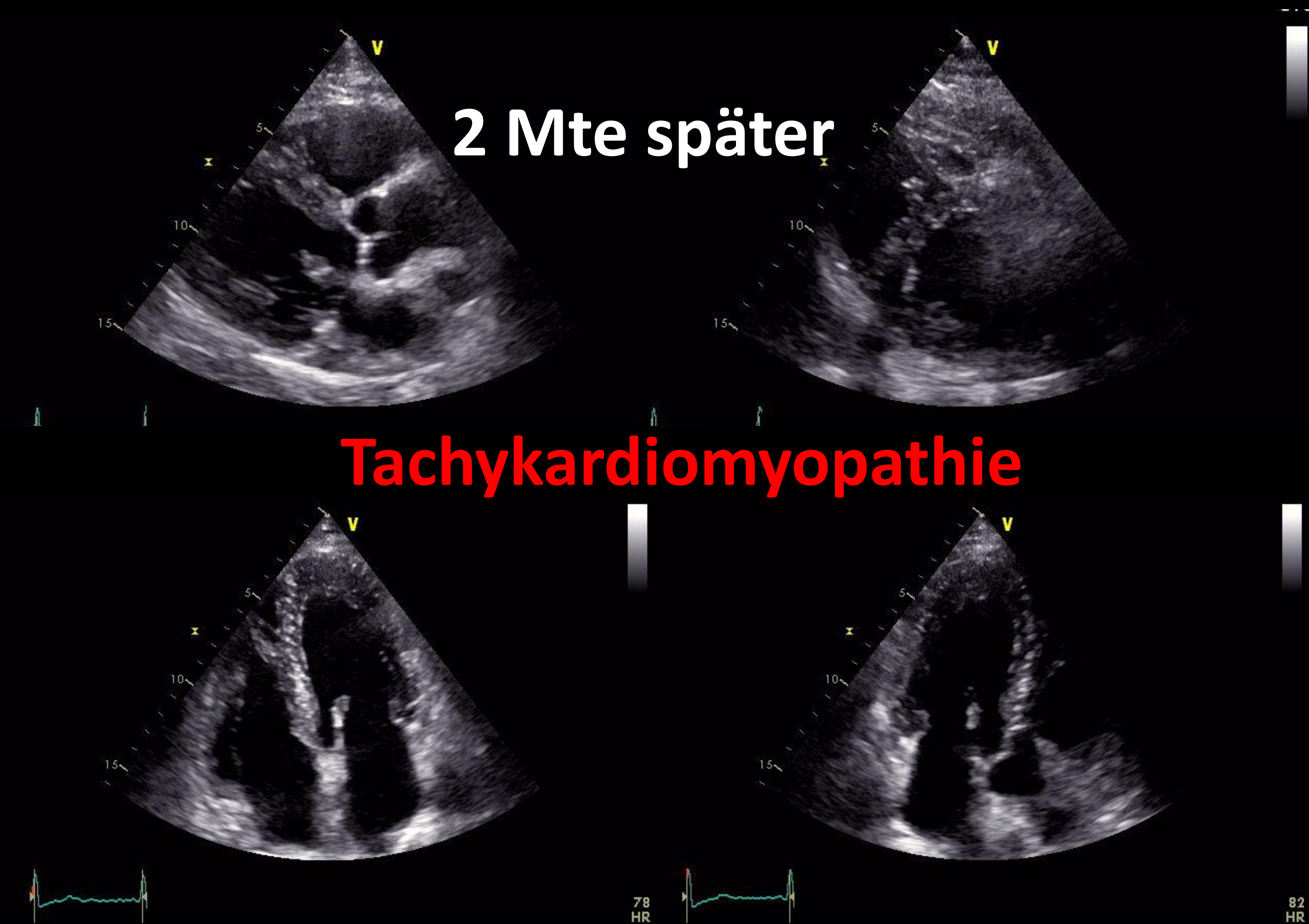
Fallbeispiel: Verlauf

- nach Ausschluss eines intrakardialen Thrombus (TEE) elektrische Kardioversion →Sinusrhythmus
- Therapie: Xarelto 20 mg, Digoxin 0.125 mg, Bilol 7.5 mg, Torasem 20 mg, Lisinopril 20 mg, Atorvastatin 40 mg

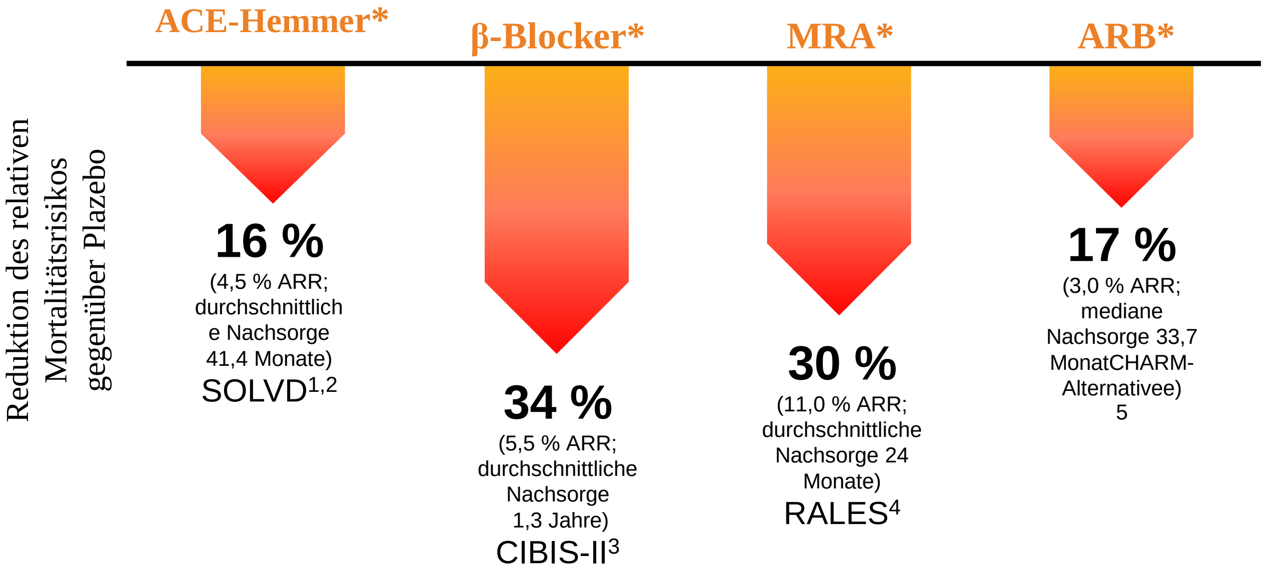
Fallbeispiel: Verlauf

- kavotrikuspidale Isthmusablation KSSG bei zusätzlichem Vorliegen eines Vorhofflatterns
- Holter EKG im Verlauf: durchgehend SR, mittlere Frequenz 79/min, kein VHFli-/Flattern

2 Mte später


V
5
10
15
78
HR
82
HR

Tachykardiomyopathie



Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos gegenüber Plazebo

ACE-Hemmer*

16 %
(4,5 % ARR; durchschnittliche Nachsorge 41,4 Monate)
SOLVD[1,2]

β-Blocker*

34 %
(5,5 % ARR; durchschnittliche Nachsorge 1,3 Jahre)
CIBIS-II[3]

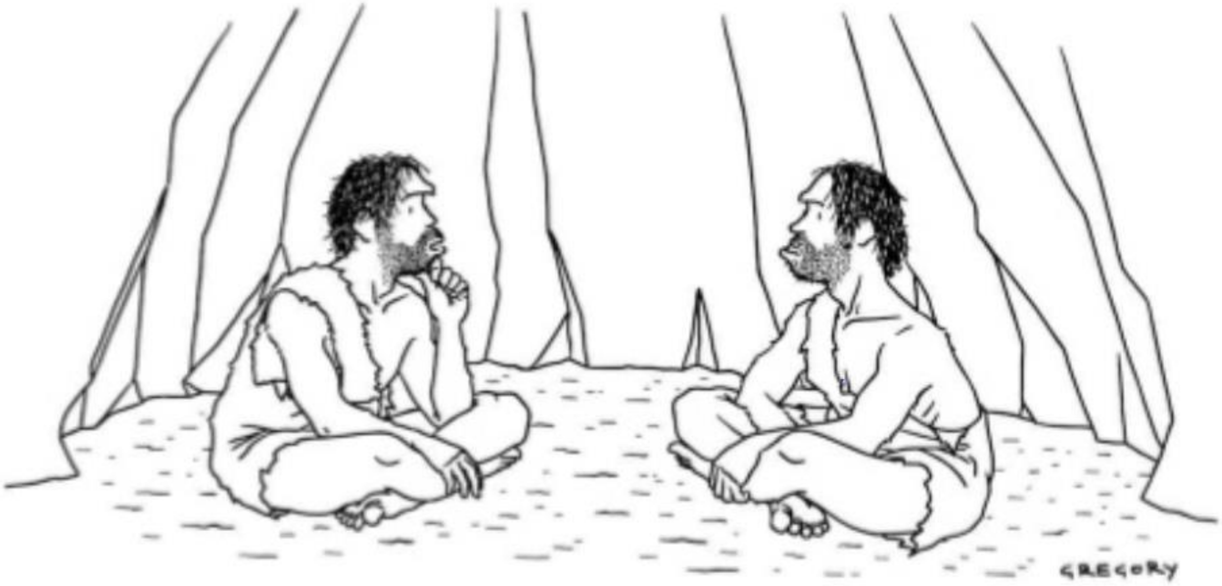
MRA*

30 %
(11,0 % ARR; durchschnittliche Nachsorge 24 Monate)
RALES[4]

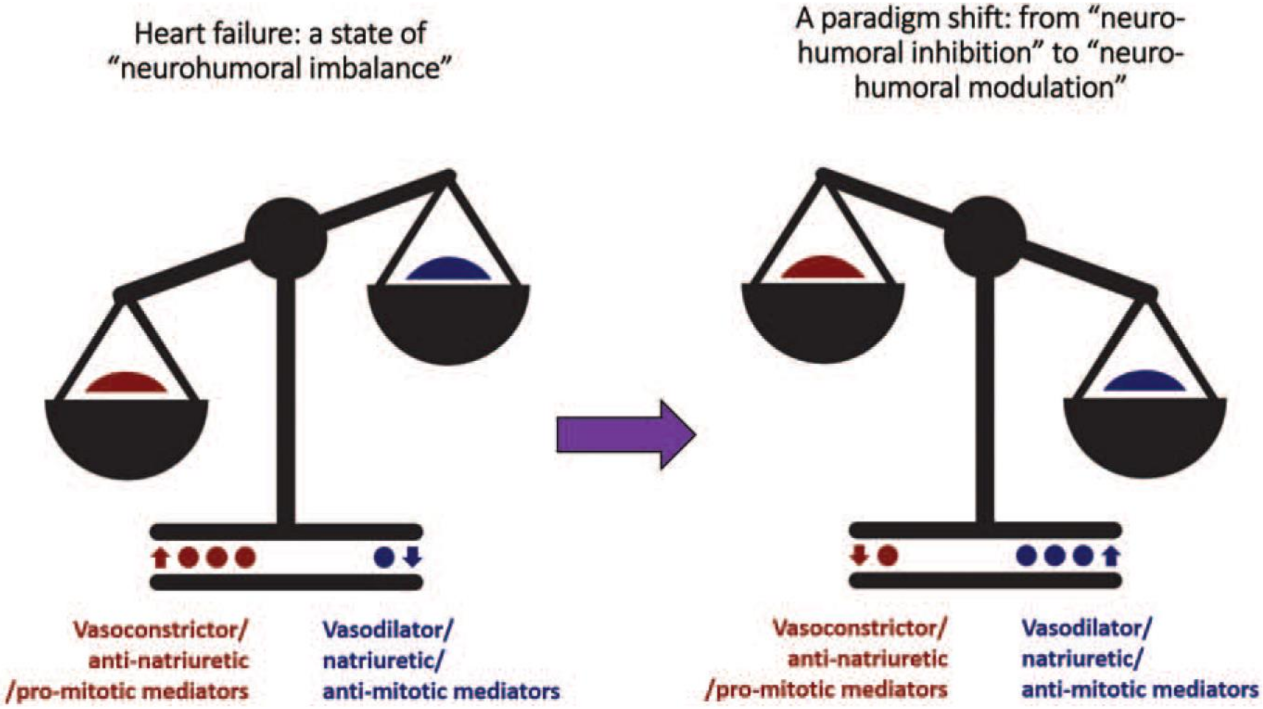
ARB*

17 %
(3,0 % ARR; mediane Nachsorge 33,7 MonatCHARM-Alternativee)
5

McMurray *et al*. Eur Heart J 2012



"Something's just not right—our air is clean, our water is pure, we all get plenty of exercise, everything we eat is organic and free-range, and yet nobody lives past thirty."



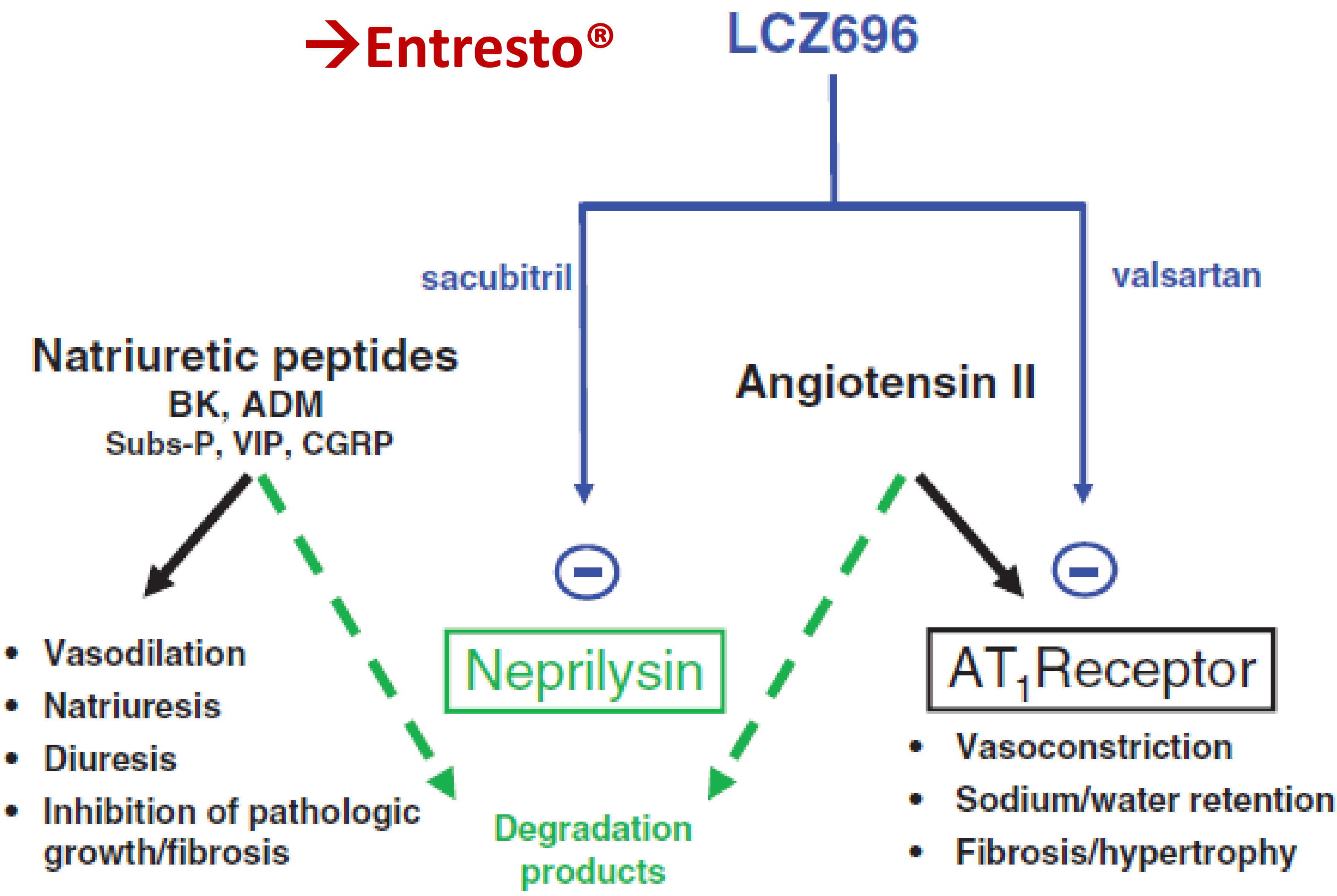
Heart failure: a state of "neurohumoral imbalance"

A paradigm shift: from "neuro-humoral inhibition" to "neuro-humoral modulation"

Vasoconstrictor/
anti-natriuretic
/pro-mitotic mediators
Vasodilator/
natriuretic/
anti-mitotic mediators
Vasoconstrictor/
anti-natriuretic
/pro-mitotic mediators
Vasodilator/
natriuretic/
anti-mitotic mediators

McMurray JJV. Eur J Heart Fail 2015

Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition (ARNI): LCZ696



→Entresto®

LCZ696

sacubitril

valsartan

Natriuretic peptides
BK, ADM
Subs-P, VIP, CGRP

Angiotensin II

- Vasodilation
- Natriuresis
- Diuresis
- Inhibition of pathologic growth/fibrosis

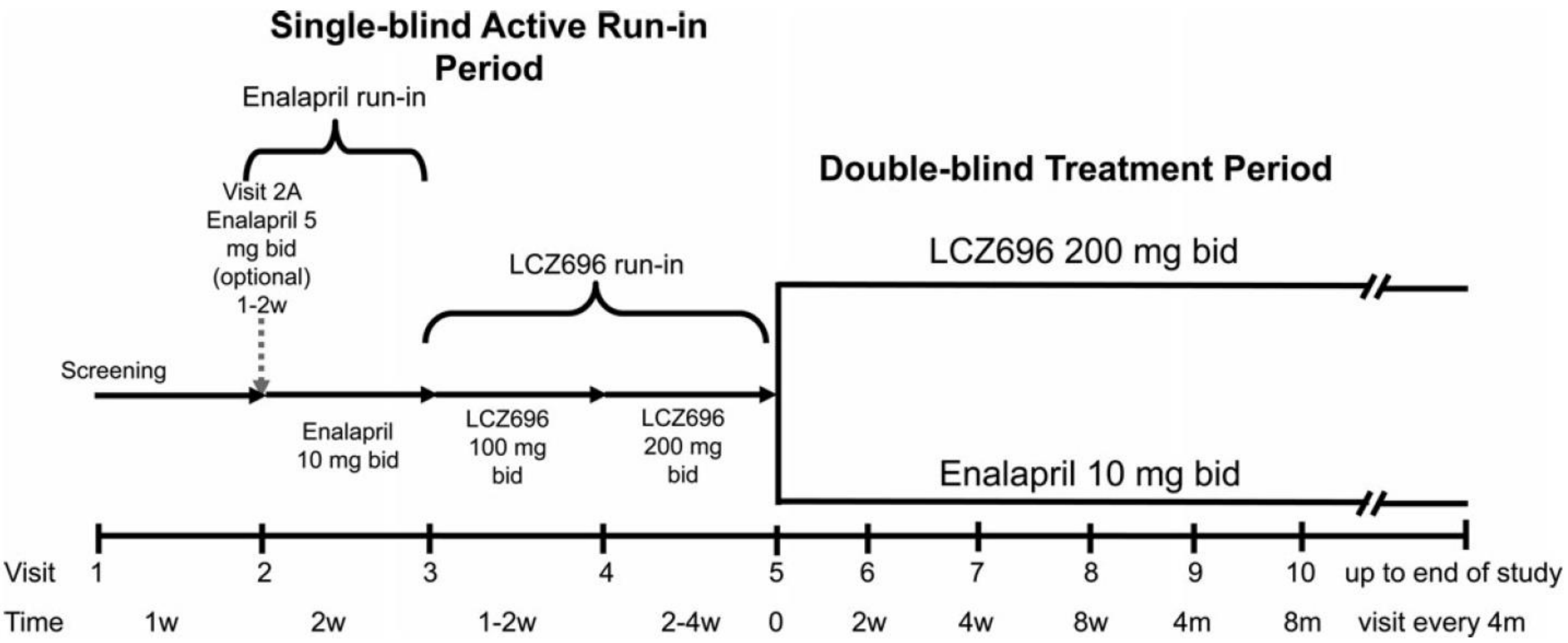
Neprilysin

Degradation products

AT_1 Receptor

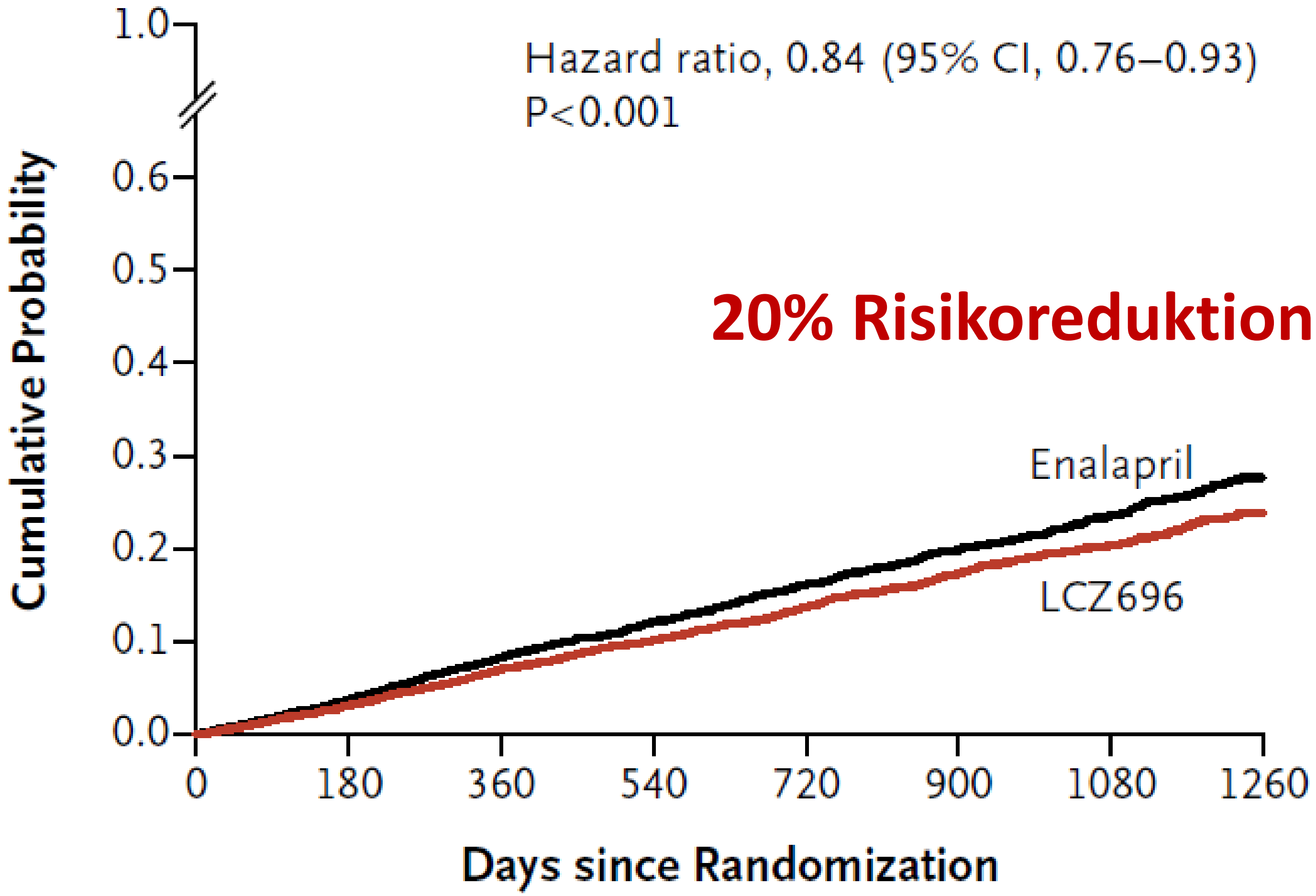
- Vasoconstriction
- Sodium/water retention
- Fibrosis/hypertrophy

McMurray JJV. Eur J Heart Fail 2015


Single-blind Active Run-in Period
Enalapril run-in
Visit 2A
Enalapril 5 mg bid
(optional)
1-2w
Screening
Enalapril 10 mg bid
LCZ696 run-in
LCZ696 100 mg bid
LCZ696 200 mg bid
Double-blind Treatment Period
LCZ696 200 mg bid
Enalapril 10 mg bid
Visit
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
up to end of study
Time
1w
2w
1-2w
2-4w
0
2w
4w
8w
4m
8m
visit every 4m

McMurray JJV, et al. . Eur J Heart Fail 2013

D Cardiovascular Death



Hazard ratio, 0.84 (95% CI, 0.76–0.93)
P<0.001

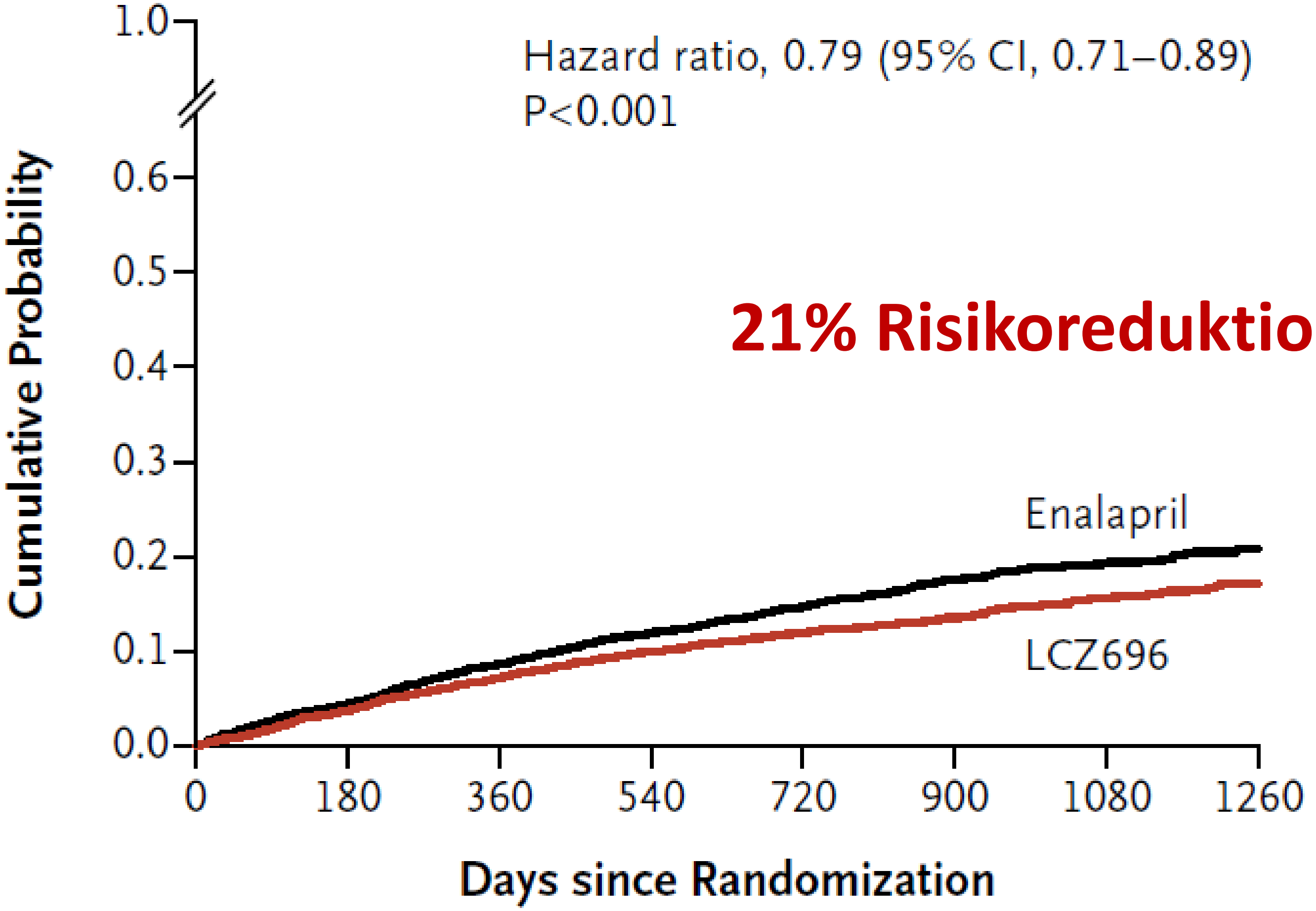
20% Risikoreduktion

No. at Risk

LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

McMurray JJV, et al. NEJM 2014

C Hospitalization for Heart Failure



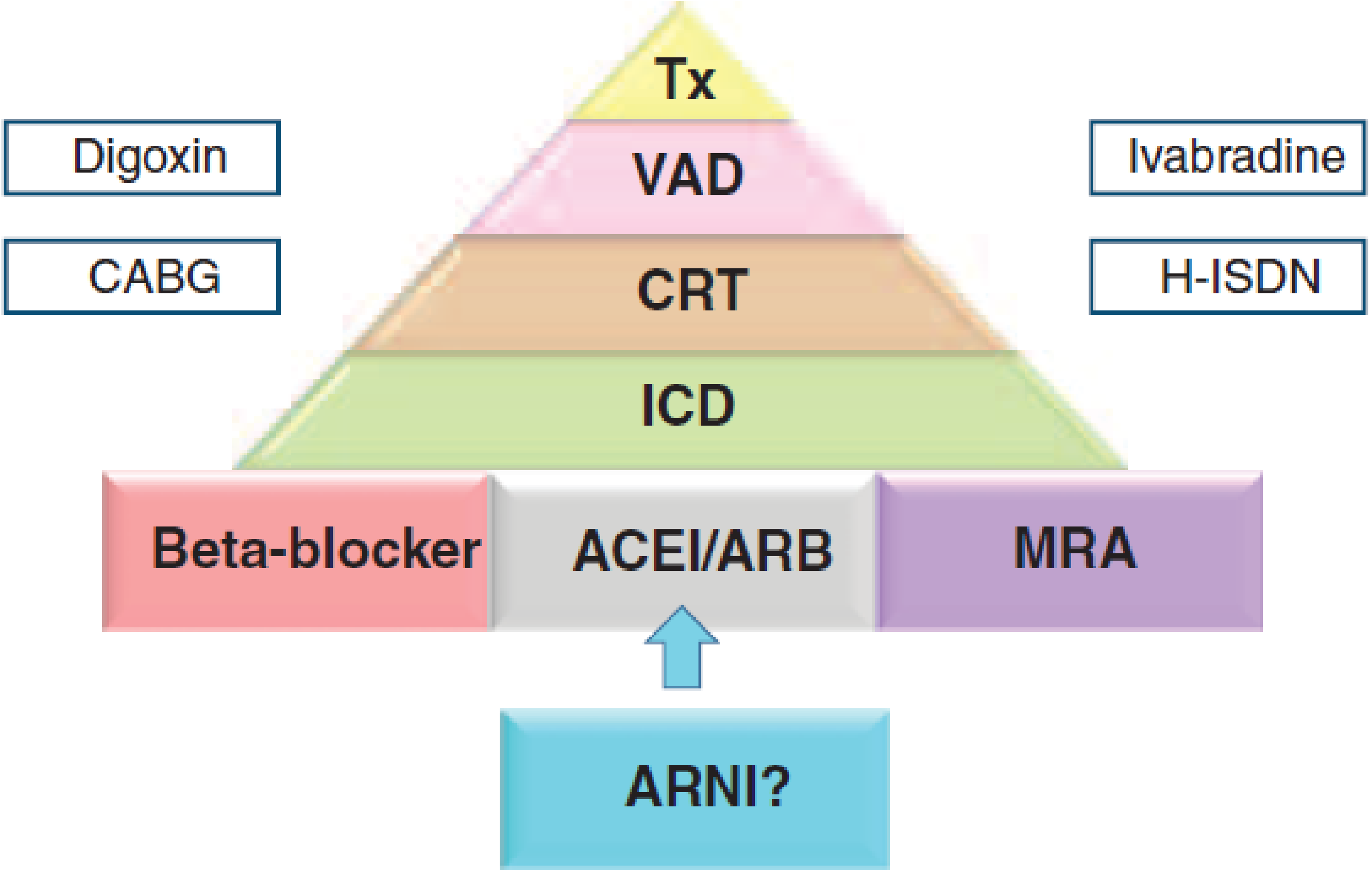
21% Risikoreduktion

No. at Risk

LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

McMurray JJV, et al. NEJM 2014

HF-REF: The building blocks of therapy



Tx

VAD

CRT

ICD

Digoxin

CABG

Ivabradine

H-ISDN

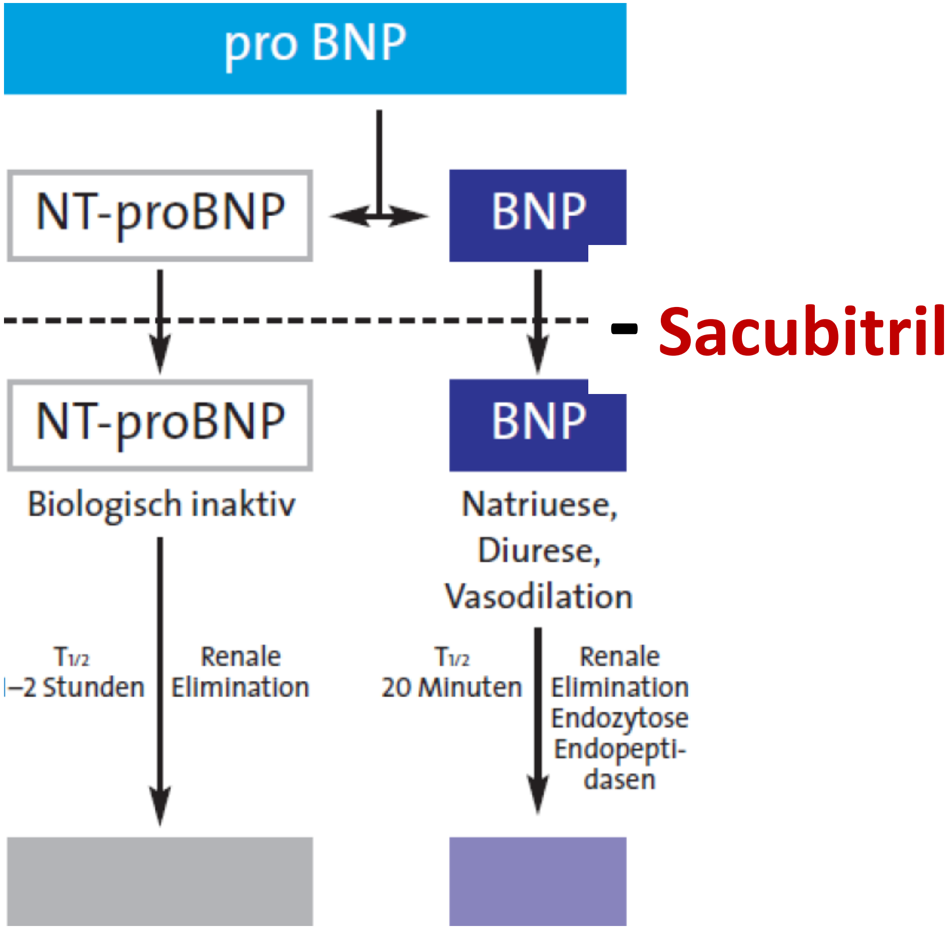
Beta-blocker

ACEI/ARB

MRA

ARNI?

McMurray JJV. Eur J Heart Fail 2015



pro BNP

NT-proBNP

BNP

- Sacubitril

NT-proBNP

Biologisch inaktiv

BNP

Natriuese,
Diurese,
Vasodilation

$T_{1/2}$
1–2 Stunden

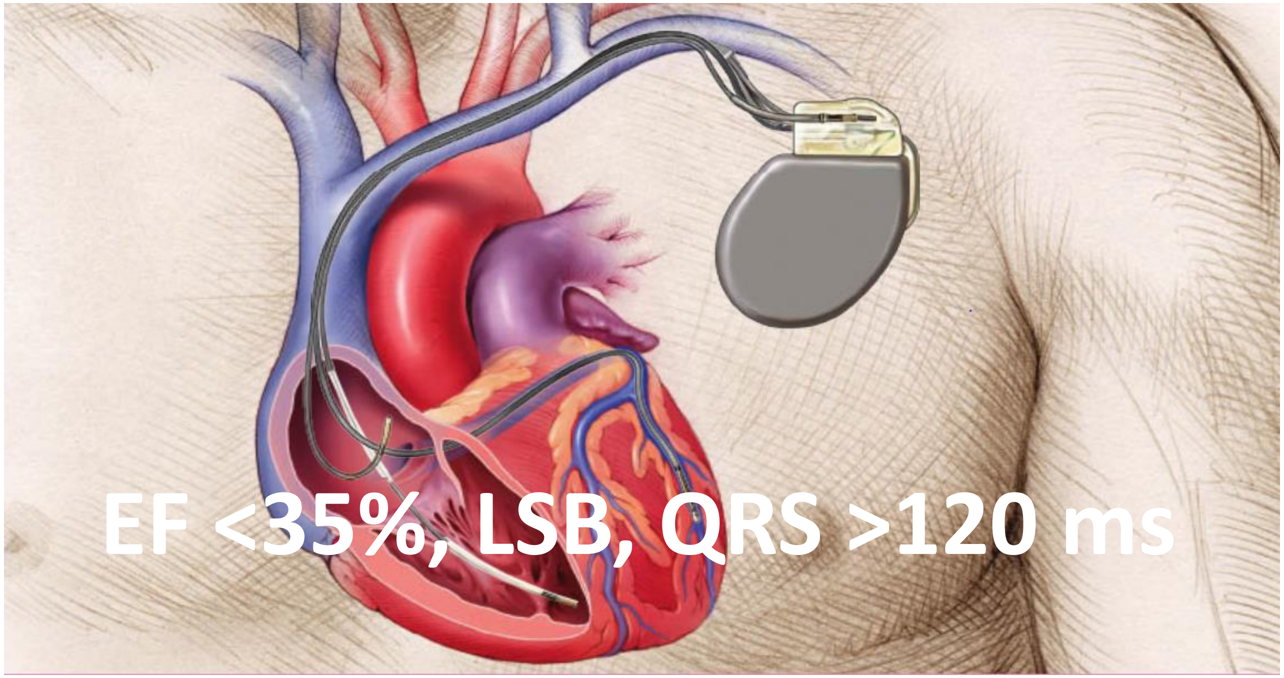
Renale
Elimination

$T_{1/2}$
20 Minuten

Renale
Elimination
Endozytose
Endopeptidasen

Maeder M, Praxis 2008

ICD: Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
CRT: kardiale Resynchronisationstherapie



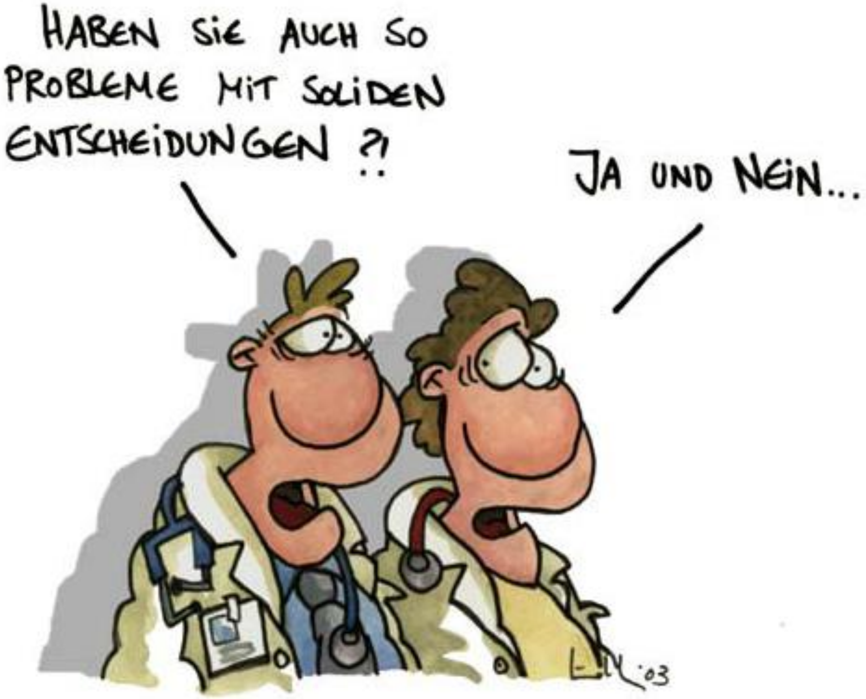
EF <35%, LSB, QRS >120 ms

Zusammenfassung 2015

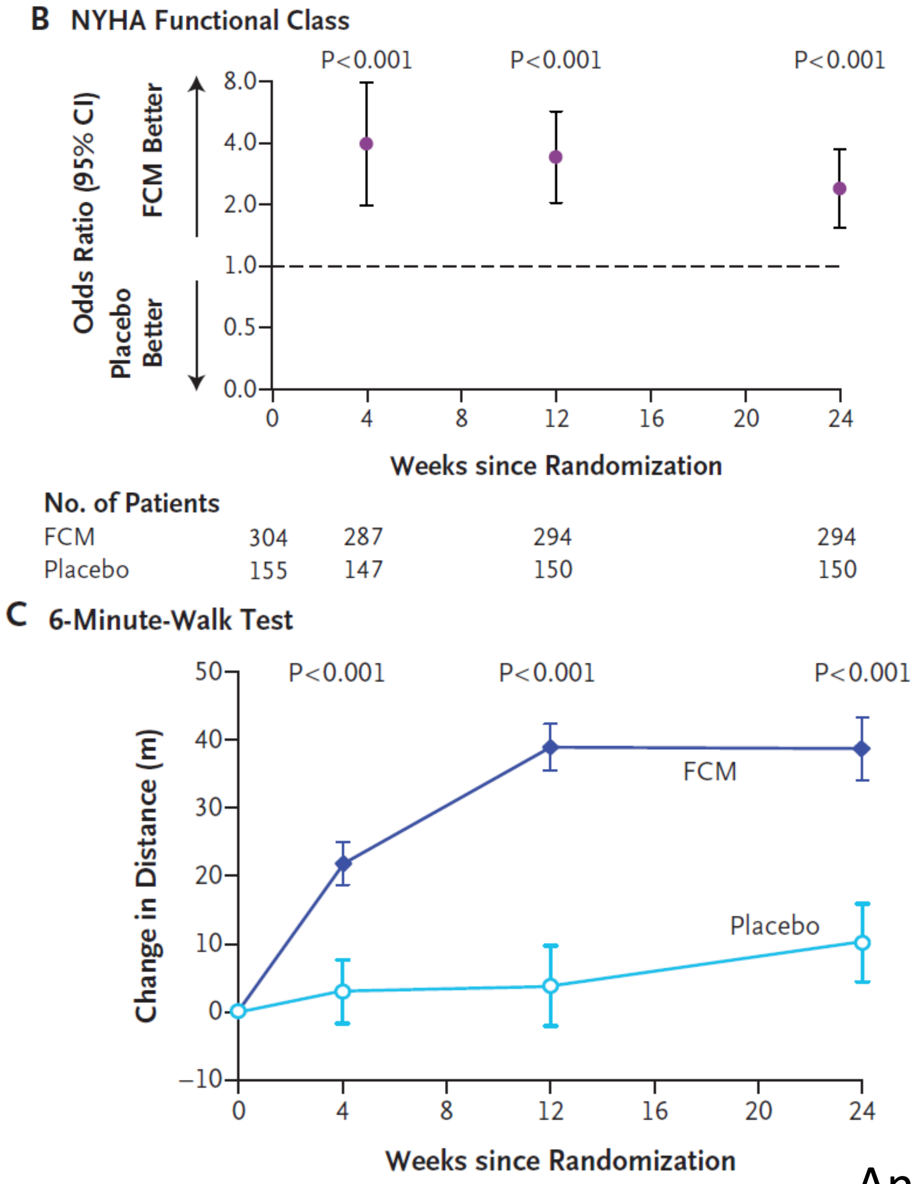
- ACE-Hemmer/Betablocker als Standard, wobei ein grossflächiger Ersatz des ACE-Hemmers durch Entresto® (Valsartan/Sacubitril) zur Diskussion stehen wird (neue Guidelines: 2016)
- Schleifendiuretikum: so wenig wie möglich
- Aldosteron Antagonist: wenn NYHA II-IV trotz Standard-Therapie

Zusammenfassung 2015

- Ivabradin: Herzfrequenz >70/min trotz Standardtherapie inkl. Betablocker (-Versuch)
- CRT-D für NYHA II/III (IV) trotz Standardtherapie bei LVEF <35% und LSB
- Optionen: Digoxin, Eisen
- Vernetzte, engmaschige Patientenbetreuung!


HABEN SIE AUCH SO PROBLEME MIT SOLIDEN ENTSCHEIDUNGEN ?!
JA UND NEIN...
'03

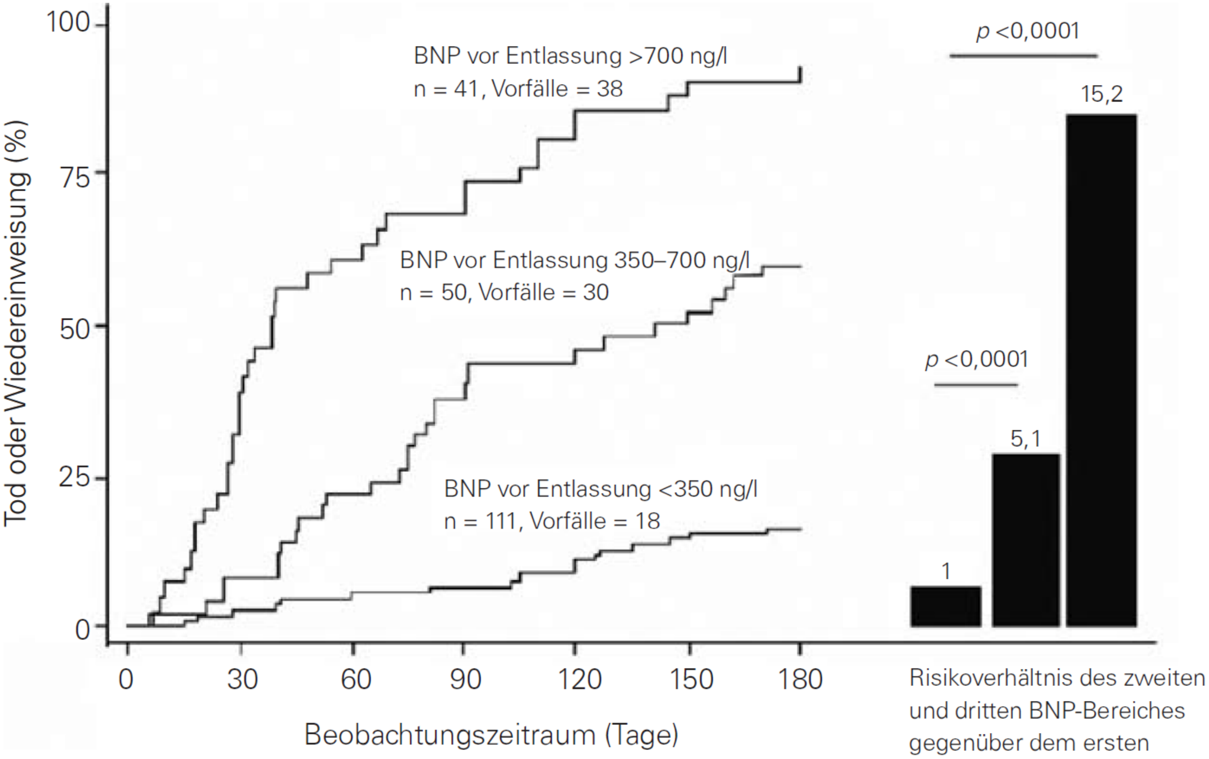
- INTERNISTEN -



HF mit LVEF ≤40% NYHA II)
oder LVEF ≤45% (NYHA III)
UND
Ferritin <100 mcg/l
oder 100-300 mcg/l +
Transferrin-Sättigung <20%
UND
Hb 95-135 g/l

Anker et al. N Engl J Med 2009

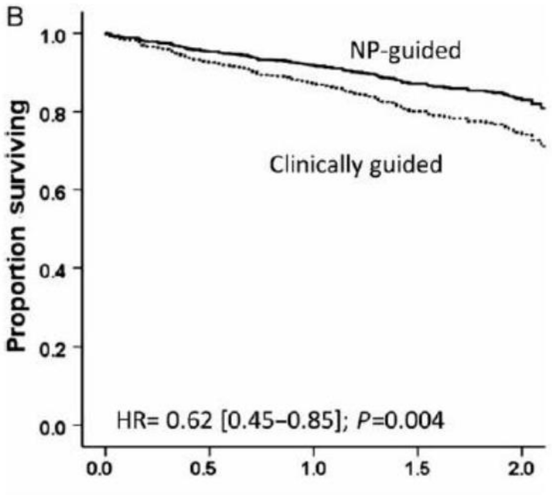
BNP; prognostische Bedeutung



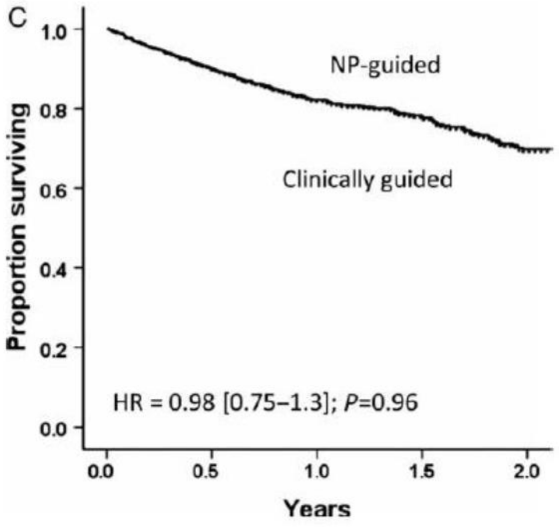
Mueller Ch, 2008

BNP/NT-pro-BNP gesteuerte Therapie

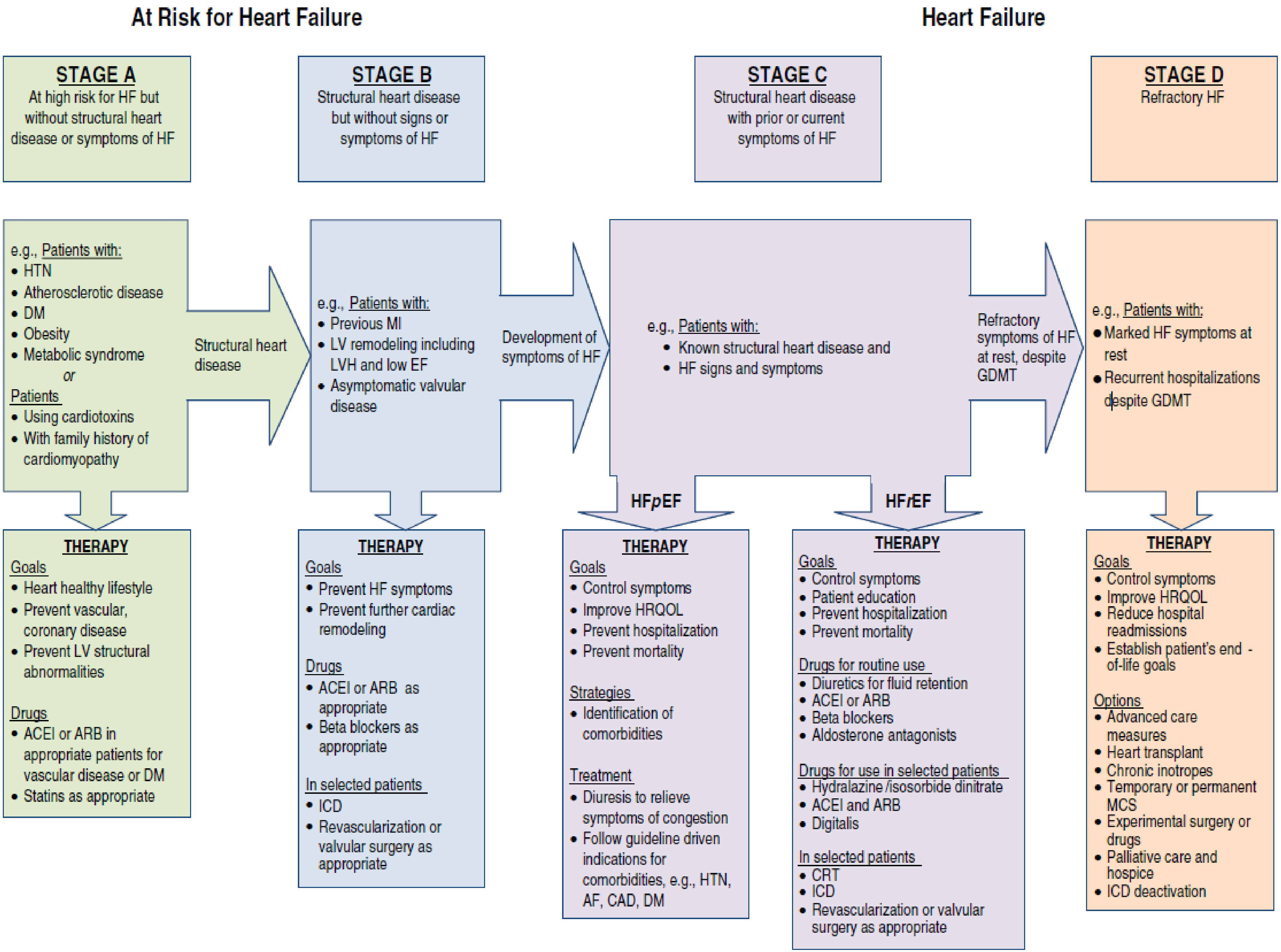
Alter <75 Jahre



Alter >75 Jahre



Troughton RW, et al. EHJ 2014



At Risk for Heart Failure

Heart Failure

STAGE A

At high risk for HF but without structural heart disease or symptoms of HF

e.g., Patients with:

- HTN
- Atherosclerotic disease
- DM
- Obesity
- Metabolic syndrome

or

Patients

- Using cardiotoxins
- With family history of cardiomyopathy

Structural heart disease

THERAPY

Goals

- Heart healthy lifestyle
- Prevent vascular, coronary disease
- Prevent LV structural abnormalities

Drugs

- ACEI or ARB in appropriate patients for vascular disease or DM
- Statins as appropriate

STAGE B

Structural heart disease but without signs or symptoms of HF

e.g., Patients with:

- Previous MI
- LV remodeling including LVH and low EF
- Asymptomatic valvular disease

Development of symptoms of HF

THERAPY

Goals

- Prevent HF symptoms
- Prevent further cardiac remodeling

Drugs

- ACEI or ARB as appropriate
- Beta blockers as appropriate

In selected patients

- ICD
- Revascularization or valvular surgery as appropriate

STAGE C

Structural heart disease with prior or current symptoms of HF

e.g., Patients with:

- Known structural heart disease and
- HF signs and symptoms

Refractory symptoms of HF at rest, despite GDMT

HF*p*EF

THERAPY

Goals

- Control symptoms
- Improve HRQOL
- Prevent hospitalization
- Prevent mortality

Strategies

- Identification of comorbidities

Treatment

- Diuresis to relieve symptoms of congestion
- Follow guideline driven indications for comorbidities, e.g., HTN, AF, CAD, DM

HF*r*EF

THERAPY

Goals

- Control symptoms
- Patient education
- Prevent hospitalization
- Prevent mortality

Drugs for routine use

- Diuretics for fluid retention
- ACEI or ARB
- Beta blockers
- Aldosterone antagonists

Drugs for use in selected patients

- Hydralazine /isosorbide dinitrate
- ACEI and ARB
- Digitalis

In selected patients

- CRT
- ICD
- Revascularization or valvular surgery as appropriate

STAGE D

Refractory HF

e.g., Patients with:

- Marked HF symptoms at rest
- Recurrent hospitalizations despite GDMT

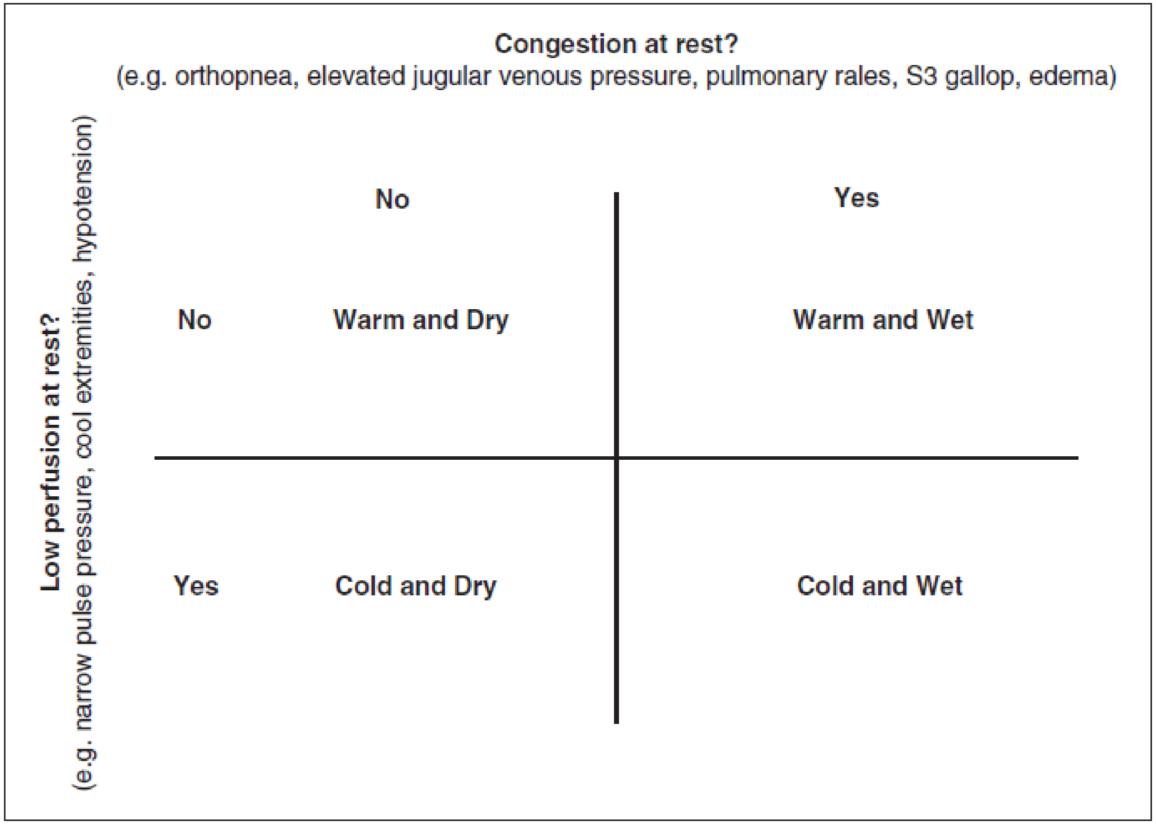
THERAPY

Goals

- Control symptoms
- Improve HRQOL
- Reduce hospital readmissions
- Establish patient's end - of-life goals

Options

- Advanced care measures
- Heart transplant
- Chronic inotropes
- Temporary or permanent MCS
- Experimental surgery or drugs
- Palliative care and hospice
- ICD deactivation



Congestion at rest?
(e.g. orthopnea, elevated jugular venous pressure, pulmonary rales, S3 gallop, edema)

Low perfusion at rest?
(e.g. narrow pulse pressure, cool extremities, hypotension)

	No	**Yes**
No	**Warm and Dry**	**Warm and Wet**
Yes	**Cold and Dry**	**Cold and Wet**

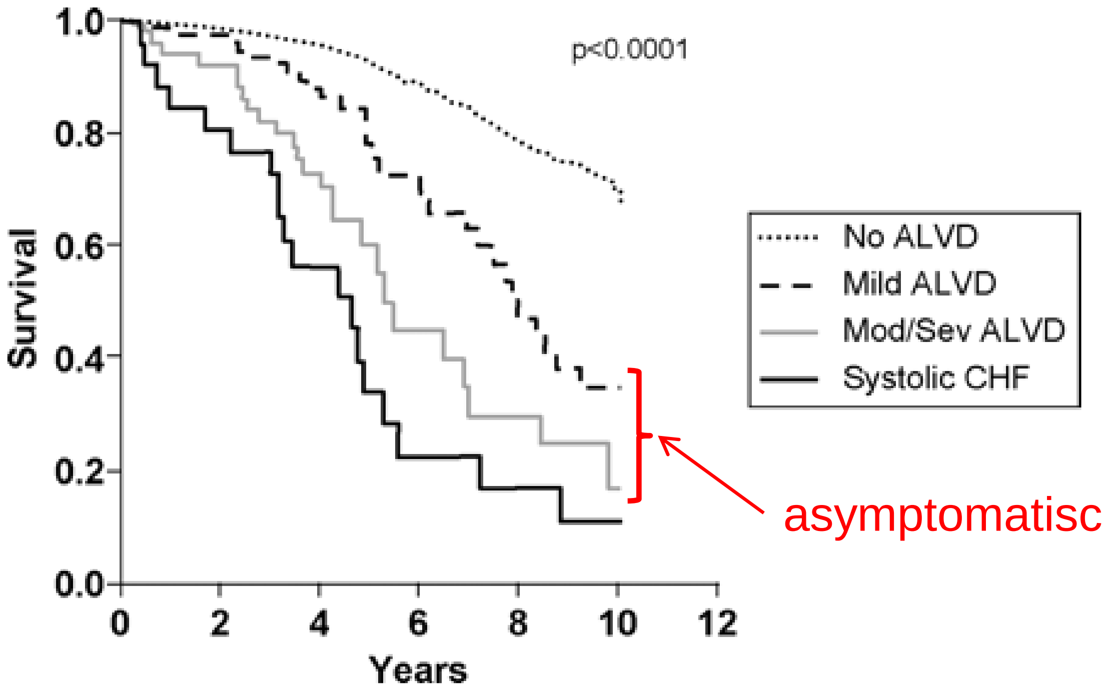
Figure 4. Classification of patients presenting with acutely decompensated heart failure. Adapted with permission from Nohria et al.[716]

Hypertonie

- eine effiziente BD-Einstellung bei Hypertonikern reduziert die Inzidenz der Entwicklung einer Herzinsuffizienz um bis zu 50%
- der Nachweis einer linksventrikulären Hypertrophie im Ruhe-EKG ist assoziiert mit einem 14-fach erhöhten Risiko der Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Patienten <65 Jahren

(cave: schlechte Sensitivität, TTE besser)

Asymptomatische LV-Dysfunktion (ALVD) Outcome



asymptomatische LV-Dysfunktion

Goldberg et al. Circulation 2006; 113: 2851 - 2860

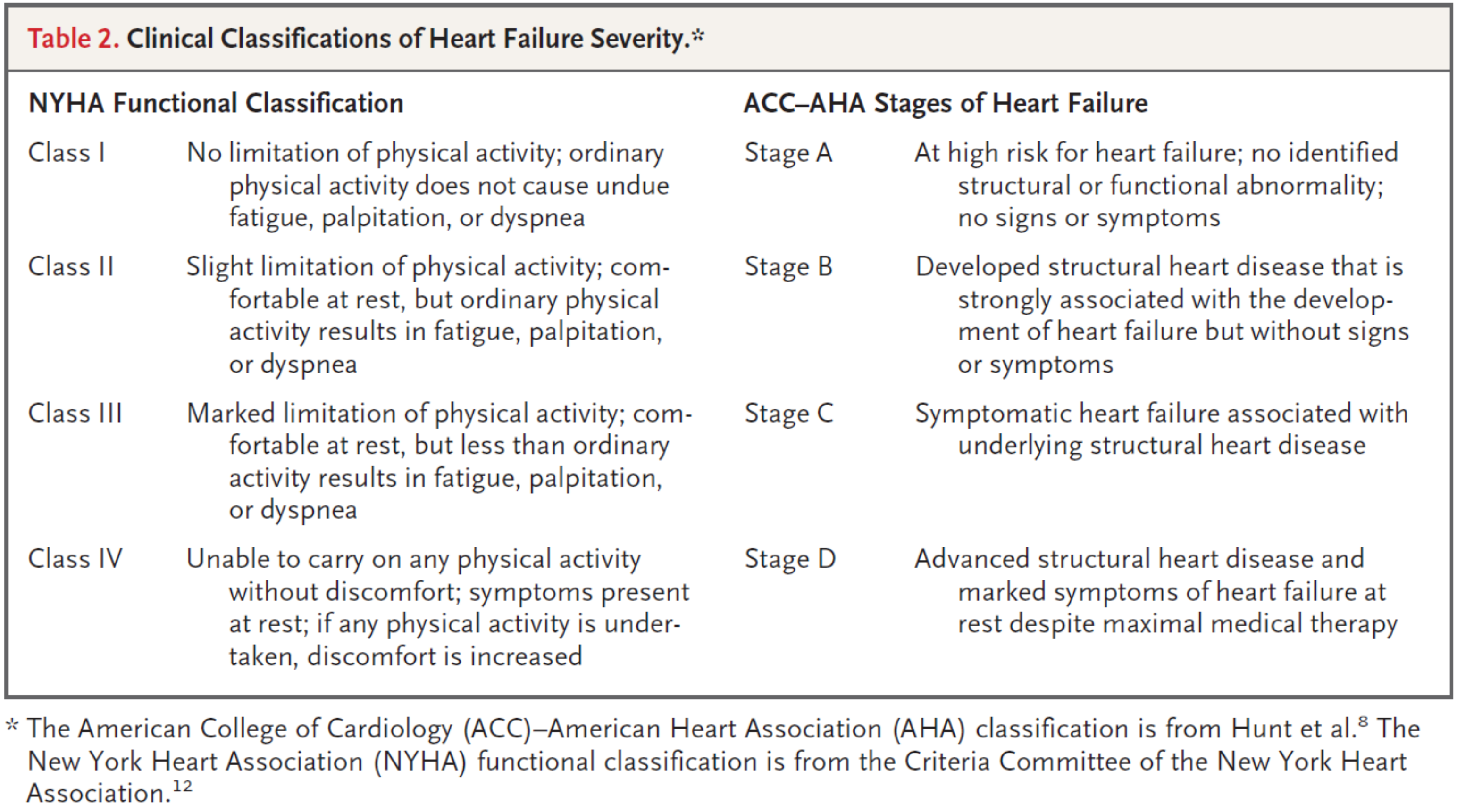


Table 2. Clinical Classifications of Heart Failure Severity.*

NYHA Functional Classification		ACC–AHA Stages of Heart Failure	
Class I	No limitation of physical activity; ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, or dyspnea	Stage A	At high risk for heart failure; no identified structural or functional abnormality; no signs or symptoms
Class II	Slight limitation of physical activity; comfortable at rest, but ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, or dyspnea	Stage B	Developed structural heart disease that is strongly associated with the development of heart failure but without signs or symptoms
Class III	Marked limitation of physical activity; comfortable at rest, but less than ordinary activity results in fatigue, palpitation, or dyspnea	Stage C	Symptomatic heart failure associated with underlying structural heart disease
Class IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort; symptoms present at rest; if any physical activity is undertaken, discomfort is increased	Stage D	Advanced structural heart disease and marked symptoms of heart failure at rest despite maximal medical therapy

* The American College of Cardiology (ACC)–American Heart Association (AHA) classification is from Hunt et al.[8] The New York Heart Association (NYHA) functional classification is from the Criteria Committee of the New York Heart Association.[12]

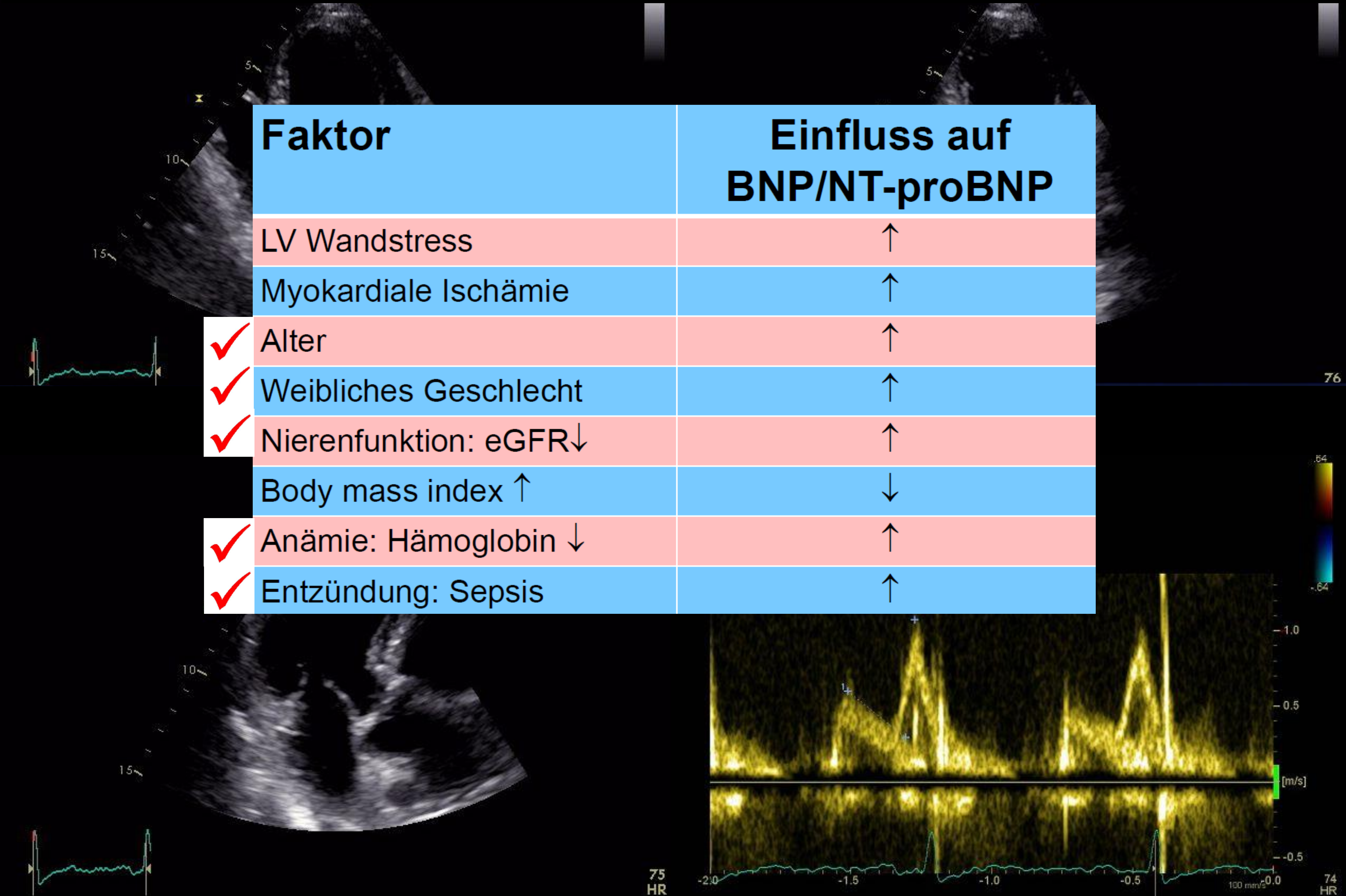
NEJM 2010

Fallbeispiel: 80-jährige Patientin

- Anstrengunsdyspnoe NYHA III/

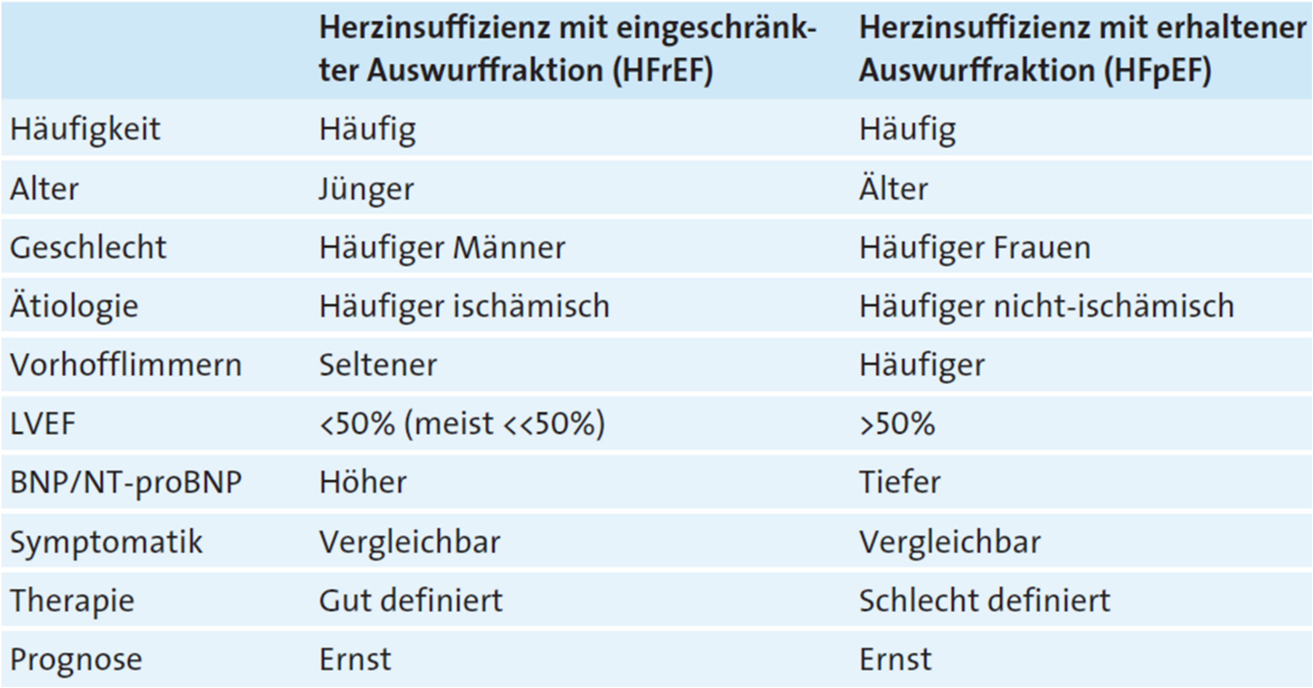
Herzinsuffizienz?

- Anämie (Hb 88), chron. Niereninsuffizienz K/DOQI III
- Herzinsuffizienz-Therapie: keine Besserung


5
10
15
76
.64
-.64
10
15
75
HR
1.0
0.5
[m/s]
-0.5
-2.0
-1.5
-1.0
-0.5
100 mm/s
0.0
74
HR

	Faktor	Einfluss auf BNP/NT-proBNP
	LV Wandstress	↑
	Myokardiale Ischämie	↑
✓	Alter	↑
✓	Weibliches Geschlecht	↑
✓	Nierenfunktion: eGFR↓	↑
	Body mass index ↑	↓
✓	Anämie: Hämoglobin ↓	↑
✓	Entzündung: Sepsis	↑

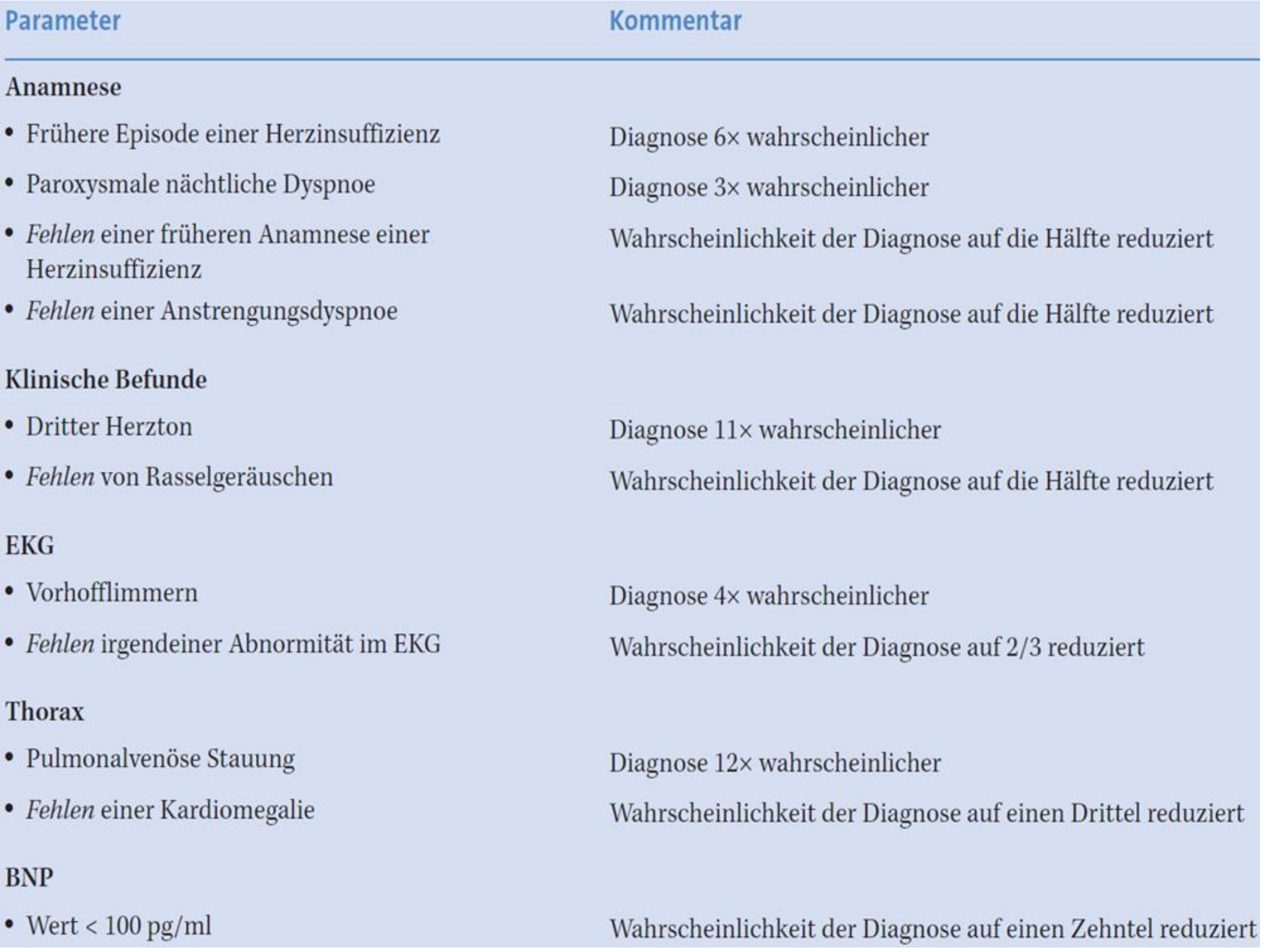
Vergleich: HFrEF versus HFpEF



	Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Auswurffraktion (HFrEF)	Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion (HFpEF)
Häufigkeit	Häufig	Häufig
Alter	Jünger	Älter
Geschlecht	Häufiger Männer	Häufiger Frauen
Ätiologie	Häufiger ischämisch	Häufiger nicht-ischämisch
Vorhofflimmern	Seltener	Häufiger
LVEF	<50% (meist <<50%)	>50%
BNP/NT-proBNP	Höher	Tiefer
Symptomatik	Vergleichbar	Vergleichbar
Therapie	Gut definiert	Schlecht definiert
Prognose	Ernst	Ernst

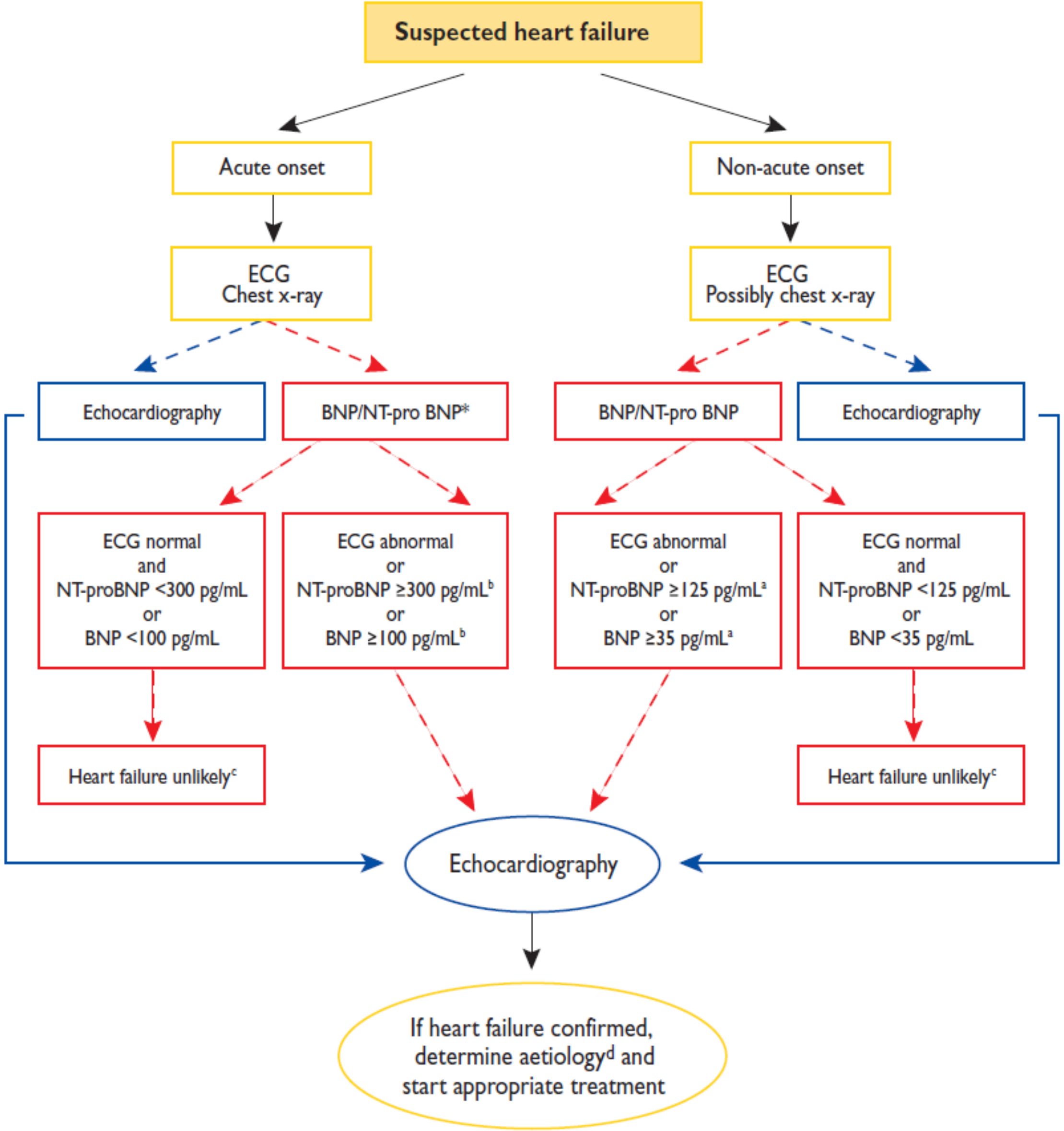
Praxis 2013

Hinweise für Herzinsuffizienz



Parameter	Kommentar
Anamnese	
• Frühere Episode einer Herzinsuffizienz	Diagnose 6× wahrscheinlicher
• Paroxysmale nächtliche Dyspnoe	Diagnose 3× wahrscheinlicher
• *Fehlen* einer früheren Anamnese einer Herzinsuffizienz	Wahrscheinlichkeit der Diagnose auf die Hälfte reduziert
• *Fehlen* einer Anstrengungsdyspnoe	Wahrscheinlichkeit der Diagnose auf die Hälfte reduziert
Klinische Befunde	
• Dritter Herzton	Diagnose 11× wahrscheinlicher
• *Fehlen* von Rasselgeräuschen	Wahrscheinlichkeit der Diagnose auf die Hälfte reduziert
EKG	
• Vorhofflimmern	Diagnose 4× wahrscheinlicher
• *Fehlen* irgendeiner Abnormität im EKG	Wahrscheinlichkeit der Diagnose auf 2/3 reduziert
Thorax	
• Pulmonalvenöse Stauung	Diagnose 12× wahrscheinlicher
• *Fehlen* einer Kardiomegalie	Wahrscheinlichkeit der Diagnose auf einen Drittel reduziert
BNP	
• Wert < 100 pg/ml	Wahrscheinlichkeit der Diagnose auf einen Zehntel reduziert

Therapeutische Umschau 2011



Suspected heart failure

Acute onset

ECG
Chest x-ray

Echocardiography

BNP/NT-pro BNP*

ECG normal
and
NT-proBNP <300 pg/mL
or
BNP <100 pg/mL

Heart failure unlikely[c]

ECG abnormal
or
NT-proBNP ≥300 pg/mL[b]
or
BNP ≥100 pg/mL[b]

Non-acute onset

ECG
Possibly chest x-ray

BNP/NT-pro BNP

Echocardiography

ECG abnormal
or
NT-proBNP ≥125 pg/mL[a]
or
BNP ≥35 pg/mL[a]

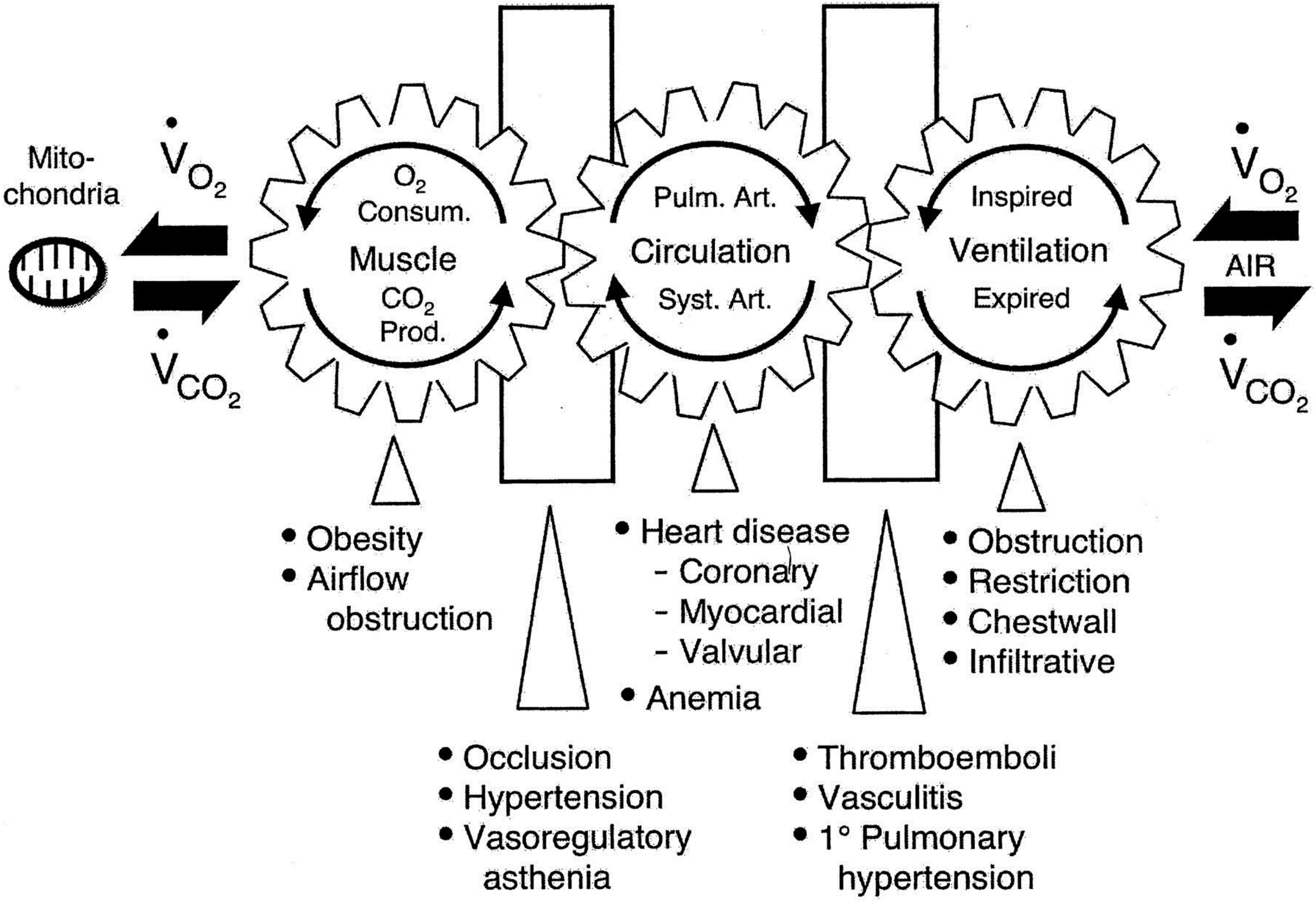
ECG normal
and
NT-proBNP <125 pg/mL
or
BNP <35 pg/mL

Heart failure unlikely[c]

Echocardiography

If heart failure confirmed,
determine aetiology[d] and
start appropriate treatment

ESC Guideline 2012


Mito-chondria
$\dot{V}_{O_2}$
$\dot{V}_{CO_2}$
O_2 Consum.
Muscle
CO_2 Prod.
Pulm. Art.
Circulation
Syst. Art.
Inspired
Ventilation
Expired
$\dot{V}_{O_2}$
AIR
$\dot{V}_{CO_2}$

- Obesity
- Airflow obstruction

- Heart disease
  - Coronary
  - Myocardial
  - Valvular
- Anemia

- Obstruction
- Restriction
- Chestwall
- Infiltrative

- Occlusion
- Hypertension
- Vasoregulatory asthenia

- Thromboemboli
- Vasculitis
- 1° Pulmonary hypertension

Wasserman Circulation 2004

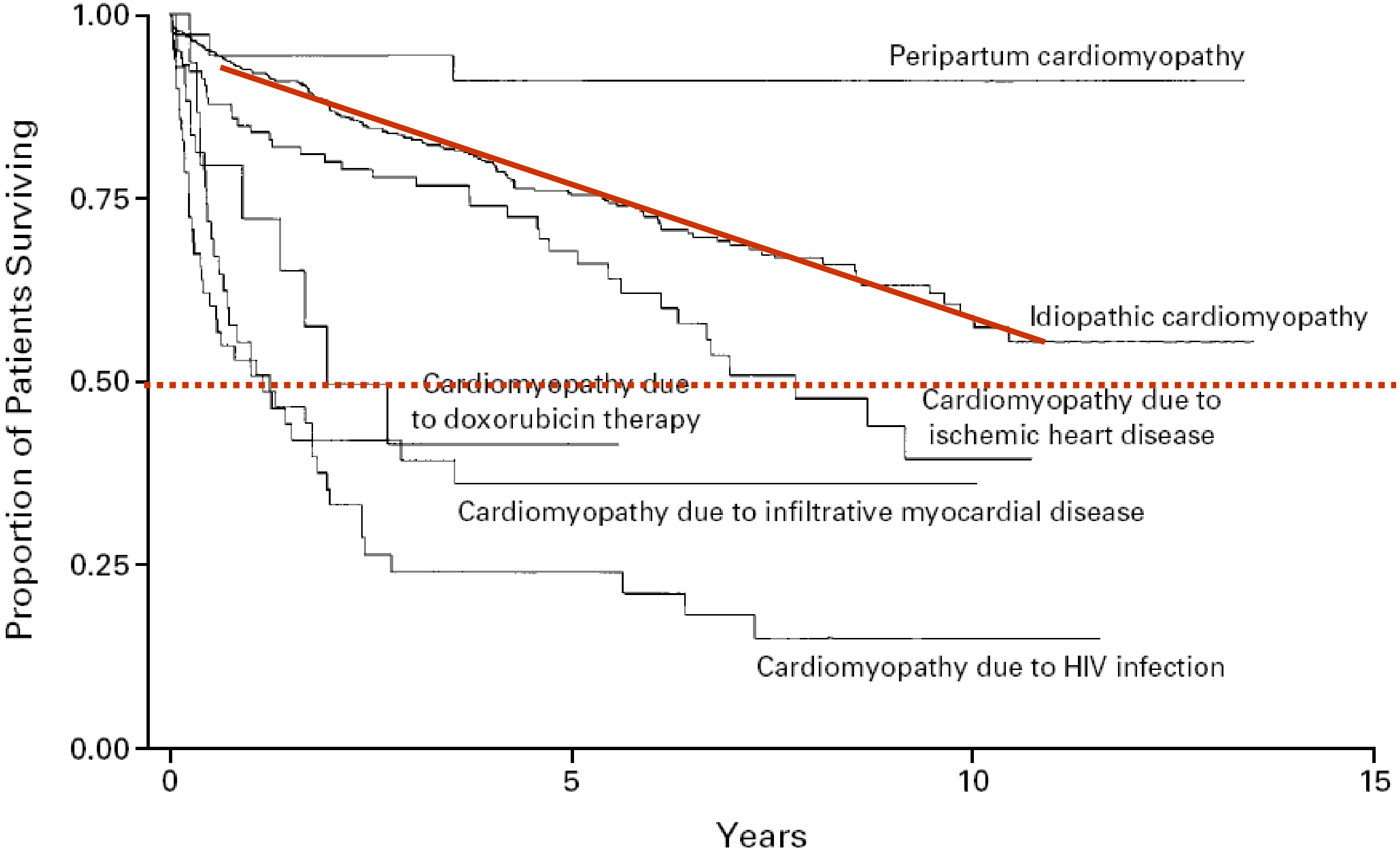


Figure 1. Adjusted Kaplan–Meier Estimates of Survival According to the Underlying Cause of Cardiomyopathy. Only idiopathic cardiomyopathy and cardiomyopathy due to causes for which survival was significantly different from that in patients with idiopathic cardiomyopathy are shown.

Betablocker: Key Trials

Trial	Population	Betablocker	N	Mittlere Dosis	RRR
CIBIS-II[1]	LVEF<35%, NYHA III-IV	Bisoprolol vs. Placebo	2647	6.2 mg (1 Dosis)	Mortalität 34%
MERIT-HF[2]	LVEF<40%, NYHA II-IV	Metoprolol *Succinat* vs. Placebo	3951	159 mg (1 dosis)	Mortalität 34%
COPERNICUS[3]	LVEF<25%	Carvedilol vs. Placebo	2289	37 mg (2 Dosen)	Mortalität 35%

[1] CIBIS II Investigators and Commitee. Lancet 1999;353:9-13

[2] MERIT investigators. Lancet 1999;353:2000-2007

[3] Packer M et al. N Engl J Med 1996;334:1349-1355

Kardiale Resynchronisation

NYHA II, III, ambulant IV	Klasse	Level
Chronische HF, LVEF ≤35%, QRS ≥150 ms, LSB, erwartetes Ueberleben >1 Jahr	I	A
LVEF ≤35%, QRS 120-150 ms, LSB,	I	B
LVEF ≤35%, QRS ≥150 ms, unabhängig von QRS-Morphologie,	IIa	B

Kardiale Resynchronisation

NYHA II, III, ambulant IV	Klasse	Level
LVEF ≤35%, QRS 120-150 ms, kein LSB, LVEF	**IIb**	**B**
QRS <120 ms	**III**	**B**

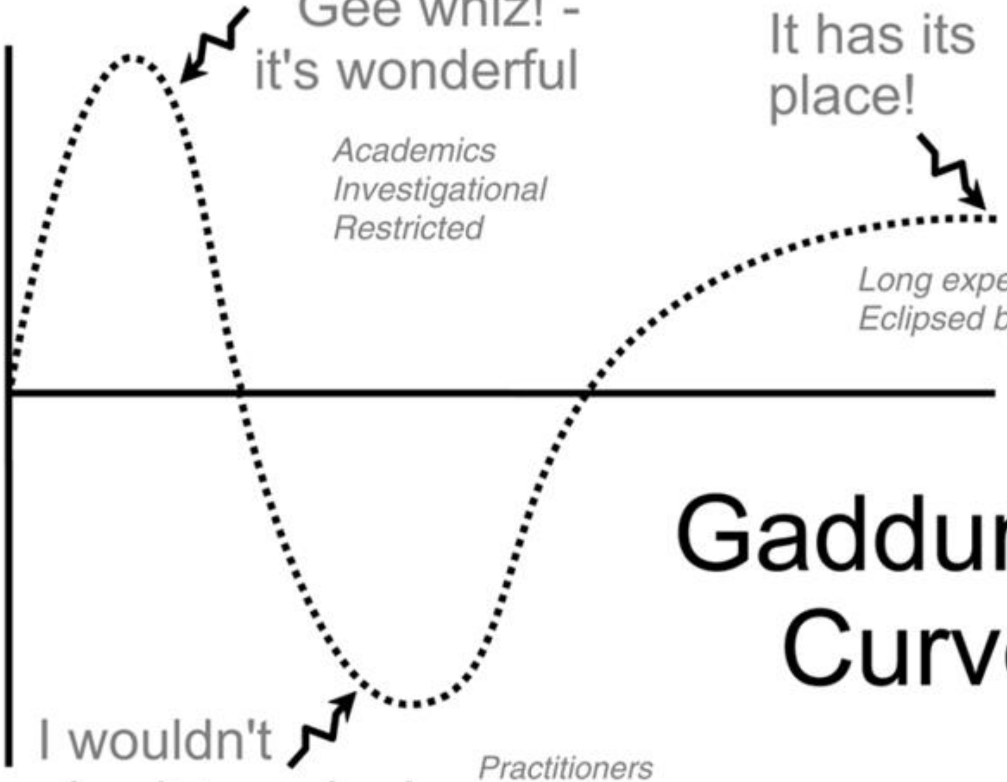
Prognostisch-wirksame Therapie «Room for improvement»

Medikamenten -Klasse	*NNT**	*Relative Risikoreduktion*	*Unbehandelte Patienten (mit Indikation)*
ACE-Hemmer (ACEI)	77	20%	20%
β-Blocker	28	31%	14%
Aldosteron Antagonisten	18	25%	64%
ICD	70	26%	61%
CRT	24	29%	49%

* NNT: «Number needed to treat» um 1 Todesfall / Jahr zu verhindern

Fonarow GC et al. Am Heart J. 2011;161:1024-30

Gaddum's Curve



Gee whiz! - it's wonderful

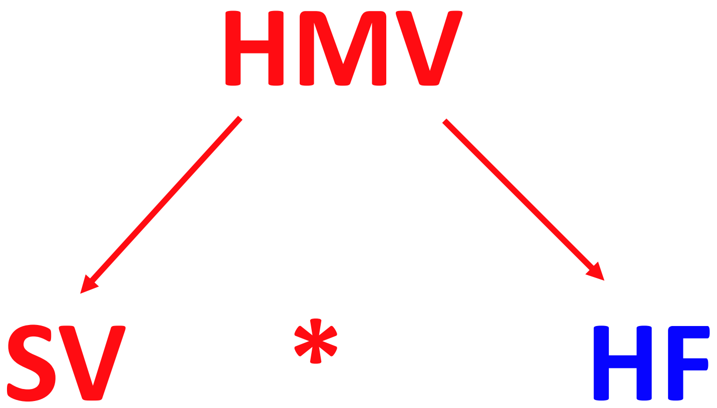
Academics
Investigational
Restricted

It has its place!

Long experience
Eclipsed by new therapy

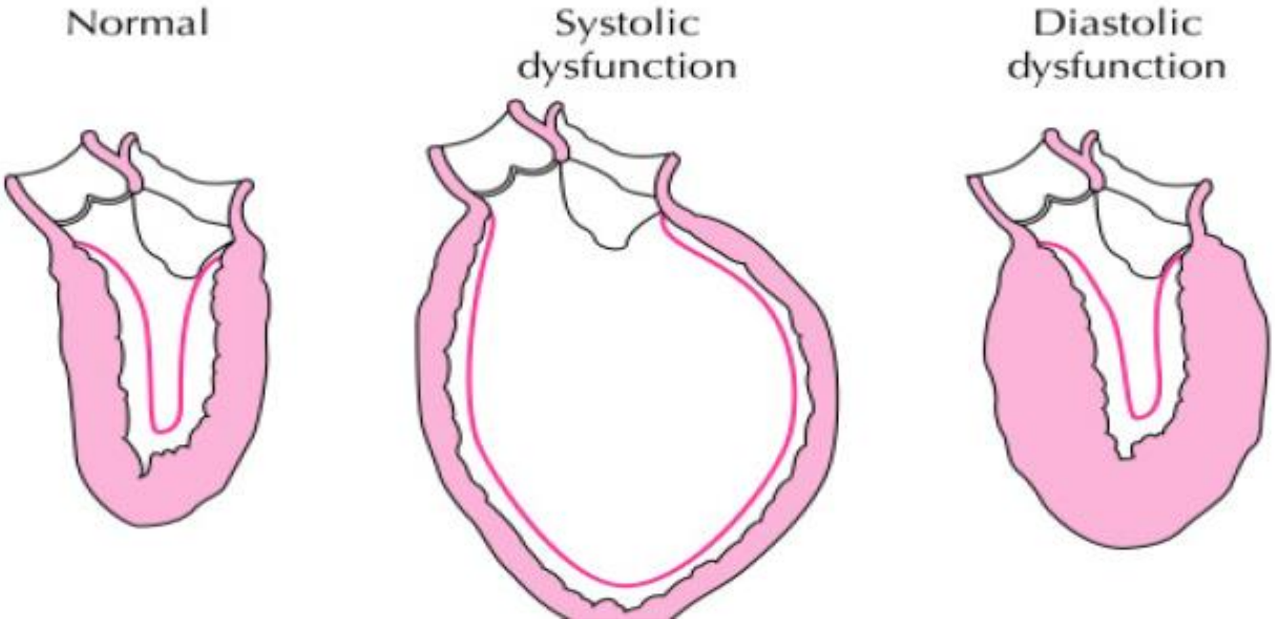
I wouldn't give it to a dog!

Practitioners
General release



- Kontraktiliät
- Afterload
- Preload

- Bradykardie
- Tachykardie


Normal
Systolic dysfunction
Diastolic dysfunction

BNP und NT-proBNP

- ***Quantitative*** Herzinsuffizienz-Marker hilfreich bei:

i. Diagnose
ii. Risikostratifizierung
iii. Therapieoptimierung

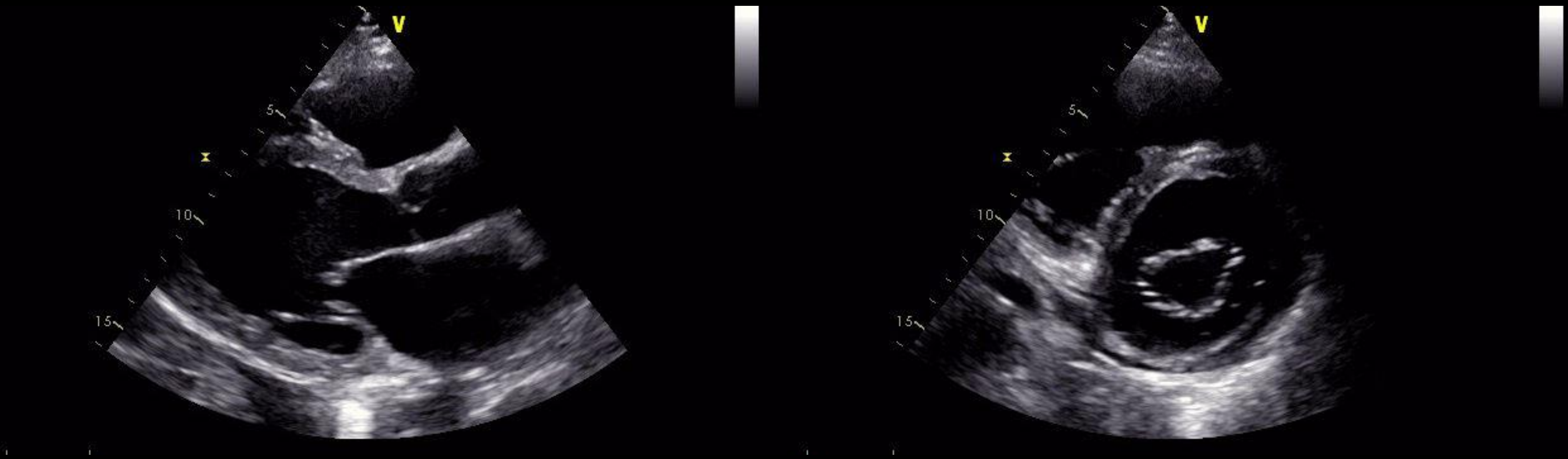
Was ist BNP?

- B-type natriuretic peptide/ brain natriuretic peptide, 32 AA
- Wirkung

i. Diurese, Natriurese
ii. Vasodilatation
iii. Anti-Sympathicus und anti-RAAS

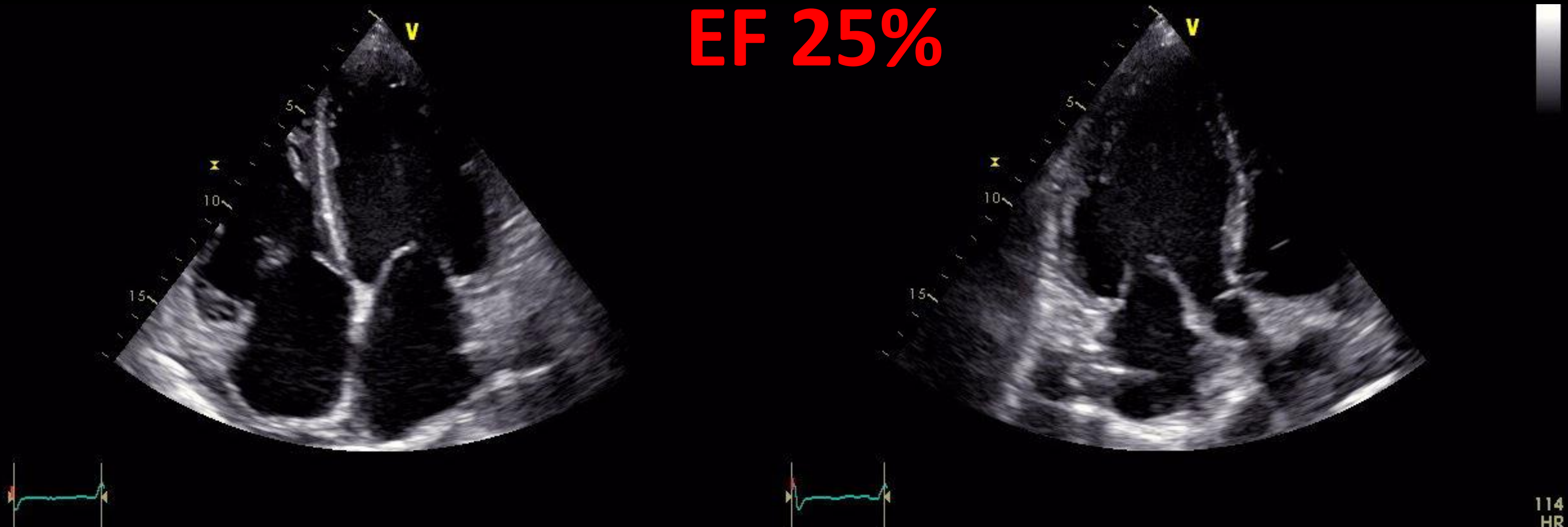
Fallbeispiel: 31-jährige Patientin

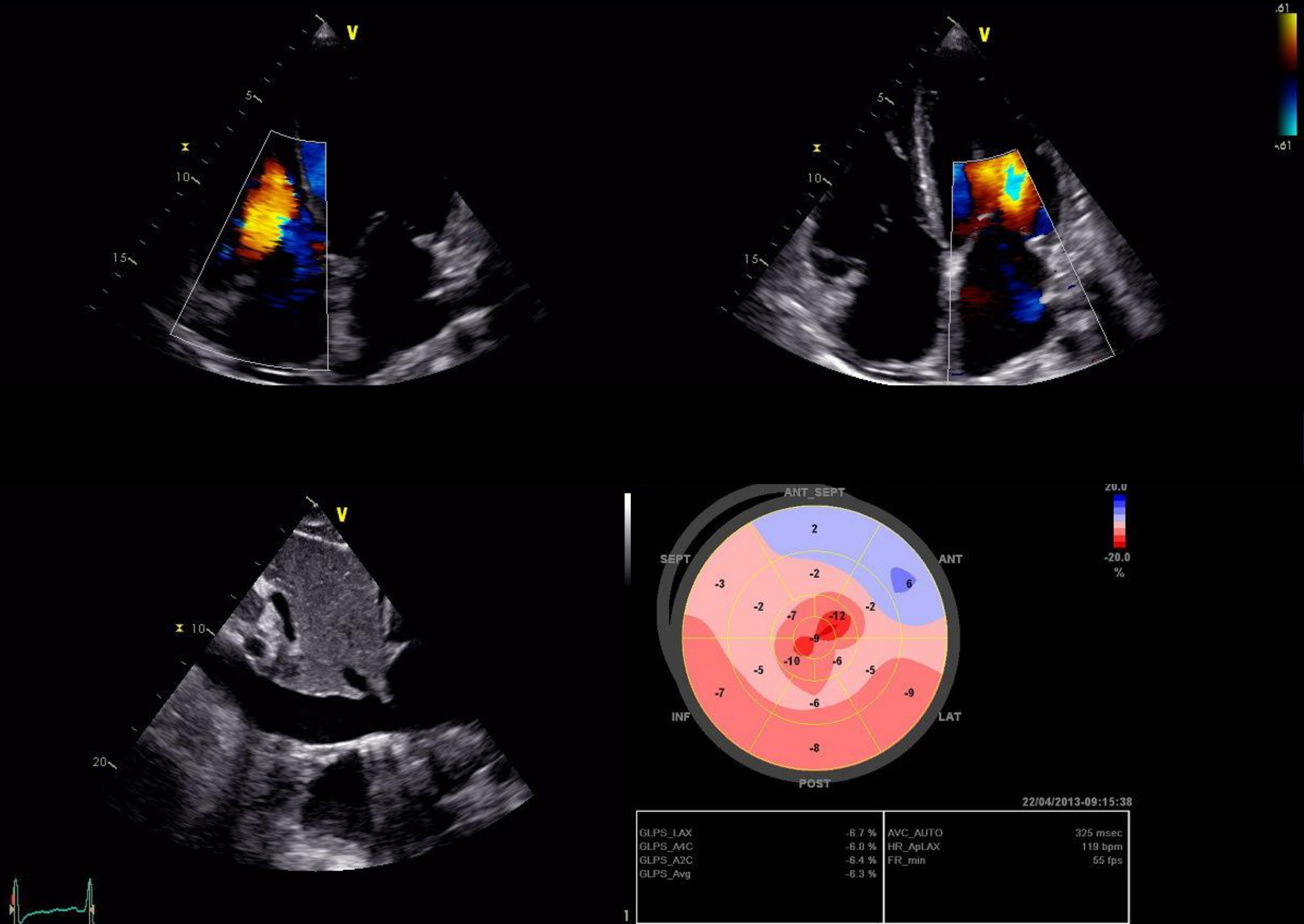
- Spontangeburt (4. Kind), isolierte SS-Hypertonie ab 34. SSW
- zwei Tage nach Geburt: Mühe mit Atmen (schon seit ca. 1 Mt, aktuell schlimmer), Palpitationen
- BD 121/92, P 130/min (SR), SO2 98%, internistisches Konsil → CT Frage nach LE
- CT: keine LE, Lungenödem und Pleuraergüsse, NT-pro-BNP 3930


V
5
10
15
V
5
10
15

Peripartum-Kardiomyopathie

EF 25%


V
5
10
15
V
5
10
15
114
HR


V
5
10
15
V
5
10
15
.61
-.61
V
10
20
ANT_SEPT
SEPT
ANT
INF
LAT
POST
2
-2
-3
6
-2
-7
-12
-2
-9
-10
-6
-5
-5
-7
-9
-6
-8
20.0
-20.0
%
1

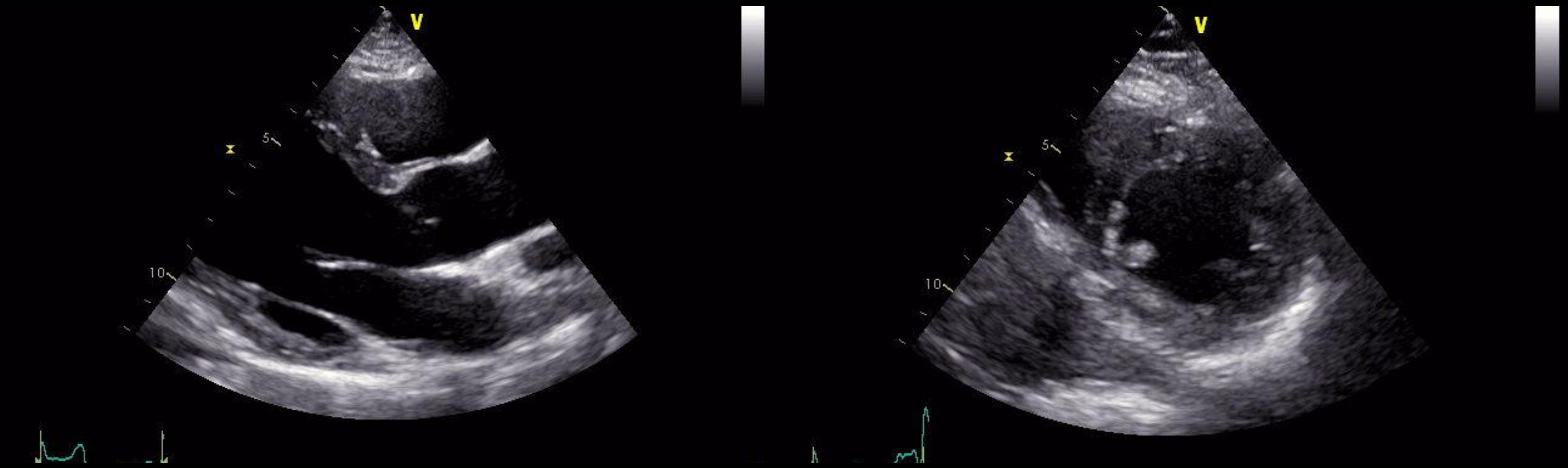
22/04/2013-09:15:38

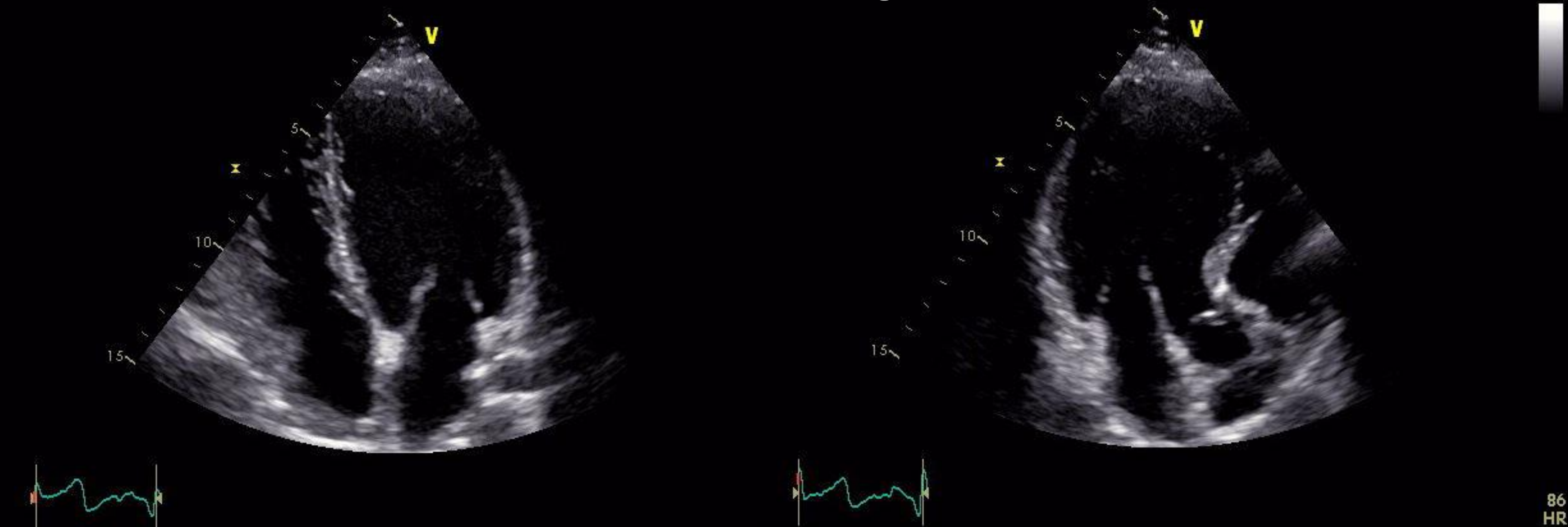
GLPS_LAX	-6.7 %	AVC_AUTO	325 msec
GLPS_A4C	-6.0 %	HR_ApLAX	119 bpm
GLPS_A2C	-6.4 %	FR_min	55 fps
GLPS_Avg	-6.3 %		

Fallbeispiel : 31-jährige Patientin

- Therapie mit Lisinopril 10 mg, Carvedilol 3.125 mg 2x, Torem 20 mg, Aldactone 25 mg, Xarelto 20 mg, Parlodel 2.5 mg 2x für 2 Wo, dann 1x für weitere 6 Wo
- Verlaufskontrolle nach 1 Mt: EF 38%, NT-pro-BNP 246
- Verlaufskontrolle nach 5 Mte.: EF 55%, NT-pro-BNP <60

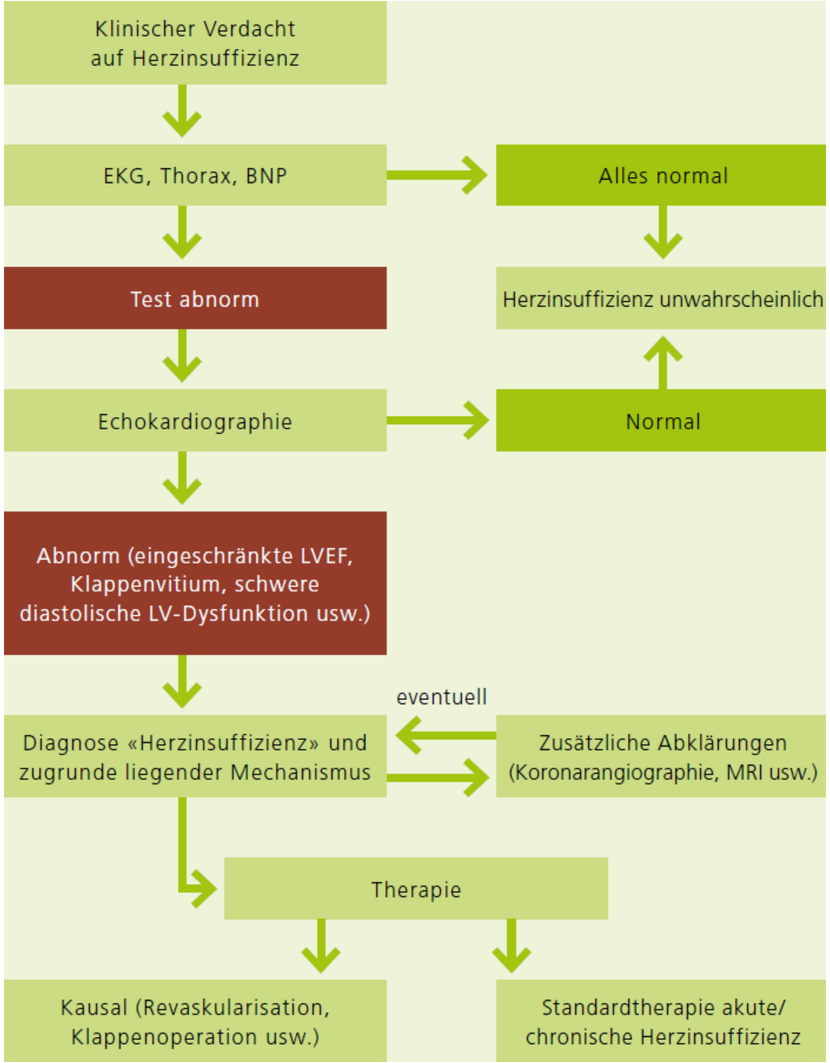
5 Monate später




V
5
10
15
V
5
10
15
86
HR

Peripartum-Kardiomyopathie

- Entwicklung einer Herzinsuffizienz im letzten SS-Monat oder innert 5 Monate nach Geburt
- keine andere identifizierbare Ursache einer Herzinsuffizienz
- keine bekannte Herzerkrankung vor dem letzten SS-Monat
- LV systolische Dysfunktion EF <45%



Klinischer Verdacht auf Herzinsuffizienz

EKG, Thorax, BNP

Alles normal

Herzinsuffizienz unwahrscheinlich

Test abnorm

Echokardiographie

Normal

Abnorm (eingeschränkte LVEF, Klappenvitium, schwere diastolische LV-Dysfunktion usw.)

Diagnose «Herzinsuffizienz» und zugrunde liegender Mechanismus

eventuell

Zusätzliche Abklärungen (Koronarangiographie, MRI usw.)

Therapie

Kausal (Revaskularisation, Klappenoperation usw.)

Standardtherapie akute/chronische Herzinsuffizienz

Kardiovaskuläres Manual KSSG 2015