

# Medikamentöse Therapie der systolischen Herzinsuffizienz

**ALLE SYMPTOMATISCHEN PATIENTEN** mit Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF benötigen als Basistherapie einen ACE-Hemmer (bei Unverträglichkeit AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker) und Beta-Blocker, die in niedriger Dosierung langsam auf die empfohlene Maximaldosis gesteigert werden sollten.

Am 21. 5. 2016 wurden in Florenz im Rahmen des „Heart Failure“-Kongresses der Europäischen Herzgesellschaft (ESC) die neuesten Guidelines zur Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz (HI) vorgestellt. Neben etablierten, durch große randomisierte Studien abgesicherten Therapieempfehlungen wurden bei persistierend symptomatischen Patienten mit reduzierter Linksventrikelfunktion (LVEF) drei Therapieansätze neu bewertet.

**Prävention der systolischen Herzinsuffizienz:** Neben Lebensstilmodifikation und der Behandlung von Ursachen bzw. Komorbiditäten ist auch bei asymptomatischen Patienten mit einer höhergradig eingeschränkten LVEF die Gabe von ACE-Hemmern (bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit: AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker) sowie Betablockern mit der höchsten Evidenzklasse 1A indiziert, um einem Remodelling bzw. der Entstehung von klinischen Zeichen der HI vorzubeugen. Dies gilt sowohl für Patienten mit einer global reduzierten Pumpleistung der linken Herzkammer als auch für Patienten nach einem Myokardinfarkt (ischämische Kardiomyopathie).

**Symptomatische Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz:** Werden Patienten mit einer eingeschränkten LVEF und den klinischen Zeichen der HI (NYHA II–IV) vorstellig, wird initial einerseits akut durch die Gabe von Diuretika Euvolämie wiederhergestellt und niedrig dosiert einschleichend eine antihumorale Therapie begonnen. Zur raschen Behandlung der Überwässerung werden primär Schleifendiuretika

empfohlen, wobei sich Furosemid (kurze Halbwertszeit, mehrmals tägliche Gabe nötig) von Torasemid (1-mal tägliche Gabe) in einer Dosisäquivalenz von 4 : 1 unterscheidet.

Des Weiteren wird Hydrochlorothiazid (HCT) mit einer maximalen Gesamttagesdosis von 100 mg angeführt. *In diesem Dosisbereich ist die Stoffwechselneutralität zu hinterfragen und wegen Interaktionen im Hypophysenvorderlappen im Sinne eines SIADH auf eine mögliche Hyponatriämie zu achten.*

Diuretika sollten im Krankheitsverlauf stets mit der niedrigst nötigen Dosis angepasst werden.

Unverändert zu den früheren Guidelines von 2012 setzt sich die Basisdauertherapie primär aus ACE-Hemmern und Betablockern zusammen. In beiden Substanzklassen ist mit einer niedrigen Initialdosis zu beginnen und diese, soweit subjektiv toleriert, konsequent in den studienkonformen Dosisbereich zu titrieren (Initialdosis versus Zieldosis: Enalapril 2-mal 2,5 mg/2-mal 20 mg; Lisinopril: 1-mal 2,5/35 mg; Ramipril: 1-mal 2,5 mg/10 mg pro Tag; Bisoprolol und Nebivolol: 1-mal 1,25/10 mg, Carvedilol 2-mal 3,125/2-mal 25 mg, Metoprolol-Succinat 1-mal 12,5 mg/ 200 mg täglich).

*Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA)* sind bei allen Patienten mit reduzierter LVEF indiziert, die trotz Therapie mit ACE-Hemmern und einem Betablocker symptomatisch bleiben, um das Risiko einer Hospitalisierung wegen HI und eines frühen Todes zu reduzieren. Konkret kann sowohl Spironolacton als auch Eplerenon zumeist mit einer 1-mal täglich verabreichten Zieldosis von 50 mg einge-

setzt werden. *(Bei der Gabe von MRA sind vor sowie kurzfristig nach Therapiebeginn Nierenfunktionsparameter sowie Kaliumspiegel zu kontrollieren.)*

**Symptomatische Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 35 % trotz ACE-Hemmung,  $\beta$ -Rezeptor-Blockade und MRA:** ARNI, If-Kanal-Blocker und/oder Resynchronisation: Gegenüber den letzten Guidelines von 2012 werden nun Therapieoptionen für jene Patienten mit reduzierter LVEF definiert, die trotz maximaler Gabe von ACE-Hemmern (alternativ AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockern), Betablockern und MRA symptomatisch bleiben bzw. im Verlauf der Erkrankung werden. Zwei medikamentöse Behandlungsansätze sowie die Option der Implantation eines Devices zur Resynchronisation (CRT) können auch individuell kombiniert werden, wobei sich der primäre Einsatz einer dieser Möglichkeiten individuell aus drei Fragen ergibt: (1.) Besteht Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern? (2.) Ist die QRS-Breite über 130 ms? Und (3.) wurde der ACE-Hemmer vertragen?

**Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (ARNI):** Nepriylisin hemmt den Abbau einzelner vasoaktiver Peptide wie z.B. ANP oder BNP (NTproBNP wird nicht beeinflusst!). Durch die unter Therapie erhöhten Spiegel von BNP und ANP kommt es zu einer verstärkten Vasodilatation und Blutdrucksenkung, Abnahme des Sympathikotonus sowie des Vasopressin- und Aldosteronspiegels mit einer vermehrten Natriurese/Diurese sowie Abnahme von Fibrose und Hypertrophie im Herzen. Die Substanz LCZ696 setzt



**Univ.-Prof. Dr. Thomas Stefenelli**  
1. Medizinische Abteilung, Donauespital, Wien

sich aus einer Kombination von Sacubitril (Neprilysin-Hemmer) und Valsartan (AT1-Rezeptorblocker) zusammen und ist bei persistierender HI-Symptomatik bzw. Neuauftreten von Stauungszeichen im Langzeitverlauf STATT eines ACE-Hemmers indiziert und aufgrund der bestehenden Fixkombination mit Valsartan nicht mit ACE-Hemmern, anderen AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockern bzw. Renin-Antagonisten zu kombinieren.

Der ARNI wurde aufgrund der Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie mit einer Evidenzklasse IB in die Guidelines aufgenommen. In der genannten Studie konnte durch LCZ696 im Vergleich zu Enalapril sowohl die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskuläre Mortalität sowie der kombinierte Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität und erste stationäre Aufnahme wegen HI signifikant reduziert werden, wobei bei einer Behandlungsdauer von 27 Monaten die „number needed to treat“ (NNT) für das primäre Ereignis 21, die NNT für den kardiovaskulären Tod 32 beträgt. Bezüglich der kardiovaskulären Mortalität wurden sowohl der plötzliche Herztod als auch der Tod infolge Verschlechterung der linksventrikulären Dysfunktion eindrucksvoll gesenkt.

Als Nebenwirkung trat primär aus genannten Gründen eine symptomatische Hypotonie (LCZ696: 14% vs. Enalapril: 9,2%) auf. Zu beachten sind wie bei ACE-Hemmern Serum-Kaliumspiegel sowie die Nierenfunktion; Husten wurde bei 11,3% (Enalapril 14,3%) beobachtet. Kontraindikationen sind Angioödeme, die gleichzeitige Gabe von aliskirenhaltigen Arzneimitteln oder ACE-Hemmern, eine schwere Leberinsuffizienz/biliäre Zirrhose

oder Cholestase sowie die Gabe im 2. und 3. Schwangerschaftsdrittel.

**Ivabradin** wirkt über eine Hemmung des If-Kanals, der 1979 erstmals im Sinusknoten sowie an der Netzhaut beschrieben wurde und die spontane diastolische Depolarisation und somit die Herzfrequenz kontrolliert. Für gesunde Menschen und viele weitere Spezies konnte gezeigt werden, dass die Lebenserwartung invers zur Herzfrequenz korreliert. Im Rahmen der HI ist die Ruhfrequenz durch den erhöhten Sympathikotonus erhöht. In der CIBIS-II-Studie (Einsatz von Bisoprolol in der systolischen Herzinsuffizienz) wurde gezeigt, dass mit Zunahme der Ruhfrequenz über 72/min die Mortalität rasch zunimmt. Vor dem Hintergrund, dass Betablocker von einzelnen PatientInnen nicht oder nicht in der studienkonformen Zieldosis toleriert werden und/oder trotz Betablocker-Medikation eine erhöhte Ruhfrequenz aufweisen, erklärt sich der zusätzliche Benefit einer additiv verschriebenen bradykardisierenden Medikation mit Ivabradin.

Daten dazu wurden erstmals in der BEAUTIFUL-Studie (Ivabradin bei ischämischer CMP) publiziert, wobei eine Verbesserung des gemeinsamen Endpunktes primär durch eine signifikante Abnahme der Hospitalisierungen wegen HI getriggert war. In der SHIFT-Studie (Ivabradin bei systolischer HI) wurde erstmals eine Abnahme des Todes wegen HI mit einer NNT von 26 bei einer gleichzeitig signifikanten Abnahme der Rehospitalisierungen wegen HI dokumentiert. Als Konsequenz wird Ivabradin bei symptomatischen Patienten additiv zur Basistherapie mit ACE-Hemmern,

Betablockern und MRA empfohlen, wenn Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz von über 70/min vorliegt (IIaB). Rezente Subgruppenanalysen der SHIFT-Studie zeigen, dass bereits eine frühe Herzfrequenzsenkung im oder kurz nach dem stationären Aufenthalt wegen HI die Wahrscheinlichkeit einer Rehospitalisierung innerhalb der nächsten 3 Monate deutlich reduziert.

**AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker** werden mit einer hohen Evidenzklasse IB zur Reduktion des Risikos für Hospitalisierung wegen HI und kardiovaskulären Tod bei symptomatischen Patienten mit reduzierter LVEF empfohlen, wenn ein ACE-Hemmer (z.B. bei Reizhusten etc.) nicht vertragen wird. Einzelne Patienten mögen von der Gabe eines AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker profitieren, wenn trotz der Gabe eines Betablockers ein MRA nicht toleriert wird (IIb, C).

Mit niedrigster Dosis beginnend ist nach langsamer Dosissteigerung die tägliche Gabe von max. 32 mg Candesartan, 2-mal 160 mg Valsartan bzw. 150 mg Losartan anzustreben.

**Digitalis, N-3 PUVA:** Digoxin kann bei symptomatischen Patienten im Sinusrhythmus unter ACE-Hemmern, Betablockern und MRA-Therapie erwogen werden, um das Risiko einer Hospitalisierung wegen HI zu reduzieren (IIb, B).

Mit derselben Evidenzklasse (IIb, B) können bei einzelnen, selektiven Patienten mit symptomatischer HI Omega-3-Fettsäuren (N-3-PUVA) verordnet werden, um kardiovaskuläre Hospitalisierung bzw. kardiovaskulären Tod zu reduzieren.