



Chronische Herzinsuffizienz interaktiv – Optionen zur Senkung des Dekompensationsrisikos

Prof. Dr. Frank Edelmann, Berlin; Prof. Dr. Rolf Wachter, Leipzig

Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz ist bei über 65-jährigen Menschen der häufigste Grund für eine Krankenhauseinweisung. Mit jeder weiteren Dekompensation verschlechtert sich die Prognose der Patienten. Nach einer Dekompensation verstirbt die Hälfte der Patienten innerhalb von fünf Jahren. Die Patienten müssen rasch und gleichzeitig effektiv behandelt werden.

Etwa die Hälfte aller Patienten mit Herzinsuffizienz hat eine reduzierte Ejektionsfraktion (HFrEF).

In den neuen ESC-Leitlinien zur Behandlung der HFrEF wird die schrittweise Kombination der Basismedikamente nach jeweils langsamer Auftitration bis zur maximalen Dosierung nicht mehr empfohlen. Neu ist die gleichberechtigte Kombination aller evidenzbasierten Therapieprinzipien innerhalb von vier Wochen, wobei auch niedrige Dosierungen möglich sind. Das Ziel sind die Verhinderung von Krankenhausaufenthalten, eine Senkung der Mortalität und eine Verbesserung der Lebensqualität.

In der VICTORIA-Studie konnte Vericiguat bei HFrEF-Patienten nach Dekompensation zusätzlich zur Standardtherapie das Risiko für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder erster Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie verringern.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ Verlauf und Risiko der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF),
- ✓ die wesentlichen Änderungen in den aktuellen ESC-Leitlinien zur HFrEF,
- ✓ Konzept und Ergebnisse der VICTORIA-Studie im Kontext zu anderen HFrEF-Studien,
- ✓ die Bedeutung von NT-proBNP als Biomarker für die Verlaufskontrolle bei HFrEF,
- ✓ wichtige Aspekte zur Risikoeinschätzung und Nachsorge nach einer Dekompensation.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf:

www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



EINFÜHRUNG

Die Herzinsuffizienz hat erhebliche Auswirkungen auf Patienten, Ärzte und das Gesundheitssystem. Sie ist bei Patienten über 65 Jahre nicht nur die häufigste Aufnahme-diagnose in der Klinik, sondern die betroffenen Patienten haben auch ein sehr hohes Mortalitätsrisiko. 50 % der Herzinsuffizienzpatienten mit einer reduzierten Pumpfunktion sterben innerhalb von fünf Jahren nach der Diagnose [1, 2, 3]. Die Herzinsuffizienz verläuft progredient, und trotz leitlinienbasierter Therapie treten bei den Patienten immer wieder kardiovaskuläre Dekompensationsereignisse auf, die einen Krankenhausaufenthalt notwendig machen (● Abb. 1) [4, 5]. Eine konsequente Umsetzung der alten ESC-Therapieleitlinien [6] scheiterte in der täglichen Praxis oftmals an der schlechten Verträglichkeit der in den klinischen Studien eingesetzten hohen Dosierungen [7].

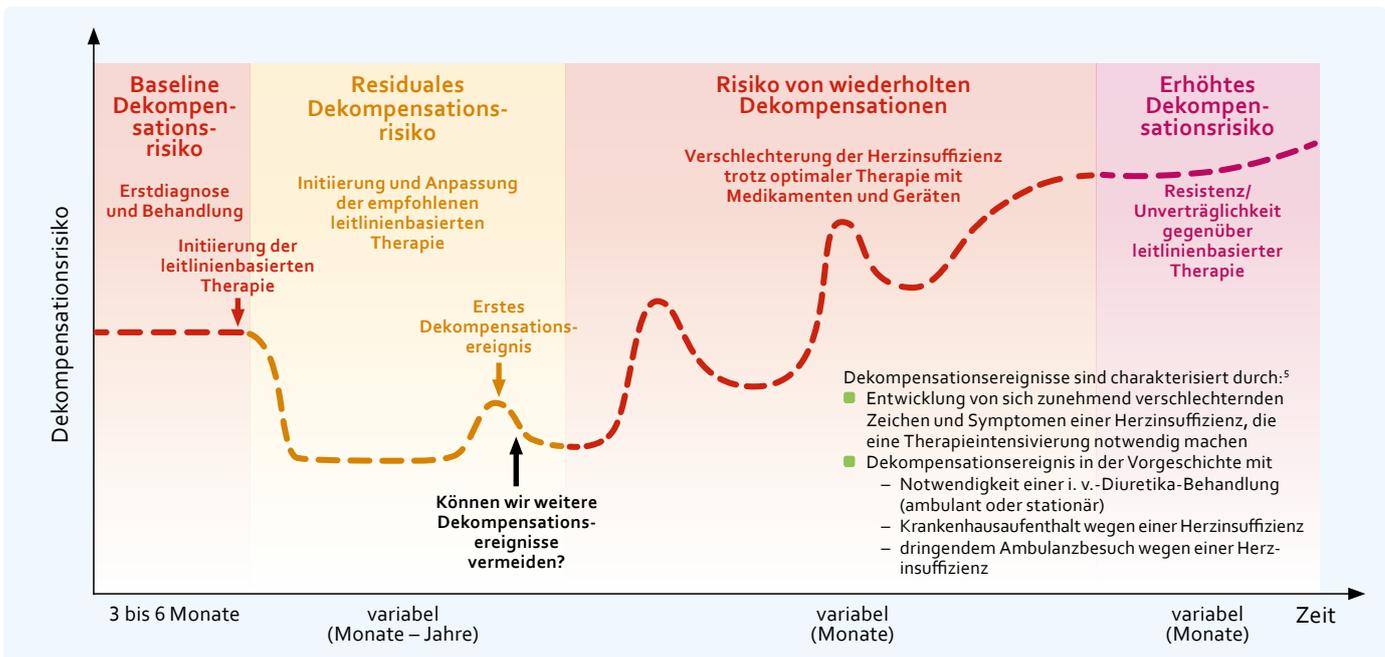


Abbildung 1

Das Risiko für ein Dekompensationsereignis steigt mit zunehmender Dauer der Herzinsuffizienz immer weiter an (modifiziert nach [4, 5])

Abkürzungen:
 HF = Herzinsuffizienz
 GDMT = guideline-directed medical therapy = leitlinienbasierte medikamentöse Therapie
 i. v. = intravenös

Die Erfahrungen aus der Behandlung der arteriellen Hypertonie zeigen seit Langem, dass die Kombination von zwei Wirkprinzipien in niedriger Dosis besser wirkt als eine hoch dosierte Monotherapie [8]. In den Hypertonie-Leitlinien wird dieses Prinzip der niedrig dosierten Kombination empfohlen [9]. In den neuen ESC-Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und einer reduzierten Pumpfunktion (HFrEF) hat die sofortige schnelle Kombination von mehreren Basismedikamenten die stufenweise Kombination nach jeweils langsamer Auf titration abgelöst [10]. Grundlage dieser Überlegung ist, dass neuere Therapieprinzipien (z. B. Sacubitril/Valsartan oder SGLT-2-Inhibitoren) schon innerhalb von vier Wochen zu einer signifikanten Senkung von Krankenhausaufnahmen führen. Deshalb sollen diese Medikamente den Menschen nicht monatelang vorenthalten werden, die üblicherweise für die Auf titration notwendig sind. Maximale Zieldosierungen müssen nicht in jedem Fall erreicht werden. Die Patienten können auf diese Weise schneller ein prognostisch wirksames und dennoch verträgliches Therapieniveau erreichen. Dieser Zeitgewinn ist sinnvoll, um Dekompensationen zu vermeiden oder so gut wie möglich zu verzögern, denn mit jeder Hospitalisierung aufgrund einer Dekompensation steigt das Mortalitätsrisiko (● Abb. 2) [11]. Die folgenden beiden Patientenfälle zeigen nicht nur, wie sich eine chronische Herzinsuffizienz entwickelt, sondern weisen auch auf die Bedeutung von Komorbiditäten hin, die die Prognose zusätzlich verschlechtern.

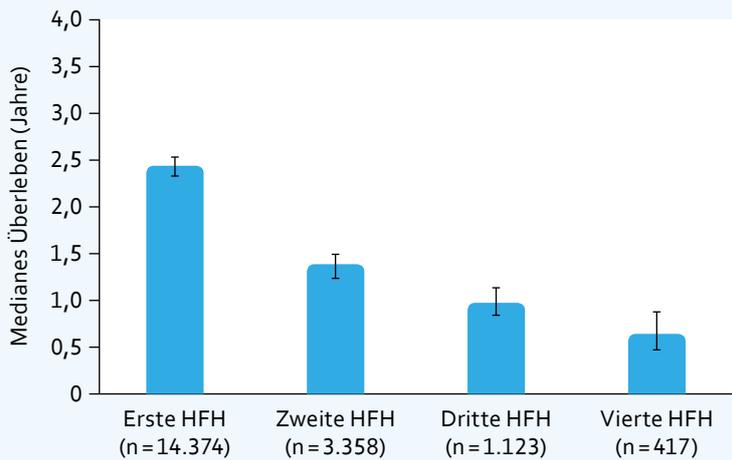


Abbildung 2

Medianes Überleben von Patienten mit Herzinsuffizienz nach jeder Hospitalisierung. Nach der ersten Herzinsuffizienzverschlechterung ist jedes nachfolgende Ereignis von längerer Dauer und die Abstände bis zum nächsten Ereignis werden kürzer (modifiziert nach [11])

Abkürzung:
HFH = Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung



PATIENTENFALL 1 (Prof. Edelmann)

Es handelt sich um einen 67-jährigen Mann mit einer bekannten Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF). Ursache der chronischen Herzinsuffizienz ist ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) im Jahr 2018. Die LVEF (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion) betrug bei Erstdiagnose 31 %. Der Patient war stabil in der NYHA-Klasse II, es bestanden also körperliche Einschränkungen bei moderater Tätigkeit. Die Nierenfunktion war mit einer eGFR von 62 ml/min/1,73 m² gering eingeschränkt. Die Herzfrequenz lag bei knapp 70/min, der Sinusrhythmus war bislang stabil ohne evidente Phasen von Vorhofflimmern. Im Ruhe-EKG fanden sich keine weiteren Auffälligkeiten. An Komorbiditäten bestand eine Hyperlipoproteinämie und ein Typ-2-Diabetes mellitus, der bereits drei Jahre vor dem Myokardinfarkt bekannt war. Die nach dem NSTEMI durchgeführte Koronarangiografie ergab eine 3-Gefäß-Erkrankung. Es wurde an einem Gefäß eine Intervention durchgeführt. Wegen der sich nachfolgend entwickelnden ischämisch bedingten LV-Funktionseinschränkung wurde ein ICD implantiert.

Nachdem der Patient drei Jahre stabil war, ereignet sich im September 2021 die erste kardiale Dekompensation mit der Notwendigkeit einer stationären Aufnahme. Der Patient klagte über Luftnot und Beinödeme und präsentierte sich jetzt mit einer Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II, hatte eine im Vergleich zur letzten Untersuchung leicht verminderte LV-Funktion von 26 %; die eGFR war leicht auf 53 ml/min/1,73 m² abgesunken, die Herzfrequenz war mit 67/min stabil, ebenfalls der Blutdruck mit 130/82 mmHg, sodass die Möglichkeit für weitere Therapieoptionen bestand. Das NT-proBNP war jetzt bei 2650 pg/ml, was für einen gut eingestellten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz relativ hoch ist. Der Diabetes mellitus war mit einem HbA_{1c} von 6,4 % gut eingestellt, das LDL-C war mit 68 mg/dl noch nicht unter dem geforderten Cut-off der ESC zur Behandlung der bestehenden Hyperlipoproteinämie. Bei dem Patienten wurde eine erneute Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, um ein Akutereignis im Rahmen der Progression der koronaren 3-Gefäß-Erkrankung auszuschließen. Es ergab sich kein Interventionsziel. Das Ruhe-EKG ergab einen Sinusrhythmus, kein Anhalt für Arrhythmien und weiterhin kein verbreiteter QRS-Komplex. Während des stationären Aufenthaltes wurde die bei Aufnahme bestehende Medikation optimiert. Das Metoprolol wurde zur besseren Frequenzkontrolle von 47,5 mg auf 95 mg Metoprololsuccinat einmal täglich erhöht, der ACE-Hemmer Ramipril 5 mg wurde auf die niedrige Dosis Sacubitril-Valsartan 24/26 mg umgestellt, Spironolacton blieb mit einer recht hohen Dosierung von 50 mg/Tag erhalten. Die antidiabetische Therapie wurde

von Dulaglutid auf Empagliflozin 10 mg umgestellt, Torasemid wurde von 5 auf 10 mg einmal täglich erhöht, um eine bessere Kontrolle der Ödemneigung und der Wassereinlagerung zu erreichen. Rosuvastatin 5 mg wurde bei ungenügender LDL-Zielerreichung auf 10 mg/Tag angepasst.

An weiteren Optionen zu diesem Zeitpunkt kann bei einer Herzfrequenz über 70/min eine prognostisch relevante Gabe von Ivabradin zusätzlich zur Beta-blockade diskutiert werden sowie ein CCM-System zur Modulation der kardialen Kontraktilität, was aber wegen der schlechten LV-Funktion verworfen wurde. Vor Entlassung sollte der Eisenstatus überprüft und gegebenenfalls intravenös mit Eisencarboxymaltose optimiert werden. Diese Maßnahme war bei diesem Patienten nicht erforderlich. Körperliche Aktivität kann die Symptomatik und die Lebensqualität verbessern, und der Patient sollte hierzu angeleitet werden.

Nach nur einem Monat im Anschluss an die Therapieoptimierung wurde der Patient aber überraschend aufgrund einer Dekompensation im Oktober 2021 erneut stationär aufgenommen. Der Blutdruck war mit 118/72 mmHg stabil, die Herzfrequenz betrug 68/min. Die LVEF war mit 30 % relativ gut und das LDL-C mit 58 mg/dl weitgehend am Zielbereich. Die NYHA-Klasse lag bei III und im Ruhe-EKG fand sich weiter ein Sinusrhythmus ohne verbreiterten QRS-Komplex.

Risikoeinschätzung

Das NT-proBNP hat sich gegenüber dem letzten Befund mit 4250 pg/ml fast verdoppelt, was auf ein progredientes Krankheitsgeschehen hinweist. Innerhalb von zwei Monaten ist der Patient zweimal wegen einer Dekompensation seiner chronischen Herzinsuffizienz stationär aufgenommen worden. Es besteht ein sehr hohes Risiko für weitere Dekompensationen und ein dringender Bedarf, die Therapie weiter zu optimieren.



PATIENTENFALL 2 (Prof. Wachter)

Ein 68-jähriger Mann wurde Anfang Oktober 2021 in die Notaufnahme gebracht. Er hatte im Supermarkt plötzlich Luftnot, war dort tachykard bis zu 140/min und ist durch den Notarzt erstversorgt worden. In der Notaufnahme war der Patient zyanotisch und eingeschränkt vigilant. Er hatte Zeichen eines akuten Lungenödems mit schaumigem Sekret, weshalb man sich zur Intubation entschlossen hat. Durch eine sofort durchgeführte CT-Diagnostik konnten Lungenembolie und Aortendissektion ausgeschlossen werden. Der Patient hatte ausgeprägte Infiltrate in beiden Lungen. Echokardiografisch bestand eine bekannte Herzinsuffizienz mit hochgradig eingeschränkter LV-Funktion mit einer EF von 35 %. Das EKG zeigte einen bekannten Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite von 170 ms, aber sonst keine Auffälligkeiten. Weil der Patient auch Zeichen eines kardiogenen Schocks hatte, wurde eine Koronarangiografie durchgeführt. Es zeigte sich eine bekannte 3-Gefäß-KHK mit Stents sowohl im Hauptstamm in der LAD, im Ramus circumflexus und in der rechten Kranzarterie, aber keine hochgradigen Stenosen oder neue Verschlüsse. Es bestand ein bekannter Verschluss des Posterolateralastes III. Der Patient konnte im weiteren Verlauf bereits am nächsten Tag extubiert werden; auch die zwischenzeitlich benötigten Katecholamine konnten ausgeschlichen werden. Das Labor bei Aufnahme zeigte einen maximalen Kreatininwert von 255 µmol/l (2,9 mg/dl), eine chronische Niereninsuffizienz mit einer eGFR von 26 ml/min/1,73 m². Der Patient hatte ein NT-proBNP von 4892 pg/ml, ein etwas erhöhtes Troponin von 41, was im Verlauf angestiegen ist. Die CK war im Normbereich.

In der Anamnese war auffällig, dass es sich insgesamt schon um das vierte Ereignis einer lebensbedrohlichen kardiorespiratorischen Dekompensation handelte. Der Patient berichtete unter anderem, dass er sechs Monate zuvor in einer externen Klinik eine ähnliche Episode hatte. Dabei sei sogar eine ECMO-Therapie notwendig gewesen, weil er so schwer dekompensiert war. Die bereits erwähnten Stents wurden 2016 nach einem ST-Hebungsinfarkt eingesetzt. Im Juni 2020 hatte der Patient einen zweiten ST-Hebungsinfarkt, und es erfolgte eine Stentimplantation in die RCA. Es war ein paroxysmales Vorhofflimmern bekannt.

Der Patient wurde am 6. Oktober, also vier Tage nach der stationären Aufnahme, auf die Normalstation übernommen. Das Kreatinin war am 8. Oktober auf 151 mmol/l abgefallen, die Nierenfunktion besserte sich auf eine eGFR von 40 ml/min/1,73 m². Die Medikation bei der Übernahme bestand aus Sacubitril-Valsartan in der niedrigen Dosis 24/26 mg zweimal am Tag, Metoprolol niedrig dosiert 23,75 mg zweimal am Tag, Empagliflozin 10 mg einmal täglich, Spironolacton 25 mg einmal am Tag und eine LDL-senkende Therapie mit Atorvastatin 40 mg als Sekundärprävention bei KHK. Die Antikoagulation mit Apixaban war zum Zeitpunkt der Verlegung noch pausiert, außerdem wurde der Patient mit Folsäure behandelt und wegen einer COPD mit Tiotropiumbromid/Olodaterol. Im Rahmen des stationären Aufenthaltes bei dem bestehenden Linksschenkelblock mit einem breiten QRS-Komplex von 170 ms und aufgrund des erhöhten Risikos für einen plötzlichen Herztod wurde dem Patienten am 11. Oktober 2021 ein CRTD-System implantiert.

Risikoeinschätzung

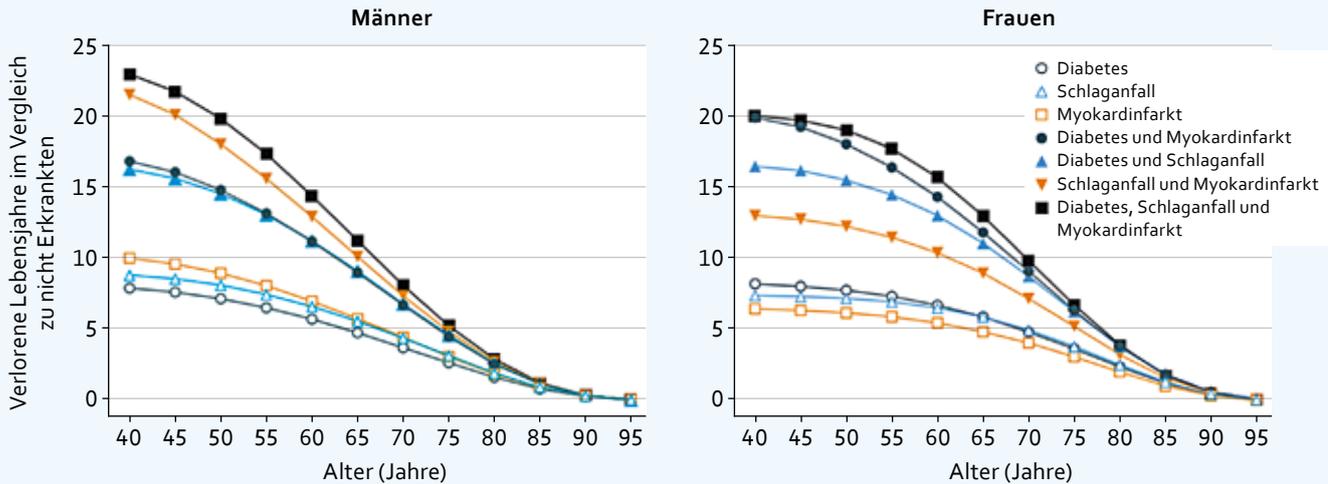
Der Patient ist 68 Jahre alt, Zustand nach mehrfachen Dekompensationen, hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion, deutlich eingeschränkte Nierenfunktion, deutlich erhöhtes NT-proBNP mit zusätzlichen Komorbiditäten wie Vorhofflimmern und einer ausgeprägten 3-Gefäß-KHK. Es besteht ein sehr hohes Risiko sowohl für eine erneute Dekompensation als auch für das Erleiden eines kardiovaskulären Todes.

EINSCHÄTZUNG DES DEKOMPENSATIONSRIKOS IN DER PRAXIS

Wie kann das Dekompensationsrisiko in der Praxis eingeschätzt werden? An erster Stelle steht die Anamnese des Patienten mit Fragen zu Änderungen der Befindlichkeit, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität. Vom Patienten wahrgenommene Änderungen des Körpergewichtes, wobei auch kleine Änderungen wichtig sind, können dabei helfen, die Diuretika-Dosis anzupassen und dadurch einer drohenden Dekompensation entgegenzuwirken [12].

Bei den Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und einer eingeschränkten Pumpfunktion, die bereits wegen einer Dekompensation hospitalisiert waren, kann der NT-proBNP-Wert nach der Entlassung wertvolle Hinweise auf die Qualität der Rekompensation liefern [13]. Manche Patienten sind nach der Entlassung aus der Klinik nicht ausreichend rekompensiert und haben immer noch Stauungsprobleme und periphere Ödeme. Je schlechter die Rekompensation, desto höher der NT-proBNP-Wert. Je besser die Rekompensation, desto länger ist der Zeitraum bis zur nächsten Dekompensation.

Auch die Anzahl der bereits erfolgten Dekompensationen mit Krankenhauseinweisung und/oder einer notwendigen Gabe von intravenösen Diuretika korreliert direkt mit dem Risiko für weitere Dekompensationen und verschlechtert die Prognose [4, 14, 15, 5, 11]. Weitere klinische Hinweise auf eine bereits sehr weit fortgeschrittene Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Pumpfunktion sind ein niedriger systolischer Blutdruck und eine schlechte Nierenfunktion. Diesen Patienten kann meist nicht mehr das ganze verfügbare Spektrum an wirksamen Medikamenten angeboten werden.



Die geschätzten kumulativen Überlebensraten ab dem Alter von 40 Jahren für die acht Baseline-Krankheitsgruppen wurden berechnet, indem die Hazard Ratio für die alters- und geschlechtsspezifische Mortalität jedweder Ursache von an den Baseline-Krankheiten erkrankten Menschen mit der Hazard Ratio für die Mortalität jedweder Ursache von gleichaltrigen nicht erkrankten US-Amerikanern verwendet wurden.

Abbildung 3

Zusammenhang zwischen kardiovaskulärer Multimorbidität und Mortalität. Darstellung der durch den Krankheitsstatus verlorenen Lebensjahre ab Baseline von Studienteilnehmern mit Begleiterkrankungen im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes, Schlaganfall und Myokardinfarkt. n = 689.300; Beobachtungszeitraum 47 Jahre; 128.843 Todesfälle (modifiziert nach [17])

Die Anzahl der Komorbiditäten geht mit einer zunehmenden Einschränkung der Prognose einher. Die Kombination eines Myokardinfarktes in der Anamnese mit einem Diabetes mellitus verkürzt die Lebenserwartung drastisch (● **Abb. 3**) [17]. Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz müssen auch alle bestehenden Komorbiditäten optimal behandelt werden, um das Risiko zu senken und die Prognose zu bessern. Das ist zum Beispiel bei Herzinsuffizienzpatienten mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) der Hypertonus, ein Diabetes mellitus sowie die Fettstoffwechselstörung, die vor allem bei den Patienten mit einer begleitenden KHK vorliegt. Natürlich müssen auch bei der KHK selbst optimale Behandlungsstrategien gefunden werden [21]. Vorhofflimmern tritt bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Pumpfunktion häufig auf. HFpEF-Patienten sind die einzige Gruppe, die von einer Pulmonalvenenisolation prognostisch profitiert [18]. Auch diese Komorbidität sollte optimal behandelt werden – und wenn es aus klinischer Sicht sinnvoll ist, einer Pulmonalvenenisolation zugeführt werden. Eine aktuelle Studie hat gezeigt, dass HFpEF-Patienten mit Vorhofflimmern davon profitieren, den AV-Knoten zu abladieren, das heißt: künstlich einen AV-Block dritten Grades zu produzieren und die Patienten dann mit einem CRT-Schrittmacher zu versorgen. Diese Strategie war einer rein medikamentösen Behandlung des Vorhofflimmerns überlegen [19]. Selbstverständlich darf auch die Antikoagulation beim Vorhofflimmern nicht vergessen werden.

EINTEILUNG DER HERZINSUFFIZIENZ (Prof. Wachter)

Die Einteilung der Herzinsuffizienz wurde in den ESC-Leitlinien von 2016 neu festgelegt. Auf der einen Seite steht die Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ (HFpEF) und auf der anderen Seite die Herzinsuffizienz mit der erhaltenen Pumpfunktion (HFpEF) und einer linksventrikulären Ejektionsfunktion von $\geq 50\%$. Für die HFpEF fehlte es lange Zeit an Evidenz für ein wirksames therapeutisches Vorgehen. Aus diesem Grund wurde die neue Gruppe der chronischen Herzinsuffizienz mit mittelgradig (mid-range) eingeschränkter Ejektionsfraktion zwischen 41 und 49 % (HFmrEF) definiert, um klinische Studien mit dieser Gruppe zu stimulieren, die das Evidenzspektrum erweitern [6]. In den neuen Leitlinien vom August 2021 wurde die Gruppe der HFmrEF jetzt von „mid-range“ in „mildly reduced ejection fraction“ umbenannt, weil mittlerweile Studienergebnisse

vorliegen, die zeigen, dass auch diese Patientengruppe auf die klassische Herzinsuffizienzmedikation in etwa so reagiert wie die HFrEF-Patientengruppe mit einer EF von $\leq 40\%$.

Wenn die Ejektionsfraktion $< 40\%$ beträgt, wird zur Diagnose nur der Nachweis der eingeschränkten EF benötigt. Liegt die EF $\geq 40\%$, sollten zusätzliche Echo-kriterien, Zeichen einer strukturellen oder funktionellen kardialen Veränderung, wie erhöhte natriuretische Peptide, oder Zeichen eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdruckes vorliegen [10].

UPDATE DER ESC-GUIDELINES ZUR THERAPIE DER HERZINSUFFIZIENZ (Prof. Wachter)

Die wichtigste Änderung in den neuen ESC-Leitlinien betrifft die Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. In den ESC-Leitlinien von 2016 wurde der Ansatz verfolgt, ACE-Hemmer und Betablocker zuerst zu geben und diese langsam zu den Zieldosierungen aufzutitrieren. Wenn dann die Patienten immer noch symptomatisch sind, sollte der Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist ergänzt werden; bei weiter fortbestehenden Symptomen wären dann zusätzliche Optionen wie Sacubitril-Valsartan, Ivabradin oder andere Therapien infrage gekommen [6]. In der klinischen Praxis zieht sich dieser Prozess der schrittweisen Kombination und Auftitration über Monate hin. Bei den meisten Patienten können die Zieldosen nicht erreicht werden. Es ist aber bekannt, dass viele Therapien schon in den ersten Tagen auch in niedriger Dosis wirken, dass zum Beispiel ein SGLT-2-Inhibitor oder Sacubitril-Valsartan schon innerhalb der ersten 30 Behandlungstage das Risiko der Patienten reduziert, wenn sie wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert werden. Diese Erfahrung wurde in den neuen Therapieleitlinien umgesetzt. Es geht jetzt nicht mehr nur darum, wenige Medikamente in historischer Reihenfolge und in möglichst hoher Dosis zu nehmen, sondern darum, alle evidenzbasiert prognoseverbessernden Medikamente von Anfang an gleichzeitig einzusetzen und dabei gegebenenfalls auch mit niedrigen Dosierungen zu arbeiten. ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker mit Neprilysin-Inhibition (ARNI), Betablocker, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist und SGLT-2-Inhibitor sind gleichberechtigte Medikamente der ersten Therapielinie, weil sie alle die Mortalität reduzieren (● **Abb. 4**) [21]. Diuretika haben einen rein symptomverbessernden Stellenwert, Ivabradin ist eine Option für Patienten mit Sinusrhythmus und hoher Herzfrequenz $\geq 70/\text{min}$, und im weiteren Verlauf des Algorithmus folgen die Empfehlungen zur Behandlung der Komorbiditäten, Gerätetherapie und der Einsatz von Transplantationen. Die Empfehlungen für das CRT sind etwas heruntergestuft worden, und ab einer QRS-Breite von 130 ms ist der Einsatz möglich. Eine IA-Empfehlung besteht erst ab einer QRS-Breite von 150 ms. Die ICD-Empfehlung bei nicht ischämischer Kardiomyopathie ist basierend auf der DANISH-Studie [20] auch etwas zurückhaltender formuliert worden. Neu sind die Empfehlungen für Exercise-Rehabilitation und für multidisziplinäre Programme.

Neu in die Leitlinie aufgenommen worden ist auch eine Empfehlung für den löslichen Guanylatcyclase-Stimulator Vericiguat (● **Abb. 5**). Die Daten aus der VICTORIA-Studie wurden erst kurz vor der Publikation der Leitlinien veröffentlicht, und aufgrund der noch fehlenden umfangreicheren klinischen Erfahrung mit der Substanz ist die Empfehlung in den ESC-Leitlinien etwas zurückhaltend formuliert. Vericiguat kann für Patienten mit einer Herzinsuffizienz in der NYHA-Klasse II bis IV in Betracht gezogen werden, die trotz einer bislang leitliniengerechten Therapie mit ACE-Hemmer, Betablocker und MRA kürzlich ein Herzinsuffizienzdekompen-sationsereignis gehabt haben, um das Risiko eines kardiovaskulären Todes oder einer erneuten Hospitalisierung zu reduzieren. Entsprechend ist das eine IIB/B-Empfehlung in der aktuellen Leitlinie [10]. In den aktuellen Leitlinien der Canadian Cardiovascular Society (CCS) und der Canadian Heart Failure Society (CHFS) wird

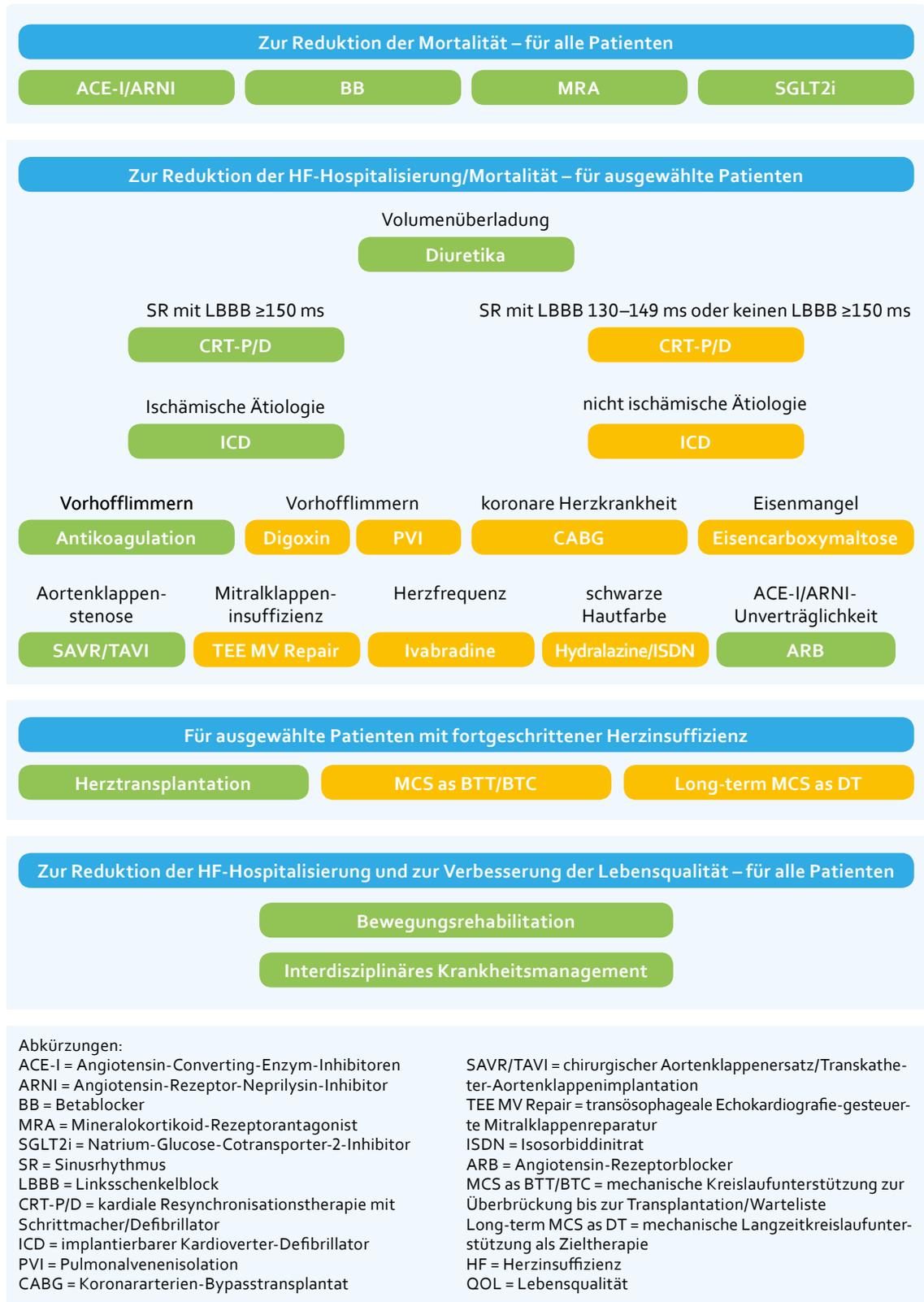


Abbildung 4
 Algorithmus der ESC-Leitlinien von 2021 mit Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF, LVEF ≤ 40 %) [10]

Vericiguat als Zusatz zu einer optimalen Herzinsuffizienztherapie bei HFrEF-Patienten mit sich verschlechternden Symptomen und einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung innerhalb der letzten sechs Monate zur Senkung des Risikos für eine weitere Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung empfohlen [21].

Es gibt auch für Patienten mit Herzinsuffizienz und einer „mildly reduced ejection fraction“, also einer EF zwischen 41 und 49 %, neue Leitlinienempfehlungen. In der letzten Leitlinie aus dem Jahr 2016 wurde die Gruppe der Patienten mit einer HfmrEF neu definiert. Die seitdem publizierten Studienergebnisse haben gezeigt,

Empfehlungen	Empfehlungs- Evidenzgrad klasse	
I_f-Kanal-Inhibitor		
Ivabradin sollte bei symptomatischen Patienten mit einer LVEF ≤35 % und Sinusrhythmus erwogen werden, die trotz Gabe eines Betablockers in evidenzbasierter Dosierung (oder in einer maximal verträglichen Dosierung) und Behandlung mit ACEi (oder ARNI) und MRA eine Ruheherzfrequenz von ≥70 Schlägen/min haben, um das Risiko einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder eines kardiovaskulären Todes zu reduzieren.	IIa	B
Ivabradin sollte bei symptomatischen Patienten mit einer LVEF ≤35 %, Sinusrhythmus und einer Ruheherzfrequenz von ≥70 Schlägen/min erwogen werden, die einen Betablocker entweder nicht vertragen oder Kontraindikationen aufweisen, um das Risiko einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder eines kardiovaskulären Todes zu reduzieren. Die Patienten sollten zusätzlich mit ACEi (oder ARNI) und mit einem MRA behandelt werden.	IIa	C
Löslicher Guanylatcyclyase-Rezeptorstimulator		
NEU!		
Vericiguat kann bei Patienten mit NYHA-Klassifizierung II bis IV erwogen werden, die trotz einer Behandlung mit ACEi (oder ARNI), Betablocker und MRA eine Verschlechterung ihrer Herzinsuffizienz erlitten haben, um das Risiko für kardiovaskulären Tod oder Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung zu reduzieren.	IIb	B

dass Betablocker, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker und MRA auch in dieser Gruppe ähnlich wirksam sind wie bei Patienten mit einer HfrEF. Die relative Risiko-reduktion ist bei Patienten mit HfmrEF hier nicht ganz so deutlich ausgeprägt, aber die Tendenz geht in die richtige Richtung. Die Empfehlungen zur Behandlung von HfrEF und HfmrEF sind deshalb, was die Substanzgruppen angeht, recht ähnlich. Nur Empfehlungsgrad und Evidenzlevel sind etwas niedriger [10].

Bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion HfpEF haben sich die Therapieempfehlungen aufgrund mangelnder Studiendaten nicht geändert. Nur drei Stunden, nachdem die Leitlinie publiziert war, wurden die positiven Daten zum SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin bei HfpEF veröffentlicht [22]. Insofern kann in nächster Zeit mit einem entsprechenden Update der ESC-Leitlinie gerechnet werden.

Für die Kollegen aus dem niedergelassenen Bereich ist wichtig, dass es eine neue Empfehlung für ein frühes Follow-up nach der Entlassung der Patienten mit Herzinsuffizienz gibt (● **Abb. 6**). Es wird empfohlen, dass die Patienten, die wegen einer Dekompensation stationär aufgenommen wurden, innerhalb von ein bis zwei Wochen nach der Entlassung von einem Arzt untersucht werden. Es gilt, darauf zu achten, ob noch Zeichen einer Überwässerung bestehen und ob die Therapie noch optimiert werden kann [10].

VORTEILE DER NEUEN THERAPIELEITLINIEN – SYNERGIEN FRÜHER NUTZEN

Bei antihypertensiven Substanzen ist seit Langem bekannt, dass sie keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung haben. Wenn die halbe Tagesdosis einer Substanz eingesetzt wird, werden damit etwa 80 % der blutdrucksenkenden Wirkung bereits erreicht. Wenn die Dosis dann verdoppelt wird, kommt nur noch wenig mehr blutdrucksenkende Wirkung dazu. Mit einer Substanz beträgt die Chance auf Blutdruckkontrolle 30 %, mit zwei Substanzen 60 bis 80 % [8]. Deshalb war es nur konsequent, die Empfehlungen in den Hypertonie-Leitlinien entsprechend anzupassen und bereits zu Therapiebeginn zwei Antihypertensiva zu kombinieren [9].

Welche Vorteile hat die frühzeitige Kombinationstherapie für Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz? Nach dem ersten Auftreten von Symptomen bei den Patienten vergehen häufig bis zu zwei Jahre, bis die klare Diagnose einer

Abbildung 5

ESC-Leitlinienempfehlungen (2021) von weiteren Medikamenten zur Behandlung von ausgewählten Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HFREF, LVEF ≤40 %) [10]

- Abkürzungen:
 LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion
 NYHA = Herzinsuffizienzklassifikation der New York Heart Association
 ACEi = Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren
 ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor
 MRA = Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist
 SR = Sinusrhythmus
 HF = Herzinsuffizienz

Empfehlungen	Empfehlungs- klasse	Evidenzgrad
Es wird empfohlen, dass Patienten, die aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, vor Entlassung sorgfältig untersucht werden, um Anzeichen einer anhaltenden Stauung auszuschließen und die orale Therapie optimal einzustellen.	I	C
Es wird empfohlen, dass die evidenzbasierte orale medikamentöse Therapie vor Entlassung initiiert wird.	I	C
Eine frühe Nachfolgeuntersuchung innerhalb von ein bis zwei Wochen nach der Entlassung wird empfohlen, um Anzeichen von Stauungen und die Verträglichkeit der Medikamente zu bewerten und evidenzbasierte Therapien zu beginnen und/oder aufzutitrieren.	I	C
Bei Eisenmangel, definiert als Serum-Ferritin <100 ng/ml oder als Serum-Ferritin 100 bis 299 ng/ml und einer Transferrinsättigung von <20 %, sollte die Gabe von Eisencarboxymaltose erwogen werden, um Symptome zu bessern und Hospitalisierungen zu reduzieren.	IIa	B

Abbildung 6

ESC-Leitlinienempfehlungen von 2021 für die Patientenversorgung nach Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung [10]

Abkürzungen:

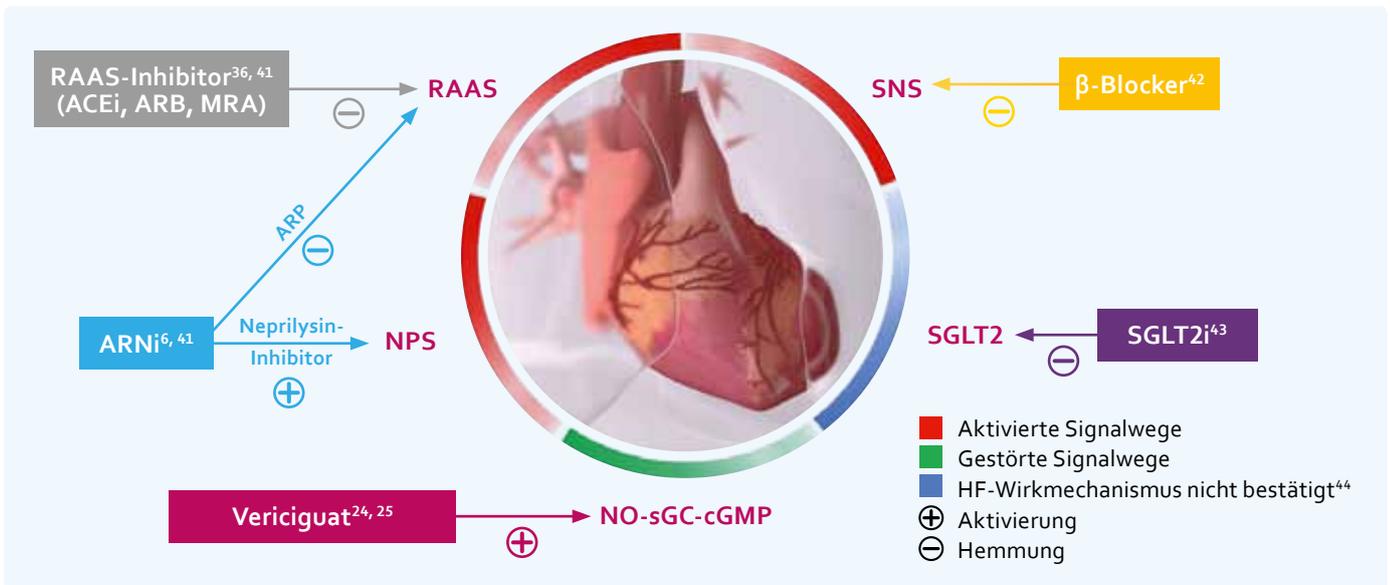
HF = Herzinsuffizienz

TSAT = Transferrinsättigung

Herzinsuffizienz steht. Das ist angesichts des hohen Risikos dieser Patienten ein zu langer Zeitraum. Bereits bei der Erstdiagnose Herzinsuffizienz liegt die Mortalitätsrate nach fünf Jahren bei 50 % [3]. Der Handlungsbedarf ist groß – und das steht in einem gewissen Widerspruch zur bisher empfohlenen langsamen stufenweisen Auftitration. In klinischen Studien mit ACE-Hemmern konnte häufig beobachtet werden, dass der prognostische Gewinn in der ersten Hälfte der Auftitration sehr groß und in der zweiten Hälfte geringer ist. Es erscheint sinnvoll, im Sinne eines Multi-Drug-Approach mehrere Substanzen gleichzeitig in den Patienten zu bringen als nur einen Wirkungsmechanismus zu favorisieren, bis zur Maximaldosis abzuwarten und dann erst die nächste Substanz hinzuzufügen [23] (● **Abb. 7**). Durch den parallelen Einsatz mehrerer gleichberechtigter Wirkmechanismen auch mit niedrigeren Dosierungen werden mehrere Systeme gleichzeitig blockiert. Dadurch kann das Therapieziel schneller erreicht werden.

VICTORIA-STUDIE: NEUE EVIDENZ BEI PATIENTEN MIT HfrEF UND HOHEM DEKOMPENSATIONSRISIKO (Prof. Edelmann)

In die VICTORIA-Studie wurden insgesamt 5050 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz (NYHA II bis IV) und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion <45 % eingeschlossen, die innerhalb der letzten sechs Monate wegen einer Dekompensation („worsening heart failure event“) entweder hospitalisiert oder innerhalb der letzten drei Monate intravenös mit Diuretika behandelt wurden. Alle Patienten waren vor Studienbeginn leitliniengerecht therapiert, hatten einen systolischen Blutdruck von mindestens 100 mmHg, für mindestens 24 Stunden keinerlei i. v.-Behandlungen, eine eGFR von mindestens 15 ml/min/1,73 m², NT-proBNP-Spiegel von mindestens 1000 pg/ml (bei Vorhofflimmern mindestens 1600 pg/ml) und wurden 1 : 1 auf Vericiguat oder Placebo randomisiert. Es gab keine Run-in-Phase, und die Vericiguat-Dosis wurde stufenweise von 2,5 mg auf maximal 10 mg pro Tag erhöht (● **Abb. 8**). Ein relevanter Anteil der Patienten hatte eine sehr schlechte Nierenfunktion [24, 25]. Die in der VICTORIA-Studie untersuchte Klientel unterscheidet sich von den chronisch stabilen Patienten in anderen Herzinsuffizienzstudien wie PARADIGM-HF, DAPA-HF oder EMPEROR-Reduced dadurch, dass hier vor Einschluss in die Studie ein Dekompensationsereignis innerhalb der letzten sechs Monate vorliegen musste [26, 27, 28, 25]. Diese Patienten haben ein sehr hohes Risiko, in den nächsten Monaten erneut zu dekomensieren, was die Prognose extrem verschlechtert [29, 30]. Der kombinierte primäre Endpunkt der VICTORIA-Studie war die Zeit bis zum ersten Auftreten der Kombination aus kardiovaskulärem Tod (CV-Tod) und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung (HFH). Sekundäre Endpunkte waren CV-Tod, HFH, Gesamtzahl der HFH, Tod jeglicher Ursache und die Kombination aus HFH und Tod jeglicher Ursache.



Die Zieldosis von 10 mg wurde nach etwa zwölf Monaten bei 89,2 % der mit Vericiguat behandelten Patienten und bei 91,4 % der mit Placebo behandelten Patienten erreicht. Die mediane Behandlungsdauer für die Beurteilung des primären Endpunktes betrug 10,8 Monate. Die absolute Risikoreduktion des primären Endpunktes durch Vericiguat zusätzlich zur Standardtherapie im Vergleich zu Placebo on top zu einer leitliniengerechten Basistherapie war statistisch signifikant und lag bei 4,2 %, $p = 0,02$ (HR 0,90 (95%-KI: 0,82 bis 0,98)). Die jährliche NNT betrug 24 (● **Abb. 9**) [25]. Bei der Auswertung der sekundären Endpunkte waren die Reduktion der Gesamtzahl der HFH und die Reduktion der Kombination aus HFH und Tod jeglicher Ursache durch Vericiguat signifikant (● **Abb. 10**). Das Risiko für Tod jeglicher Ursache konnte durch Vericiguat im Vergleich zu Placebo nicht signifikant beeinflusst werden. Ein sehr wichtiges Kriterium bei diesen Hochrisikopatienten ist die Veränderung des systolischen Blutdruckes, weil eine zu starke Senkung den therapeutischen Spielraum deutlich einschränkt. Zum frühen Zeitpunkt der Titrationsphase kam es sowohl unter Vericiguat als auch unter Placebo zu einer geringfügigen Blutdrucksenkung von weniger als 5 mmHg. Der Unterschied war nicht signifikant. Mit zunehmender Beobachtungsdauer wurden keine weiteren relevanten Blutdrucksenkungen mehr beobachtet (● **Abb. 11**). Auch bei den unerwünschten Wirkungen waren die Inzidenzraten bis auf eine Anämie (7,6 % unter Vericiguat und 5,7 % unter Placebo) zwischen Vericiguat und Placebo vergleichbar. Ebenfalls gab es bei den Profilen der unerwünschten Wirkungen keine Unterschiede. Patienten bis zu einer eGFR von 15 ml/min/1,73 m² können mit Vericiguat behandelt werden, ohne dass es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion oder relevanten Veränderungen der Serumnatrium- und Kaliumspiegel kommt [25].

In der GALACTIC-HF-Studie wurde an 8232 Patienten ein weiteres neues Therapieprinzip untersucht. Omecamtiv-Mecarbil verlängert die Aktin-Myosin-Interaktionszeit und wirkt auf diese Weise positiv inotrop. Omecamtiv-Mecarbil wurde wie Vericiguat in der VICTORIA-Studie zusätzlich zur leitlinienbasierten Standardtherapie gegeben. Die Patienten hatten in der GALACTIC-HF-Studie bei Studienbeginn einen niedrigeren medianen NT-proBNP-Wert (2001 pg/ml) als in der VICTORIA-Studie (2816 pg/ml). Außerdem war der Anteil der Patienten, der in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung hatte, mit 36 % deutlich niedriger als die 67 % der Patienten in der VICTORIA-Studie, was dafür spricht, dass die in der VICTORIA-Studie untersuchte Klientel ein höheres Risiko hatte. Omecamtiv-Mecarbil konnte den primären Endpunkt aus Hospitalisierung und Mortalität nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21,8 Monaten signifikant reduzieren [31, 32]. Derzeit steht aber noch nicht fest, welche Patienten genau von dieser Therapie profitieren.

Abbildung 7

Statt an den Kompensationsmechanismen der Herzinsuffizienz anzusetzen, setzt Vericiguat an einen gestörten Signalweg an. Der Mechanismus der SGLT2i-vermittelten kardioprotektiven Wirkung ist unklar, jedoch gibt es mehrere postulierte Mechanismen, z. B. Verbesserung der Hämodynamik, Kontrolle der sympathischen Stimulation, Hemmung der Fibrose und des kardialen Remodelings, Verbesserung von Herzleistung und Herzzeitvolumen, Modulation der zytosolischen Natrium- und Calciumgesamtconzentration und Veränderung der Adipokinspiegel (modifiziert nach [36, 41, 42, 6, 43, 24, 25, 44])

Abkürzungen:

HF = Herzinsuffizienz
 RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
 ACEi = Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren
 ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker
 MRA = Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist
 ARNi = Angiotensin-Rezeptor-Natriuretischen Peptidase-Inhibitor
 NPS = natriuretisches Peptidsystem
 NO-sGC-cGMP = Stickstoffmonoxid-lösliche Guanylatcyclase-cyclisches Guanosinmonophosphat
 SGLT2 = Natrium-Glucose-Cotransporter 2
 SNS = sympathisches Nervensystem

Eignungskriterien

- HFrEF (LVEF <45 %)
- NYHA-Klasse II-IV
- BNP: ≥ 300 pg/ml; SR ≥ 500 pg/ml + VHF
- NT-proBNP: ≥ 1000 pg/ml; SR ≥ 1600 pg/ml + VHF
- eGFR: ≥ 15 ml/min/1,73 m² (15 % Obergrenze: 15–30 ml/min/1,73 m²)
- HF-bedingte Hospitalisierung innerhalb von 6 Monaten oder i. v. Diuretika-Behandlung für HF innerhalb von 3 Monaten

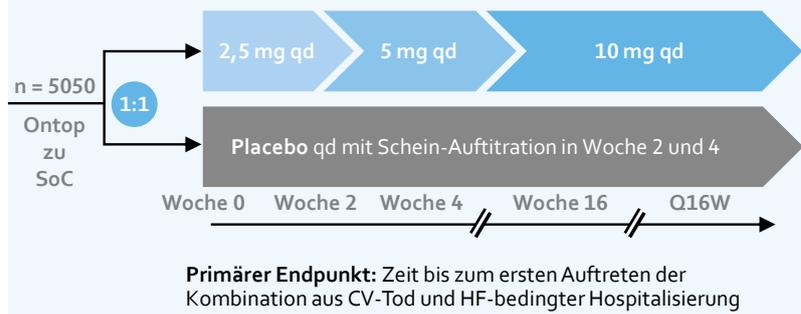


Abbildung 8

Design der VICTORIA-Studie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFrEF) mit Angabe der Einschlusskriterien, mit Dosierungsschema und primärem Endpunkt (modifiziert nach [24, 25])

Abkürzungen:

- LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- NYHA = Herzinsuffizienzklassifikation der New York Heart Association
- HF = Herzinsuffizienz
- BNP = B-Typ natriuretisches Peptid
- SR = Sinusrhythmus
- VHF = Vorhofflimmern
- NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
- eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
- i. v. = intravenös
- CV = kardiovaskulär
- qd = einmal täglich

VICTORIA-STUDIE: OUTCOME IN ABHÄNGIGKEIT VOM NT-proBNP-WERT (Prof. Edelmann)

Bei den Patienten der VICTORIA-Studie, die innerhalb der letzten drei Monate vor Randomisierung eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung hatten, lag der mittlere NT-proBNP-Wert bei Randomisierung bei 3111 pg/ml in der Vericiguat-Gruppe und bei 3029 pg/ml in der Placebogruppe. Diese Werte waren höher als in anderen Studien, in denen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersucht wurden [33], weil die in die VICTORIA-Studie aufgenommene Patientenpopulation ein höheres Risiko hatte. 41 % der Patienten hatten eine Herzinsuffizienz mit der NYHA-Klasse II und IV, 67 % hatten eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (HFH) innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn und 53 % eine eGFR <60 ml/min/1,73 m² [25].

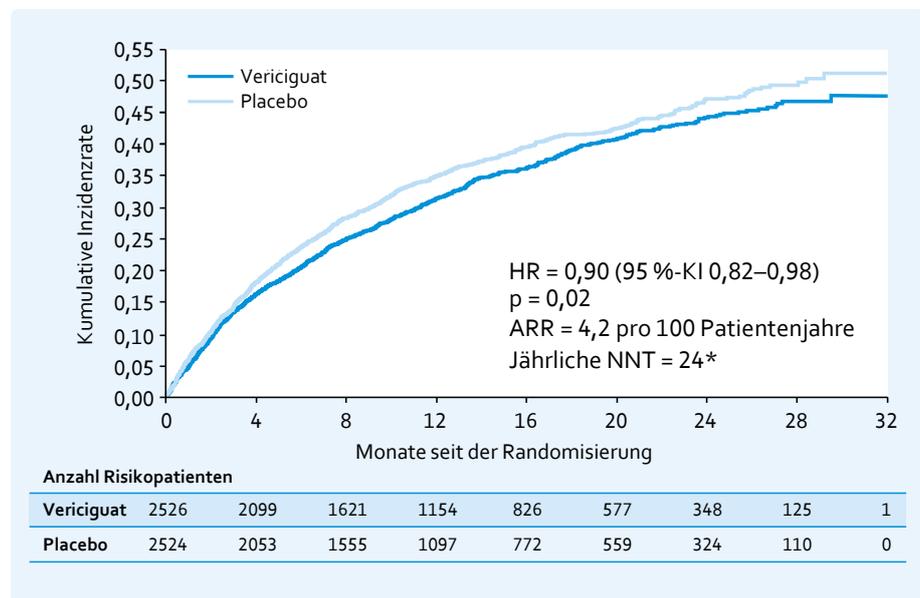
Alle drei Subgruppen der Index-Hospitalisierung, also HFH innerhalb von drei Monaten, HFH vor drei bis sechs Monaten und HF-Verschlechterung bei ambulanten Patienten, profitierten signifikant von der zusätzlichen Gabe von Vericiguat zur bestehenden leitlinienbasierten Herzinsuffizienztherapie bestehend aus ACE-Hemmer, ARNI, MRA und Betablocker [33]. Die Post-hoc-Auswertung des primären kombinierten Endpunktes abhängig von den Baseline-Konzentrationen für NT-proBNP zeigte jedoch Unterschiede auf: Bei Patienten mit einem NT-proBNP von unter 8000 pg/ml bei Einschluss in die Studie betrug die absolute Risikoreduktion 5,4 % (HR = 0,85; KI: 0,76 bis 0,95). Bei dieser Subgruppe war die Risikoreduktion für den sekundären Endpunkt kardiovaskulärer Tod signifikant. Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass die Behandlung mit Vericiguat Grenzen hat. Bei Patienten

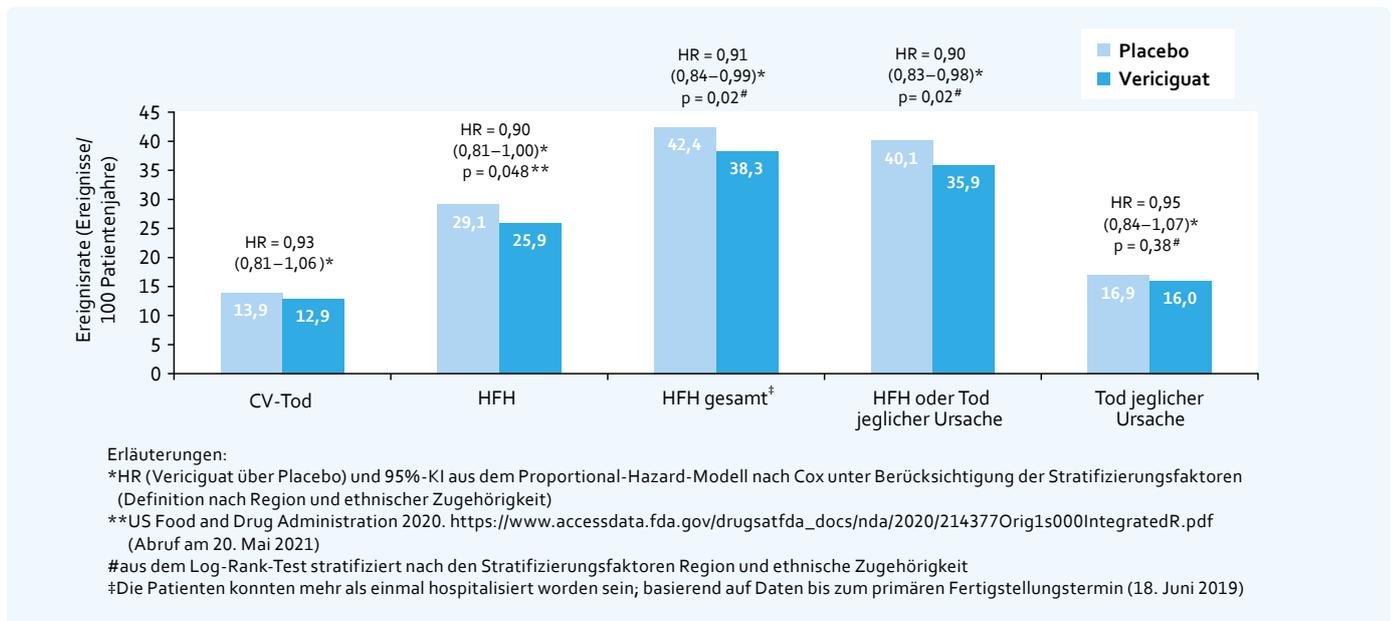
Abbildung 9

Kaplan-Meier-Darstellung der kumulativen Inzidenz des primären Endpunktes der VICTORIA-Studie. Vericiguat reduzierte signifikant das Risiko des kombinierten Endpunktes (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder Zeit bis zur ersten HF-Hospitalisierung) um absolut 4,2 % jährlich. Jährliche ARR: 37,8 bis 33,6 Ereignisse/100 Patientenjahre = 4,2 %; *jährliche NNT: 100/4.2 = 24 (modifiziert nach [25])

Abkürzungen:

- HR = Hazard Ratio
- KI = Konfidenzintervall
- ARR = absolute Risikoreduktion
- NNT = Number needed to treat





mit einer schweren Herzinsuffizienz mit einem NT-proBNP von >8000 pg/ml sind die Erfolgsaussichten deutlich geringer (● **Abb. 12**) [34, 13].

VERICIGUAT – EINE NEUE BEHANDLUNGSOPTION BEI PATIENTEN MIT HERZINSUFFIZIENZ UND HOHEM DEKOMPENSATIONSRSIKO

Durch die endotheliale Dysfunktion bei der Herzinsuffizienz wird NO nicht in ausreichender Menge zur Verfügung gestellt. Dadurch kommt es zu einer unzureichen-

Abbildung 10
 VICTORIA-Studie: Darstellung der Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten (modifiziert nach [25])

Abkürzungen:
 CV = kardiovaskulär
 HFH = Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung
 HR = Hazard Ratio

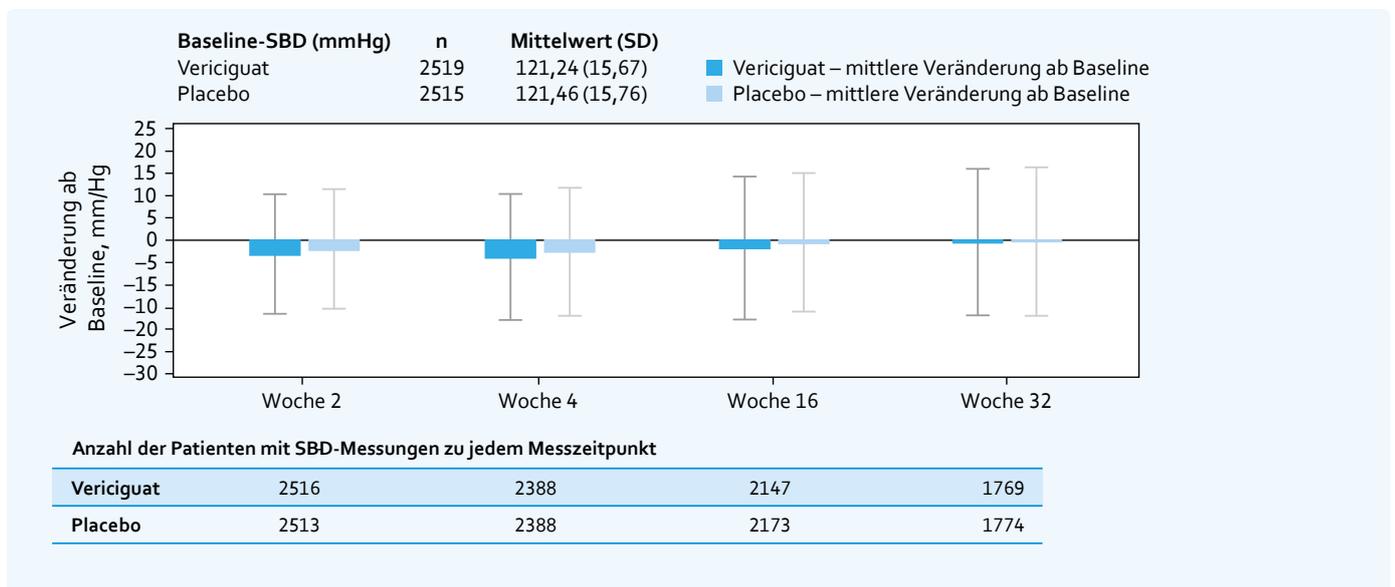


Abbildung 11
 VICTORIA-Studie: Darstellung der mittleren Veränderung des systolischen Blutdruckes (SBD) im Zeitverlauf ab Baseline [25]

Abkürzungen:
 SBD = systolischer Blutdruck

den Aktivierung der Guanylatcyclase und damit zu einer Reihe von pathologischen Veränderungen wie der Versteifung und Verdickung des Herzmuskels, zum Remodeling und zur Arterienverengung. Vericiguat aktiviert die lösliche Guanylatcyclase, wodurch die intrazelluläre NO-Konzentration wieder ansteigt. Die Wirksamkeit dieses neuen Therapieansatzes konnte in mehreren Phase-I- und Phase-II-Studien erfolgreich bestätigt werden und wurde anschließend in der VICTORIA-Studie an einer größeren Patientenpopulation mit einem hohen Dekompensationsrisiko geprüft, deren Herzinsuffizienz bereits leitlinienbasiert behandelt wurde. Die Anfangsdosierung von Vericiguat beträgt 2,5 mg/Tag und sollte im Verlauf alle zwei Wochen verdoppelt werden bis auf die Zieldosis von 10 mg/Tag – sofern der Patient

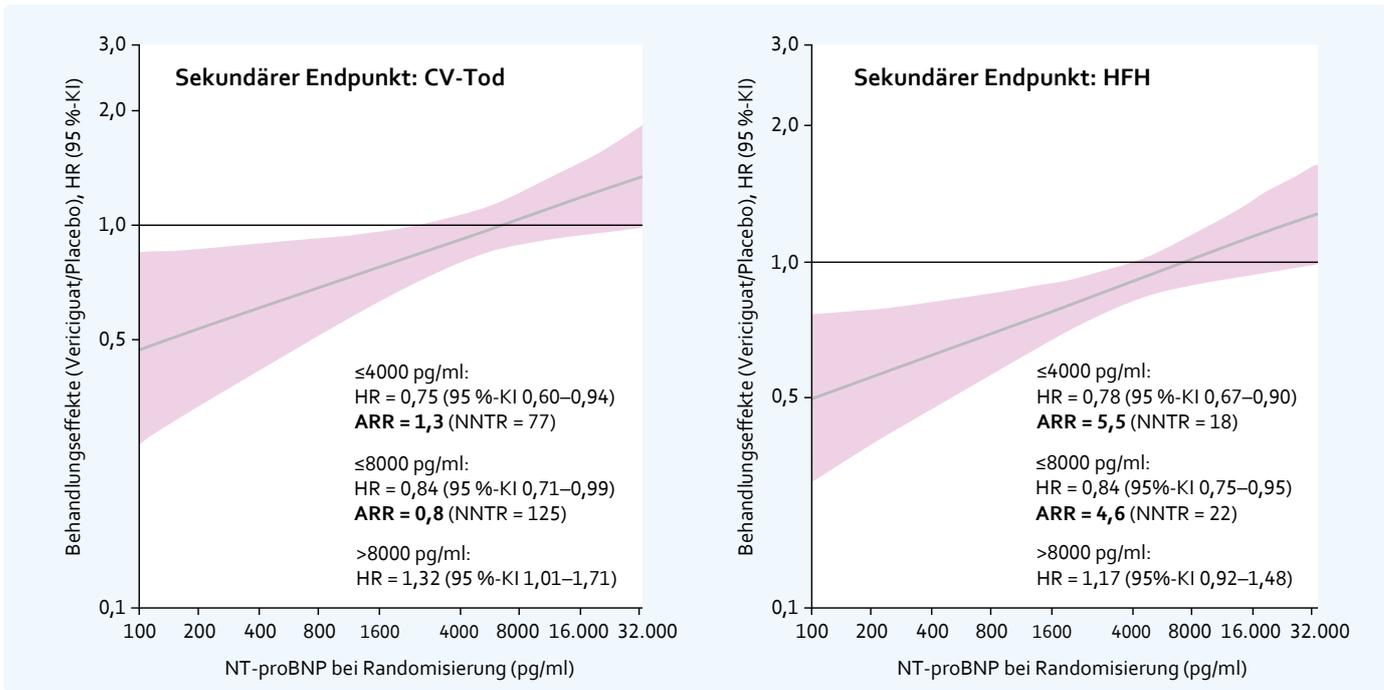


Abbildung 12

VICTORIA-Studie (Post-hoc-Analyse): Darstellung des Behandlungseffektes mit Vericiguat abhängig vom Baseline-NT-proBNP-Spiegel. Adjustiert für den MAGGIC-Risikoscore und logarithmisch dargestellt. NTT-Werte berechnet als 1/ARR (modifiziert nach [34])

Abkürzungen:
 CV = kardiovaskulär
 HFH = Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall
 ARR = absolute Risikoreduktion
 NNTR = Number needed to treat
 NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
 MAGGIC = Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure



dies verträgt. Vericiguat ist unabhängig von der bereits bestehenden Herzinsuffizienzmedikation wirksam [35–40, 25].

Eine additive oder synergistische Wirkung von Medikamenten mit einem neuen Wirkungsmechanismus, die zusätzlich zur evidenzbasierten Behandlung der Herzinsuffizienz gegeben wurden, konnte in mehreren klinischen Studien bestätigt werden. Die zusätzliche Gabe von Sacubitril/Valsartan verbesserten in der PARADIGM-HF-Studie das Outcome im Vergleich zur Behandlung mit dem ACE-Hemmer Enalapril [26], die on top zur Basistherapie gegebenen SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin und Empagliflozin überzeugten mit den Ergebnissen von DAPA-HF und EMPEROR-Reduced [27, 28]. Vericiguat ist eine zusätzliche Therapieoption für Patienten mit einem hohen Dekompensationsrisiko, die bereits bekannte wirksame Therapieprinzipien ergänzt und die helfen kann, weitere Hospitalisierungen zu verhindern oder zu verzögern, die die Prognose der Patienten weiter verschlechtern [6, 30, 36, 41, 42, 43, 24, 25, 44].

WEITERER VERLAUF BEI PATIENTENFALL 1 UND 2

Fall 1: (Prof. Edelmann)

Der Patient wurde einen Monat nach seiner letzten Dekompensation erneut wegen der sich verschlechternden Herzinsuffizienz stationär aufgenommen. Die Überprüfung des Eisenstatus und die Optionen für die Gerätetherapie wurden bereits erwähnt. Da der QRS-Komplex nicht verbreitert ist, kommt ein CRT-System nicht infrage. Der Patient wurde bestmöglich rekompensiert und Sacubitril/Valsartan auf die mittlere Dosis 49 mg/51 mg 1–0–1 erhöht. Zusätzlich wurde eine Behandlung mit Vericiguat mit einmal 2,5 mg/Tag mit der Empfehlung an die weiterbehandelnden Kollegen eingeleitet, diese Dosierung im Verlauf auf 10 mg/Tag anzupassen.

Kommentar

Es kann diskutiert werden, ob vor der zusätzlichen Gabe von Vericiguat als fünftes die Prognose verbesserndes Wirkprinzip zunächst der ARNI auf die hohe Dosis angepasst wird. Es gibt bislang aber keine Daten, ob die Erhöhung einer bereits bestehenden ARNI-Dosierung das Risiko für weitere Dekompensa-

tionen reduziert. Die Empfehlungen der neuen ESC-Leitlinien stützen die frühe Kombination eines weiteren Wirkprinzips, bevor bereits bestehenden Medikamente maximal auftitriert werden [10]. Jedes Dekompensationsereignis sollte als Chance für die Optimierung der bestehenden Therapie gesehen werden.

Fall 2: (Prof. Wachter)

In den nächsten sechs Tagen auf der Normalstation wurde sowohl die Dosis des Betablockers als auch die Dosis von Sacubitril-Valsartan verdoppelt auf 95 mg Metoprolol und 49 mg/51 mg Sacubitril-Valsartan 1–0–1. Die Behandlung mit SGLT-2-Inhibitor und Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist wurde bereits im Vorfeld eingeleitet. Wegen der Vorgeschichte von vier Dekompensationen wurde der Patient zusätzlich auf Vericiguat beginnend mit 2,5 mg eingestellt – mit der Option auf eine Dosisanpassung nach vier Wochen. Das Vorhofflimmern kann über das implantierte CRT-Gerät überwacht werden. Als weitere Optionen stehen eine Pulmonalvenenisolation oder eine AV-Knoten-Ablation zur Diskussion.

NACHSORGE BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER HERZINSUFFIZIENZ

Wichtigste Maßnahme im Rahmen der Nachsorge ist es, bei den Patienten zeitnah nach ihrer Entlassung aus der Klinik auf Dekompensationszeichen zu achten sowie Befindlichkeit und Belastbarkeit anamnestisch zu überprüfen. Die neuen ESC-Leitlinien empfehlen eine erste ambulante ärztliche Untersuchung nach ein bis zwei Wochen, um eine mögliche Überwässerung zu überprüfen und die Dosierungen anzupassen [10]. Es ist wichtig, den Patienten zu erklären, dass die zahlreichen Medikamente notwendig sind, um den Zustand zu stabilisieren und eine Verschlechterung zu vermeiden. Einige Medikamente zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, wie zum Beispiel Betablocker und MRA, verbessern zwar die Prognose, haben aber nur einen schwachen Effekt auf die Befindlichkeit und die Lebensqualität. Die häufigen Fragen der Patienten nach einer möglichen Reduktion der Medikamente sollten deshalb immer mit gut verständlichen Erklärungen beantwortet werden. Die überregionale ambulante Betreuung der Patienten in spezialisierten Heart Failure Units wurde in Deutschland in den letzten Jahren weiter ausgebaut. Die mit den therapeutischen Maßnahmen vertrauten Heart Failure Nurses können Patienten und Angehörige kompetent unterstützen.

STELLENWERT VON NT-PROBNP ZUR VERLAUFSKONTROLLE DER CHRONISCHEN HERZINSUFFIZIENZ

NT-proBNP ist ein sehr guter Verlaufsparemeter, um die hämodynamische Belastung des Herzens abzubilden. Wenn schwer dekompensierte Patienten mit deutlich erhöhten Werten eingeliefert werden und diese Werte während des stationären Aufenthaltes deutlich abfallen – und sie auch bei Patienten mit einer deutlich reduzierten Pumpfunktion manchmal sogar unter 500 pg/ml abfallen –, weist das auf eine erfolgreiche Rekompensation hin. NT-proBNP ist ein starker prognostischer Parameter, der aber aus Kostengründen oftmals nicht bestimmt wird. Wenn sich der Wert im Rahmen einer Verlaufskontrolle im Vergleich zur vorherigen Bestimmung deutlich erhöht hat, weist das auf eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz hin [13, 45, 46]. Studien, in denen der Stellenwert von NT-proBNP zur Therapiesteuerung untersucht wurde, haben gezeigt, dass dieser Marker dazu nicht geeignet ist [47]. Abschließend ist festzustellen, dass bei jedem Patienten unabhängig vom NT-proBNP-Wert die therapeutischen Optionen eingesetzt und die Dosierungen entsprechend angepasst werden sollten, die seine Prognose verbessern.

FAZIT

- Bei Patienten mit einer HFrEF steigt nach der ersten Dekompensation das Risiko mit jedem weiteren Ereignis deutlich an, auch wenn sie bislang leitliniengerecht behandelt wurden.
- Ziel ist es, die Patienten möglichst schnell optimal zu behandeln, um den Drehtüreffekt von weiteren Hospitalisierungen aufgrund von Dekompensationen in rascher Folge zu vermeiden.
- Die neuen HFrEF-Therapieleitlinien empfehlen die schnelle Kombination aller Basismedikamente innerhalb von vier Wochen auch mit niedrigen Dosierungen anstelle einer langsamen schrittweisen Aufsättigung in historischer Reihenfolge.
- Vericiguat ist eine neue Option für die zusätzliche Behandlung von Patienten mit einem hohen Dekompensationsrisiko.
- Der NT-proBNP-Wert kann dabei helfen, das Risiko der Patienten besser einzuschätzen.

LITERATUR

1. Lesyuk W et al. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004–2016. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18(1):74
2. Maggioni AP et al. The real-world evidence of heart failure: findings from 41413 patients of the ARNO database. *Eur J Heart Fail* 2016;18(4):402–410
3. Virani SS et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139–e596
4. Greene SJ et al. Risk Profiles in Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2020; doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007132
5. Butler J et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:935–944
6. Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129–2200
7. McAlister FA et al. Heart failure treatment and the art of medical decision making. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1510–1514
8. Wald DS et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122(3):290–300
9. Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104
10. McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;00:1–128; doi:10.1093/eurheartj/ehab368
11. Setoguchi S et al. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J* 2007;154:260–266
12. Hollenberg SM et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2019;47(15):1966–2011
13. Zile MR et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2425–2436
14. Gheorghiade M et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:11G–17G
15. Cowie MR et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Fail* 2014;1:110–145
16. Greene SJ et al. Outpatient Worsening Heart Failure as a Target for Therapy: A Review. *JAMA Cardiol* 2018;3:252–259

17. Emerging Risk Factors Collaboration, Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015;314(1):52–60
18. Chen S et al. Rhythm control for patients with atrial fibrillation complicated with heart failure in the contemporary era of catheter ablation: a stratified pooled analysis of randomized data. *Eur Heart J* 2020;41:2863–2873
19. Brignole M et al. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J* 2021;42(46):4731–4739
20. Kober L. et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–1230
21. McDonald M et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol* 2021;37:531–546
22. Anker SD et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–1461
23. Komajda M et al. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1315–1322
24. Armstrong PW et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of the Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator: The VICTORIA Trial. *JACC Heart Fail* 2018;6:96–104
25. Armstrong PW et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883–1893
26. McMurray JJV et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004
27. McMurray JV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008
28. Packer M et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424
29. Butler J et al. Comparing the Benefit of Novel Therapies Across Clinical Trials – Insights from the VICTORIA Trial. *Circulation* 2020;142:717–719
30. Pieske B et al. Baseline features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial: *Eur J Heart Fail* 2019;00:0-0; doi:10.1002/ejhf.1664
31. Teerlink JR et al. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2160–2171
32. Teerlink JR et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mercarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2021;384:105–116
33. Lam CSP et al. Clinical Outcomes and Response to Vericiguat According to Index Heart Failure Events: Insights From the VICTORIA-Trial. *JAMA Cardiol* 2021;6(6):706–712
34. Ezekowitz JA. et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail* 2020; doi:10.1016/j.jchf.2020.08.008
35. Gheorghiade M et al. Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev* 2013;18:123–134
36. Mann DL et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier/Saunders 2015
37. Boerrigter G et al. Modulation of cGMP in heart failure: a new therapeutic paradigm. *Handb Exp Pharmacol* 2009;191:485–506
38. Breitenstein S et al. Novel sGC Stimulators and sGC Activators for the Treatment of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol* 2017;243:225–247
39. Felker G et al. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Elsevier 2020
40. Follmann M et al. Discovery of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Vericiguat (BAY 1021189) for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J Med Chem* 2017;60:5146–5161

41. Yancy CW et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(6):776–803
42. Triposkiadis F et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(19):1747–1762
43. Matsumura K et al. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiac function and cardiovascular outcome: a systematic review. *Cardiovasc Ultrasound* 2019;17(1):26
44. Nightingale B. A Review of the Proposed Mechanistic Actions of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in the Treatment of Heart Failure. *Cardiol Res* 2021;12(2):60–66
45. Felker GM et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JAMA* 2017;318(8):713–720
46. Lam CSP et al. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in prognostic evaluation of heart failure. *J Chin Med Assoc* 2019;82(6):447–451
47. Spoletini I et al. Monitoring of biomarkers in heart failure. *Eur Heart J* 2019;21(suppl M): M5–M8

Autoren

Univ.-Prof. Dr. med. Frank Edelmann
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum (CVK)
Mittelallee 11
13353 Berlin

Prof. Dr. med. Rolf Wachter
Klinik und Poliklinik für Kardiologie
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstr. 20
04103 Leipzig

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: Victor Koldunov – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welcher Bereich der linksventrikulären Ejektionsfraktion wird in den neuen Leitlinien als „heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF)“ bezeichnet?

- ≥50 %
- <50 %
- 40 bis 49 %
- <40 %
- 30 bis 39 %

? Wie kann das Dekompensationsrisiko eines Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eingeschätzt werden?

- Anamnestische Erhebung von Befindlichkeit, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität
- Änderung des Körpergewichtes
- Stauungszeichen und periphere Ödeme
- Änderung des NT-proBNP-Wertes
- Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Substanz/Substanzgruppe ist *nicht* in den neuen ESC-Therapieleitlinien zur Behandlung der HFrEF aufgeführt?

- SGLT2-Inhibitoren
- Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten
- Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
- Betablocker
- Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten

? Welche Aussage zu Komorbiditäten bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist *falsch*?

- Ein gleichzeitig vorhandener Diabetes mellitus ist prognostisch nur von untergeordneter Bedeutung.
- Vorhofflimmern erhöht das Risiko von Patienten mit Herzinsuffizienz.
- HFrEF-Patienten mit Vorhofflimmern können prognostisch von einer Pulmonalvenenisolation profitieren.

Bei Patienten mit einem Herzinfarkt in der Anamnese verschlechtert sich die Lebenserwartung deutlich, wenn sie zusätzlich einen Diabetes mellitus entwickeln.

Gleichzeitig zur Behandlung der Herzinsuffizienz müssen auch vorhandene Komorbiditäten optimal behandelt werden.

? Welche Aussage zur Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) ist *falsch*?

In den ESC-Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz vom August 2021 sind keine neuen Empfehlungen zur HFpEF enthalten.

Die Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion wurde auch als diastolische Herzinsuffizienz bezeichnet.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion liegt bei HFpEF ist ≥50 %.

In den ESC-Leitlinien vom August 2021 wird erstmals Dapagliflozin bei HFpEF empfohlen.

Mit dem SGLT2-Inhibitor Empagliflozin konnte in der EMPEROR-Reduced-Studie erstmals ein wirksames Therapieprinzip zur Behandlung von Patienten mit HFpEF dokumentiert werden.

? Welche Aussage zu Vericiguat ist richtig?

Patienten mit Baseline-NT-proBNP-Werten von >8000 pg/ml profitieren weniger von einer Therapie mit Vericiguat als diejenigen mit Werten <8000 pg/ml.

Vericiguat ist nur bei Patienten mit einer eGFR von mindestens 50 ml/min/1,73m² zugelassen.

Vericiguat wird ausschließlich intravenös verabreicht.

Die Einstiegsdosis von Vericiguat liegt bei 10 mg/Tag

Vericiguat verlängert die Aktin-Myosin-Interaktionszeit und wirkt dadurch positiv inotrop.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zu NT-proBNP ist falsch?

- Die ausführliche Bezeichnung lautet N-terminales pro-B-Typ Natriuretisches Peptid.
- NT-proBNP ist als Marker sehr gut für die Steuerung einer Herzinsuffizienztherapie geeignet.
- Die NT-proBNP-Konzentration korreliert mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz gemäß NYHA-Klassifikation.
- Die NT-proBNP-Konzentration sollte nach erfolgter Rekompensation kurz vor der Entlassung aus der Klinik gemessen werden, um im Rahmen der Nachsorge Veränderungen erkennen und einordnen zu können.
- Patienten mit Vorhofflimmern haben durchschnittlich höhere NT-proBNP-Spiegel als Patienten mit Sinusrhythmus.

? Wann bzw. innerhalb welchen Zeitraumes nach Entlassung aus der Klinik sollten die wegen einer Dekompensation stationär behandelten Patienten laut aktueller ESC-Therapieleitlinie ärztlich ambulant nachuntersucht werden?

- Nach fünf Tagen
- Nach ein bis zwei Wochen
- Nach einem Monat
- Nach drei Monaten
- Nach sechs Monaten

? Ab welcher QRS-Breite ist laut aktueller ESC-Leitlinie bei Patienten mit HFrEF die Implantation eines Gerätes zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) indiziert?

- Ab 100 ms
- Ab 130 ms
- Ab 150 ms
- Ab 165 ms
- Ab 200 ms

? Welche Aussage zum Risikoverlauf bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz (HFrEF) ist richtig?

- Mit der Erstdiagnose einer Herzinsuffizienz hat jeder Patient ein Basisrisiko.
- Das Basis- oder Ausgangsrisiko nach der Erstdiagnose kann durch eine leitliniengerechte Therapie bis auf ein Restrisiko gesenkt werden.
- Mit der ersten stationär behandlungspflichtigen Dekompensation erhöht sich das Risiko.
- Mit jeder weiteren Dekompensation steigt das Risiko weiter an.
- Alle Aussagen sind richtig.