

# FORTBILDUNG

Systolische Herzinsuffizienz

## Dreifachtherapie verdreifacht Überlebenszeit

Die lebensverlängernde Wirkung von Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACEI), Betablockern und Aldosteron-Antagonisten konnte eindrücklich in grossen randomisierten Plazebo-kontrollierten klinischen Studien gezeigt werden. Trotzdem werden diese drei Säulen der Herzinsuffizienztherapie oft unvollständig im klinischen Alltag etabliert. Zudem sind Therapieabbrüche sowie ungenügende Medikamenten-Adhärenz weit verbreitet. Im Folgenden werden praktische Hinweise für eine erfolgreiche, nachhaltige Etablierung einer optimalen Herzinsuffizienztherapie aufgezeigt und neue Therapiemöglichkeiten diskutiert.



PD Dr. med. Otmar Pfister  
Basel

**L'effet de prolonger la vie des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), les bêta-bloquants et les antagonistes de l'aldostérone pouvait être clairement démontré dans les grands essais cliniques randomisés contrôlés versus placebo. Néanmoins, ces trois piliers de la thérapie de l'insuffisance cardiaque sont souvent incomplètement mis en place dans la pratique clinique. En outre, les abandons et l'inadéquade adhésion aux médicaments sont très répandus. Des informations pratiques pour une mise en place réussie et durable d'un traitement optimal de l'insuffisance cardiaque sont présentées et de nouvelles options de traitement sont discutées.**

Bei einer ungenügenden Medikamenten-Adhärenz spielen sowohl arzt-spezifische als auch patientenspezifische Faktoren eine entscheidende Rolle. Wenn der Einsatz neuer Substanzklassen und deren Dosissteigerung mit dem Patienten besprochen werden, liegt der Fokus des Gesprächs allzu oft auf möglichen Therapie-nebenwirkungen anstatt auf der Tatsache, dass ACEI, Betablocker

und Aldosteron-Antagonisten das Leben substantiell verlängern. Eine in England durchgeführte Befragung von 110 Ärzten, welche regelmässig Patienten mit Herzinsuffizienz betreuen, zeigte, dass die grosse Mehrheit (85%) vorwiegend über mögliche Nebenwirkungen informierte (1). Nur die Hälfte der Kliniker erklärte den Patienten, dass die einzunehmenden Substanzklassen das Leben verlängern. Lediglich 7% machten den Patienten konkrete Angaben über das Ausmass der Lebensverlängerung. Auf das konkrete Ausmass der Lebensverlängerung unter Herzinsuffizienztherapie angesprochen, konnten 23% der Ärzte keine konkreten Angaben machen und 42% unterschätzten die Lebensverlängerung unter Therapie um mehr als das Zweifache. Würde eine solche Befragung in der Schweiz durchgeführt, wären die Resultate mit Sicherheit sehr ähnlich. Obwohl der hohe Stellenwert der „Drei-Säulen-Therapie“ bei der Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF) seit der Veröffentlichung der letzten Behandlungsrichtlinien vor drei Jahren weitläufig bekannt ist, ist das effektive Ausmass der Mortalitätssenkung durch die einzelnen Komponenten vielen Klinikern nicht bekannt. Basierend auf den mit ACEI, Betablockern

und Aldosteron-Antagonisten durchgeführten grossen klinischen Studien ist von einer relativen Mortalitätsreduktion von 16% für ACEI, 35% für Betablocker und 30% für Aldosteron-Antagonisten auszugehen. Werden alle drei Substanzen gemeinsam eingesetzt, kann dadurch die Überlebenszeit um einen Faktor von 2.87 verlängert werden (Abb. 1). Dies entspricht annähernd einer Verdreifachung der Überlebenszeit im Vergleich zum nicht behandelten Zustand. Es ist deshalb durchaus legitim, dem Patienten die Therapiewirksamkeit mit einem einprägsamen Satz wie beispielsweise „Dreifachtherapie verdreifacht Überlebenszeit“ vor Augen zu führen. Dies fördert die Therapiemotivation und langfristige Therapie-Adhärenz. Um die „Drei-Säulen-Therapie“ in der Praxis erfolgreich zu etablieren, braucht es Zeit, Geduld und eine gute Kommunikation mit dem Patienten. Die aktuellen Therapierichtlinien können in Form einer Pocketcard auf der Website der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz ([www.heartfailure.ch](http://www.heartfailure.ch)) der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie heruntergeladen werden. Nachfolgend werden einige Punkte, die aus praktischer Sicht besonders beachtet werden sollten, aufgeführt.

#### ACE-Hemmer (ACEI)

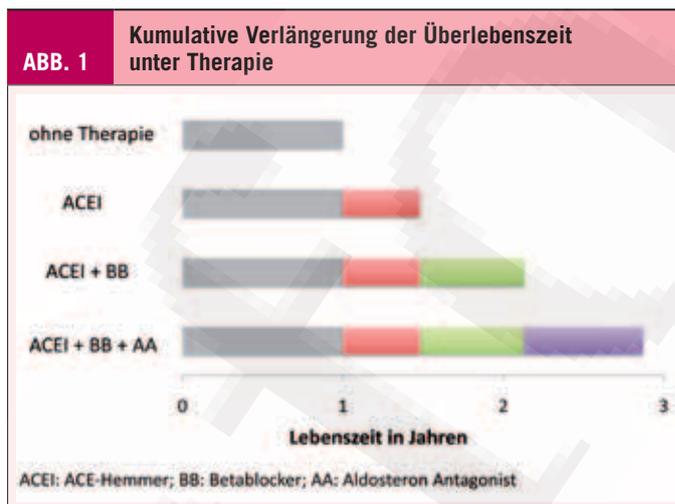
Ein ACEI ist einem ARB (Angiotensin-Rezeptor-Blocker) vorzuziehen und sollte in einer niedrigen Anfangsdosis eingesetzt werden. Ein ARB sollte nur bei ACEI-Unverträglichkeit (bsp. ACEI-Husten) als Alternative zum ACEI eingesetzt werden. Um hypotensive Kreislaufreaktionen zu verhindern, sollte der ACEI nicht bei Hypovolämie eingesetzt werden. Es lohnt sich deshalb, die Dosis der Diuretika kritisch zu überprüfen und diese allenfalls zu reduzieren. Ein Kreatinin-Anstieg von 30 bis max. 50% kann toleriert werden. Die Dosis sollte individuell nach Verträglichkeit sukzessive bis zur Zieldosis oder maximal tolerierten Dosis gesteigert werden.

#### Betablocker

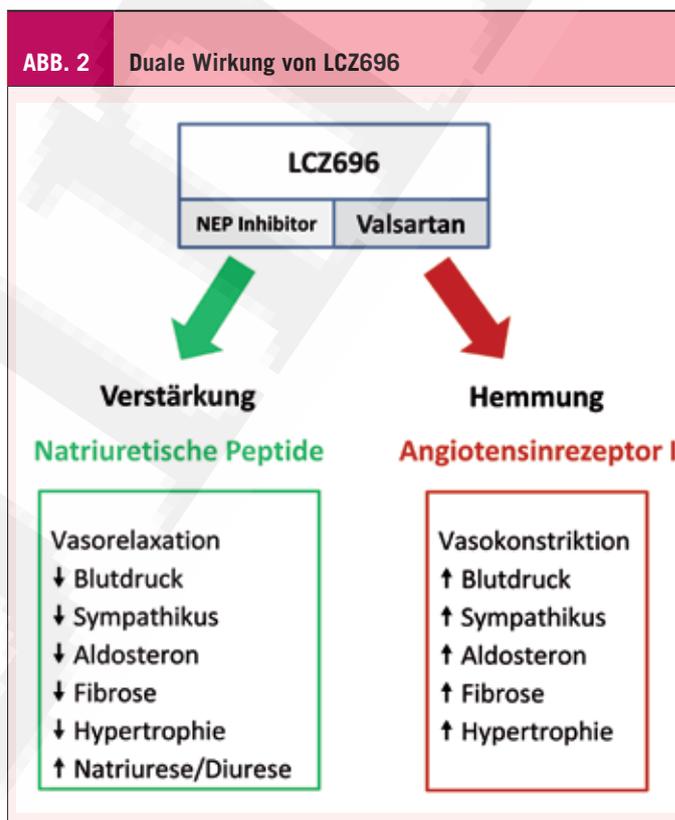
In Bezug auf Nebenwirkungen sind Betablocker besser als ihr Ruf. Lediglich Bradykardie und Claudicatio-Beschwerden traten unter Betablocker-Therapie im Vergleich zu Placebo in doppelblinden, randomisierten Studien häufiger auf (2). Häufige, den Betablockern angelastete Nebenwirkungen wie etwa erektile Dysfunktion, Gewichtszunahme, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit, kommen unter Placebo gleich häufig vor. Depressionen oder Schlaflosigkeit treten unter Betablockertherapie sogar weniger häufig auf (2). Diese Informationen helfen beim Patientengespräch. Allgemein sollten Betablocker erst bei guter Kompensation, d.h. in stabil euolämem Zustand, in niedriger Dosierung eingesetzt werden und im Verlauf alle 2 bis 4 Wochen in der Dosis bis zur Zieldosis respektive maximal tolerierten Dosis verdoppelt werden (start low, go slow).

#### Aldosteron-Antagonisten

Sie sollten bei allen Patienten mit einer LVEF  $\leq 35\%$ , einem Kalium  $< 5$  mmol/L und einer Kreatinin-Clearance von  $> 30$  ml/min/1.73 mm<sup>2</sup> eingesetzt werden. Unter Therapie sind regelmässige Kaliumkontrollen erforderlich. Die erste Kontrolle sollte 5 bis 7 Tage nach Therapiebeginn erfolgen. Sollte der Kaliumwert 5.5 mmol/L überschreiten, müsste die Dosis halbiert werden. Bei einem Kalium von  $> 6$  mmol/L muss der Aldosteron-Antagonist abgesetzt werden, bis das Kalium unter 5 mmol/L gesunken ist. Grundsätzlich gibt es keine Präferenz, ob Spironolactone oder Eplerenone ein-



Adaptiert nach Cole et al, JACC Heart Failure 2014



gesetzt werden sollen. Eplerenone hat sich aber vor allem bei Diabetikern und Patienten nach Myokardinfarkt besonders bewährt und ist durch klinische Studien allgemein breiter abgestützt als Spironolactone. Aufgrund der geringeren Affinität zu Sexhormon-Rezeptoren treten Gynäkomastien unter Eplerenone deutlich seltener auf als unter Spironolactone.

#### Angiotensin-Rezeptor-Nepilysin-Inhibitoren (ARNI): Die neue Hoffnung in der Herzinsuffizienztherapie

Es scheint fast verwegen, oben gepriesenes Therapieschema herauszufordern, aber genau dies wurde in der kürzlich veröffentlichten PARADIGM-HF-Studie gemacht (3). Ganz nach dem Motto „Stillstand ist Rückschritt“ wurde in der bis dato grössten Herzinsuffizienzstudie die ACEI-Therapiesäule durch LCZ696, einen

Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI), ersetzt. Die übrigen Therapiesäulen, Betablocker und Aldosteron-Antagonist, wurden bestmöglich beibehalten. LCZ696 ist ein Molekül, das aus einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker-Anteil (Valsartan) und einem Nepriylisin-Inhibitor besteht. Wie in Abbildung 2 dargestellt, hemmt LCZ696 die negativen Auswirkungen des aktivierten Renin-Angiotensin-Systems (Valsartan-Komponente), fördert aber gleichzeitig durch die Hemmung von Nepriylisin kardioprotektive Mechanismen. Als Metallopeptidase baut Nepriylisin anfallende natriuretische Peptide wie beispielsweise BNP und ANP ab. Wird Nepriylisin gehemmt, steigt die Konzentration dieser natriuretischen Peptide und entsprechend deren kardioprotektive Wirkung. In PARADIGM-HF wurden Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz NYHA  $\geq$  II und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)  $\leq$  35% eingeschlossen. Potenzielle Studienpatienten mussten für mindestens vier Wochen unter einer stabil ausgebauten Herzinsuffizienztherapie mit Betablocker sowie ACEI oder ARB, entsprechend einer Äquivalenzdosis von mindestens 10 mg Enalapril, behandelt sein. Nach Studieneinschluss wurde vor der definitiven Randomisierung eine nicht verblindete Run-in-Phase vorgeschaltet, um sicherzustellen, dass sowohl die angestrebte ACEI-Dosis von 2 x 10 mg Enalapril als auch die Ziel-dosis des Studienmedikaments LCZ696 von 2 x 200 mg (entspricht 2 x 160 mg Valsartan) von allen Patienten toleriert wurde.

Nach einem mittleren Follow-up von 27 Monaten wiesen Patienten unter LCZ696 eine eindruckliche, 20%ige Reduktion des kombinierten Endpunktes kardiovaskulärer Tod oder Herzinsuffizienzhospitalisation (number needed to treat = 21) im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten auf. Auch die Gesamtmortalität konnte um 16% gesenkt werden. Aufgrund dieser eindrucklichen Resultate könnte LCZ696 die Therapie der systolischen Herzinsuffizienz mittelfristig nachhaltig verändern, vorausgesetzt, das Nebenwirkungsprofil zeigt sich im klinischen Alltag ähnlich günstig wie unter Studienbedingungen. In diesem Zusammenhang muss weiterhin ein Augenmerk auf das Auftreten von Angioödemem und symptomatischen Hypotonien gelegt werden. Entscheidend ist auch die richtige Patientenselektion für dieses neue Medikament. LCZ696 wird für stabile oligosymptomatische Patienten in Frage kommen, welche bereits einen ACEI oder ARB in einer den Richtlinien entsprechenden Dosierung vertragen und dabei stabile Blutdruckwerte  $>$  95 mmHg (systolisch) aufweisen. Aufgrund der aktuellen Datenlage hat LCZ696 weder einen Platz in der Therapie der akuten oder dekompensierten Herzinsuffizienz noch als „first line“-Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Ob LCZ696 wirklich den ACE-Hemmer als Goldstandard ablösen

wird und einen Paradigmenwechsel in der Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion einleiten wird, werden die Erfahrungen mit nicht präselektionierten Patienten im klinischen Alltag zeigen.

**PD Dr. med. Otmar Pfister**

Kardiologie  
 Universitätsspital Basel, 4031 Basel  
 otmar.pfister@usb.ch

**Literatur:**

1. Cole GD et al. „Triple therapy“ of heart failure with angiotensin-converting enzyme inhibitor, beta-blocker, and aldosterone antagonist may triple survival time: shouldn't we tell patients? JACC Heart Fail 2014;2(5):545-8
2. Barron AJ et al. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. Int J Cardiol 2013;168(4):3572-9
3. McMurray JJ et al. Angiotensin-nepriylisin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371(11):993-1004

**Take-Home Message**

- ◆ Die vollständige Etablierung einer richtliniengerechten Herzinsuffizienztherapie mit ACEI, Betablockern und Aldosteron-Antagonisten lohnt sich, da damit die Überlebenszeit bis um das Dreifache verlängert werden kann
- ◆ Die Verlängerung der Überlebenszeit unter optimaler Herzinsuffizienztherapie sollte bewusst kommuniziert werden, um die Therapie-Adhärenz der Patienten zu fördern (Motto: Dreifachtherapie verdreifacht Überlebenszeit).
- ◆ Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibition durch LCZ696 ist einer ACE-Hemmer-Therapie in Bezug auf Mortalitäts-senkung und Verhinderung von Hospitalisationen überlegen

**Message à retenir**

- ◆ La mise en place complète d'un traitement de l'insuffisance cardiaque conforme aux lignes de direction avec les ECA, les bêta-bloquants et les antagonistes de l'aldostérone vaut la peine puisque par cela le temps de survie peut être prolongé jusqu'à trois fois
- ◆ La prolongation de la durée de survie sous traitement de l'insuffisance cardiaque optimale doit être communiquée de façon consciente pour promouvoir l'adhérence au traitement des patients (devise: triple thérapie, survie triplée)
- ◆ L'inhibition du récepteur angiotensine népriylisine par LCZ696 est un traitement supérieur à l'inhibiteur de l'ECA en termes de réduction de la mortalité et de la prévention des hospitalisations