

Moderne Therapiekonzepte bei chronischer Herzinsuffizienz

Dr. Martin Schlickel

Herz-Aktiv-Tag

13.5.2023



Moderne Therapiekonzepte bei Herzinsuffizienz

- Begriffserläuterung
- Neuroendokrine Mechanismen
 - im sympathischen Nervensystem
 - im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
 - im Natriuretischen Peptid-System
- Gliflozine
- Zusammenfassung

- Was bedeutet „neuroendokrin“ ?

- „neuro“ → Nervensystem

- „endokrines System“ → Hormonsystem

→ Organsysteme des Körpers zur Steuerung der Körperfunktionen

Zusammenspiel von Gehirn, Nerven und Hormonen

- **Bestandteile des neuroendokrinen Systems**

- Hirnanhangsdrüse
- Nebenniere
- Schilddrüse
- Nebenschilddrüse
- Bauchspeicheldrüse

Was passiert im Nerven- und Hormonsystem,
wenn die Pumpleistung des Herzens nachlässt ?

Was sind die neuroendokrinen Wirkmechanismen
bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz ?

Wirkmechanismus des neuroendokrinen Systems

Pumpleistung lässt nach →
neuroendokrines System **steuert dagegen**,
um die Pumpleistung des Herzens zu erhöhen

Kurzfristig: Sinnvolle Anpassung, u.U. lebenswichtige Reaktion

Langfristig: Überaktivität dieser Gegenregulation und
Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Natriuretisches Peptidsystem

NPRs ← NPs

Vasodilatation

- ↓ Blutdruck
- ↓ Sympathikotonus
- ↑ Natriurese/Diurese
- ↓ Vasopressin
- ↓ Aldosteron
- ↓ Fibrose
- ↓ Hypertrophie



Sympathisches Nervensystem

Epinephrin → α_1^- , β_1^- , β_2^-
Norepinephrin → Rezeptoren

Vasokonstriktion

- ↑ RAAS-Aktivität
- ↑ Vasopressin
- ↑ Herzfrequenz
- ↑ Kontraktilität

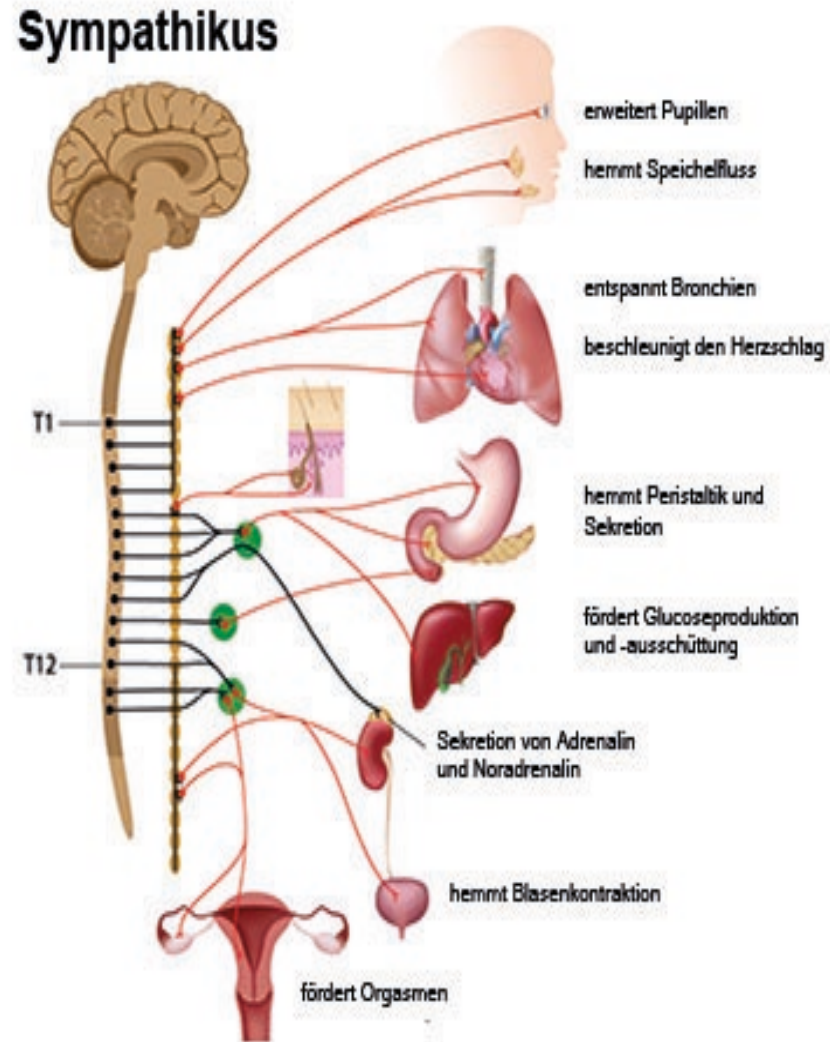
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Ang II → AT₁R

Vasokonstriktion

- ↑ Blutdruck
- ↑ Sympathikotonus
- ↑ Aldosteron
- ↑ Hypertrophie
- ↑ Fibrose

Sympathisches Nervensystem



Sympathisches Nervensystem

Verminderte Durchblutung, verminderte Sauerstoffversorgung der Peripherie



Aktivierung des sympathischen Nervensystems



Freisetzung von Katecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin) im Herzen und Nebenniere

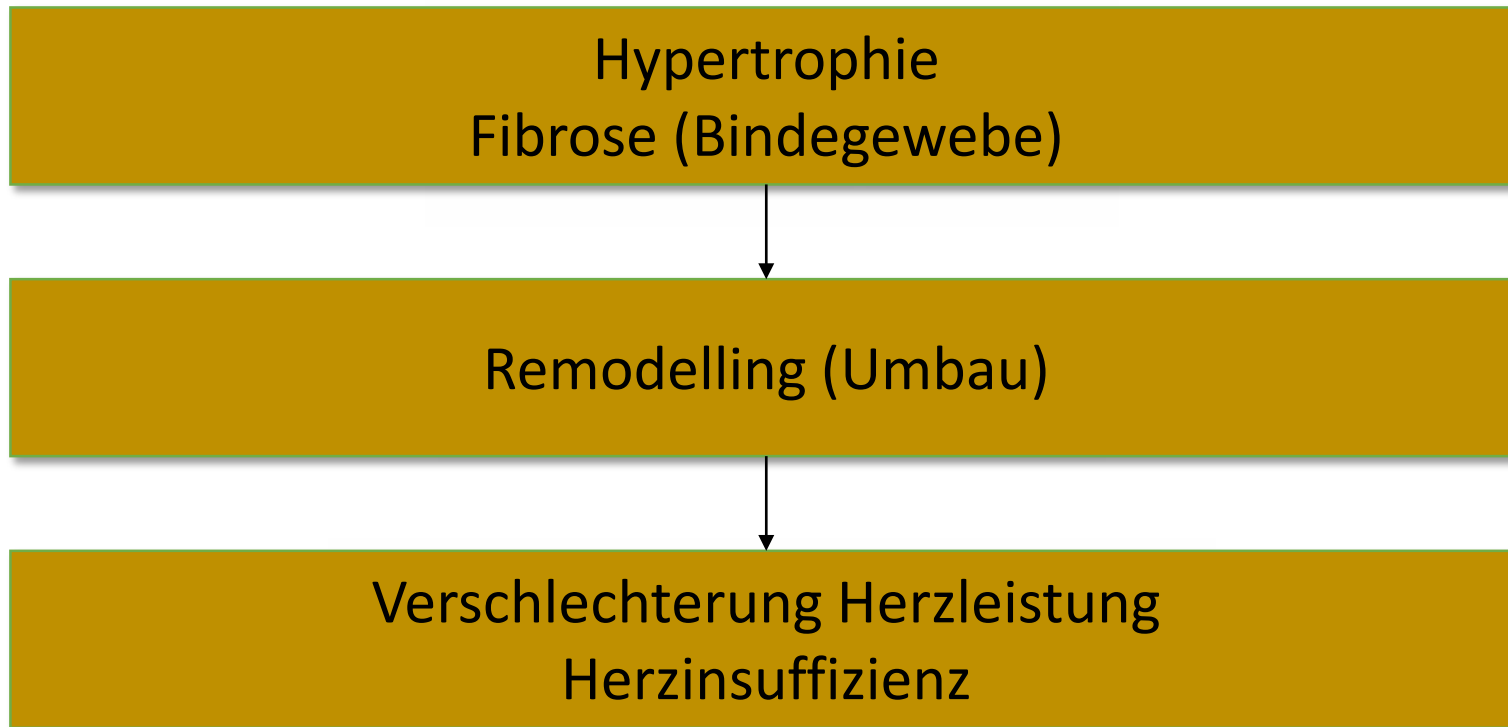


über Beta-Rezeptoren

Anstieg der Herzfrequenz, der Kontraktionskraft, Engstellung der Gefäße

Sympathisches Nervensystem

Langfristig:



• **Beta-Blocker**

- Metoprolol, Carvedilol, Nebivolol, Bisoprolol:
- Drosseln die Aktivität des sympathischen Nervensystems
- Herzfrequenz (Puls) sinkt, Blutdruck sinkt,
Umkehr des Remodellings
- Verminderung der Sterblichkeit
- Verminderung der Krankenhauseinweisungen

- **Beta-Blocker** Nebenwirkungen:
- Langsamer Puls
- Niedriger Blutdruck
- Verstärkung Schuppenflechte
- Verschlechterung eines Asthma bronchiale

- **Beta-Blocker**

- Metoprolol (Beloc zok, Metohexal...)
 - Carvedilol (Dilatrend, Querto...)
 - Nebivolol (Nebilet ...)
 - Bisoprolol (Conor, Bisobeta, Bisohexal...)
-
- Blockierung des sympathischen Nervensystems
→ **Beta-Blocker („...ol“)**

Betablocker bei chronischer Herzinsuffizienz

		Gesamtmortalität	SHD	CHF
MDC-Trial n= 417 (1993)	Metoprolol	- 34 %		
CIBIS n= 641(1994)	Bisoprolol	- 21 % p=0.22		
Carvedilol-Study n= 1.094 (1996)		- 67 % p<0,001	- 50 %	- 81 %
CIBIS II n= 2.647 (1999)	Bisoprolol	- 34 % p=0,00006	- 44 %	- 36 %
MERIT-HF n= 3.991 (1999)	Metoprolol	- 34 % p=0,0062	- 41 %	- 49 %

Betablocker-Dosierung bei chron. Herzinsuffizienz

	Testdosis	Erstdosis	Zieldosis
Metoprolol	10 mg	2x10 mg	2x50 mg
Bisoprolol	1,25 mg	1x1,25 mg	1x10 mg
Carvedilol	3,125 mg	1x6,25 mg	2x25 mg
Steigerung	unter Kontrolle bei stabilem Patienten in 2-3 wöchigen Abständen		

Natriuretisches Peptidsystem

NPRs ← NPs

Vasodilatation

- ↓ Blutdruck
- ↓ Sympathikotonus
- ↑ Natriurese/Diurese
- ↓ Vasopressin
- ↓ Aldosteron
- ↓ Fibrose
- ↓ Hypertrophie



Sympathisches Nervensystem

Epinephrin → α_1 , β_1 , β_2 -Rezeptoren
 Norepinephrin

Vasokonstriktion

- ↑ RAAS-Aktivität
- ↑ Vasopressin

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Ang II → AT_1R

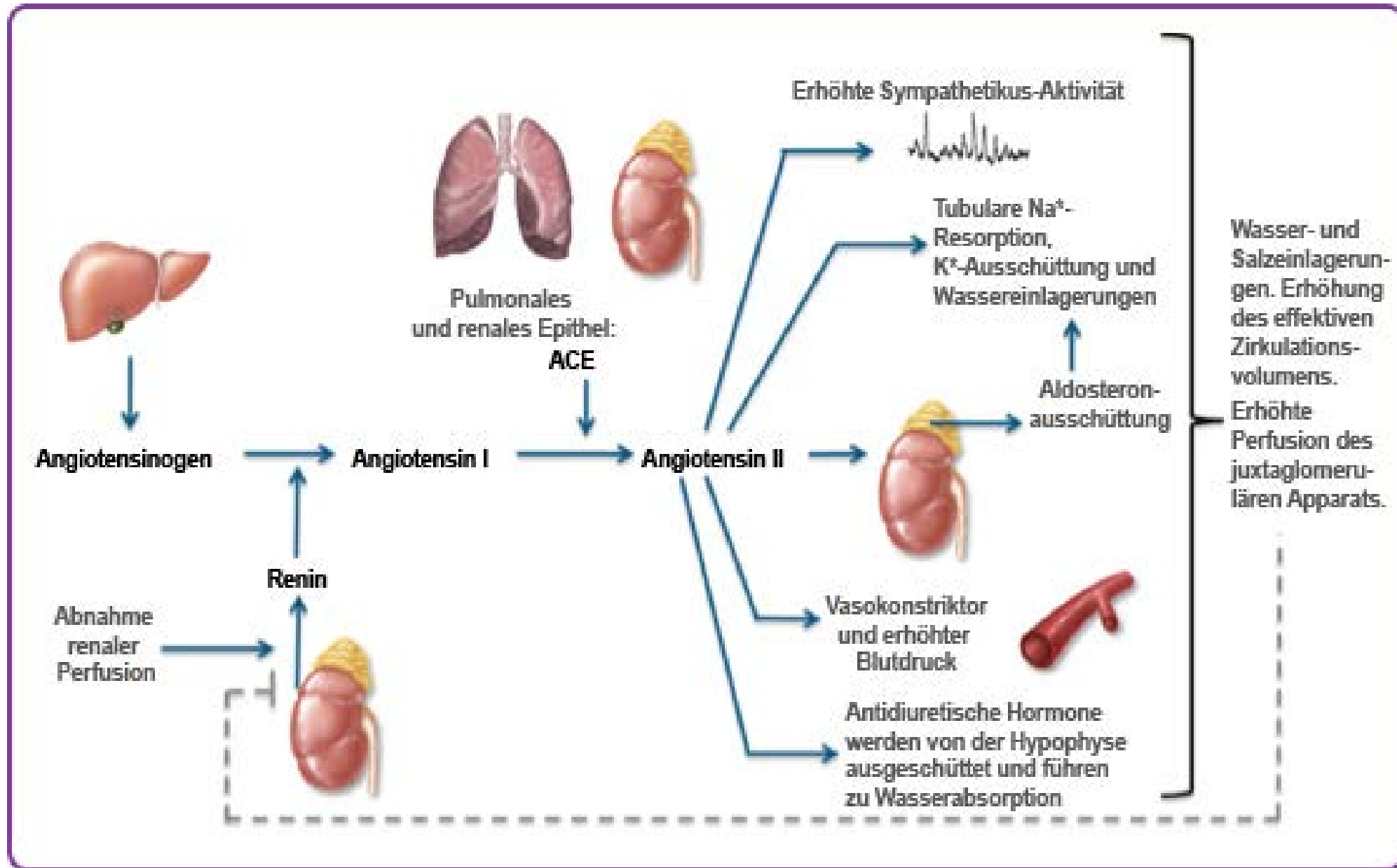
Vasokonstriktion

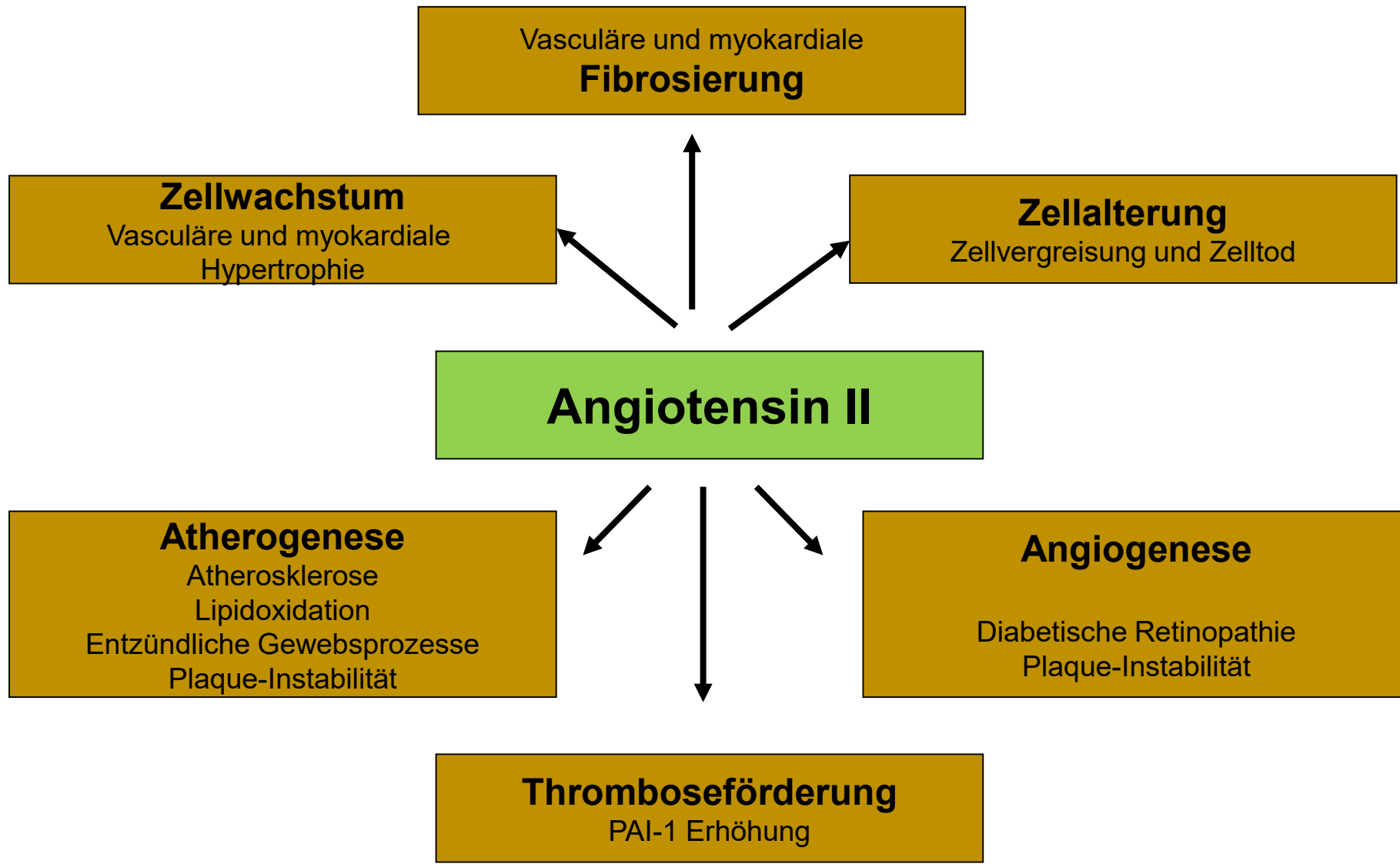
- ↑ Blutdruck
- ↑ Sympathikotonus
- ↑ Aldosteron
- ↑ Hypertrophie
- ↑ Fibrose

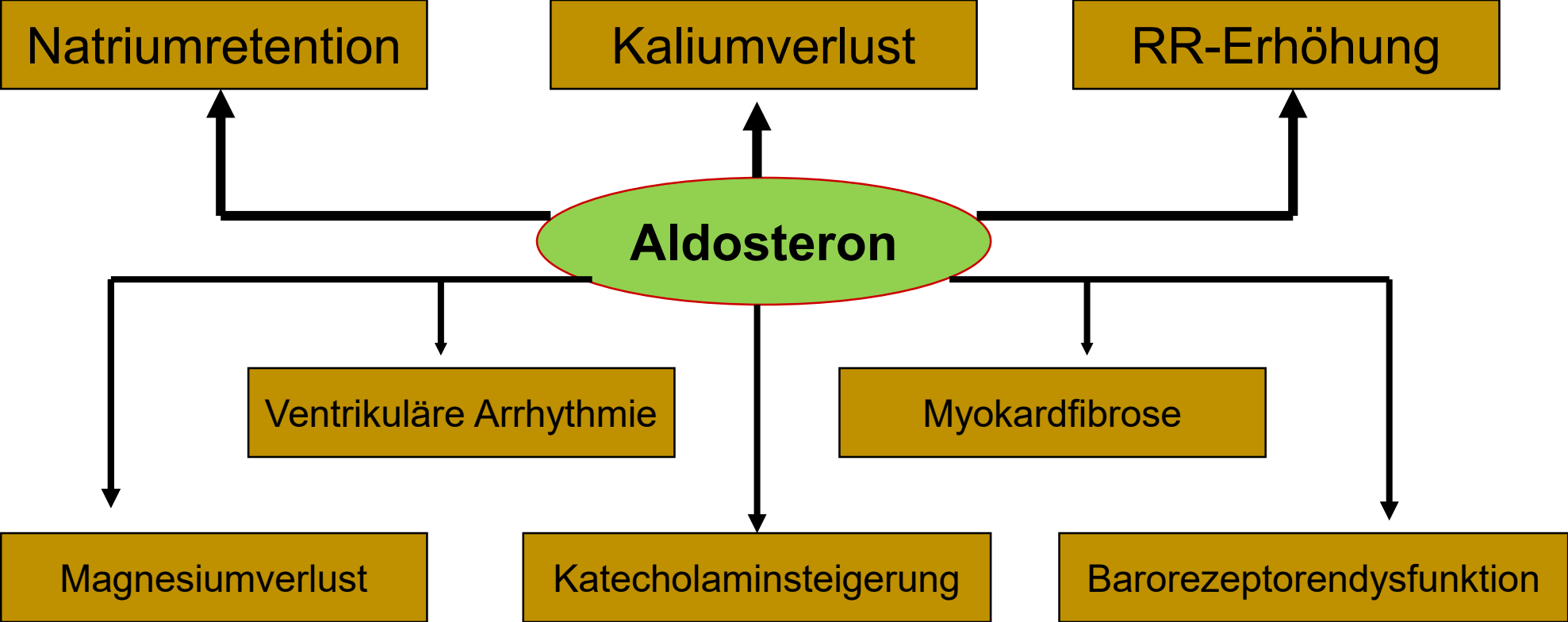
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

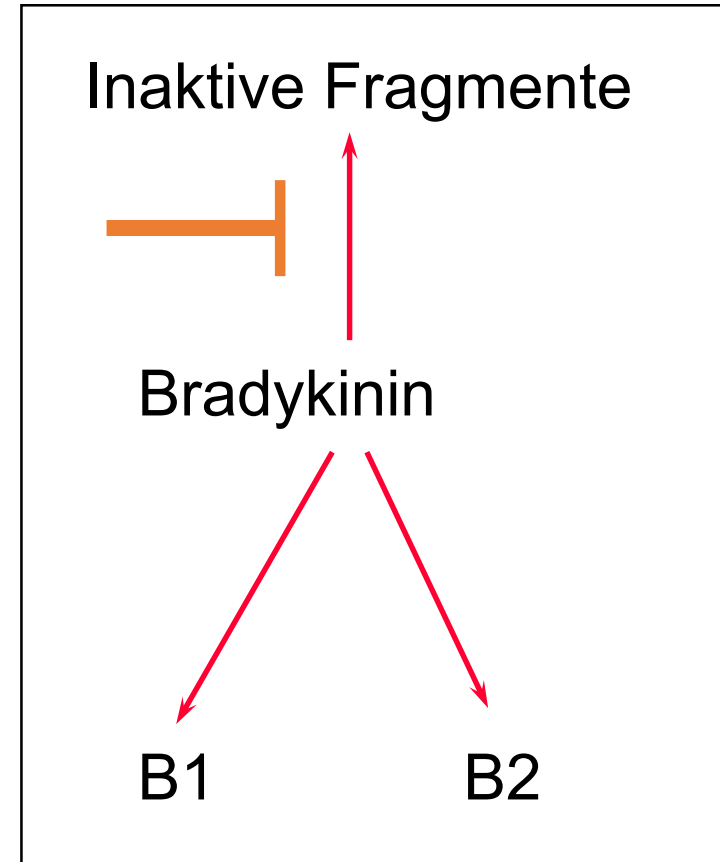
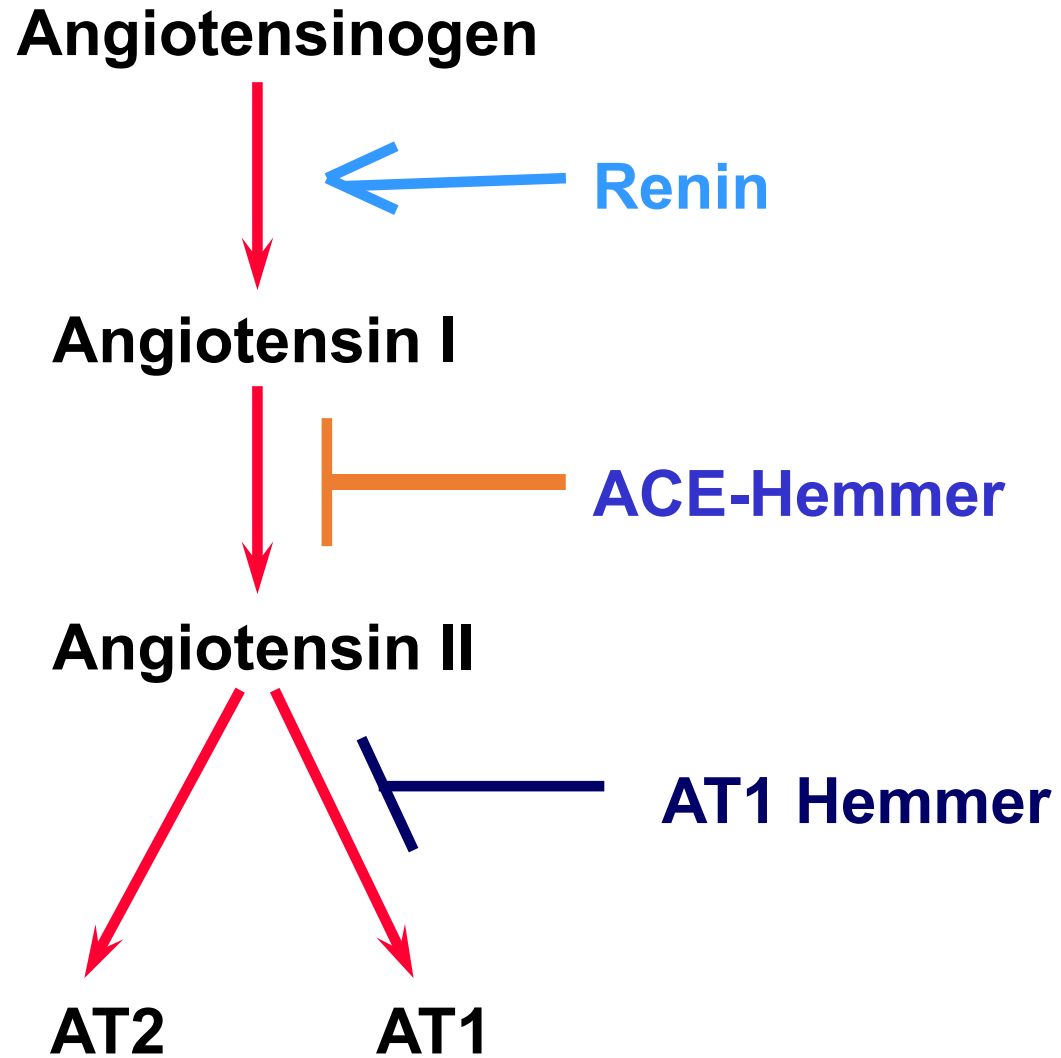
- komplexes Regulationssystem
- Vielzahl von Funktionen im Körper
- regelt u.a. Blutdruck und Salz-/Flüssigkeitshaushalt

Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem





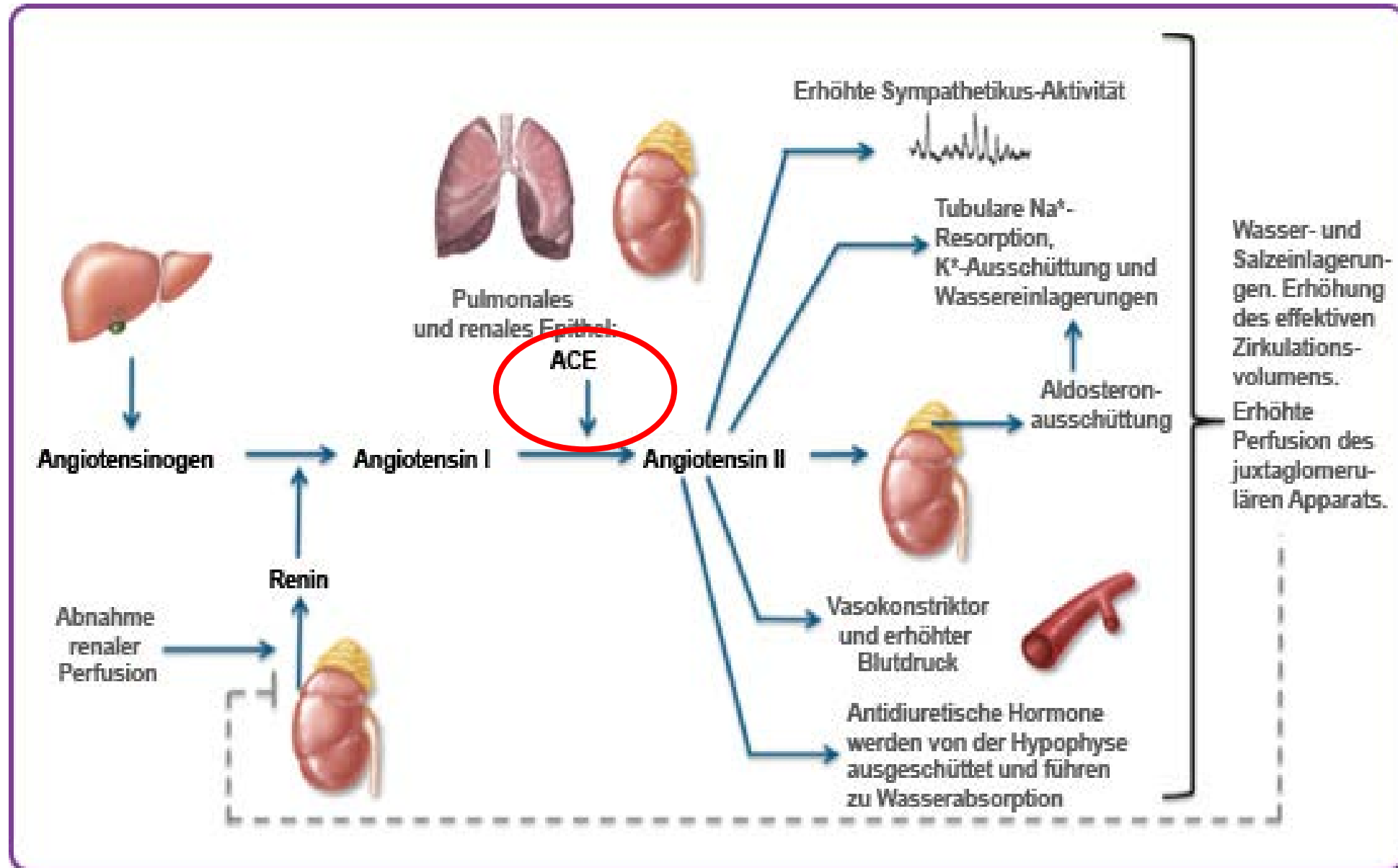




RAAS-Aktivierung

- **Angiotensin II** → Engstellung der Gefäße
→ Durst
→ Hypertrophie
- **Aldosteron** → Natrium- und Wasserretention
→ Blutvolumen steigt
- → Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem



ACE-Hemmer - Medikamente

- **ACE-Hemmer:**
- („...**pril**“ = Wirkstoff)
- **Captopril** (Captobeta, Captogamma, Captohexal...)
- **Enalapril** (Xanef, Benalapril, Enahexal, Corvo, ...)
- **Lisinopril** (LisiLich, Lisigamma, Lisihexal...)
- **Ramipril** (Ramilich, Delix ...)

ACE-Hemmer - Wirkung

- ACE-Hemmer **Wirkung:**
- Weiten die Blutgefäße
- Senken den Blutdruck
- Entlasten das Herz

- ACE-Hemmer **Nebenwirkungen:**
- Reizhusten
- Niedriger Blutdruck

ACE-Hemmer (nach akutem Myokardinfarkt)

	Mortalität	Nutzen/1000
SOLVD	- 16%	
SAVE	- 19%	12 /Jahr
AIRE	- 27%	45 /Jahr
TRACE	- 18%	

SAVE Pfeffer et al. NEJM (1992) 327;669-677

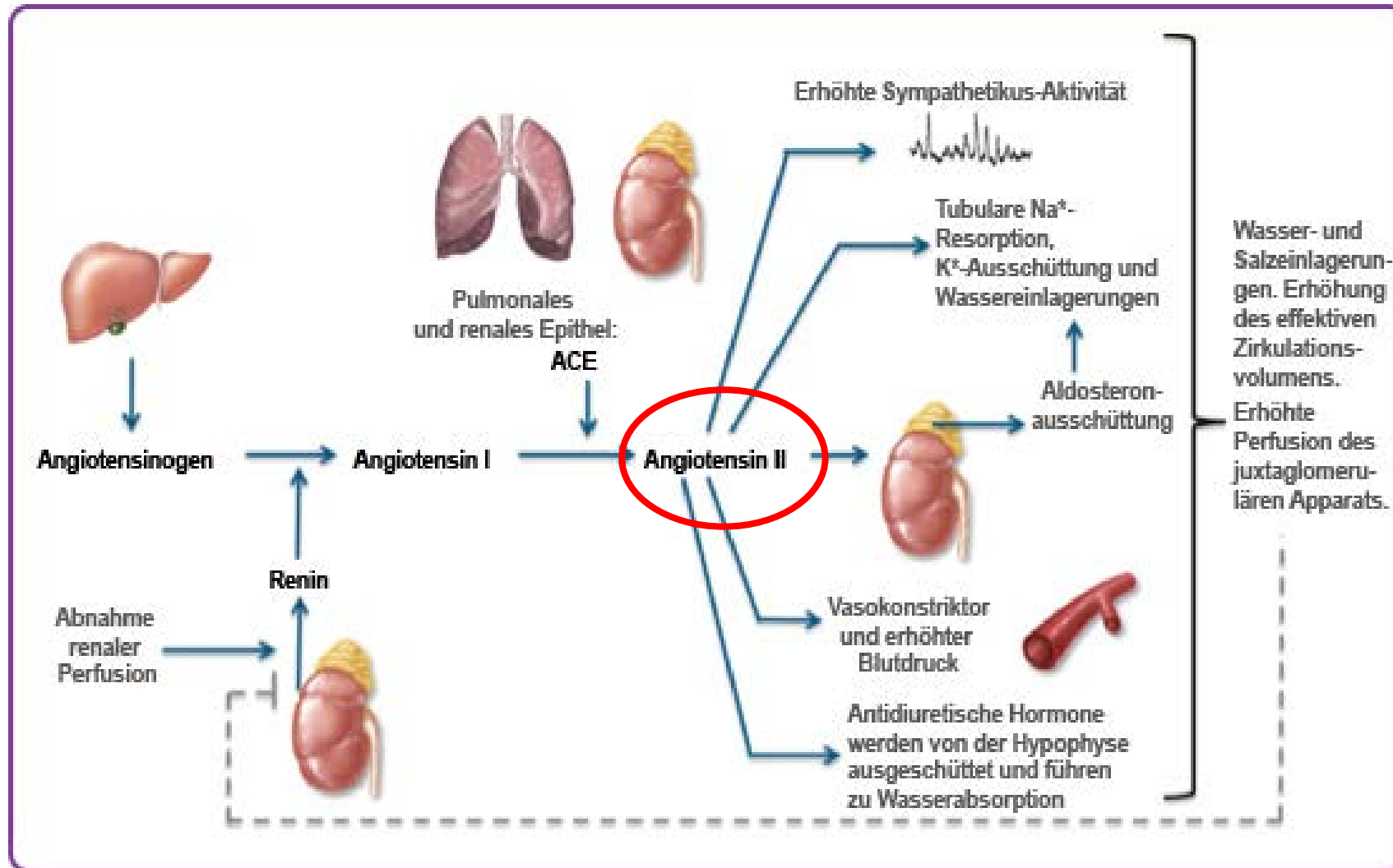
AIRE Ball et al. Lancet (1993) 342; 821-828

TRACE Kober et al. NEJM (1995) 333; 1670-1676

• ACE-Hemmer-Dosierung in Moralitätsstudien

	Erstdosis	Zieldosis	Studie
• Captopril	3x 6,25mg	3x 50mg	SAVE
• Enalapril	2x 2,5mg	2x 10mg	SOLVD, CONSENSUS
• Ramipril	2x 1,25mg	2x 5mg	AIREX
• Trandolapril	1x 1mg	1x 4mg	TRACE
• Lisiniopril	1x 2,5mg	1x 35mg	ATLAS

Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem



- **AT-1-Rezeptor-Antagonist**

- (Antagonist=Gegenspieler, blockiert die Angriffsstelle)
- = **Angiotensin-II-Blocker**
- = „...**sartan**“

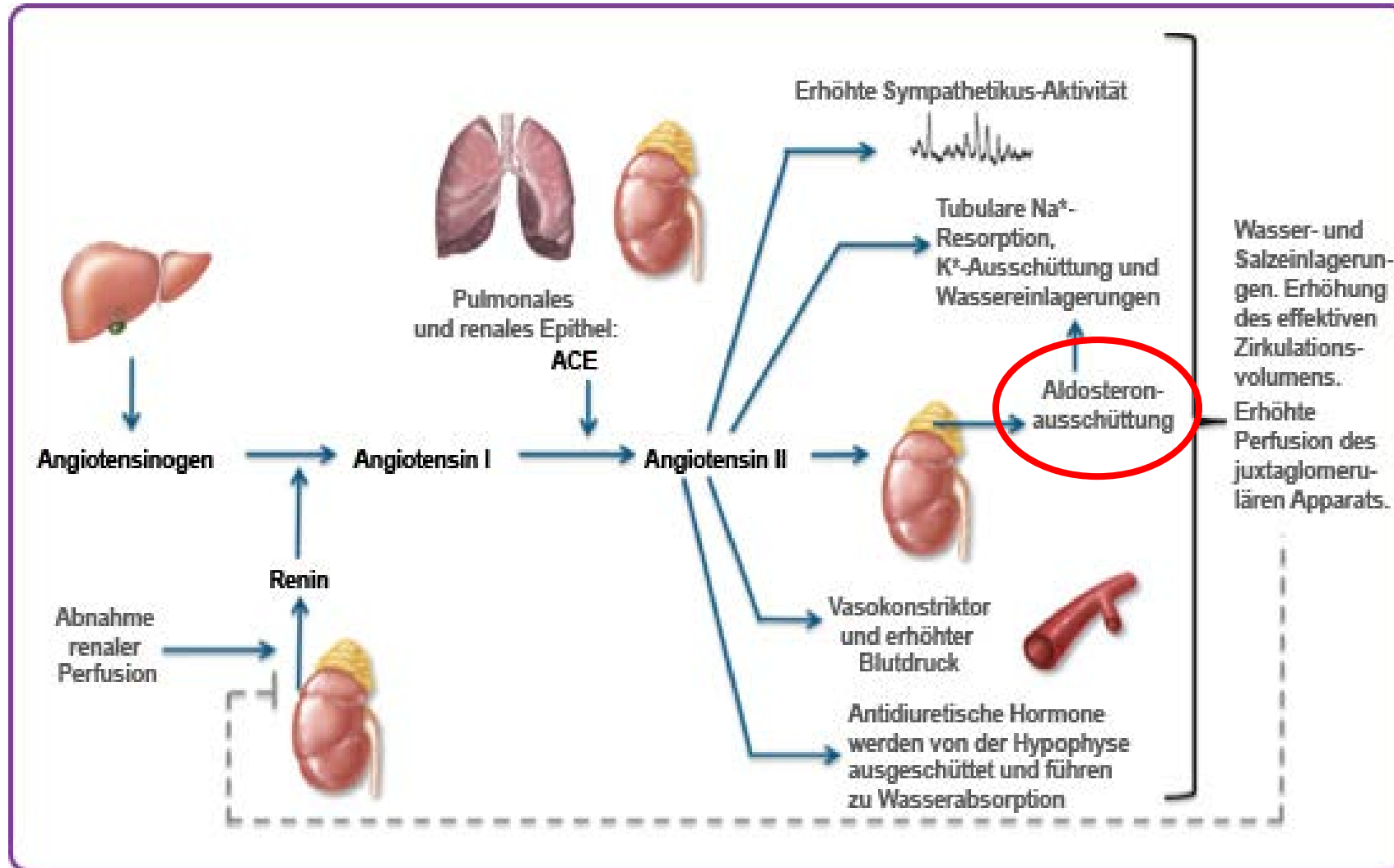
- **Candesartan** (Atacand, Blopress...)
- **Irbesartan** (Aprovel, Karvea...)
- **Losartan** (Lorzaar, Cozaar...)
- **Olmesartan** (Olmetec, Votum...)
- **Telmisartan** (Micardis, Pritor...)
- **Valsartan** (Diovan, Valsacor...)

- AT-1-Blocker/Angiotensin II-Blocker/Sartane **Wirkung:**
- Ähnlich wie ACE-Hemmer
- Weiten Blutgefäße
- Senken Blutdruck
- Entlasten das Herz

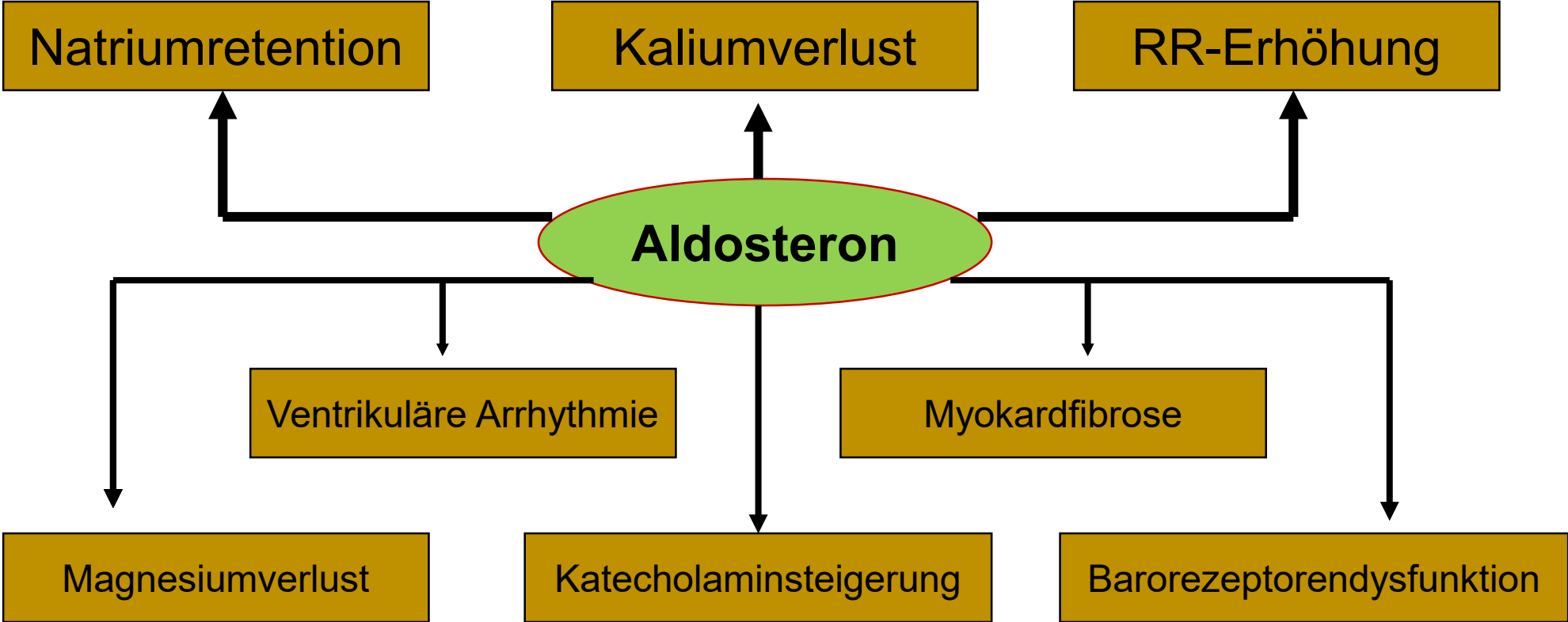
- Werden verschrieben wenn ACE-Hemmer schlecht vertragen werden (Reizhusten !)

- AT1-Blocker/Angiotensin II-Blocker/Sartane **Nebenwirkungen:**
- Niedriger Blutdruck
- Schwindel

Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem



Neuroendokrine Wirkmechanismen bei Herzinsuffizienz



- **Aldosteronantagonist:**

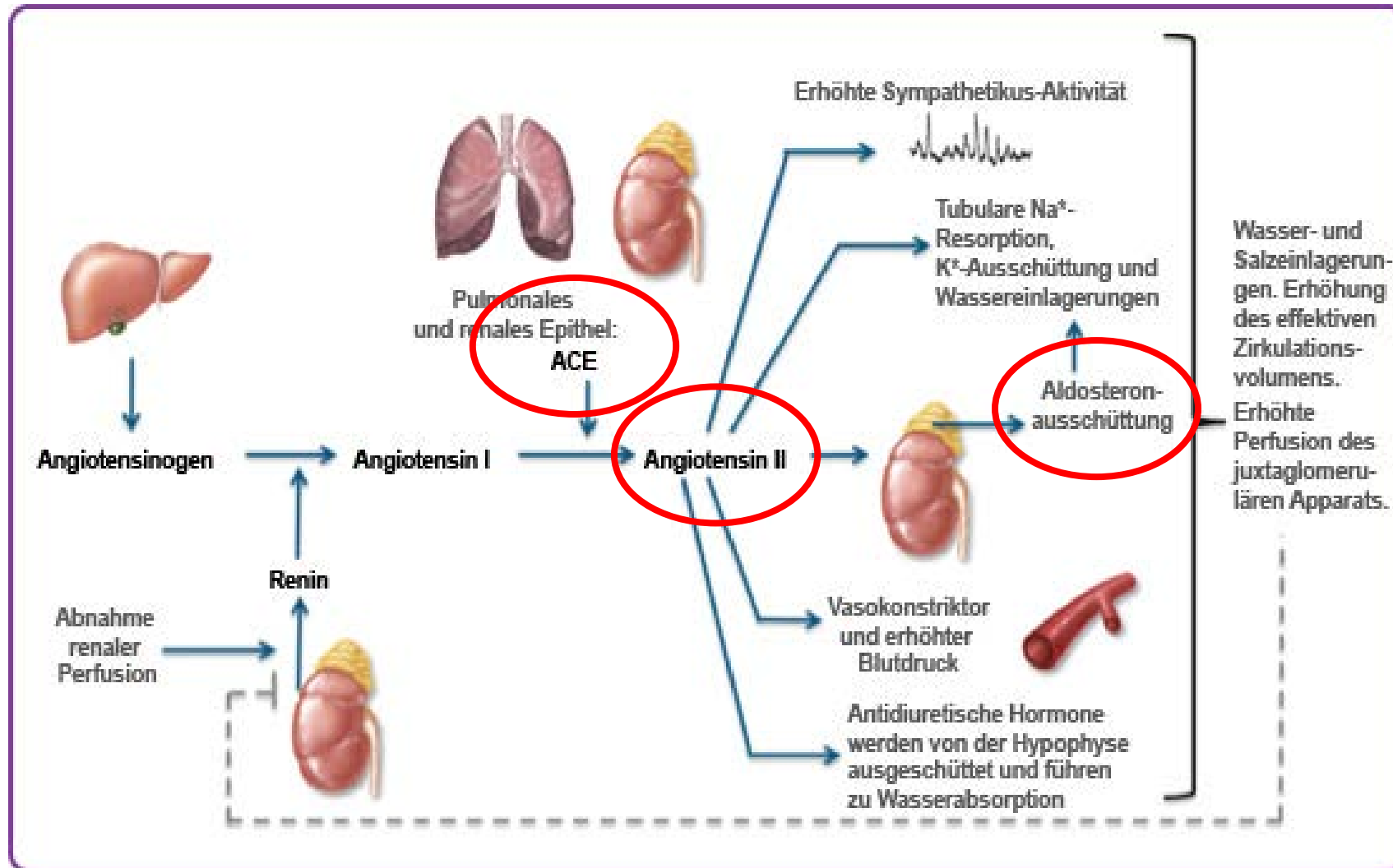
- **Spironolacton** (Aldactone, Osyrol...)

- **Eplerenon** (Inspra, ...)

- Aldosteronantagonisten **Wirkung:**
- Senken den Blutdruck
- Reduzieren Flüssigkeitsansammlungen
- Entlasten das Herz

- Aldosteronantagonisten **Nebenwirkungen:**
- Erhöhen den Kalium-Gehalt im Blut
- Spirononlacton: Gynäkomastie

Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem



Neuroendokrine Wirkmechanismen bei Herzinsuffizienz

- **MERKE:**

- **Blockierung des sympathischen Nervensystems**

 - Beta-Blocker („...ol“)

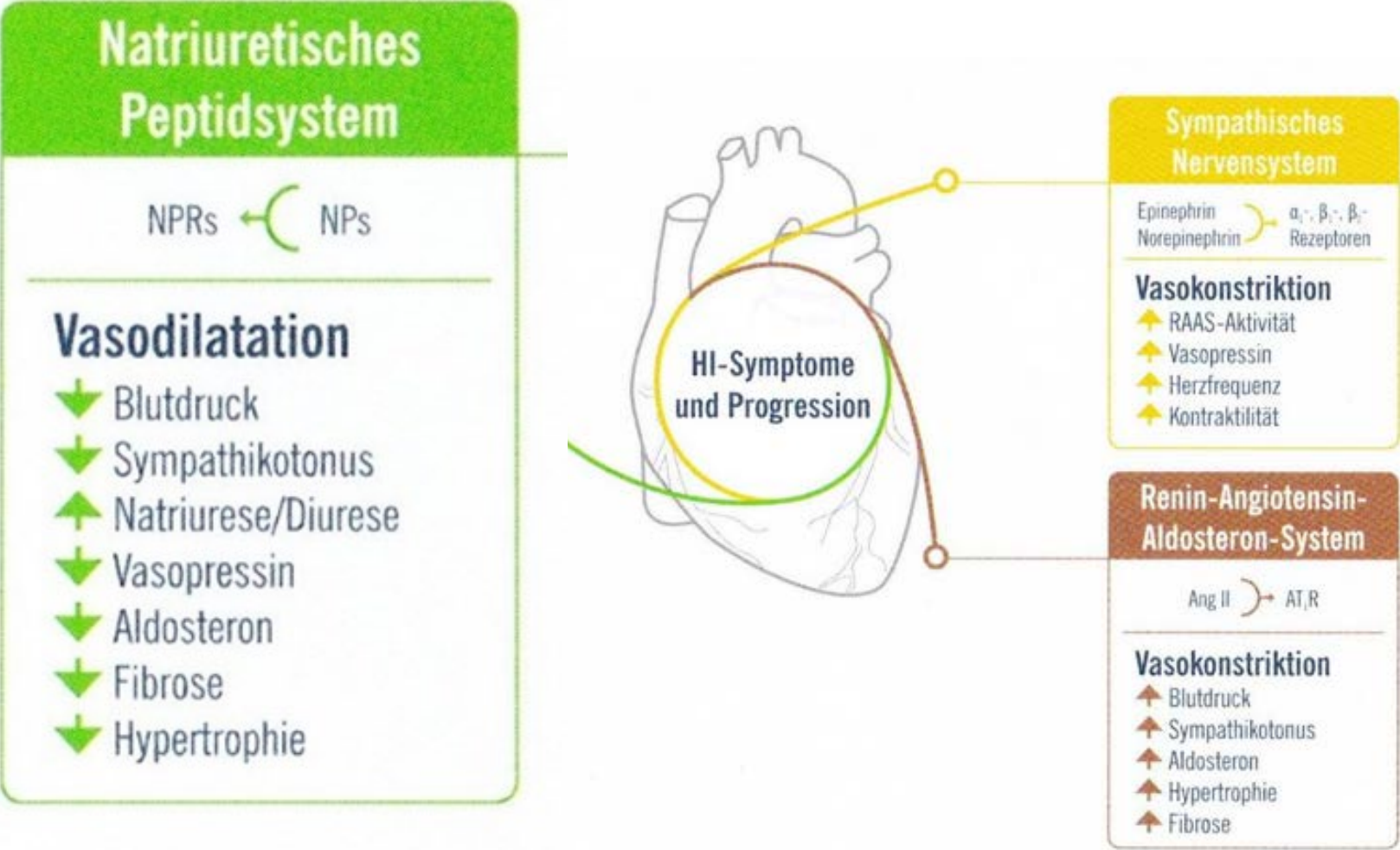
- **Hemmung RAAS**

 - ACE-Hemmer („...pril“),

 - Angiotensin-II-Hemmer („...sartan)

 - Aldosteronantagonisten

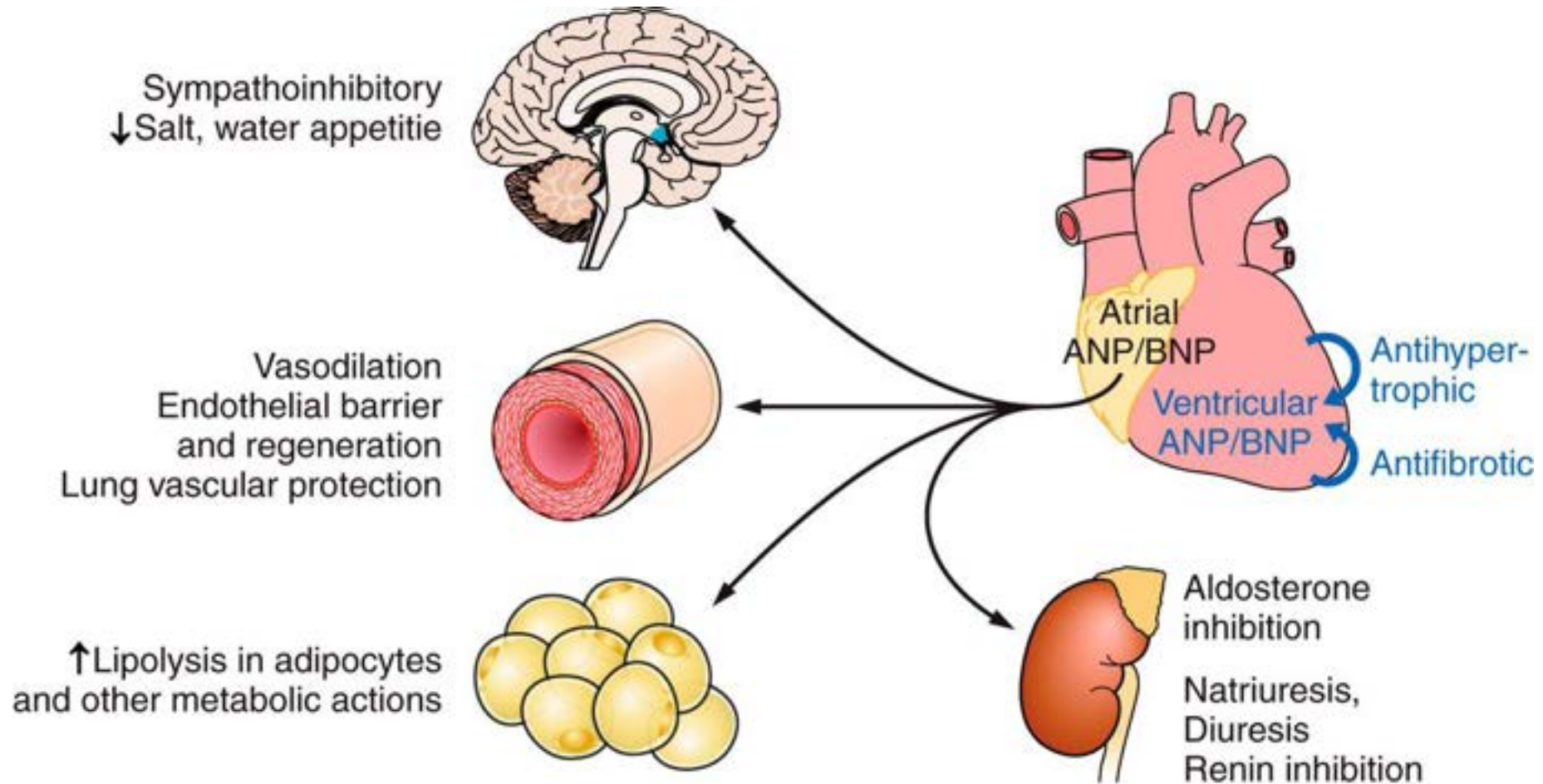
Neuroendokrine Wirkmechanismen bei Herzinsuffizienz



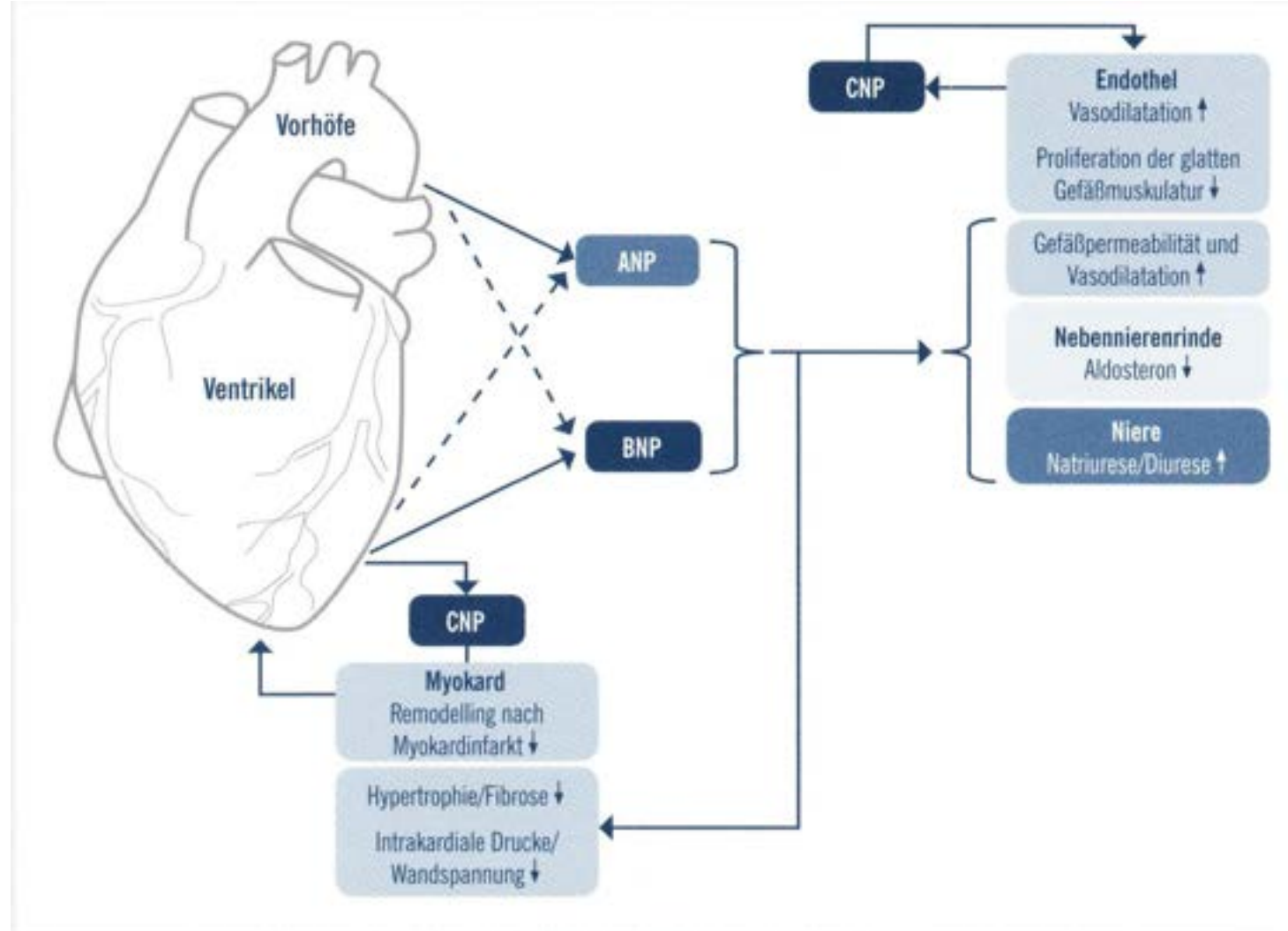
Natriuretisches Peptidsystem

- **Ist der natürliche Gegenspieler des RAAS !!!**
- wichtigste Peptide:
- **ANP** und **BNP**:
Bildung im Herz bei erhöhter
Wandspannung in der linken Herzkammer
- **CNP**:
Bildung im Herz und in Blutgefäßen

Natriuretisches Peptidsystem



Natriuretisches Peptidsystem



Natriuretisches Peptidsystem

**Verstärkung der positiven Wirkung von ANP, BNP, CNP
durch Hemmung des Abbaus**

- Neprilysin baut ANP, BNP, CNP ab
- Therapieansatz:
- Neprilysinbildung hemmen!
- → **Neprilysinhemmer** (-inhibitor) = **Sacubitril**
 - ANP, BNP, CNP langsamer abgebaut,
 - Konzentration steigt
 - Günstige Wirkung auf Herzinsuffizienz

Natriuretisches Peptidsystem

ABER:

Neprilysin baut auch Angiotensin I und II ab !!!

D.h. bei Einsatz des Neprilysin-Hemmers steigt das ungünstige Angiotensin II an.

Deshalb zeigten Studien mit Neprilysin alleine keine günstigen Effekte.

Natriuretisches Peptidsystem

ABER:

Neprilysin baut auch Angiotensin I und II ab !!!

D.h. bei Einsatz des Neprilysin-Hemmers steigt das ungünstige Angiotensin II an.

Deshalb zeigten Studien mit Neprilysin alleine keine günstigen Effekte.

DESHALB:

Neprilysinhemmer (Sacubitril)

+

Angiotensin-II-Hemmer (AT1-Hemmer) (Sartan)

Neprilysinhemmer (Sacubitril)

+

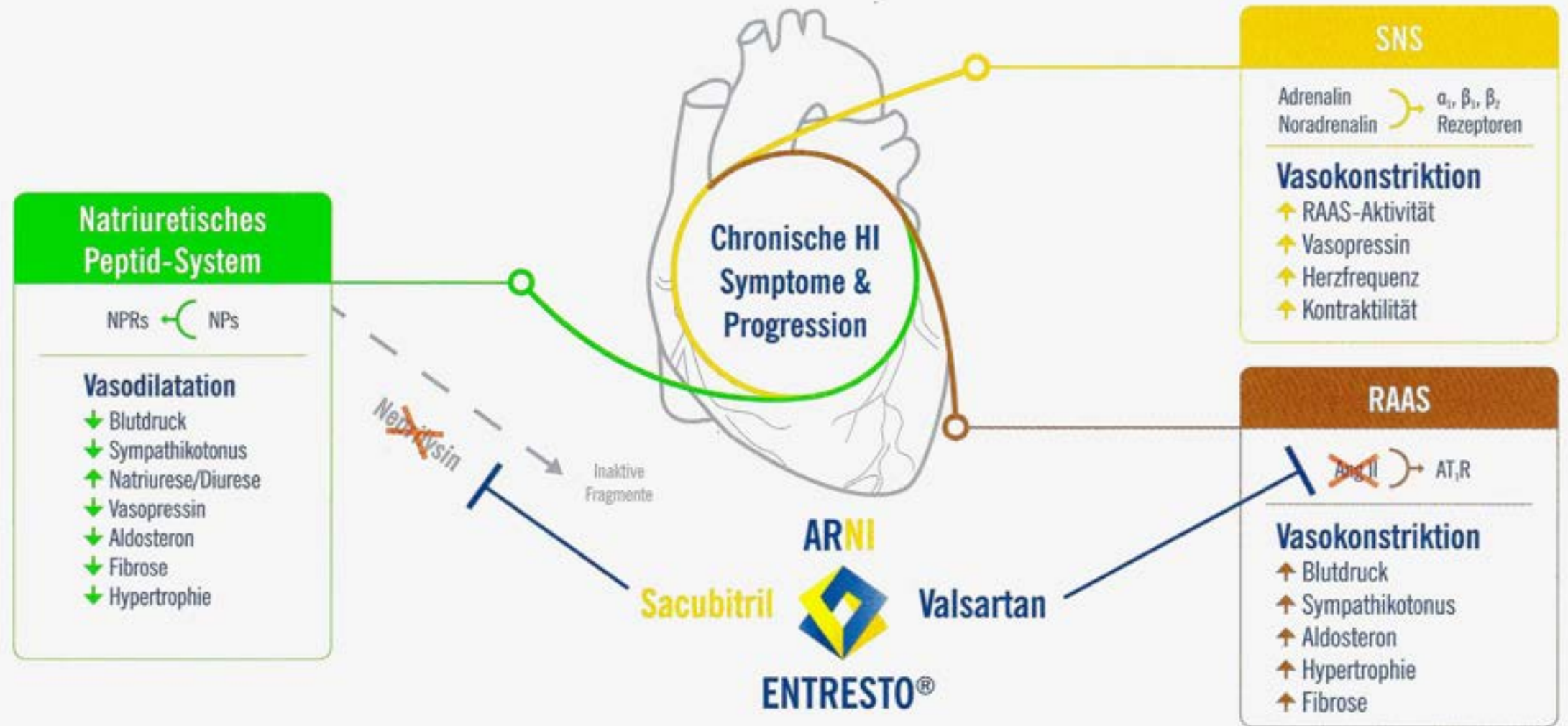
Angiotensin-II-Hemmer (AT1-Hemmer) (Sartan)

= **ARNI** (**A**ngiotensin-**R**ezeptor-**N**eprilysin-Inhibitor)

= **Entresto**

Neuroendokrine Wirkmechanismen bei Herzinsuffizienz und ARNI

Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor¹⁻⁵



Paradigma-HF : Ergebnisse

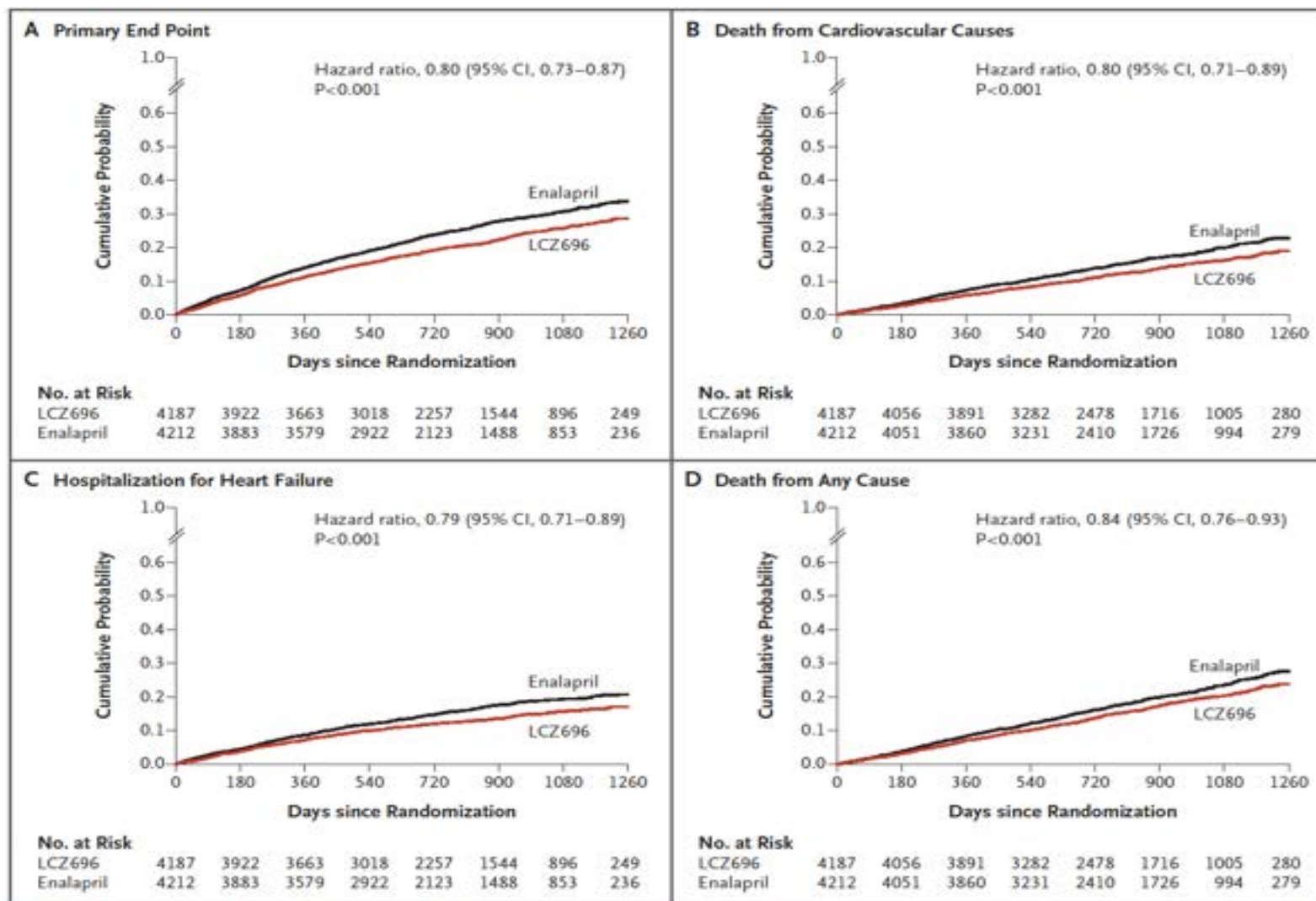
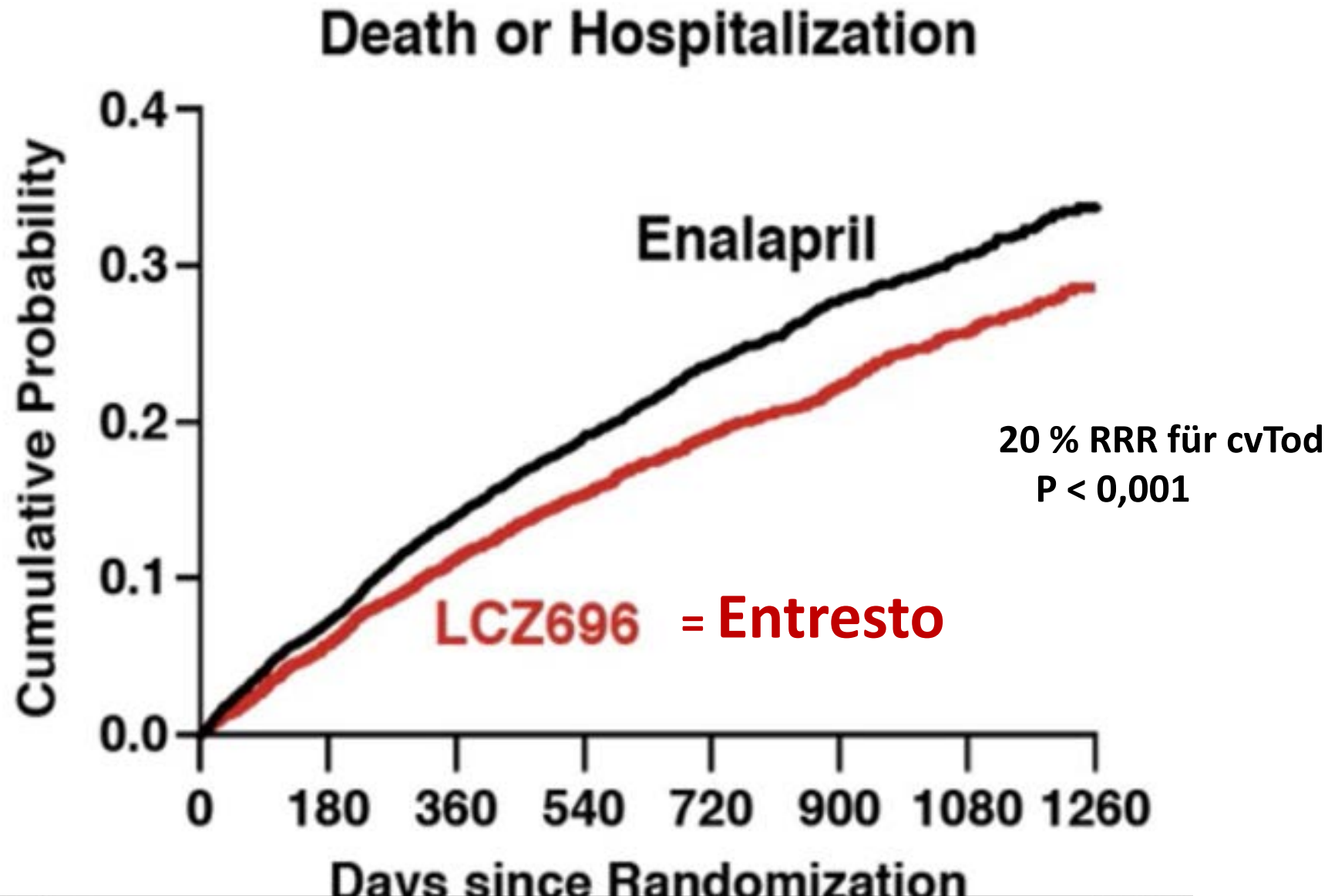


Figure 2. Kaplan–Meier Curves for Key Study Outcomes, According to Study Group.

Shown are estimates of the probability of the primary composite end point (death from cardiovascular causes or first hospitalization for heart failure) (Panel A), death from cardiovascular causes (Panel B), first hospitalization for heart failure (Panel C), and death from any cause (Panel D).

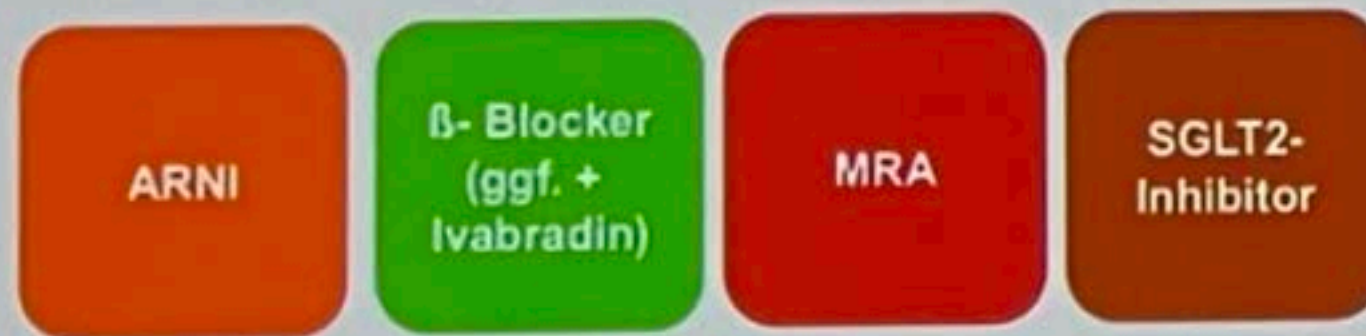
Angiotensin-Neprilysin Inhibition vs Enalapril in Heart Failure (PARADIGM-HF)



Klassische Triple-HF-Therapie



2020: 4-Säulen-Therapie zur Lebensverlängerung bei Herzinsuffizienz



Gliflozine
=
SGLT-2-Hemmer
Sodium-Glucose-Late-Transporter-2-Hemmer

Diese Substanzen hemmen die Rückresorption von Glukose und Natrium in der Niere

Die Gliflozine wurden ursprünglich aus der Diabetologie entwickelt ...

... und zeigten dann aber einen überraschend großen positiven Effekt auf alle Formen der chronischen Herzinsuffizienz !

Glukosefiltrierung

täglich
werden
180 g
Glukose
gefiltriert



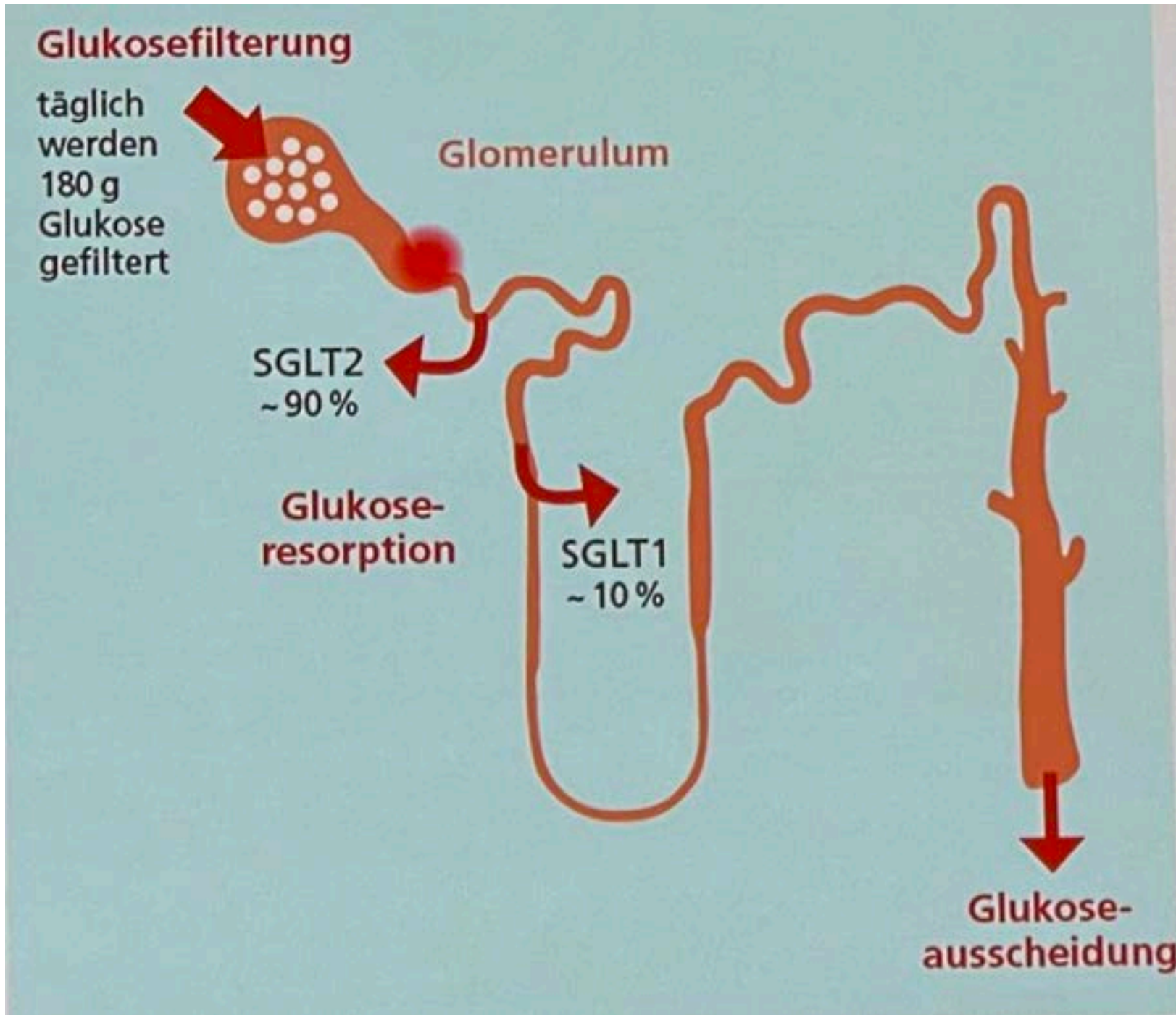
Glomerulum

SGLT2
~ 90 %

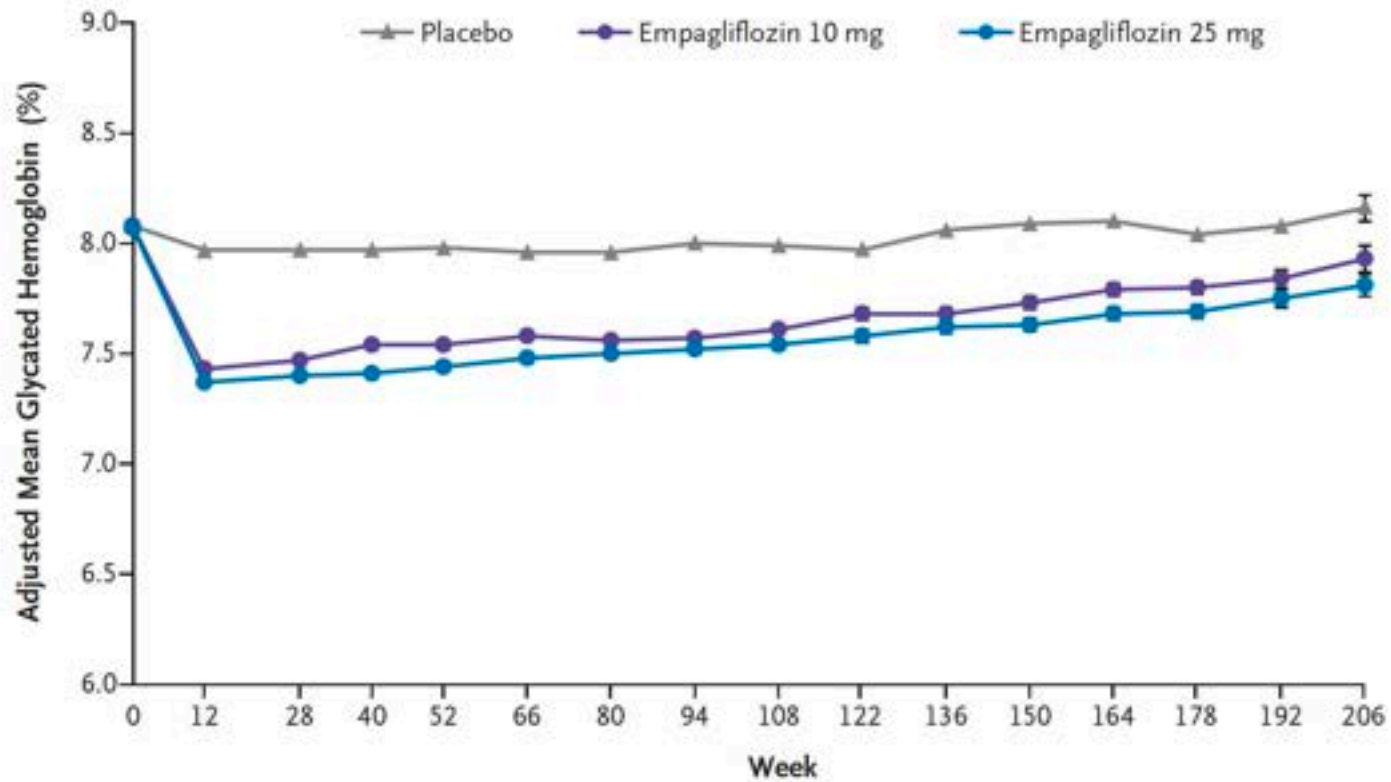
Glukose-
resorption

SGLT1
~ 10 %

Glukose-
ausscheidung



Gliflozin und HbA1c-Wert



No. at Risk	
Placebo	2294 2272 2188 2133 2113 2063 2008 1967 1741 1456 1241 1109 962 705 420 151
Empagliflozin 10 mg	2296 2272 2218 2150 2155 2108 2072 2058 1805 1520 1297 1164 1006 749 488 170
Empagliflozin 25 mg	2296 2280 2212 2152 2150 2115 2080 2044 1842 1540 1327 1190 1043 795 498 195

Figure 3. Glycated Hemoglobin Levels.

Reduktion cv-Ereignisse und HF-Hospitalisierungen bei Diabetikern mit Gliflozinthherapie

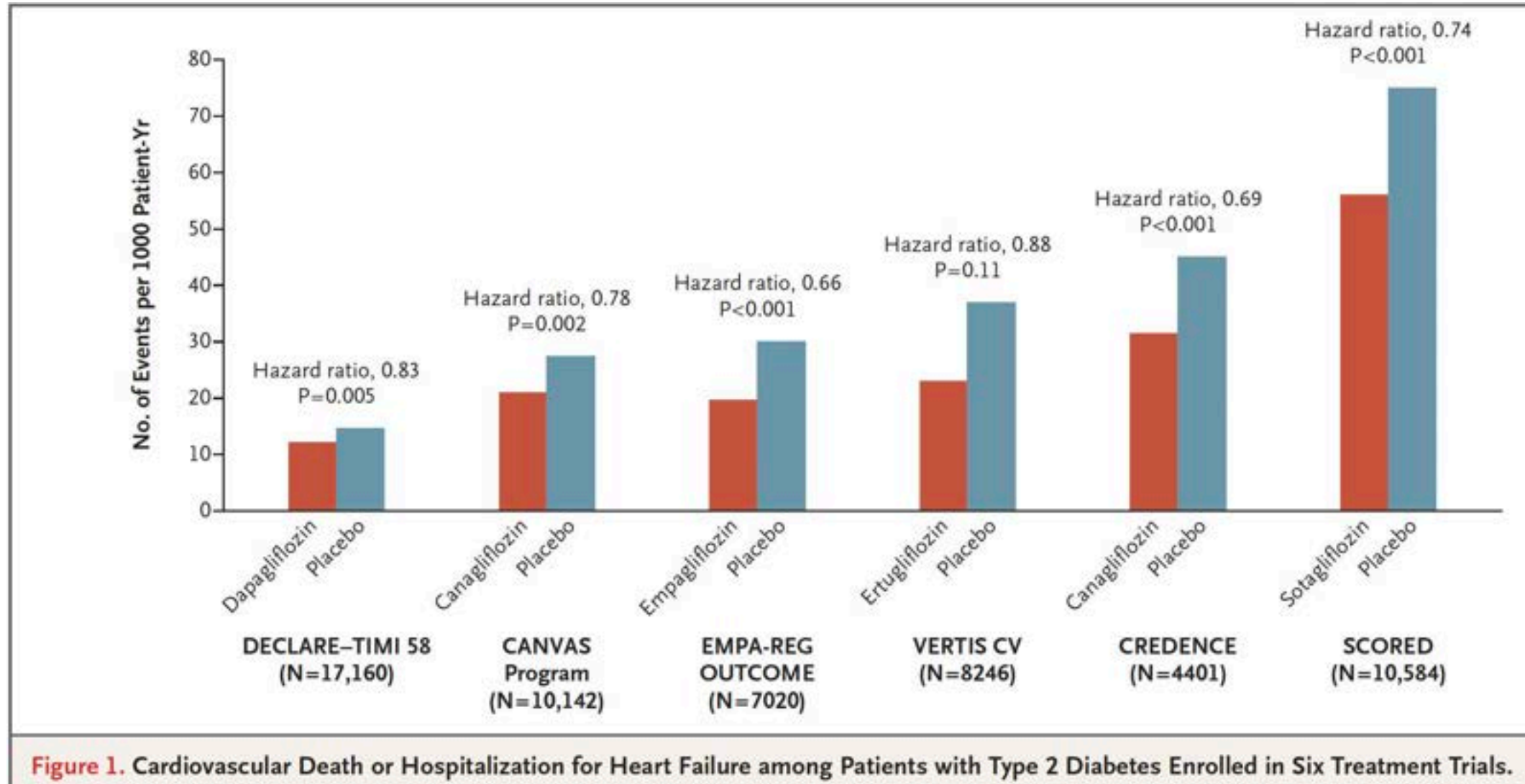
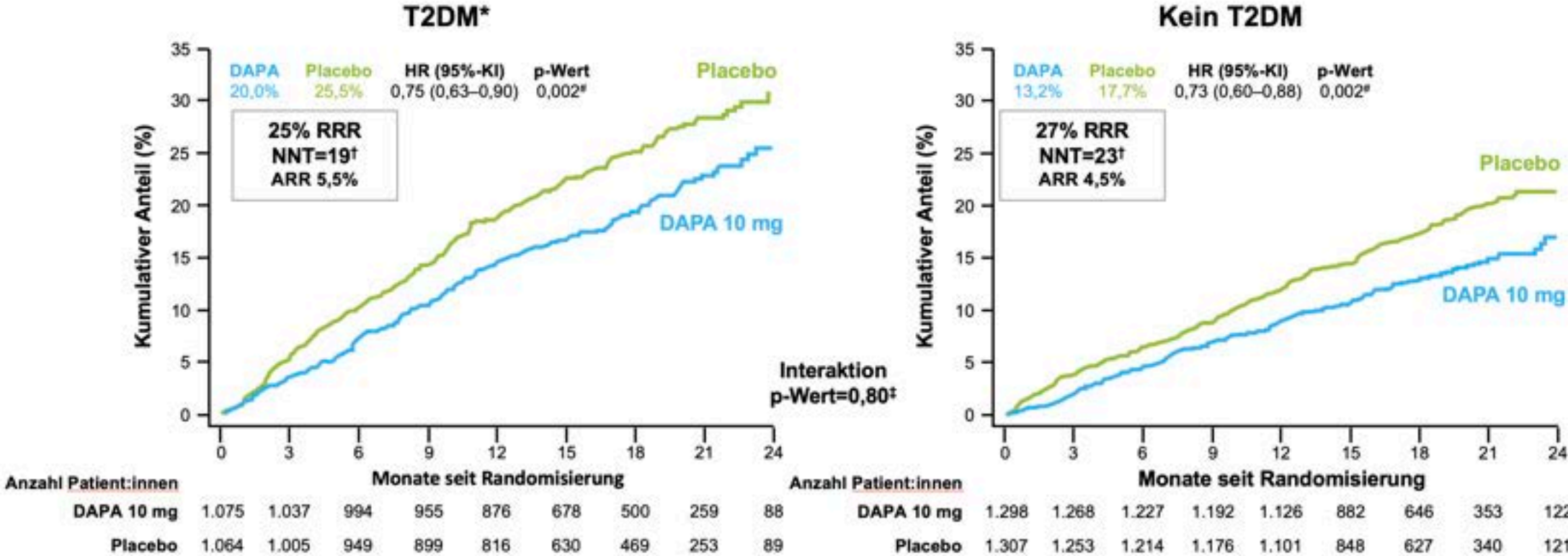


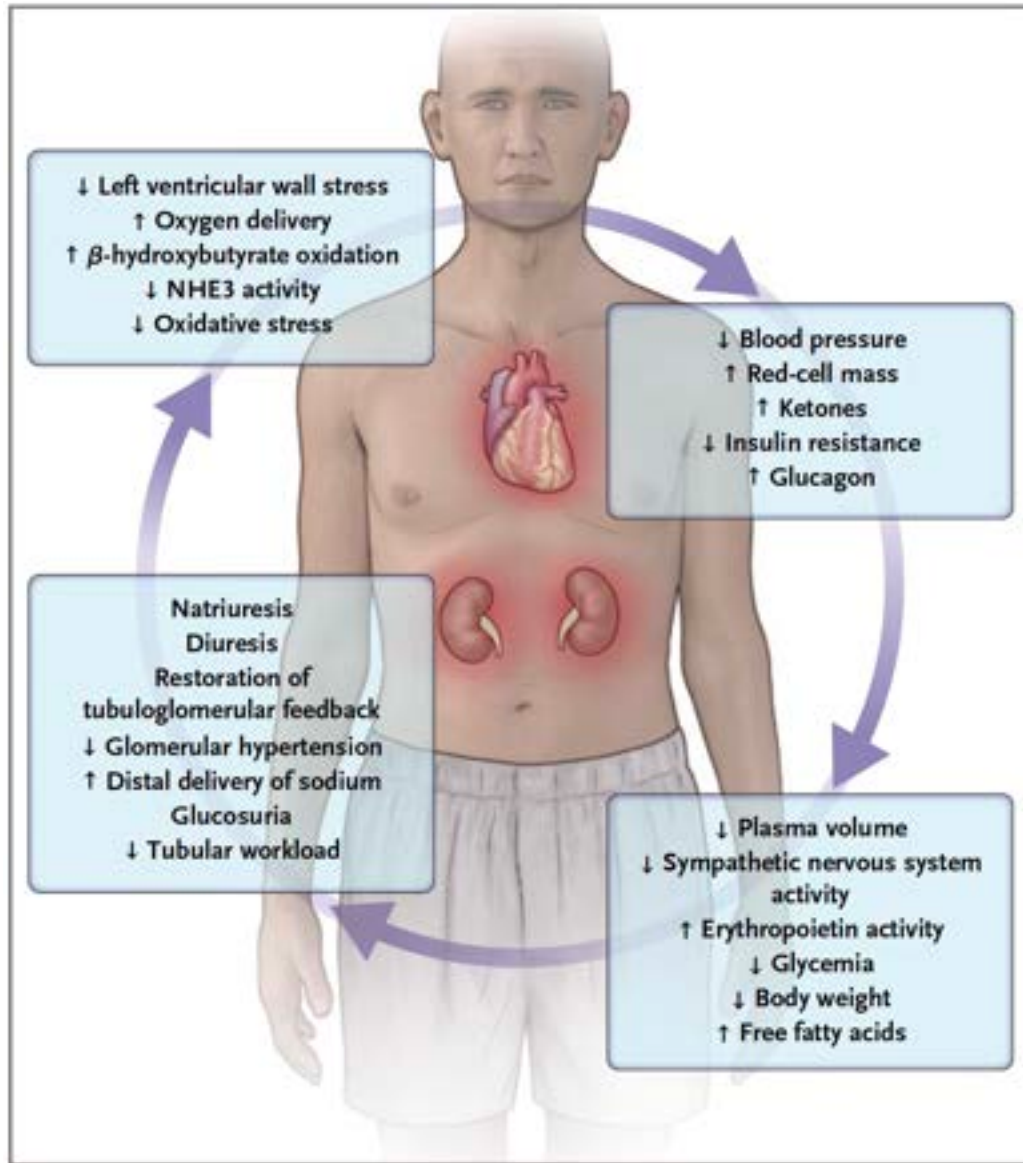
Figure 1. Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure among Patients with Type 2 Diabetes Enrolled in Six Treatment Trials.

Dapagliflozin reduziert die cv Endpunkte bei Patienten mit und ohne T2DM



DAPA-HF-Studie

Effekte der Glioflozinthherapie



Glukosurie

Natriurie

Diurese

Blutdrucksenkung

Gewichtsabnahme

....

....

Letztlich erklären diese Effekte aber nicht in Gänze die großen positiven Effekte auf die Herzinsuffizienz

Wunderdroge Gliflozin

Gliflozine haben **unabhängig von der diabetischen Stoffwechsellage** einen positiven Effekt auf die Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz.

Und

Gliflozine habe einen positiven Effekt auf **alle** Formen der chronischen Herzinsuffizienz

Und

Gliflozine sind sehr **nebenwirkungsarm**
Zu beachten sind v.a Effekte auf die Nierenfunktion und Harnwegsinfektionen

Und

Gliflozine sind **einfach zu dosieren**

Gliflozine in der heutigen Anwendung in Deutschland

Empagliflozin

Jardiance

Dapagliflozin

Forxiga

Canagliflozin

Ertugliflozin

Sotagliflozin

Empagliflozin- Endpunkte in der EMPA-REG Outcome-Studie

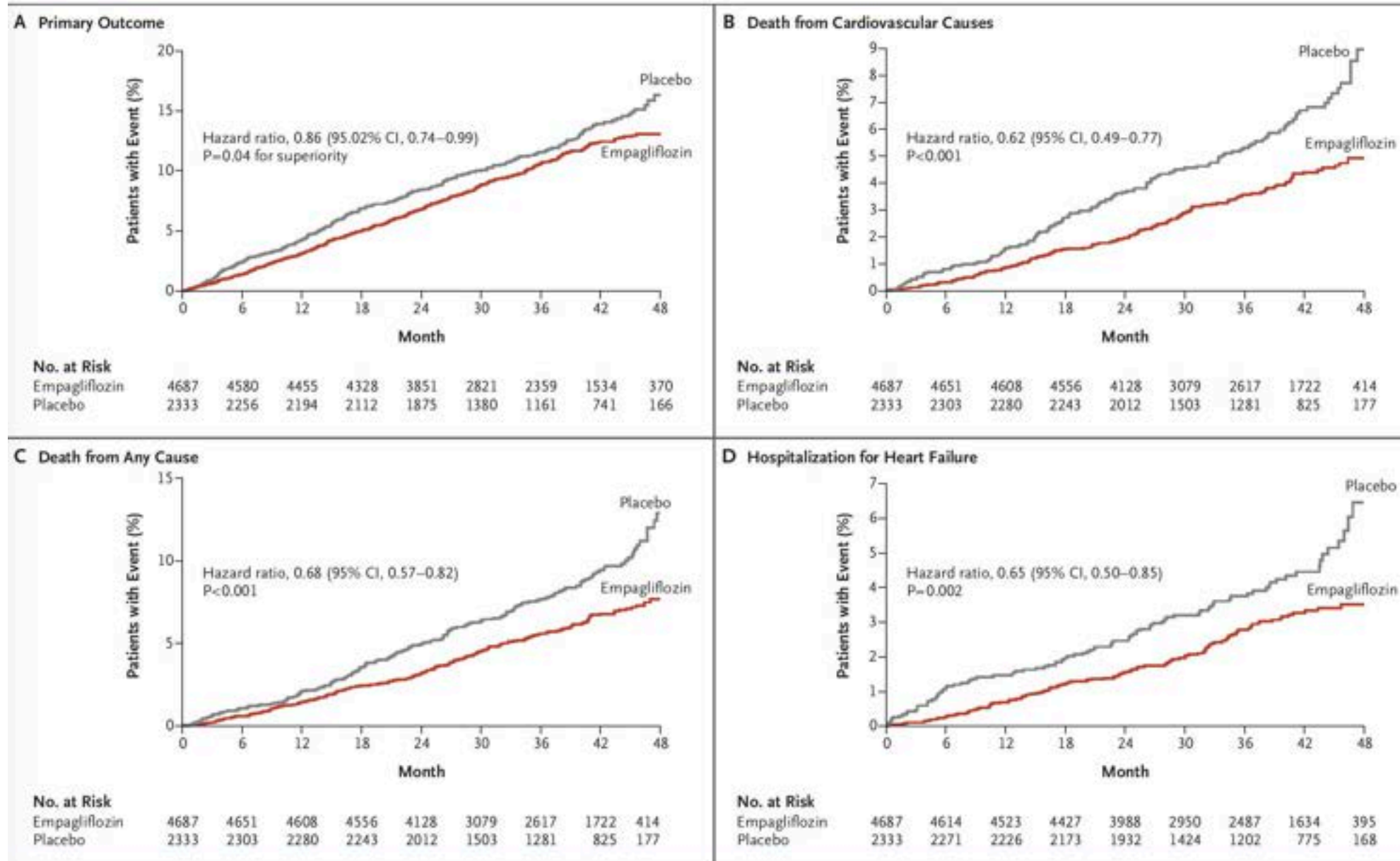


Figure 1. Cardiovascular Outcomes and Death from Any Cause.

Empagliflozin war das erste Herzinsuffizienz-Medikament, das einen klinischen Nutzen unabhängig von der Ejektionsfraktion zeigte

LVEF

40%

50%

HFrEF

HFpEF

EMPEROR-Reduced¹

CV-Tod oder HHI



RRR
25 %

ARR
5,2 %

NNT
19

EMPEROR-Preserved²

CV-Tod oder HHI



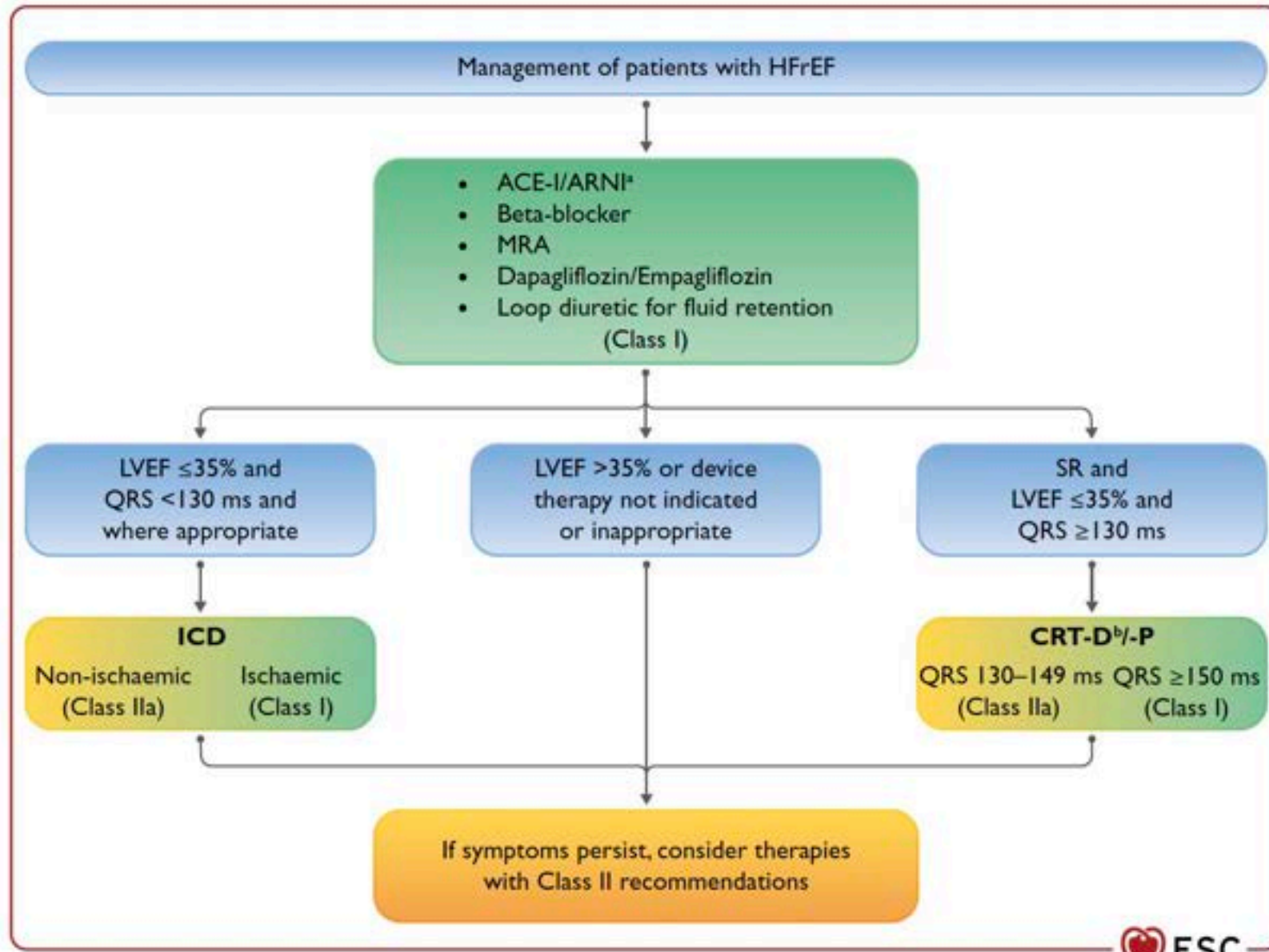
RRR
21 %

ARR
3,3 %

NNT
31

Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

ESC 2021



Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

„The fabulous four“

Class I

Zur Reduktion der Sterblichkeit bei allen Patienten:

ACEi/ARNI

BB

MRA

SGLT-2i



Bei Volumenüberladung:

Diuretika



Medikamentöse Therapie

Pharmakotherapie bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II–IV) mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)		
Empfehlung	Empf.-grad	Evidenz-grad
Ein ACE-Hemmer ^a wird – zusätzlich zu einem Betablocker – bei symptomatischen Patienten mit HFrEF empfohlen, um das Risiko für HF-Hospitalisierung und vorzeitigen Tod zu senken.	I	A
Ein Betablocker wird – zusätzlich zum ACE-Hemmer ^a – bei Patienten mit stabiler, symptomatischer HFrEF empfohlen, um das Risiko für Herzinsuffizienz-Hospitalisierung und vorzeitigen Tod zu senken.	I	A
Ein MRA wird bei Patienten mit HFrEF empfohlen, die trotz Therapie mit einem ACE-Hemmer ^a und einem Betablocker symptomatisch bleiben, um das Risiko für Herzinsuffizienz-Hospitalisierung und vorzeitigen Tod zu senken.	I	A

^a oder ein ARB, wenn der ACE-I nicht vertragen wird/kontraindiziert ist.

Medikamentöse Therapie

Andere medikamentöse Therapien bei ausgewählten Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–IV) Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)		
Empfehlung	Empf.-grad	Evidenz-grad
Diuretika		
Diuretika werden bei Patienten mit Stauungs-Zeichen und/oder -Symptomen zur Symptom-Besserung und zur Verbesserung der Belastungsfähigkeit empfohlen.	I	B
Diuretika sollten bei Patienten mit Stauungs-Zeichen und/oder -Symptomen zur Reduktion des Rehospitalisierungsrisikos aufgrund einer Herzinsuffizienz erwogen werden.	Ila	B

Medikamente bei Herzinsuffizienz



Weitere therapeutische Bausteine

Interventionelle Therapie

Coronartherapie, Klappentherapie, Schrittmachertherapie, LVAD, HTX...

Psychologische Betreuung

Ernährungstherapie

Bewegungstherapie /Körperliches Training

Eiseninfusionstherapie

Medikamente mit eingeschränkter Indikation

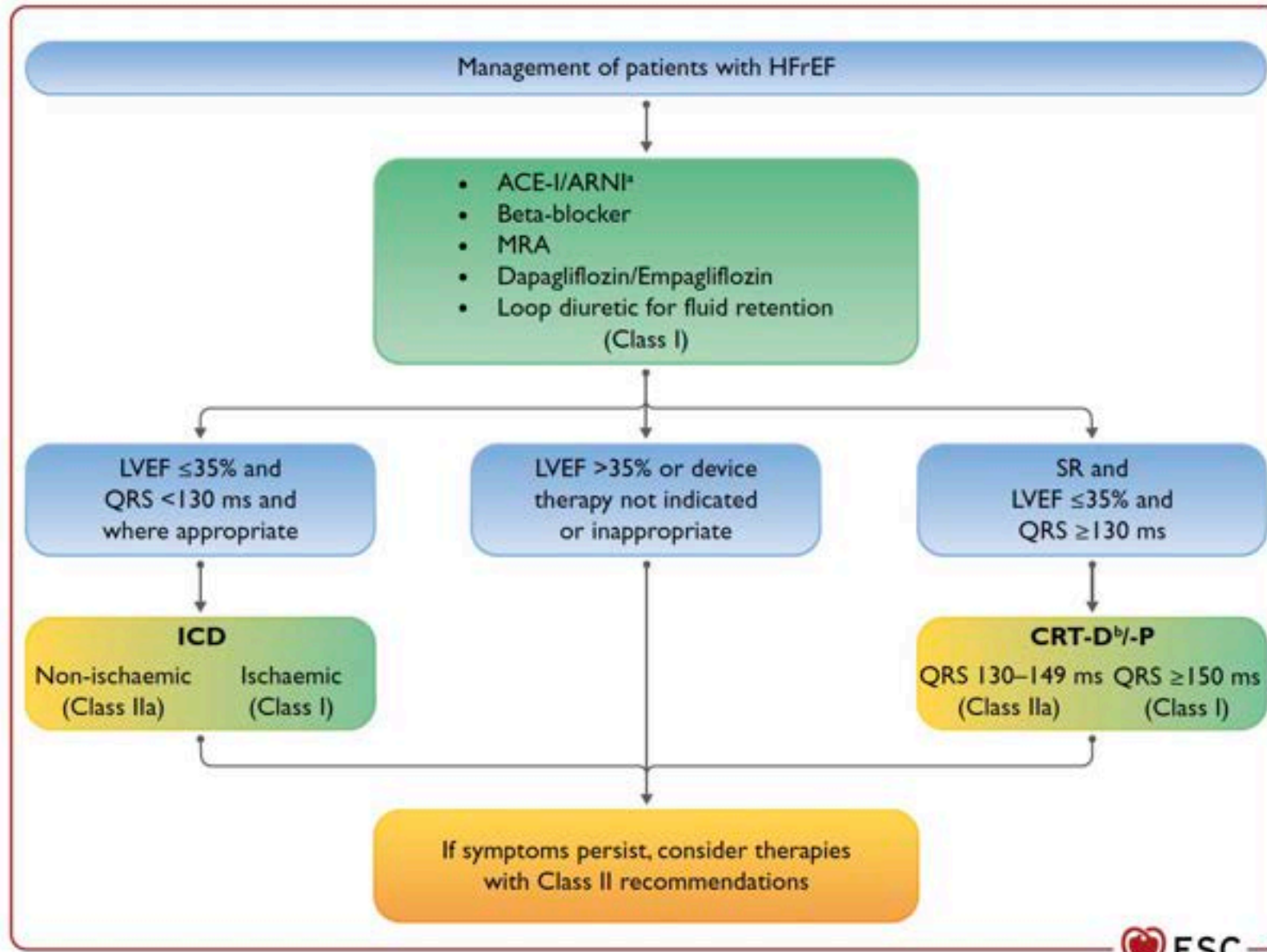
Ivabradin, Vericiguat, Antiarrythmika, ...

.....



Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

ESC 2021

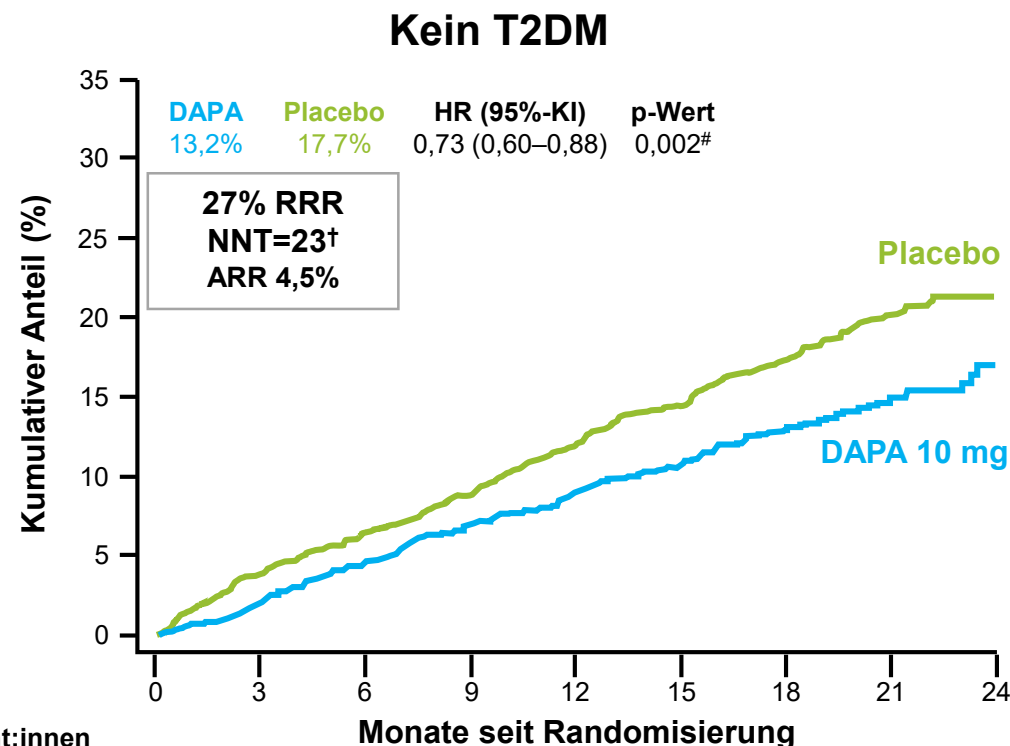
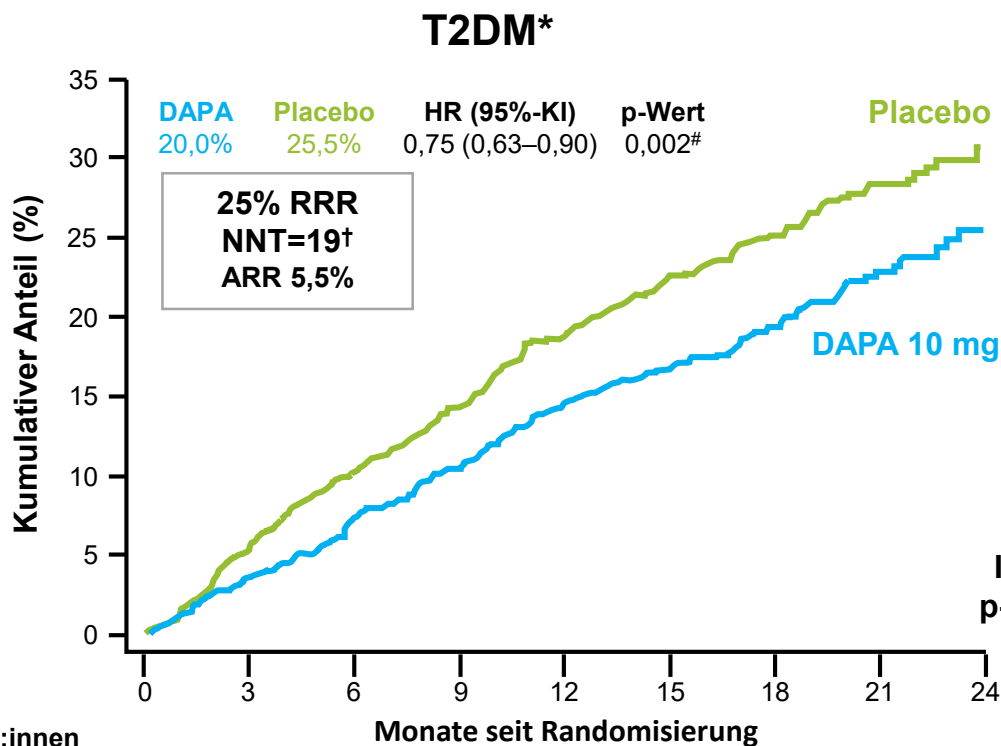




DAPA-HF – Subgruppenanalyse Diabetes-Status

Primärer Endpunkt nach Diabetes-Status und HbA_{1c}

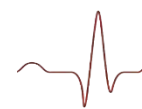
Dapagliflozin reduzierte signifikant den primären Endpunkt unabhängig vom Diabetes-Status



Anzahl Patient:innen	Monate seit Randomisierung								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
DAPA 10 mg	1.075	1.037	994	955	876	678	500	259	88
Placebo	1.064	1.005	949	899	816	630	469	253	89

Anzahl Patient:innen	Monate seit Randomisierung								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
DAPA 10 mg	1.298	1.268	1.227	1.192	1.126	882	646	353	122
Placebo	1.307	1.253	1.214	1.176	1.101	848	627	340	121

*Umfasst 1.983 Patient:innen mit bereits diagnostiziertem Diabetes und 154 Patient:innen mit einem HbA_{1c}-Wert ≥6,5% bei der 1. und 2. Studienvisite. [#]Nomineller p-Wert. [†]NNT=1/ARR. [‡]Ein nicht-signifikantes Ergebnis für einen Interaktionstest kann als Wirkungskonsistenz über die Subgruppen angesehen werden.
 ARR, absolute Risikoreduktion; DAPA, Dapagliflozin; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall; NNT, Number-Needed-to-Treat; RRR, relative Risikoreduktion; T2DM, Typ 2 Diabetes mellitus.



- **Wassertabletten (Diuretika)**

- Torasemid, Furosemid, Lasix, Xipamid, HCT...

- Wirkung:

- Entwässern, erhöhen die Urinausscheidung

- Nebenwirkungen:

- Kaliumverlust (Vorsicht Rhythmusstörung)

- Natrium- und Magnesiumverlust

- Verschlechterung Nierenfunktion

- → regelmäßige Laborkontrolle: Nierenwerte (Krea), Natrium, Kalium

- **If-Kanal-Hemmer**

- Ivabradin=Procoralan

- Wirkung:

- Senkung der Herzfrequenz

- → Bei erhöhtem Ruhepuls (über 70/min), und Sinusrhythmus in Kombination mit Betablocker

- Nebenwirkungen:

- Verschwommensehen

- Übelkeit

- Kopfschmerzen

Digitalismedikation

- **Digitalis**

- Digoxin (Lanicor, Novodigal, Lanitop),
- Digitoxin (Digimerck)

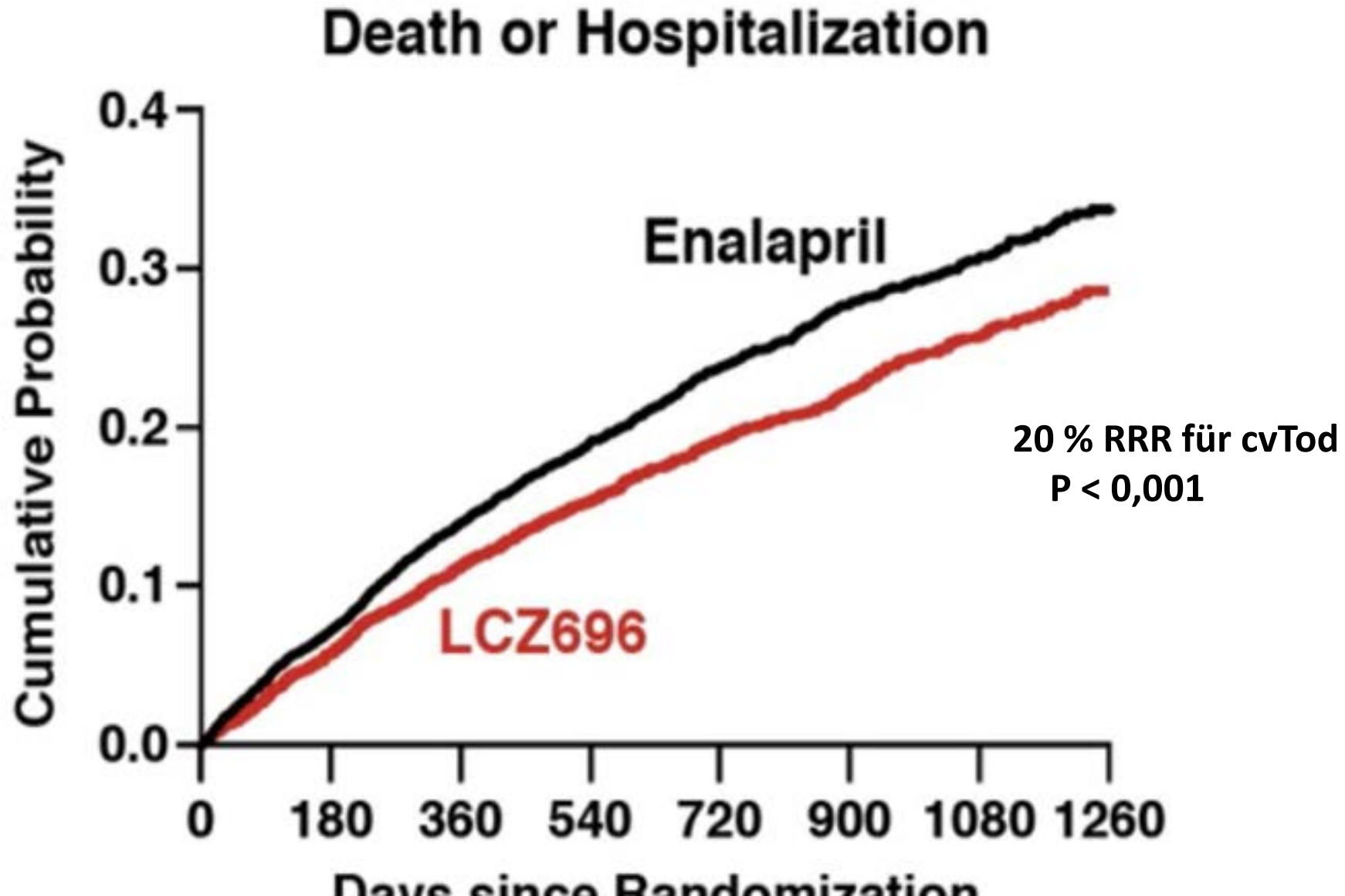
- Wirkung:

- Senkung der Herzfrequenz, bes. bei Vorhofflimmern

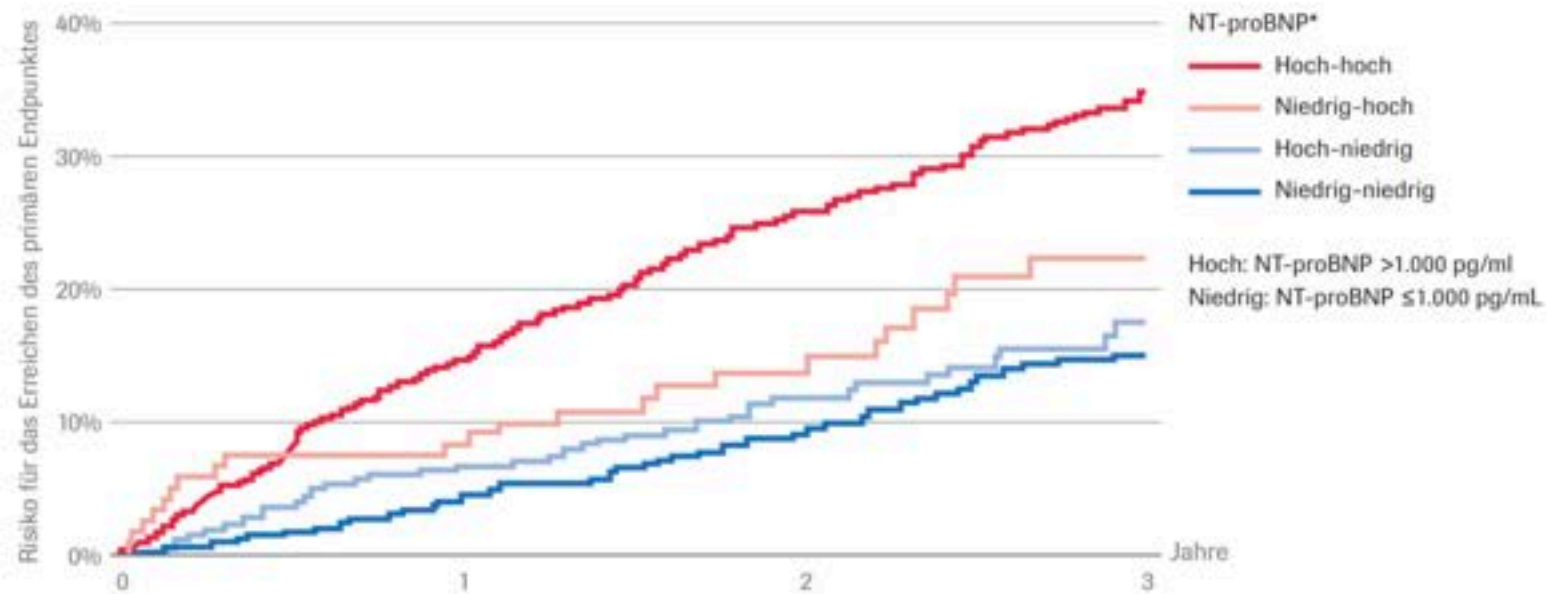
- Nebenwirkungen:

- Niedriger Puls
- Übelkeit
- Gelbsehen

Angiotensin-Neprilysin Inhibition vs Enalapril in Heart Failure (PARADIGM-HF)

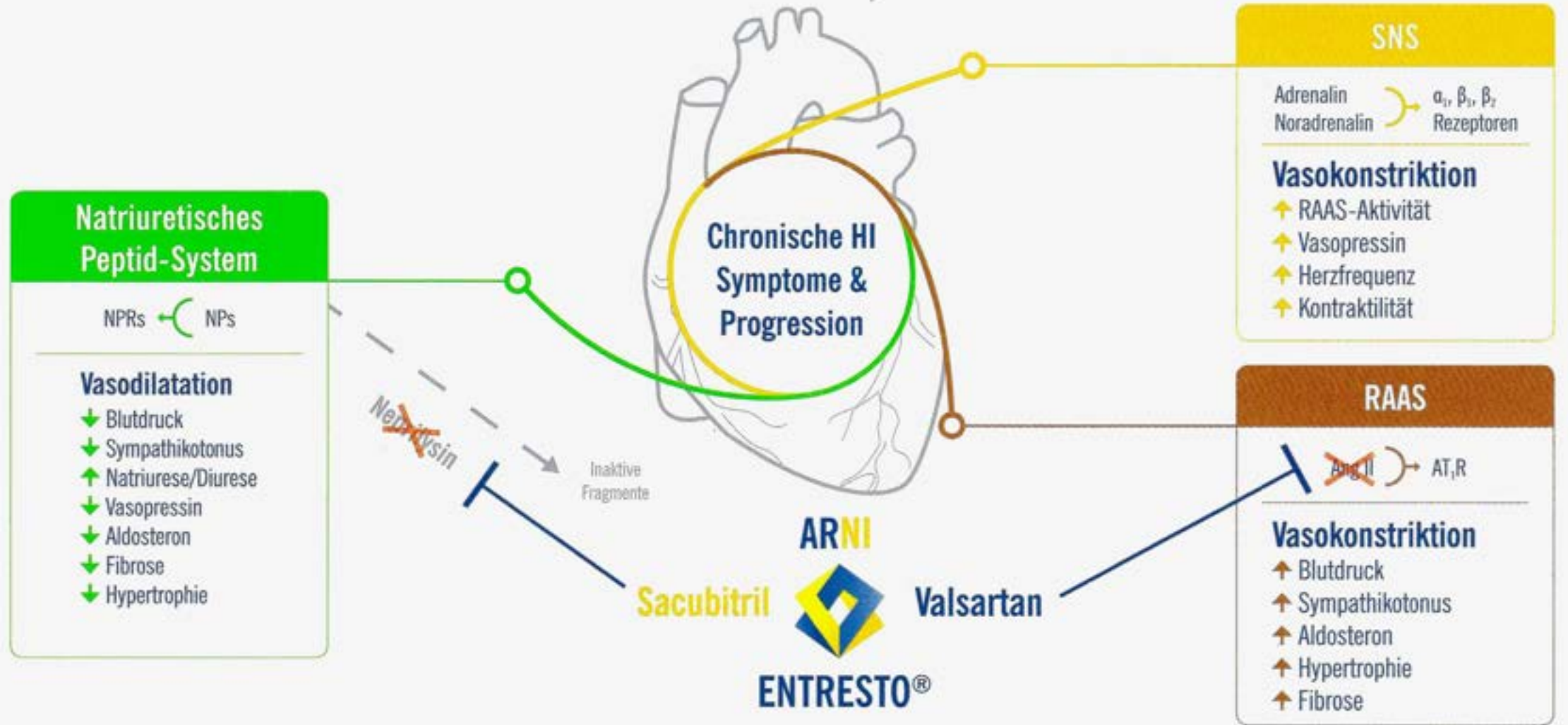


Die prognostische Aussagekraft von NT-proBNP



*Einteilung basierend auf NT-proBNP-Verlauf einen Monat nach Randomisierung auf Sacubitril/Valsartan oder Enalapril.

Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor¹⁻⁵



Zusammenfassung:

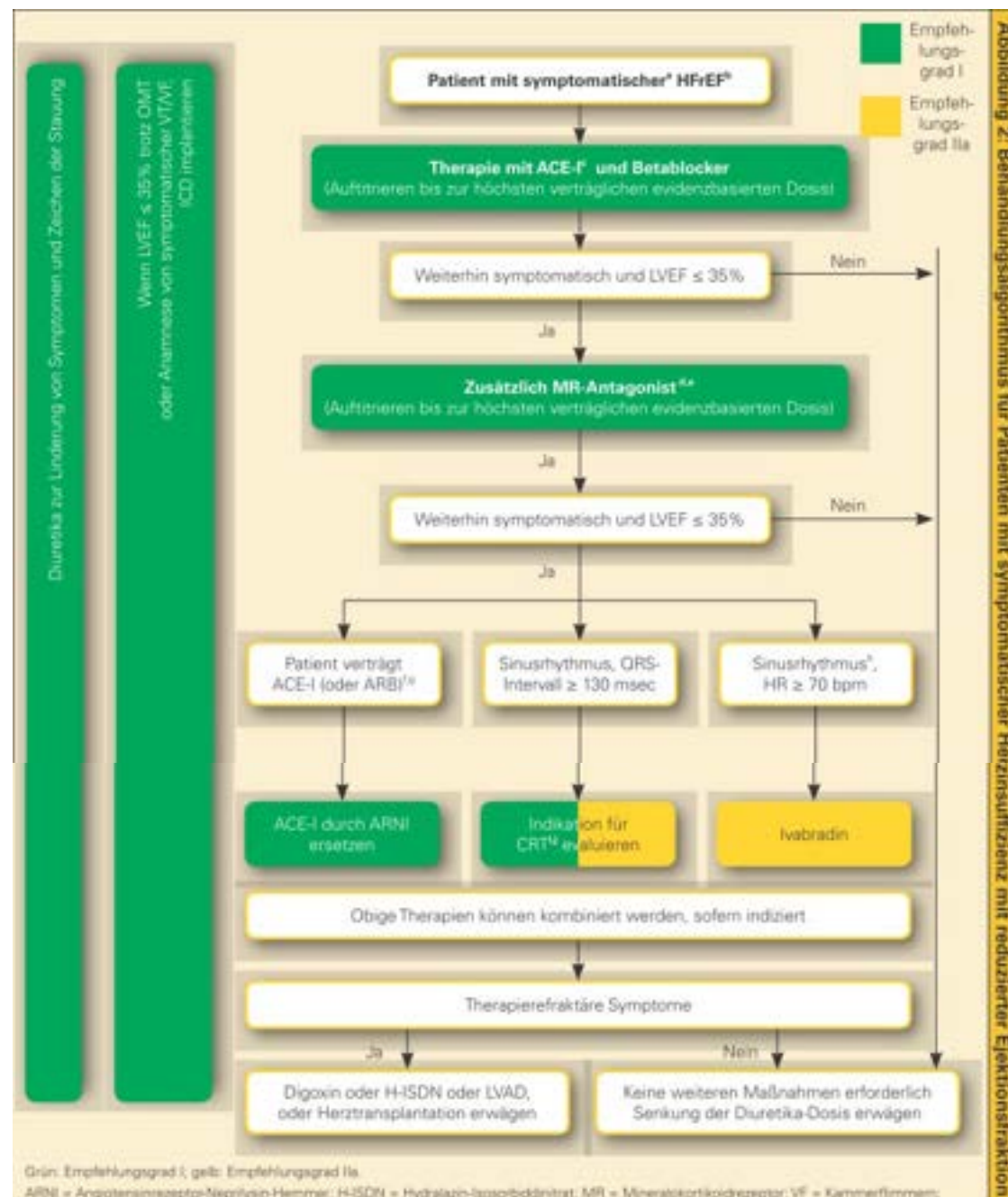
- Körper setzt bei Verschlechterung der Pumpleistung Gegenmechanismen in Gang, die langfristig zur Verschlechterung, zum Fortschreiten der Herzinsuffizienz führen
- Medikamente zur Hemmung dieser Mechanismen: Beta-Blocker (-ol), ACE-Hemmer (-pril), Sartane, Aldosteronantagonisten, Kombination: Sartan und Sacubitril

Medikamentöse Therapie

- **Mai 2016:**
- **Die neuen ESC Richtlinien empfehlen i.v. Eisensubstitution bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Eisenmangel**
- Die im European Heart Journal vorgestellten ESC Guidelines 2016 empfehlen, alle neu diagnostizierten Herzinsuffizienz-Patienten auf Eisenmangel abzuklären und symptomatische Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und Eisenmangel mit Ferrocarmaltose zu behandeln.
- Die Substitution mit Eisencarmaltose Injektionen wird dringend empfohlen bei symptomatischen Patienten mit einem Ferritin $<100 \mu\text{g/L}$ oder mit einem Ferritin zwischen $100\text{-}299 \mu\text{g/L}$ und einer Transferrin-Sättigung von $<20\%$.
-

Medikamentöse Therapie

Angiotensin-Rezeptor/Nepriylsin-Hemmer		
Sacubitril/Valsartan wird als Ersatz für einen ACE-I bei ambulant fñhrenden Patienten mit HFref empfohlen, die trotz optimaler Therapie mit einem ACE-I, Betablocker und MRA ^a symptomatisch bleiben, um die HF-Hospitalisierungsrate und die Mortalität weiter zu senken.	I	B
I_f-Kanal-Hemmer		
Ivabradin sollte zur Senkung des Risikos fñr Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung und kardiovaskulären Tod bei symptomatischen Patienten mit einer LVEF ≤35%, Sinusrhythmus und einer Ruhe-Herzfrequenz ≥70/min trotz evidenzbasiert dosierter Therapie mit Betablockern (oder niedrige, aber max. tolerierte Dosis), ACE-Hemmern (oder ARB) und MRA (oder ARB) erwogen werden.	Ila	B



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.