

Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Dominik Berliner, Anja Hänselmann, Johann Bauersachs

Zusammenfassung

Hintergrund: Die chronische Herzinsuffizienz ist häufig und unbehandelt mit einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität sowie einem hohen Risiko für wiederholte Krankenhausaufenthalte und Mortalität vergesellschaftet.

Methode: Selektive Literaturrecherche in PubMed und Berücksichtigung von Leitlinien

Ergebnisse: Evidenzbasierte therapeutische Optionen existieren nur für die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Die medikamentöse Therapie beruht dabei auf einer neurohumoralen Hemmung – hier sind das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und das adrenerge System zu nennen. Mit der Einführung der Angiotensinrezeptor-Nephrilysin-Inhibitoren ist eine weitere prognostische Verbesserung erreicht worden. Moderne implantierbare Geräte unterstützen die medikamentöse Therapie. Neben den lange etablierten implantierbaren Defibrillatoren sowie speziellen Schrittmachern zur kardialen Resynchronisation muss der Stellenwert alternativer Devices (Baroreflexmodulation oder kardiale Kontraktilitätsmodulation) noch in weiteren Studien untersucht werden. Kürzlich konnte überdies für die katheterbasierte Behandlung der sekundären Mitralklappeninsuffizienz mittels Mitraclip bei ausgewählten Patienten ein positiver Effekt auf die Prognose gezeigt werden.

Schlussfolgerung: Durch eine leitliniengerechte Behandlung der chronischen systolischen Herzinsuffizienz, bestehend aus einer medikamentösen Therapie und einer gegebenenfalls zusätzlichen Devicetherapie, kann die Prognose betroffener Patienten signifikant verbessert werden.

Zitierweise

Berliner D, Hänselmann A, Bauersachs J: The treatment of heart failure with reduced ejection fraction. Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 376–86. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0376

Klinik für
Kardiologie und
Angiologie,
Medizinische
Hochschule
Hannover:
Dr. med. Dominik
Berliner, Dr. med.
Anja Hänselmann,
Prof. Dr. med.
Johann
Bauersachs

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Todesursachen und Gründe für Krankenhauseinweisungen in den Industrieländern. Unbehandelt ist die Prognose betroffener Patienten schlecht (1). Die Einführung neuer Medikamente und die konsequente Umsetzung evidenzbasierter Empfehlungen der Leitlinien zur Herzinsuffizienz haben in den letzten Jahren zu einer Verringerung der Mortalität und Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) geführt (2). Daneben haben etablierte Devices wie implantierbare Defibrillatoren oder die Resynchronisationstherapie die Symptomatik und Prognose verbessert. Neuere Devices werden aktuell in Studien untersucht oder haben in kleineren Studien bereits erste Erfolge gezeigt. Der vorliegende Artikel soll

einen Überblick über die aktuelle medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung neuer therapeutischer Ansätze geben sowie die Möglichkeiten verschiedener Device-Therapien aufzeigen.

Lernziele

Nach dem Studium der vorliegenden Arbeit soll der Leser:

- die Problematik der steigenden Prävalenz sowie der unbehandelt schlechten Prognose des Syndroms Herzinsuffizienz kennen
- die aktuellen medikamentösen Therapien bei der Behandlung der Herzinsuffizienz benennen können
- die wichtigsten Device-Therapien beziehungsweise ihre Indikationen kennen.

Prävalenz

Herzinsuffizienz ist häufig:
Die Prävalenz der Herzinsuffizienz liegt in der westlichen Welt bei circa 1–2 %.

Verschiedene Formen der Herzinsuffizienz

Je nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion müssen drei verschiedene Formen der Herzinsuffizienz unterschieden werden.

TABELLE 1

Einteilung und Häufigkeit der unterschiedlichen Formen der Herzinsuffizienz nach dem Ausmaß der Funktionsstörung der linken Herzkammer*1

Abkürzung	Bezeichnung	Häufigkeit im ESC „Heart Failure Long Term Registry“ (e22)	Kennzeichen			evidenzbasierte Therapie
			Klinik	LVEF	weitere Kriterien	
HFrEF	HI mit reduzierter Ejektionsfraktion	59,8 %	Symptome ± Zeichen	< 40 %		+*2
HFmrEF	HI mit „mid-range“ Ejektionsfraktion	24,2 %	Symptome ± Zeichen	40–49 %	1. erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide 2. mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a) relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b) diastolische Dysfunktion	–
HFpEF	HI mit erhaltener Ejektionsfraktion	16 %	Symptome ± Zeichen	≥ 50 %	1. erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide 2. mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a) relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b) diastolische Dysfunktion	–

*1 modifiziert nach (2, e23)

*2 aus vielen randomisierten Studien

ESC, European Society of Cardiology, HI, Herzinsuffizienz; LAE, linksatriale Dilatation; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVH, linksventrikuläre Hypertrophie

Methodik

Es wurde eine selektive Literaturrecherche in einer internationalen Datenbank (PubMed) durchgeführt. Die Autoren berücksichtigten die aktuelle Leitlinien der Europäischen und Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (ESC, DGK) sowie die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Herzinsuffizienz.

Epidemiologie

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz liegt in der westlichen Welt bei etwa 1–2 % und steigt mit zunehmendem Alter stetig an – von unter 1 % bei unter 55-Jährigen auf etwa 10 % bei den über 80-Jährigen (3). Aufgrund der Änderungen in der Altersstruktur wird in den kommenden Jahren ein deutlicher Anstieg der Prävalenz der Herzinsuffizienz vorhergesagt – auch mit den zu erwartenden ökonomischen Konsequenzen.

Die Prognose betroffener Patienten ist schlecht: etwa 50 % der Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz diagnostiziert wird, versterben innerhalb von fünf Jahren (e1). Europäische Daten aus der ESC-HF-Pilotstudie zeigen eine 17 %ige Gesamtmortalität und eine 44 %ige Re-Hospitalisierungsrate in den ersten 12 Monaten nach Krankenhausaufenthalt (4).

Prognose

Die Prognose betroffener Patienten ist schlecht: Etwa 50 % der Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz diagnostiziert wird, versterben innerhalb von 5 Jahren.

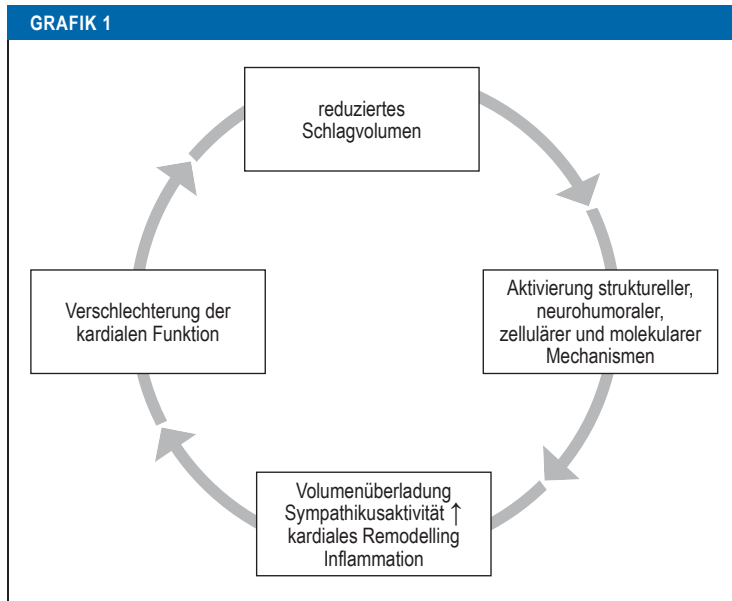
Medikamentöse Therapieansätze

Je nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) werden drei verschiedene Formen der Herzinsuffizienz unterschieden (Tabelle 1) (2). Alle Formen der Herzinsuffizienz gehen mit einer Verschlechterung des Schlagvolumens sowie des Herzzeitvolumens einher. Für die Therapie der verschiedenen Formen besteht eine unterschiedliche Evidenz. In den aktuellen Empfehlungen der ESC gibt es aufgrund fehlender Studien keine klare Empfehlung für die Behandlung von Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion („heart failure with mid-range ejection fraction“ ([HFmrEF]). Analysen existieren nur basierend auf post-hoc-Analysen aus HFrEF- und/oder HFpEF („heart failure with preserved ejection fraction, [diastolische Herzinsuffizienz])-Studien aufgrund von Subgruppenanalysen von Patienten, die jetzt als HFmrEF klassifiziert werden (5).

Darüber hinaus hat bisher keine Behandlungsstrategie bei Patienten mit HFpEF eine deutliche Verbesserung der Prognose gezeigt. Weitere aktuelle Studien vor allem zu letzteren laufen aktuell – die Ergebnisse werden mit Spannung erwartet. Im Alltag werden für Patienten mit HFpEF häufig die gleichen Medikamente

Evidenzbasierte Therapien

Nur für die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) existieren evidenzbasierte Therapien.



Vereinfachte Darstellung des Circulus vitiosus, der im Rahmen der Herzinsuffizienz in Gang gesetzt wird und letztlich die schlechte Prognose der Herzinsuffizienz begründet. Ziel der medikamentösen Therapie, aber auch der Devicetherapie, ist es, diese Abwärtsspirale aufzuhalten beziehungsweise zu unterbrechen.

wie für Patienten mit HFrEF verschrieben, was jedoch angesichts der neutralen Studien einer wissenschaftlichen Grundlage entbehrt. Patienten mit HFmrEF scheinen jedoch von Betablockern und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System(RAAS)-Blockade zu profitieren (5). Für die HFrEF existieren eindeutige, durch zahlreiche randomisierte Studien belegte und somit evidenzbasierte Empfehlungen zur Therapie.

Als Folge der reduzierten Ejektionsfraktion und des reduzierten Schlagvolumens wird ein „Circulus vitiosus“ in Gang gesetzt (*Grafik 1*). Das Ziel des pharmakologischen Managements der HFrEF aber auch einiger Devices ist es, diese schädlichen maladaptiven Prozesse zu unterbrechen (e2).

Das Grundprinzip hierbei ist neben der Behandlung der zugrunde liegenden Ursachen (zum Beispiel Revaskularisierung, Herzklappenoperation) die neurohumorale Hemmung mittels ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) oder Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren (ARNI) sowie Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) und Betablockern.

Viele randomisierte Studien haben die Wirksamkeit dieser Therapieansätze gezeigt (2).

Basis der medikamentösen Therapie

Basis der Herzinsuffizienztherapie ist nach wie vor die Therapie mit ACE-Hemmern und Betablockern.

Basis der medikamentösen Therapie

Die Therapie mit ACE-Hemmer und Betablockern hat zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz geführt.

Wichtig ist die adäquate Erhöhung der Dosierung auf die entsprechenden Zieldosierungen. Erst vor kurzem hat eine große europäische Studie (BIOSTAT-CHF) erneut die prognostische Bedeutung einer adäquaten Dosierung von ACE-Hemmer und Betablockern gezeigt (6). ARB sind eine Alternative für Patienten, die ACE-Hemmer aufgrund von Husten oder Angioödem nicht vertragen. Eine Übersicht über die Effekte der Herzinsuffizienztherapie gibt *Tabelle 2*. Unterstützt wird die Therapie durch eine an die Symptomatik des Patienten angepasste Diuretikatherapie.

Ebenfalls etabliert ist die prognoseverbessernde Wirkung von MRA – sowohl für Patienten mit schwerer Symptomatik mit Spironolacton (NYHA III–IV [7]) als auch mit weniger stark ausgeprägter Symptomatik mit Eplerenon (NYHA II [8]). Nach den aktuellen Leitlinien sollte jeder Patient mit einer LVEF ≤ 35 %, der unter Therapie mit einem ACE-Hemmer sowie einem Beta-blocker noch symptomatisch ist, einen MRA erhalten (2) (*Grafik 2*). Spironolacton ist im Vergleich zu Eplerenon ein nichtselektiver MRA, der zusätzlich Progesteron- und Androgenrezeptoren aktiviert und somit zu Gynäkomastie, Impotenz und Menstruationsstörungen führen kann (9). Darüber hinaus ist der blutdrucksenkende Effekt von Spironolacton stärker als von Eplerenon, sodass bei niedrigem Blutdruck Eplerenon bevorzugt eingesetzt werden kann.

Eine Therapie mit dem direkten Renin-Inhibitor Aliskiren wird in der Therapie der Herzinsuffizienz nicht empfohlen, da keine Überlegenheit zu ACE-Hemmern gezeigt werden konnte (2, e3, e4).

Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren

Die Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren (ARNI) kombinieren die etablierte Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit der Hemmung des Abbaus von endogen freigesetzten natriuretischen Peptiden.

Natriuretische Peptide werden bei Dehnung von Kardiomyozyten freigesetzt und führen zur Erhöhung von intrazellulärem zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP), Natriurese sowie zur Verringerung der Reninsekretion in den Nieren und Abschwächung der Angiotensin-II-induzierten hypertrophen Signalübertragung in Kardiomyozyten (e5).

Die einzige in dieser Medikamentengruppe verfügbare Substanz ist die Kombination aus dem Angioten-

Wirkstoff Aliskiren

Aliskiren wird in der Therapie der Herzinsuffizienz nicht empfohlen.

TABELLE 2

Effekte und typische Nebenwirkungen der verschiedenen Herzinsuffizienzmedikamente*¹

Medikamente	Gesamt-mortalität HR [95%-KI]	NNT für Mortalität (standardisiert für 36 Monate)	Herzinsuffizienz- bedingte Hospitalisierungen HR [95%-KI]	typische Nebenwirkungen	typische Wirkstoffe	Start-Tages- dosierung	Ziel-Tages- dosierung
ACE-Hemmer (e25, 38)	0,84 [0,67; 1,01]	26	0,52 [0,32; 0,76]	Nierenfunktions- einschränkungen, Hyperkaliämie, Hypotension, Husten, Angioödem	Captopril	3 × 6,25 mg	3 × 50 mg
					Enalapril	2 × 2,5 mg	2 × 10–20 mg
					Lisinopril	1 × 2,5–5,0	1 × 20–35 mg
					Ramipril	1 × 2,5 mg	1 × 10 mg
					Trandolapril	1 × 0,5 mg	1 × 4 mg
Angiotensin- Rezeptor-Blocker (e25, 38)	0,89 [0,61; 1,27]		0,53 [0,26; 1,03]	Nierenfunktions- einschränkungen, Hyperkaliämie, Hypotension	Candesartan	1 × 4–8 mg	1 × 32 mg
					Losartan	1 × 50 mg	1 × 150 mg
					Valsartan	2 × 40 mg	2 × 160 mg
Betablocker (e25, 38)	0,58 [0,34; 0,95]	9	0,45 [0,13; 1,39]	Bradykardie, Hypotension, periphere Durchblutungsstörungen, Bronchuskonstriktion	Bisoprolol	1 × 1,25 mg	1 × 10 mg
					Carvedilol	2 × 3,125 mg	2 × 25 mg
					Metoprololsuccinat	1 × 12,5–25 mg	1 × 200 mg
					Nebivolol	1 × 1,25 mg	1 × 10 mg
MRA (e25, 38)	0,58 [0,36; 0,90]* ¹	6	0,36 [0,12; 0,96]* ¹	Hyperkaliämie, Nierenfunktions- einschränkungen, Hypotension (vor allem Spirono- lacton); Gynäkomastie, Impotenz, Menstruationsstörungen (Spironolacton)	Eplerenon	1 × 25 mg	1 × 50 mg
					Spironolacton	1 × 25 mg	1 × 50 mg
I _r -Kanal-Blocker (e24)	0,96 [0,87; 1,05]	NA	0,81 [0,73; 0,89]	symptomatische Bradykardien, Sehstörungen (Phosphene, ver- schwommenes Sehen), Vorhofflimmern	Ivabradin	2 × 5 mg	2 × 7,5 mg
ARNI (10, e26)	0,84 [0,76; 0,93]* ²	35* ²	0,79 [0,71; 0,89]* ²	Nierenfunktions- einschränkungen, Hyperkaliämie, Hypotension, Angioödeme	Sacubitril/ Valsartan	2 × 49/51 mg	2 × 97/103 mg
SGLT2-Hemmer (21)* ³	0,83 [0,71; 0,97]	22	0,70 [0,59; 0,83]	genitale Infektionen, Harnwegsinfekte, Hypoglykämie (bei Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin), diabetische Ketoazidose, Dysurie, Polyurie, Volumenmangel	Dapagliflozin	1 × 10 mg	-
					Empagliflozin	1 × 10 mg (ggf. Steige- rung auf 1 × 25 mg)	

*¹ in Kombination mit ACE-Hemmern, *²vs ACE-Hemmern, *³die genannten Effekte beziehen sich auf die Ergebnisse der DAPA-HF-Studie (Dapagliflozin vs. Placebo zusätzlich zu einer bestehenden medikamentösen Herzinsuffizienztherapie); modifiziert nach (10, 13, 21, e24–e26, 38)
ARNI, Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; NNT, „number needed to treat“; SGLT2, „sodium-glucose linked transporter 2“;
MRA, Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

Erreichen der Zieldosierungen

Das Erreichen der Zieldosierungen von ACE-Hemmer und Betablocker ist prognostisch relevant.

Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

Bei weiterbestehender Symptomatik (NYHA ≥ II) und LVEF ≤ 35 % trotz Therapie mit ACE-Hemmer und Betablocker sollte die Therapie um einen Mineralokortikoidrezeptorantagonisten ergänzt werden.

KASTEN

Therapieempfehlungen für die Praxis

● **Wechsel ACE-Hemmer auf Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor Sacubitril/Valsartan**

Bei einem Wechsel von einem ACE-Hemmer auf den Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor Sacubitril/Valsartan muss die Einnahme des ACE-Hemmer mindestens 36 Stunden vor der ersten Einnahme von Sacubitril/Valsartan beendet werden. Hintergrund ist, dass beide Substanzen – Nepriylisin und ACE – Bradykinin abbauen. Dies hat zur Folge, dass die gleichzeitige Einnahme von ACE-Hemmern und Sacubitril prinzipiell zu einer Akkumulation von Bradykinin und somit zu einem Angioödem führen kann. Der Wechsel von einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker zu Sacubitril/Valsartan kann direkt erfolgen.

● **Zu beachten bei Digoxin**

Aufgrund des engen therapeutischen Bereichs bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte der Einsatz von Digoxin bei Patienten mit Niereninsuffizienz bevorzugt werden, da Digoxin überwiegend über die Nieren ausgeschieden wird. 4–6 Wochen nach Beginn der Therapie mit Herzglykosiden sollten die Serumspiegel bestimmt werden (39). Beim Einsatz sollten generell niedrigere Dosierungen eingesetzt werden als früher gebräuchlich (das heißt Digoxin 0,1–0,2 mg/d, Digitoxin 0,05–0,07 mg/d) (40).

Zielspiegel: Digoxin: 0,5–0,9 ng/mL
Digitoxin: 8–18 ng/mL

● **Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie**

Die aktuellen ESC-Leitlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz (2) geben für die Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie eine

- Klasse-I-Empfehlung für Patienten mit Linksschenkelblock (LSB) und einer QRS-Breite von ≥ 150 ms (IA) oder 130–149 ms (IB)
- Klasse-II-Empfehlung für Patienten mit Nicht-LSB-Morphologie
- Klasse-III-Empfehlung (Kontraindikation) für Patienten mit einer QRS-Breite von < 130 ms

sin-II-Rezeptorblocker Valsartan und dem Nepriylisin-Inhibitor Sacubitril. Nepriylisin (synonym Neutrale Endopeptidase [NEP]) baut natriuretische Peptide und verschiedene andere vasoaktive Substanzen ab (zum Beispiel Bradykinin, Endothelin-1, Adrenomedullin).

Die PARADIGM-HF-Studie an Patienten mit symptomatischer HFrEF (NYHA II–IV; LVEF ≤ 40 %, im Laufe der Studie geändert in ≤ 35 %) und erhöhten Spiegel natriuretischer Peptide, hat die Therapie mit Sacubitril/Valsartan mit der Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril verglichen (10). Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan führte zu einer signifikanten Reduktion

Sacubitril/Valsartan im Vergleich zum ACE-Hemmer Enalapril

In der PARADIGM-HF-Studie hat Sacubitril/Valsartan im Vergleich zum ACE-Hemmer Enalapril zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität und Hospitalisierungsrate geführt.

des primären Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität und Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz (21,8 % versus 26,5 %). Außerdem waren die kardiovaskuläre Mortalität (13,3 % versus 16,5 %), die Gesamtmortalität (17,0 % vs. 19,8 %) und die Herzinsuffizienz-bedingten Krankenhauseinweisungen (12,8 % versus 15,6 %) signifikant verbessert (10).

Subanalysen der Studie zeigen, dass auch die Häufigkeit wiederholter herzinsuffizienzbedingter Krankenhauseinweisungen durch Sacubitril/Valsartan reduziert sowie die Lebensqualität signifikant verbessert wird (e6). Zudem ist in einer Beobachtungsstudie die Rate ventrikulärer Tachyarrhythmien unter Sacubitril/Valsartan niedriger (e7). Zuletzt konnte darüber hinaus in einer weiteren Beobachtungsstudie, der PROVE-HF-Studie, ein positiver Einfluss auf das kardiale Remodeling nachgewiesen werden (e8). In den aktuellen ESC-Leitlinien wird Sacubitril/Valsartan für alle Patienten empfohlen (Klasse IB-Empfehlung), die die Einschlusskriterien erfüllt hätten und trotz einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder ARB, einem Beta-blocker und einem MRA symptomatisch bleiben (2) (*Grafik 2 und Kasten*).

Typische Nebenwirkungen einer Therapie mit Sacubitril/Valsartan bestehen im Vergleich zur Vergleichssubstanz der PARADIGM-HF-Studie Enalapril in dem Auftreten von (symptomatischen) Hypotonien, wohingegen erhöhte Serumkaliumspiegel sowie eine Erhöhung der Retentionswerte eher unter Enalapril zu finden waren (10).

Die relevante Nebenwirkung einer Hyperkaliämie, die oft unter RAAS-Hemmern auch die Auftitration der Herzinsuffizienzmedikamente im klinischen Alltag verhindert, könnte in Zukunft durch Kaliumbinder wie das Patiromer therapiert werden. Hier sind jedoch weitere Studien erforderlich, um zu belegen, dass Patiromer in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit einer Prognoseverbesserung verbunden ist.

Weniger ist mehr – Herzfrequenzkontrolle

Als Folge des reduzierten Herzzeitvolumens aufgrund der eingeschränkten Ejektionsfraktion wird die Herzfrequenz reflektorisch gesteigert. Eine erhöhte Herzfrequenz führt bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer wenig ökonomischen Ventrikelfunktion und konnte wiederholt mit einer schlechteren Prognose assoziiert werden (e9).

Durch eine Therapie mit dem I_f-Kanal-Blocker Ivabradin kann bei Patienten im Sinusrhythmus eine Frequenzreduktion ohne blutdrucksenkende Wirkung der Betablocker erreicht werden. In der SHIFT-Studie führ-

Herzfrequenzkontrolle

Eine erhöhte Herzfrequenz ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

te die Behandlung mit Ivabradin zusätzlich zu der Leitlinien-basierten Herzinsuffizienztherapie einschließlich Betablocker zu einer

- signifikanten Verringerung herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen und kardiovaskulärer Mortalität (Hazard Ratio [HR]: 0,82; 95%-Konfidenzintervall [0,75; 0,90]) (11)
- Verbesserung der Lebensqualität (e10) sowie
- der Verbesserung der linksventrikulären Funktion und Verringerung des linksventrikulären Volumens (12).

Der kombinierte primäre Endpunkt der SHIFT-Studie wurde hierbei im Wesentlichen von der Reduktion der Hospitalisierungen getrieben (Tabelle 2).

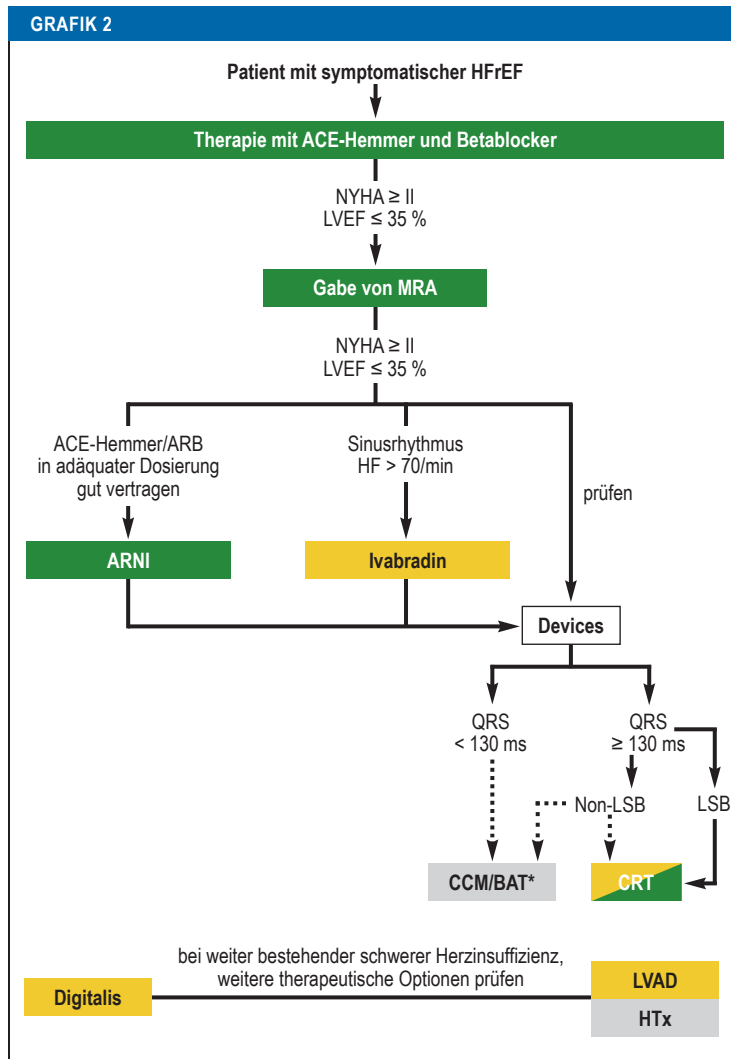
In den aktuellen ESC-Leitlinien (der Nationalen VersorgungsLeitlinie) wird die Therapie mit Ivabradin für HFrEF-Patienten (LVEF ≤ 35 %) im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz von ≥ 70 (≥ 75) Schlägen/min empfohlen, die trotz Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker, einem Betablocker und einem Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten symptomatisch sind (2, 13) (Grafik 2).

Weiterhin unklar: Stellenwert der Herzglykoside

Obwohl Herzglykoside seit langem bei Herzinsuffizienz eingesetzt werden, ist ihre Rolle unklar und wird in den ESC-Leitlinien sowie in der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Herzinsuffizienz“ als „Reservemedikament“ bei fortgeschrittener symptomatischer Herzinsuffizienz unter bestehender optimaler medikamentöser Therapie eingestuft (2, 13). Die einzige große, randomisierte Studie „DIG trial“ (14) mit Digoxin bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde als neutral gewertet, da der primäre Endpunkt Gesamtmortalität durch die Therapie nicht beeinflusst wurde; die durch Herzinsuffizienz bedingte Hospitalisierungen und durch Herzinsuffizienz bedingte Mortalität waren jedoch signifikant reduziert. Subgruppenanalysen zeigten einen Mortalitätsvorteil für Patienten mit niedrigeren Digoxin-Serumspiegeln im Vergleich zu Patienten mit hohen Spiegeln (15). Eine Metaanalyse zu den bislang verfügbaren Studien zu Digitalis bei Herzinsuffizienz konnte zeigen, dass eine Therapie mit Digitalis Hospitalisierungen reduziert und die Symptome einer Herzinsuffizienz lindert (16). Bei älteren, multimorbiden Patienten mit reduzierter Nierenfunktion besteht bei Digoxin die Gefahr einer Akkumulation mit gegebenenfalls Toxizität. Das alternative Herzglykosid Digitoxin ist weniger abhängig von der Nierenfunktion und erscheint vorteilhaft bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kasten).

Stellenwert der kardialen Glykoside

Der Stellenwert der kardialen Glykoside bei der Therapie der Herzinsuffizienz ist weiterhin nicht vollständig geklärt, der Einsatz ist insbesondere bei Patienten mit Tachyarrhythmia absoluta zu empfehlen.



Übersicht über die medikamentöse Therapie sowie mögliche Devicetherapien bei Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion (HFrEF) (mod. nach [2, e27]). Zur Behandlung der Symptomatik sollte darüber hinaus eine diuretische Therapie sowie aufgrund des Risikos von malignen Herzrhythmusstörungen bei konstant reduzierter linksventrikulärer Funktion (LVEF < 35 %) die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators erfolgen. Bei Unverträglichkeit aufgrund von Husten sollte von einem ACE-Hemmer auf einen Angiotensinrezeptorblocker umgestellt werden. Die Farbe gibt den Empfehlungsgrad an: grün, Klasse I-Empfehlung; gelb, Klasse-II-Empfehlung; grau, kein eindeutiger Empfehlungsgrad in den ESC-Leitlinien von 2016 *Therapie erwägen ARB, Angiotensin-II-Rezeptorblocker; ARNI, Angiotensinrezeptor-Neprilysininhibitor; BAT, Baroreflexmodulationstherapie; CCM, kardiale Kontraktilitätsmodulation; CRT, kardiale Resynchronisationstherapie; HF, Herzfrequenz; HTx, Herztransplantation; LSB, Linksschenkelblock; LVAD, linksventrikuläres Assist Device; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA, Mineralokortikoidrezeptorantagonist; Non-LSB, Nicht-Linksschenkelblock; NYHA, „New York Heart Association“-Klasse

Primärprophylaktische Defibrillator-Implantation

Bei symptomatischen Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % wird zur Vermeidung eines plötzlichen Herztodes eine primärprophylaktische Defibrillator-Implantation empfohlen.

Eine große randomisierte Studie, die die Rolle von Digitoxin bei Patienten mit Herzinsuffizienz zusätzlich zu einer modernen, zeitgemäßen medikamentösen Therapie untersucht, läuft aktuell: die DIGIT-HF-Studie (DIGitalis zur Verbesserung der Outcomes bei Patienten mit fortgeschrittener systolischer chronischer Herzinsuffizienz, EudraCT-Nr.: 2013-005326-38) (17).

Komorbiditäten therapieren

Ein besonderes Augenmerk sollte den Komorbiditäten der Herzinsuffizienz gelten. Zum Beispiel verringert Eisenmangel die körperliche Belastbarkeit und geht mit einer schlechteren Prognose einher (18). Bei nachgewiesenem Eisenmangel (Ferritin < 100 mg/L oder Ferritin 100–299 µg/L und Transferrinsättigung < 20 %) führt eine Eisensubstitution auch ohne das Vorliegen einer Anämie zur Verbesserung der Lebensqualität und körperlichen Belastbarkeit (19, 20). In den aktuellen Leitlinien wird die intravenöse Eisentherapie bei symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz und gesichertem Eisenmangel empfohlen (2). Die FAIR-HF2-DZHK5-Studie untersucht aktuell den prognostischen Einfluss einer Eisentherapie auf Mortalität und Hospitalisierungen.

Die SGLT2-Hemmer („sodium-glucose linked transporter 2“) sind eine vielversprechende Medikamentengruppe bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit und ohne Diabetes mellitus. Die ESC-Leitlinie von 2016 wies darauf hin, dass Empagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Betracht gezogen werden sollte, um das Auftreten einer Herzinsuffizienz zu verhindern oder zu verzögern. Diese Empfehlung wurde kürzlich auf die alternativen SGLT2-Hemmer Canagliflozin und Dapagliflozin ausgeweitet (5). Außerdem wurden die Ergebnisse der DAPA-HF-Studie vorgestellt, die unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus für Patienten mit HFrEF durch Therapie mit Dapagliflozin eine signifikante Reduktion von Mortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen zeigte ([HR] 0,74; [0,65; 0,85]; p < 0,001) (Tabelle 2) (21).

Neue therapeutische Ansätze

Zwei neue therapeutische Ansätze bei chronischer Herzinsuffizienz sind Vericiguat, ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC), und Omecamtiv mecarbil, ein Myosinaktivator. In der kürzlich publizierten VICTORIA-Studie konnte bei Patienten mit HFrEF unter einer Therapie mit Vericiguat der primäre Endpunkt zusammengesetzt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung signifikant gesenkt werden (HR 0,90; [0,82; 0,98]; p = 0,02

(e11). Für Omecamtiv mecarbil müssen weitere Studien noch den Stellenwert in der aktuellen modernen Herzinsuffizienztherapie zeigen. Die Ergebnisse der GALACTIC-HF-Studie zur Bedeutung von Omecamtiv mecarbil bei HFrEF werden nächstes Jahr erwartet.

Devices in der Therapie der Herzinsuffizienz Implantierbare Kardioverter-Defibrillator

Zur Vermeidung eines plötzlichen Herztodes wird bei Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % trotz optimierter medikamentöser Therapie eine primär-prophylaktische Defibrillatortherapie (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator [ICD]) empfohlen (2, 22). Für optimal inklusive kardialer Resynchronisationstherapie behandelte Patienten mit nichtischämischer Herzinsuffizienz konnte in der DANISH-Studie in Bezug auf die Gesamtmortalität kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (21,6 % versus 23,4 %; HR 0,87; [0,68; 1,12], p = 0,28) (23), wohingegen das Auftreten des plötzlichen Herztodes signifikant gesenkt wurde (4,3 % vs. 8,2 %; HR 0,50; [0,31; 0,82], p = 0,005). In einer Subgruppenanalyse wurde jedoch für Patienten ≤ 70 Jahren allerdings auch in Bezug auf die Gesamtmortalität ein signifikanter Überlebensvorteil (HR 0,70; [0,51; 0,96], p = 0,03) gezeigt (24). Die Autoren der Nationalen VersorgungsLeitlinie Herzinsuffizienz leiten daraus „keine spezifische Empfehlung für den Einsatz von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren in der primärpräventiven Indikation bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie“ ab, sondern empfehlen „eine individuelle Indikationsstellung durch entsprechend spezialisierte Kardiologen“ (13). Bei Patienten mit weit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) ohne therapeutische Optionen wie Resynchronisationstherapie, linksventrikuläres Assist Device (LVAD) oder Transplantation wird aktuell eine Implantation eines Kardioverter-Defibrillators nicht empfohlen (22). Dies muss mit dem Patienten und seinen Angehörigen kritisch diskutiert werden. Als überbrückende Maßnahme, das heißt als Schutz vor malignen Rhythmusstörungen während der Optimierungsphase der medikamentösen Therapie kann in den ersten Monaten die Verordnung einer tragbaren Defibrillatorweste erfolgen (25).

Kardiale Resynchronisationstherapie

Ein Linksschenkelblock (LSB) verursacht bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine intraventrikuläre (zwischen interventrikulärem Septum und posterolateraler Wand des linken Ventrikels) sowie eine interventrikuläre (zwischen rechtem und linkem Ventrikel) Dyssynchron-

Resynchronisationstherapie

Die Resynchronisationstherapie reduziert bei Patienten mit Linksschenkelblock signifikant die Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen und die kardiovaskuläre sowie die Gesamtmortalität.

Erfolg einer Resynchronisationstherapie

Wichtig für den Erfolg einer Resynchronisationstherapie ist ein möglichst hoher Stimulationsanteil.

nie. Dies verschlechtert das ventrikuläre Remodeling, das Herzminutenvolumen und eine bestehende funktionelle Mitralinsuffizienz.

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) mithilfe spezialisierten Schrittmachsystemen, die über eine zusätzliche, in den Koronarsinus eingebrachte linksventrikuläre Elektrode verfügen, ermöglicht es, diese Dyssynchronie aufzuheben beziehungsweise zu reduzieren. Hierdurch werden eine Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptomatik, der körperlichen Belastbarkeit und eine positive Beeinflussung des kardialen Remodelings erreicht (e12, e13, 26) und positive Effekte auf herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen und Mortalität erzielt (HR 0,63; [0,51; 0,77]; $p < 0,001$) in der CARE-HF-Studie (CRT) im Vergleich zu optimaler medikamentöser Therapie; (HR 0,66; [0,52; 0,84]; $p < 0,001$) in der MADIT-CRT-Studie (CRT+Defibrillator im Vergleich zu ICD) (27–30). Wichtig für den Therapieerfolg ist ein hoher Prozentsatz (Ziel: 98 %) der LV-Stimulation (2). Mortalität und Morbidität nehmen mit jedem prozentualen Rückgang der linksventrikulären Stimulation zu (31).

Patienten mit einem breiten QRS-Komplex von > 130 ms, aber Nicht-LSB-Morphologie, profitierten in den großen Studien nicht in gleichem Maße von einer kardialen Resynchronisationstherapie (28, e14, e15). In einer kürzlich durchgeführten Register-Analyse wurde jedoch festgestellt, dass die kardiale Resynchronisationstherapie bei Patienten mit einer QRS-Dauer von mehr als 180 ms unabhängig von der QRS-Morphologie von Vorteil sein könnte (e16). Bei Vorliegen eines schmalen QRS-Komplexes (< 130 ms) trotz echokardiografisch nachgewiesener mechanischer Dyssynchronie konnte keine Prognoseverbesserung durch eine kardiale Resynchronisationstherapie nachgewiesen werden – im Gegenteil zeigte sich eine Übersterblichkeit im Arm der kardialen Resynchronisationstherapie (e17). Hieraus ergeben sich die im *Kasten* gezeigten Empfehlungen der aktuellen ESC-Leitlinien.

Devices bei schmalen QRS-Komplex

Nur etwa 20 % der Patienten weisen eine QRS-Breite von > 120 ms auf (e18), sodass für den Großteil der HFrEF-Patienten eine kardiale Resynchronisationstherapie nicht indiziert ist. Nachdem eine Modulation des autonomen Nervensystems mittels Vagus-Stimulation keinen Erfolg gezeigt hat (e19), könnten als mögliche zukünftige alternative Therapien für Patienten mit einem schmalen QRS-Komplex die Baroreflextherapie (BAT) sowie die kardiale Kontraktilitätsmodulation

(CCM) infrage kommen. Beide Therapien sind relativ neue Devices für Patienten mit Herzinsuffizienz, die für HFrEF-Patienten mit schmalen QRS in Betracht gezogen werden könnten, die trotz optimaler leitliniengerechter medikamentöser Therapie symptomatisch sind. Die Food and Drug Administration hat in den USA die Baroreflextherapie und die kardiale Kontraktilitätsmodulation bereits zur Verbesserung der Symptomatik bei HFrEF zugelassen. Harte Daten zur Prognoseverbesserung (Mortalität) stehen zum aktuellen Zeitpunkt noch aus. In der NVL Herzinsuffizienz wird die vorliegende Evidenz zu der Baroreflextherapie und der kardialen Kontraktilitätsmodulation als bislang nicht so ausreichend eingeschätzt, dass daraus spezifische Empfehlungen abgeleitet werden können (13). Beide Devices spielen in der klinischen Versorgung herzinsuffizienter Patienten zum aktuellen Zeitpunkt eine untergeordnete Rolle; eine Versorgung von Patienten erfolgt nur nach individueller Einschätzung in spezialisierten Zentren.

Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Häufig entwickeln Patienten mit HFrEF eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz (MI); bei Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ konnte bei 49 % eine mindestens mittel-schwere Mitralklappeninsuffizienz festgestellt werden (32). Typischerweise ist die Klappe selbst bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz intakt. Die Insuffizienz resultiert aus einem Ungleichgewicht zwischen Schließ- und Haltekräften an der Klappe infolge von Änderungen der linksventrikulären Geometrie (e20). Mit zunehmendem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz verschlechtert sich bei Patienten mit HFrEF die Prognose (32, e21).

Die Therapie besteht in der optimalen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie sowie bei bestehender Indikation auch in der kardialen Resynchronisationstherapie (2). Der Stellenwert einer isolierten chirurgischen Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz ist bislang nicht geklärt und wird in den aktuellen Leitlinien zurückhaltend eingeschätzt (2). Alternativ existieren seit einigen Jahren interventionelle Verfahren; vor allem die Mitraclip-Therapie ist eine etablierte therapeutische Option.

Im Jahr 2018 wurden zwei Studien zum Stellenwert der Mitraclip-Therapie der schweren sekundären Mitralklappeninsuffizienz bei HFrEF publiziert: Die französische MITRA-FR-Studie (33) konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Therapie mittels Mitraclip und einer optimalen medikamentösen Therapie auf den kombinierten Endpunkt aus Tod jeder Ursache

Alternative Devicetherapien

Alternative Devicetherapien bei Patienten mit schmalen QRS-Komplex bestehen in der Baroreflexstimulation und der kardialen Kontraktilitätsmodulation.

Mitraclip-Therapie

Für die Mitraclip-Therapie konnte bei ausgewählten Patienten mit Herzinsuffizienz ein positiver Effekt auf Mortalität und Hospitalisierungsrate bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz gezeigt werden.

che und Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen nach Mitraclip nachweisen. In der COAPT-Studie zeigte sich dagegen bei ausgewählten Patienten mit Herzinsuffizienz (LVEF 20–50 %) und mittelschwerer bis schwerer Mitralklappeninsuffizienz nach vorab optimierter Herzinsuffizienztherapie eine Verbesserung der Prognose mit Reduktion von Hospitalisierung und Tod durch die interventionelle Mitralklappenrekonstruktion (34). Auch die Lebensqualität wurde signifikant verbessert (35).

Mögliche Gründe (e22) für die unterschiedlichen Ergebnisse könnten zum einen im Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz liegen, welcher in der COAPT-Studie höher war. Ein weiterer Unterschied bestand darin, dass das linksventrikuläre enddiastolische Volumen in MITRA-FR höher war, also hier Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und höhergradiger LV-Dilatation eingeschlossen wurden. Als Folge beider Studien wurde der Begriff der „verhältnismäßigen“ („proportionate“) im Vergleich zur „unverhältnismäßigen“ („disproportionate“) funktionellen Mitralklappeninsuffizienz im Vergleich zur Größe des linken Ventrikels geprägt (36). In der COAPT-Studie wurden vor allem Patienten mit letzterer eingeschlossen, sodass diese Patienten eher von der Intervention mittels Mitraclip zu profitieren scheinen (5).

Die Ergebnisse der COAPT-Studie haben zum ersten Mal eine signifikante Verbesserung der Prognose durch eine interventionelle Therapie bei Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz demonstriert. Die „number needed to treat“ für Mortalität in dieser Studie liegt bei 6. Aus diesem Grund sollte bei Patienten mit HFrEF, optimaler Herzinsuffizienztherapie und Vorliegen einer schweren sekundären Mitralklappeninsuffizienz die Möglichkeit einer Mitraclip-Therapie geprüft werden, um die Prognose der Patienten zu verbessern.

Umsetzung der Therapieempfehlungen im ambulanten Sektor

Im Alltag werden die Empfehlungen zur Therapie der HFrEF gerade im ambulanten Bereich nicht ausreichend umgesetzt. Die Auftitration von Herzinsuffizienzmedikamenten erfolgt oft nur unzureichend. Komorbiditäten (zum Beispiel COPD, Depression, Schlafapnoe) erschweren die Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz, werden häufig nicht beachtet oder ihr prognostischer Einfluss unterschätzt. Eine Optimierung der Therapie soll durch Herzinsuffizienznetzwerke erfolgen, die sich aus spezialisierten Herzinsuffizienz-Schwerpunktpraxen, Schwerpunktkliniken für Herzin-

suffizienz und überregionalen Herzinsuffizienzcentren zusammensetzen, um eine bestmögliche Betreuung von Herzinsuffizienzpatienten zu gewährleisten. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie zertifiziert entsprechende Strukturen (37). Spezialisierte Pflegekräfte oder Medizinische Fachangestellte für Herzinsuffizienz spielen hierbei eine wichtige Rolle, aber auch telemedizinische Ansätze, die frühzeitig eine Überwässerung anzeigen können (zum Beispiel CardioMEMS, ein implantierbarer, in der Pulmonalarterie messender Drucksensor), können in Zukunft helfen, Dekompensationen frühzeitig zu erkennen und Hospitalisierungen zu vermeiden.

Schlussfolgerung

Die Therapie der HFrEF hat in den vergangenen Jahren weitere Fortschritte gemacht und die Prognose betroffener Patienten entscheidend verbessert. Neben der Einführung der Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren sind neue medikamentöse Ansätze wie SGLT2-Hemmer und sGC-Aktivatoren sowie neue Devices vielversprechend.

Interessenkonflikt

Dr. Berliner erhielt Honorare für eine Beratertätigkeit von Novartis. Für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Tagungen wurden ihm Gelder zuteil von Orion Pharma, Abbott Vascular, und Novartis Pharma GmbH. Für die Durchführung von klinischen Studien erhielt er Gelder von Zoll Medical Corporation, CVRx und Novartis.

Dr. Hänselmann wurden Teilnahmegebühren für Kongresse sowie Reise- und Übernachtungskosten erstattet von Bayer und Böhringer Ingelheim. Für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Tagungen wurden ihr Gelder zuteil von Novartis.

Prof. Bauersachs erhielt Honorare für eine Beratertätigkeit von Astra Zeneca, Bayer, BMS, Böhringer Ingelheim, Novartis und Servier Vifor. Ihm wurden Reise- und Übernachtungskosten erstattet von Bayer, Böhringer Ingelheim und Servier. Für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Tagungen wurden ihm Gelder zuteil von Abiomed, Astra Zeneca, Bayer, BMS, Böhringer Ingelheim, CVRX, Medtronic, MSD und Novartis. Für ein von ihm initiiertes Forschungsvorhaben und für die Durchführung von klinischen Studien erhielt er Gelder von Abiomed, Bayer, Böhringer Ingelheim, CVRX, Medtronic, MSD, Vifor und Zoll.

Manuskriptdaten

eingereicht: 2. 6. 2019, revidierte Fassung angenommen: 29. 1. 2020

Literatur

1. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al.: HFSA 2010 Comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2010; 16: e1–194.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.: 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891–975.
3. Mosterd A, Hoes AW: Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137–46.
4. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al.: EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 1076–84.

Ergebnisse der COAPT-Studie

Die Ergebnisse der COAPT-Studie haben zum ersten Mal eine signifikante Verbesserung der Prognose durch eine interventionelle Therapie bei Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz demonstriert.

5. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al.: Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1169–86.
6. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al.: Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017; 38: 1883–90.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
8. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.: Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
9. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, et al.: Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J* 2012; 33: 2782–95.
10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
11. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al.: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–85.
12. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, et al.: Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011; 32: 2507–15.
13. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz –Langfassung. 3. Auflage. 2019 (last accessed on 31 October 2019).
14. Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–33.
15. Adams KF, Butler J, Patterson JH, et al.: Dose response characterization of the association of serum digoxin concentration with mortality outcomes in the Digitalis Investigation Group trial. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1072–81.
16. Hood JWB, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJV: Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD002901.
17. Bavendiek U, Berliner D, Davila LA, et al.: Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 676–84.
18. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al.: Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31: 1872–80.
19. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al.: Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436–48.
20. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al.: Beneficial effects of long-term intra-venous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36: 657–68.
21. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–08.
22. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al.: 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793–867.
23. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al.: Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016; 375: 1221–30.
24. Elming MB, Nielsen JC, Haarbø J, et al.: Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation* 2017; 136: 1772–80.
25. Duncker D, Veltmann C: Role of the wearable defibrillator in newly diagnosed heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2018; 15: 368–75.
26. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al.: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845–53.
27. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al.: Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329–38.
28. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al.: Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2385–95.
29. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al.: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–49.
30. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140–50.
31. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, et al.: Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart rhythm* 2011; 8: 1469–75.
32. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, Bach DS, Armstrong WF: Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002; 144: 524–9.
33. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al.: Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018; 379: 2297–306.
34. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al.: Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018; 379: 2307–18.
35. Arnold SV, Chinnakondepalli KM, Spertus JA, et al.: Health status after transcatheter mitral-valve repair in heart failure and secondary mitral regurgitation. *COAPT Trial* 2019; 73: 2123–32.
36. Grayburn PA, Sannino A, Packer M: Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and CO-APT trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 353–62.
37. Ertl G, Angermann CE, Bekeredjian R, et al.: Aufbau und Organisation von Herzinsuffizienz-Netzwerken (HF NETs) und Herzinsuffizienz-Einheiten („Heart Failure Units“, HFUs) zur Optimierung der Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe* 2016; 10: 222–35.
38. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al.: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. 2013; 62: e147–e239.
39. Bavendiek U, Aguirre Davila L, Koch A, Bauersachs J: Assumption versus evidence: the case of digoxin in atrial fibrillation and heart failure. *Eur Heart J* 2017; 38: 2095–9.
40. Bavendiek U, Aguirre Davila L, Schwab J, et al.: P6168 Digoxin serum concentrations affecting patient safety and potential outcome in patients with HFrEF—analyses of the ongoing DIGIT-HF-trial. *Eur Heart J* 2017; 38.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Dominik Berliner
 Klinik für Kardiologie und Angiologie
 Medizinische Hochschule Hannover
 Carl-Neuberg-Straße 1
 30625 Hannover
 berliner.dominik@mh-hannover.de

Zitierweise

Berliner D, Hänselmann A, Bauersachs J: The treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 376–86.
 DOI: 10.3238/arztebl.2020.0376

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit2120 oder über QR-Code



Weitere Informationen zu cme

- Die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung ist ausschließlich über das Internet möglich: cme.aerzteblatt.de. Einsendeschluss ist der 21. 5. 2021. Einsendungen, die per Brief, E-Mail oder Fax erfolgen, können nicht berücksichtigt werden.
- Die Bearbeitungszeit für alle neu beginnenden CME-Einheiten beträgt 12 Monate. Die Ergebnisse können vier Wochen nach Beginn der CME-Einheit abgerufen werden. Bitte beachten Sie den jeweiligen Einsendeschluss unter cme.aerzteblatt.de.
- Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert. Die erworbenen Fortbildungspunkte können mithilfe der Einheitlichen Fortbildungsnummer (EFN) verwaltet werden. Auf www.aerzteblatt.de („Mein DÄ“) muss hierfür bei der Registrierung die EFN hinterlegt oder unter „Meine Daten“ die EFN eingetragen und der Ergebnismeldung zugestimmt werden. Die 15-stellige EFN steht auf dem Fortbildungsausweis (8027XXXXXXXXXXXX).

Teilnahmemöglichkeit unter cme.aerzteblatt.de. Einsendeschluss ist der 21. 5. 2021.

Pro Frage ist nur eine Antwort möglich. Bitte entscheiden Sie sich für die am ehesten zutreffende Antwort.

Frage Nr. 1

Wie hoch ist die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei über 80-Jährigen?

- a) 2 %
- b) 4 %
- c) 6 %
- d) 8 %
- e) 10 %

Frage Nr. 2

Welche Substanzklassen bilden die Basis bei der Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion?

- a) ACE-Inhibitoren und Betablocker
- b) Digoxin und ACE-Inhibitoren
- c) Angiotensinrezeptor-Nepriylsininhibitoren und Digitoxin
- d) I₁-Kanalblocker und Betablocker
- e) SGLT2-Hemmer (SGLT, „sodium dependent glucose transporter“) und Angiotensinrezeptor-Nepriylsininhibitoren

Frage Nr. 3

Um welche Rate kann die Gabe von Betablockern die Gesamtsterblichkeit bei Herzinsuffizienz verringern?

- a) 10 %
- b) 22 %
- c) 30 %
- d) 42 %
- e) 58 %

Frage Nr. 4

Was ist eine typische Nebenwirkung von Mineralokortikoidrezeptorantagonisten?

- a) Angioödem
- b) Bradykardie
- c) Hyperkaliämie
- d) periphere Durchblutungsstörung
- e) Tachykardie

Frage Nr. 5

Wie viele Herzinsuffizienzpatienten müssen in etwa mit einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten behandelt werden, um einen Todesfall innerhalb von drei Jahren zu verhindern?

- a) 3
- b) 6
- c) 9
- d) 12
- e) 15

► Die Teilnahme ist nur im Internet möglich: cme.aerzteblatt.de

Frage Nr. 6

Welche Empfehlung spricht die Nationale VersorgungsLeitlinie hinsichtlich der Verwendung von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren aus?

- a) individuelle Indikationsstellung bei Patienten mit einer LVEF \leq 35 % mit nichtischämischer Kardiomyopathie
- b) flankierende Maßnahme bei mittelmäßigem Ansprechen von Betablockern und ACE-Hemmern
- c) als Alternative zur Gabe von Ivabradin bei bestehendem Sinusrhythmus
- d) obligat bei Patienten mit einer LVEF von 35 bis 50 %
- e) Verwendung bei körperlich sehr aktiven Patienten

Frage Nr. 7

Wann kann eine tragbare Defibrillatorweste verordnet werden?

- a) bei symptomatischer Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion
- b) bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz NYHA IV und fehlenden Therapieoptionen
- c) bei Patienten mit schlechter Compliance
- d) als Überbrückungsmaßnahme bis zur Verbesserung der LVEF oder bis zur definitiven Versorgung mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator
- e) bei Unverträglichkeit von Amiodaron und anderen Antiarrhythmika

Frage Nr. 8

Welche Therapieoption hat eine Klasse-I-Empfehlung, wenn nach Gabe von Betablocker, ACE-Hemmer und Mineralokortikoidrezeptorantagonist noch eine LVEF von \leq 35 % bei einer NYHA \geq II besteht?

- a) Ivabradin
- b) Vericiguat
- c) Angiotensinrezeptor-Nepriylsininhibitor
- d) Baroreflexmodulationstherapie
- e) kardiale Kontraktilitätsmodulation

Frage Nr. 9

Welcher Stellenwert wird der Gabe von Herzglykosiden bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz zugeschrieben?

- a) Sie sind fester Bestandteil der Erstlinientherapie.
- b) Sie können bei Unverträglichkeit Mineralokortikoidrezeptorantagonisten ersetzen.
- c) Sie sollten nur bei Patienten eingesetzt werden, die einen Kardioverter-Defibrillator haben.
- d) Digoxin sollte insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden.
- e) Sie gelten als Reservemedikamente bei optimaler Pharmakotherapie

Frage Nr. 10

Was ist eine typische Nebenwirkung von SGLT2-Hemmern?

- a) Angioödem
- b) AV-Blockierung
- c) Bronchokonstriktion
- d) Gynäkomastie
- e) Volumenmangel

Zusatzmaterial zu:

Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Dominik Berliner, Anja Hänselmann, Johann Bauersachs

Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 376–86. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0376

eLiteratur

- e1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al.: Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e146–e603.
- e2. Ferrari R, Ceconi C, Tavazzi L, Ghio S, Boffa G, Fucili A: Heart failure: 150 questions & answers. 2nd ed. Neuilly-sur-Seine Cedex: Servier; 2011.
- e3. Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, et al.: Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 1125–35.
- e4. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, et al.: Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2016; 374: 1521–32.
- e5. D'Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, Lorini FL, Perlini S, Senni M: Nephilysin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 710–7.
- e6. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al.: Health-related quality of life outcomes in PAR-ADIGM-HF. *Circ Heart Fail* 2017; 10.
- e7. de Diego C, Gonzalez-Torres L, Nunez JM, et al.: Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart rhythm* 2018; 15: 395–402.
- e8. Januzzi JL, Jr, Prescott MF, Butler J, et al.: Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-Valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA* 2019; 322: 1085–95.
- e9. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al.: Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 886–94.
- e10. Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al.: Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J* 2011; 32: 2395–404.
- e11. Armstrong PW, Pleske B, Anstrom KJ et al.: Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020 [pub ahead of print].
- e12. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al.: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873–80.
- e13. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al.: Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026–33.
- e14. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, et al.: Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 699–705.
- e15. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al.: Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011; 123: 1061–72.
- e16. Sundaram V, Sahadevan J, Waldo AL, et al.: Implantable cardioverter-defibrillators with versus without resynchronization therapy in patients with a QRS duration > 180 ms. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2026–36.
- e17. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al.: Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013; 369: 1395–405.
- e18. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, et al.: Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *CHEST* 2002; 122: 528–34.
- e19. Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, et al.: Vagus nerve stimulation for the treatment of heart failure: the INOVATE-HF trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 149–58.
- e20. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al.: 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2739–91.
- e21. Bursi F, Barbieri A, Grigioni F, et al.: Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a long-term outcome study. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 382–8.
- e22. Pfister R, Hausleiter J, Boekstegers P, et al.: Role of percutaneous edge-to-edge repair in secondary mitral regurgitation after MITRA-FR and COAPT: a comment by the section of AV-valve treatment of the Working Group of Interventional Cardiology (AGIC) of the German Society of Cardiology (DGK). *Clin Res Cardiol* 2019; 108: 969–73.
- e23. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al.: Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1574–85.
- e24. Fox K, Komajda M, Ford I, et al.: Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur Heart J* 2013; 34: 2263–70.
- e25. Komajda M, Böhm M, Borer JS, 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: 1315–22.
- e26. Srivastava PK, Claggett BL, Solomon SD, et al.: Estimated 5-year number needed to treat to prevent cardiovascular death or heart failure hospitalization with Angiotensin Receptor-Neprilysin inhibition vs standard therapy for patients with heart failure with reduced ejection fraction: An analysis of data from the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiology* 2018; 3: 1226–31.
- e27. Duncker D, Veltmann C: Device therapy in heart failure with reduced ejection fraction—cardiac resynchronization therapy and more. *Herz* 2018; 43: 415–22.