

WISSEN AKTUELL

USZ-Symposium: Neue Erkenntnisse zur Herzinsuffizienz

Modernes Management in Klinik und Praxis

Herzinsuffizienz ist ein komplexes Krankheitsbild, welches mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Die auslösenden Faktoren sind oft unbekannt und es existiert eine Reihe kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Komorbiditäten. Infolge einer höheren Lebenserwartung und einer besseren Überlebensrate nach Herzinfarkt ist die Zahl der Patienten im Zunehmen begriffen. Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz sind mittlerweile häufiger als diejenigen wegen aller Krebserkrankungen insgesamt, so Prof. Dr. med. Frank Ruschitzka in seiner Einleitung zum Symposium über Herzinsuffizienz am Universitätsspital Zürich.

Die Vielfaltigkeit, die Häufung und die Schwere dieser Krankheit haben zur Schaffung einer Spezialausbildung in Herzinsuffizienz am Universitätsspital Zürich geführt, wie der Referent bekannt gab.

Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction (HFpEF): von der hypertensiven Herzkrankheit zur Amyloidose

Die Auswurfraction weist bei Herzinsuffizienz eine bimodale Verteilung auf: Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (HFrEF) und Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction (HFpEF). Die HFpEF weist eine hohe Prävalenz auf: im kardiologischen Ambulatorium erfüllen 17.4% formal die Kriterien einer HFpEF. HFpEF ist ein häufiges aber sehr heterogenes Krankheitsbild. Die Hypertonie spielt eine entscheidende Rolle in der Entwicklung der Erkrankung. Sie ist nicht nur Risikofaktor sondern auch Trigger für die HFpEF Dekompensationen, so die Ausführungen von **PD Dr. med. Andreas Flammer**, Zürich, zur HFpEF.

Die Therapieerfolge sind bei HFrEF und HFpEF sehr unterschiedlich. Bei HFrEF zeigen alle Studien ein signifikant positives Outcome, während dies bei HFpEF nicht der Fall ist. Eine universelle HFpEF Behandlung, welche die Prognose der Erkrankung beeinflusst, gibt es bisher nicht. Entscheidend für die Lebensqualität ist

die symptomatische Behandlung mit Diuretika und die Einstellung des Blutdrucks zur Verhinderung von Dekompensationen.

Kardiale Amyloidose – eine Extremform der HFpEF?

Die kardiale Amyloidose stellt eine Extremform der HFpEF dar. Bei jedem Patienten mit einer unklaren Herzinsuffizienz und einem Echokardiogramm, welches für eine Amyloidose typisch ist sollte an eine kardiale Amyloidose gedacht werden, stellte der Referent fest. Amyloidose ist eine Anreicherung von abnorm veränderten, unlöslichen Proteinen (Amyloid). Amyloid-Typen, die das Herz befallen sind

- ▶ die AL Amyloidose (Leichtketten Amyloidose).
 - Die klinische Evidenz einer kardialen Beteiligung beträgt ca.50%
- ▶ die ATTR Amyloidose, wild-type (non mutant) or mutated transthyretin)
- ▶ Wild-type: Senile systemische Amyloidose (SSA): prädominant infiltrative Kardiomyopathie
- ▶ Mutationen: Kardiale Beteiligung hängt von der Mutation ab
- ▶ AA Amyloidose, Form der Amyloidose, bei der die unlöslichen Fibrillen aus Amyloid A bestehen, dessen Vorläuferprotein ein Akute-Phase Protein ist (Serum-Amyloid A). Eine Herzbeteiligung ist selten.

Das Überleben ist länger in der SSA als in der AL Amyloidose(ca 80 Monate vs ca 40 Monate und bei der familiären Amyloidkardiopathie besser als bei der primären Amyloidose.

Die wichtigsten klinischen Aspekte sind:

1. Symptome und Klinik einer Herzinsuffizienz
2. Synkope und plötzliche Herztode. Synkope bei körperlicher Anstrengung (schlechte Prognose) durch Unvermögen den Cardiac Output zu erhöhen und durch Hypotonie bei Anstrengung aufgrund einer autonomen Dysfunktion
3. Abnormität im Reizleitungssystem: insbesondere bei ATTR Amyloidose mit konsekutiver PM Abhängigkeit

- 4. Thromboembolien und Herzinfarkte: insbesondere bei AL und in jenen mit Vorhofflimmern: sehr hohes Stroke-Risiko
- 5. Mitbeteiligung der kleinen Gefässe: Angina Pectoris trotz normaler Koronarangiographie

Therapie der kardialen Amyloidose:

Symptomatische Therapie der Herzinsuffizienz und Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung.

- Diuretika: Eckpfeiler der Therapie (CAVE Überdiurese)
- Betablocker und Ca-Channelblocker sind evtl. sogar gefährlich (CO abhängig von der Herzfrequenz-Schlagvolumen kann nicht angepasst werden).
- Keine klinischen Studien mit ACEI oder ARB. Diese haben das Potential schwere Hypotonien auszulösen, insbesondere bei der AL Amyloidose.
- Grüntee-Extrakt: Gewisse Verlangsamung der Progredienz bei SSA möglich.
- Transthyretin Amyloid: Die ATTR Amyloidose ist eine potentiell beeinflussbare Ursache der HFpEF, ca 15% der HFpEF haben ATTR Amyloid.

Herzinsuffizienz bei onkologischen Patienten

Zur Herzinsuffizienz bei onkologischen Patienten gibt es zwei unterschiedliche Szenarien: Der Patient mit Herzinsuffizienz, der eine onkologische Therapie braucht und der onkologische Patient, der eine Herzinsuffizienz als Nebenwirkung der Therapie entwickelt. Das Entscheidende ist, dass man daran denkt und das zweite ist das Monitoring, so der Referent **Prof. Dr. med. Thomas Suter**, Bern. Vor der Therapie muss das Risiko ermittelt werden, während der Therapie soll Toxizität vermieden werden und nach der Therapie ist eine Überwachung wichtig.

Die kardiovaskulären Nebenwirkungen der systemischen Krebstherapie umfassen Arrhythmie, kardiale Dysfunktion, Kardiotoxizität, Thromboembolie, Angina Pectoris, Myokardinfarkt, Hypertonie, pulmonale Hypertonie, periphere Verschlusskrankheit und Pleurarguss. Die Häufigkeit kardialer Dysfunktion bzw Herzinsuffizienz bei systemischer Krebstherapie ist in der Tab. 1 wiedergegeben.

Der Referent zeigte anhand des Therapieverlaufs bei einer Patientin mit Mamma-CA die Auswirkungen von Typ I und Typ II Medikation auf. Unter der Therapie mit Epi /Endo und anschliessend Ptx

+ Trast nahm die LVEF ab bei gleichzeitiger Zunahme der LVEDD. Unter Zugabe eines ACE-Hemmers unter Trastuzumab allein normalisierte sich die Herzfunktion wieder innerhalb kurzer Zeit. Aus den Ausführungen geht hervor: Es gibt Chemotherapien, die man Patienten mit Herzinsuffizienz nicht geben sollte, es gibt aber auch welche, die angewandt werden können. Das Risiko ist besonders hoch bei Kindern, da sich die Herzinsuffizienz oft Jahrzehnte später manifestiert, gab der Referent abschliessend zu bedenken.

Paradigmenwechsel in der Therapie der Herzinsuffizienz

Über die vergangenen Jahrzehnte verbesserten die in den Studien eingesetzten Medikamente die Jahressterblichkeit von der blossen Palliation zur Rettung von Leben (Jahressterblichkeit 12.4% mit ACEI in SOLVD im Jahre 1991 über 7.8% mit ACEI und Beta-Blocker in CIBIS + MERIT-HF, 1999 zu 6.09% mit ACEI, Beta-Blocker und MRA in EMPHASSIS-HF 2011, wie **Prof. Dr. med. Frank Ruschitzka** feststellte. Der Eckstein in der Behandlung der Herzinsuffizienz erfolgte durch die Entwicklung des Angiotensinrezeptor

TAB. 1 Häufigkeit kardialer Dysfunktion/Herzinsuffizienz bei systemischer Krebstherapie		
Chemotherapeutika	Kardiale Dysfunktion	Herzinsuffizienz
Anthracycline Doxorubicin Epirubicin		2-12% 4-15%
Cyclophosphamide		1%
Signalinhibitoren		
Trastuzumab (Herceptin®)	3-18%	4%
Lapatinib (Tyverb®)	10%	2%
Pertuzumab (Perjeta®)	3-18%	0-2% (9%)
Bevacizumab (Avastin®)	3-10%	2-4%
Sunitinib (Sutent®)	8-15%	10%
Sorafenib (Nexavar®)	1%	
Pazopanib (Votrient®)	7%	1%
Imatinib (Glivec®)	2%	<1%

TAB. 2 Man unterscheidet zwischen 2 Typen eines Schadens: Typ I und Typ II Schaden		
Typ I Irreversibler Schaden		Typ II Reversible Dysfunktion
Pathophysiologie: Zellverlust Nekrose/Apoptose		Pathophysiologie: Zelluläre Dysfunktion Mitochondriale/Protein Dysfunktion
Manifestation: Kardiomyopathie/Herzinsuffizienz Myokardinfarkt Thrombose	Kardiovaskuläre Risikofaktoren, vorbestehende kardiovaskuläre Krankheit, Alte Krebstherapie (Anthracycline vs Non-Anthracycline)	Manifestation: Temporär kontraktile Dysfunktion Vasospastische Angina Arterielle Hypertonie
Diagnose: Ausscheidung Schadensmarker Progressive kontraktile Dysfunktion Herzremodeling		Diagnose: Keine Schadensmarker-Ausscheidung Reversible kontraktile Dysfunktion Reversible arterielle Hypertonie
Progressive kardiovaskuläre Krankheit	Kardiovaskuläre Therapie	Normalisierung der kardiovaskulären Funktion

Neprilysin Inhibitors (ARNI) LCZ696 (Entresto®). Die Vasopeptidaseinhibition durch Omapatrilat, einem dualen Inhibitor von ACE und der neutralen Peptidase, die für den Abbau der natriuretischen Peptide verantwortlich ist, ging mit schweren Angioödem einher. Durch die Kombination des ARB Valsartan mit Sacubitril, einem Inhibitor von Neprilysin, wodurch der Abbau der natriuretischen Peptide gehemmt ist, gelang es ein Medikament zu entwickeln, welches in der PARADIGM-Studie mit über 8000 Patienten die Rate an Todesfällen mit kardiovaskulärer Ursache um relative 20% (absolut von 16.5% auf 21.8%) senkte. Unter Entresto® war auch die Rate der Krankenhauseinweisungen um 21% reduziert, die Symptome der Herzinsuffizienz geringer und die physische Leistungsfähigkeit besser. Die Nebenwirkungen waren kontrollierbar. Mit Entresto® ist ein wahrhafter Durchbruch in der Therapie der Herzinsuffizienz erreicht worden.

Fünfundzwanzig – 75% aller Patienten mit Herzinsuffizienz leiden an Schlafapnoe. Kleine und /oder unkontrollierte Studien deuten auf einen Nutzen der Behandlung mit Adaptiver Servoventilation (ASV) hin. Die SERVE-HF-Studie untersuchte ASV bei zentraler Schlafapnoe und chronischer Herzinsuffizienz. Die Voruntersuchung der Daten zeigte eine statistisch signifikante, absolute Erhöhung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos um 2,5% pro Jahr bei den Studienpatienten, die mit ASV behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die kardiovaskuläre Mortalitätsrate lag in der Studie bei den Patienten der ASV-Gruppe bei 10 Prozent pro Jahr im Vergleich zu 7.5 Prozent pro Jahr in der Kontrollgruppe. ASV sollte demnach nicht zur Behandlung zentraler Schlafapnoe bei Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfleistung verwendet werden.

Akute Herzinsuffizienz: Ursachen und Diagnose

Gemäss den ESC Guidelines 2012 wird die Diagnose gestellt bei typischen Symptomen, klinischen Befunden und der Erhärtung einer verminderten Auswurfleistung mittels EKG gefolgt von BNP/NT-proBNP und bei positivem Befund einer Echokardiographie, so

- PD Dr. med. Frank Enseleit**, Zürich. Auslöser und Ursachen sind
- ▶ bei schneller Verschlechterung: Tachyarrhythmie, Bradyarrhythmie, Leitungsstörung, Akutes Koronarsyndrom mit/ohne mechanische Komplikationen, akute Lungenembolie, hypertensive Krise, Herzbeutelamponade, Aortendissektion / chirurgische und perioperative Probleme, Peripartum Kardiomyopathie
 - ▶ bei langsamer Verschlechterung: Infektion, Exacerbation von COPD/ Asthma, Anämie, Nicht Adhärenz an Diät, Drogen oder Alkohol, Medikamentenabusus, Hypo- und Hyperthyreose, iatrogen (NSAID, Corticosteroide, Medikamenteninteraktionen)

Ein Hauptgrund für die Flüssigkeitsansammlung ist die eingeschränkte Nierenfunktion. Die eGFR ist ein kraftvoller Prädiktor für Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz.

Zentrale Mechanismen bei Herzinsuffizienz sind die Aktivierung der neurohormonalen Signalwege und inflammatorischen Kaskaden. CRP hat einen prognostischen Wert in der Val-HEFT Studie gezeigt.

Akute Herzinsuffizienz: Neue Medikamente am Horizont

Zu neuen Medikamenten, neuer Anwendung alter Medikamente, neuen Konzepten des Ersatzes anstelle der Zugabe von Medikamenten und zur Behandlung von Komorbiditäten äusserte sich **Prof. Dr. med. Gerasimos Filippatos**, Athen. Der Referent emp-

fahl zunächst die Anwendung höherer Diuretika-Dosen bei Nierendysfunktion oder bei chronischem Diuretika-Gebrauch.

Er stellte eine Reihe neuer Medikamente vor, so Vasopressinrezeptor-Antagonisten, die sich in Entwicklung befinden oder bereits eingeführt sind. Dazu gehören Relcovaptan (V1a Rezeptorantagonist), SSR-149415 (V1b), die V2 Rezeptorantagonisten Lixivaptan, Mozavaptan, Satavaptan, Tolvaptan, RWJ-351647, Conivaptan (V1a/V2). Auch die natriuretischen Peptide werden therapeutisch eingesetzt. Carperitid, ein rekombinantes ANP zeigte einen günstigen Effekt auf Tod und Rehospitalisierung in der PROTECT Studie. In der Sirius-Studie, vermochte Urodilatin den Lungenkapillaren-Verschlussdruck signifikant zu senken. Ein weiteres neues Medikament ist Serelaxin, welches in der RELAX-AHF Studie den primären Endpunkt Dyspnoe verbesserte und die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität reduzierte. Der Stimulator der löslichen Guanylat Cyclase Vericiguat wird gegenwärtig im SOCRATES Programm an Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht.

Der Referent präsentierte ferner inotrope Agentien, die in Prüfung sind, wie Levosimendan, Istaroxim und der kardiale Myosinaktivator Omecamtiv Mecarbil, der in der Phase 2 Studie ATOMIC-AHF auf Nebenwirkung und optimale Dosierung untersucht wurde. Die höchste Dosis ergab dabei eine Dyspnoeverminderung.

Der Referent schloss mit einem Ausblick auf die Zukunft der Geräte: Gearbeitet wird an der Modulation der Herzkontraktilität, dem Mitra Clip, an Mini-Pumpen als ventrikuläre Unterstützungsgeräte, an perkutanen ventrikulären Unterstützungsgeräten, an Geräten für Schlafstörungen, implantablen Überwachungsgeräten, externen Überwachungsgeräten und Telemonitoring-Geräten um nur die wichtigsten zu nennen.

Pulmonale Druckmessung mit CardioMEMS – Live in-a-Box

Verschiedene Untersuchungen legen nahe, dass die Progression mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion wesentlich von rechtsventrikulären Parametern determiniert wird. Die sekundär pulmonale Hypertonie spielt dabei eine wesentliche Rolle, weil der pulmonal vaskuläre Widerstand die Nachlast des rechten Ventrikels bestimmt. Eine langsame Erhöhung des Pulmonaldrucks geht Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz voraus. Die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie beträgt bei HFpEF 83% im Vergleich zu 8% bei hypertensiver Herzkrankheit. Die Messung des pulmonalarteriellen Blutdrucks ermöglicht eine Behandlung bevor Symptome auftreten. Mit dem CardioMEMS™ HF wurde ein System entwickelt zur konstanten Messung der Katheter-Daten und deren Übermittlung. Das CardioMEMS™ HF System benützt einen drahtlosen Sensor, der mit einem minimal invasiven Verfahren in die Pulmonalarterie implantiert und den Pulmonalarteriendruck direkt misst. In Kombination mit einem externen elektronischen Gerät erlaubt das System die Übertragung der Daten von zu Hause aus und damit eine proaktive und personalisierte Behandlung der Herzinsuffizienz zur Senkung der Hospitalisierungswahrscheinlichkeit. Dieses System wird bislang in Rotterdam, Milano und in Zürich angewandt, wie **Prof. Dr. med. Thomas F. Lüscher**, Zürich feststellte. Das Herzinsuffizienzmanagement mittels pulmonalarteriellem Druck + klinischen Zeichen und Symptomen wurde im CHAMPION Trial untersucht. Das Ziel war eine Senkung der Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz. Im CHAMPION Trial wurden Herzinsuffizienz-Patienten, die mit dem drahtlo-

sen implantierbaren Überwachungssystem überwacht wurden mit Kontrollpatienten unter Standardüberwachung in einer multizentrischen randomisierten Studie verglichen. Es wurde dabei eine relative Senkung der kumulativen Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz von 28% nach 6 Monaten und von 37% während der Studiendauer festgestellt ($p < 0.0001$). Die Number Needed To Treat betrug lediglich 8.

Kardiale Resynchronisationstherapie – wenn Medikamente nicht ausreichen

NYHA Klasse I ist keine Indikation für CRT. Dies folgt aus den Studien MADIT-CRT-D und REVERSE-CRT-D, so der Referent **PD Dr. med. Alexander Breitenstein**, Zürich. Die Grösse des Nutzens der CRT hängt vom QRS ab. Grösster Nutzen bei längerem QRS, Linksschenkelblock, Frauen, nicht-ischämischer Kardiomyopathie. Geringster Nutzen bei engerem QRS Intervall, Non-Linksschenkelblock, Männern.

CRT bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern: es wurden 5 Studien durchgeführt, davon keine randomisiert und prospektiv. Die Patienten profitierten von einem CRT: LVEF erhöht (besser als bei SR), Herzinsuffizienzsymptomatik weniger ausgeprägt als bei SR. Gleiche Senkung der Mortalität im Vergleich zu Sinusrhythmus.

Zusammenfassend stellt die Kardiale Resynchronisationstherapie einen festen Bestandteil der Herzinsuffizienz-Behandlung dar. Für $EF \leq 35\%$, LBBB, $QRS > 150\text{ms}$ gibt es eindeutige Daten.

Es existieren aber noch viele Unsicherheiten: Non-LBBB, $QRS 120\text{--}150\text{ms}$, Vorhofflimmern. Eine Optimierung des Zusammenspiels Patient-Spital-Zuweiser vor der CRT Implantation, bei der Implantation und bei der Nachsorge ist notwendig.

Wenn alles versagt: vom ECMO bis zum Assist Device

Den Abschluss des Symposiums bestritt der Chirurg **PD Dr. med. Markus Wilhelm**, Zürich. Der Referent zeigte zunächst die Anzahl Herztransplantationen in den verschiedenen Zentren, die von Zürich mit über 400 vor Lausanne mit über 250, Bern über 220 angeführt werden. Genf folgt mit 100 und Basel mit 25. Die Herztransplantation in Zürich weist im internationalen Vergleich eine höhere

Überlebensrate auf als die weltweit übrigen Zentren. ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung) wurde in Zürich im Jahre 2005 eingeführt. Im Jahr 2014 wurde sie 93 Mal eingesetzt, im Jahr 2015 werden es vermutlich über 100 Eingriffe sein. ECMO wird im kardiogenen Schock verwendet im Hinblick auf die Überbrückung bis zum Entscheid im Hinblick auf eine Kreislaufstabilisierung, Organerholung und zur neurologischen Beurteilung des Patienten für ein Entwöhnungstraining oder eine künstliche Herzpumpe (VAD), die Herztransplantation oder allenfalls Tod. Die Kurzzeit mechanische Zirkulationsunterstützung entspricht einer Empfehlungsklasse IIa, Evidenzlevel C bei Patienten mit potentiell reversibler Ursache (z. B. virale Myocarditis) und IIb C bei Patienten mit einer rapiden Verschlechterung bevor eine volle Diagnose und klinische Beurteilung möglich ist. Die Kanülierung bei ECMO kann arteriell über die A. temporalis communis, A. subclavia erfolgen oder venös über die V. femoralis communis. Die Kurzzeitüberlebensraten betragen 40.2–47.4% je nach Zentrum. Komplikationen sind Blutung (26–41%), Infektion (25–49%, Beinischämie (10–20%), davon Fasziotomie 2–10%, Amputation 2–5%, Neurologie 13–33%, Apoplex 6–8%), Nierenversagen (47–55%). Der kardiogene Schock bedeutet nicht nur Herzversagen, sondern auch Multiorgan dysfunktions-Syndrom (periphere Hypotension, Störung der Mikrozirkulation), SIRS. Bei Entwicklung eines Multiorgan Dysfunktions-Syndroms kann die Wiederherstellung eines suffizienten Kreislaufs durch ECMO alleine nicht die Überlebenschancen verbessern. Die Ziele der ECMO beim kardiogenen Schock sind Stabilisierung der Hämodynamik, Zeitgewinn, Wiederherstellung der peripheren Organfunktionen, Kontrolle der Inflammation/Infektion.

Die Komplikationen bei VAD sind Thromboembolie, Blutung, Infektion, Geräteversagen. ECMO und VAD werden bei akuten oder akut dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt, wenn pharmakologische Therapien ausgereizt sind. Intention to treat ist für ECMO die Überbrückung bis zum Entscheid, für VAD die Überbrückung bis zur Erholung oder Transplantation. Bei den VADs sind innovative Entwicklungen im Gange.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Symposium Herzinsuffizienz 17. Sept. 2015 Kardiologische Klinik, Universitätsspital Zürich.

ANKÜNDIGUNG



Vol. 6 – Ausgabe 1 – Januar 2016

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?

- FORTBILDUNG** ➔ Sucht & Herz
 ➔ Koronare Herzkrankheit beim Diabetiker
 NOAKs: Medikamenteninteraktionen
- KONGRESS** ➔ AHA-Jahrestagung, Orlando