

**23. Bielefelder Seminar über
aktuelle Fragen in der Kardiologie –
14.1.2006**

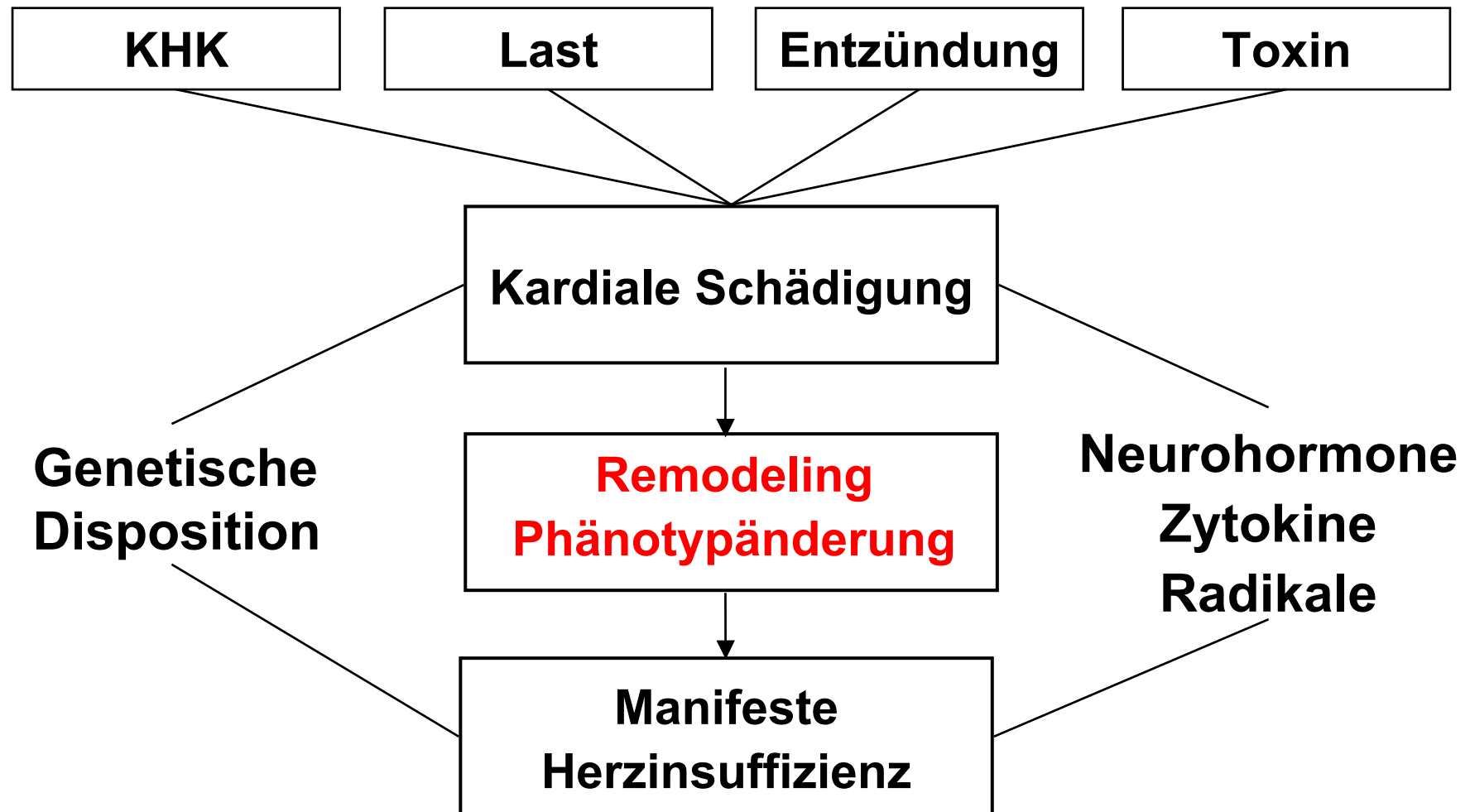
**Medikamentöse Therapie der
Herzinsuffizienz – aktueller Stand nach
den neuen Leitlinien**

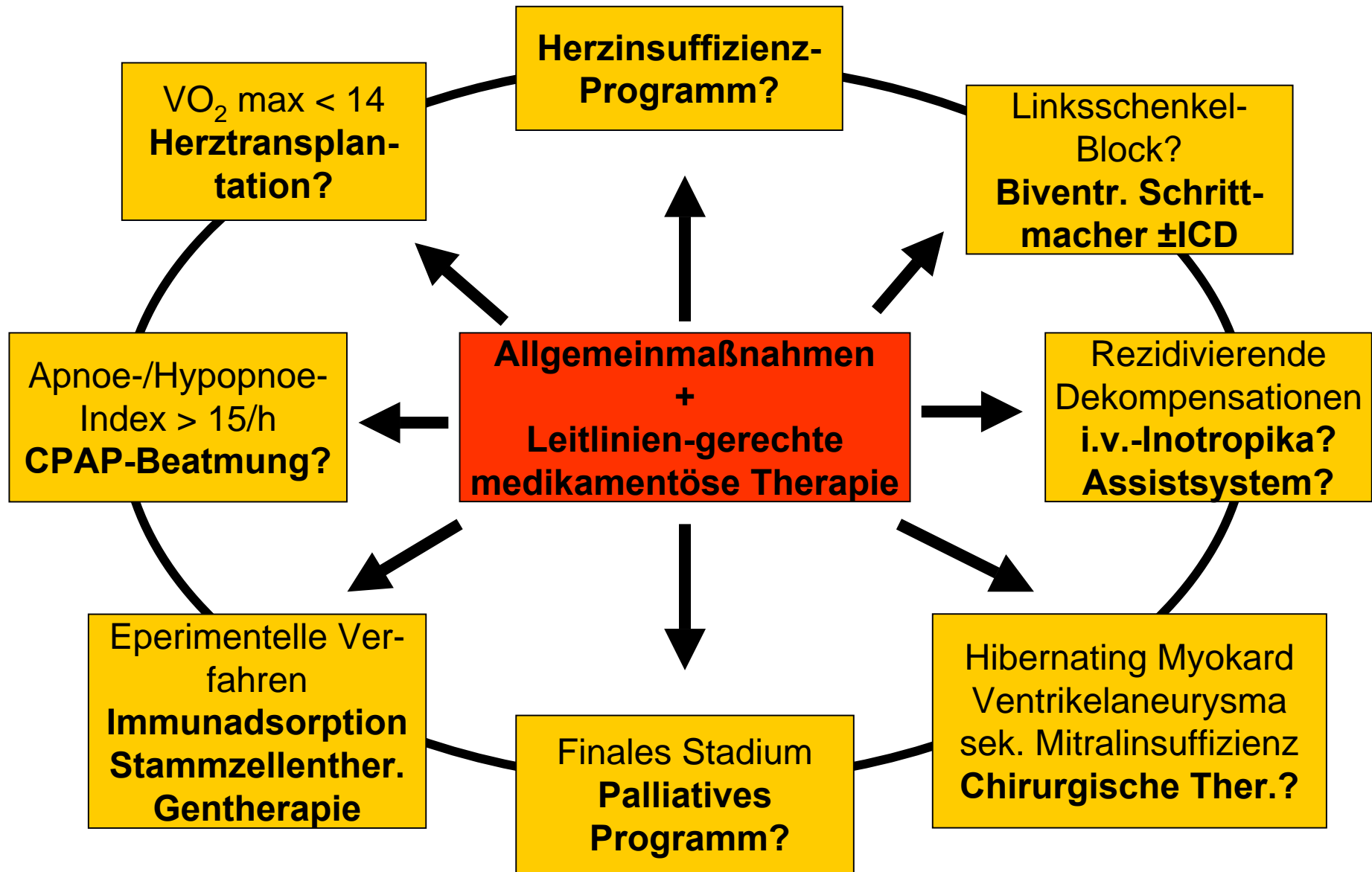


Prof. Dr. med. Burkert Pieske
Abteilung Kardiologie und Pneumologie
Georg-August-Universität Göttingen



Pathophysiologie der Herzinsuffizienz





Leitlinienorientiert

Individualisiert

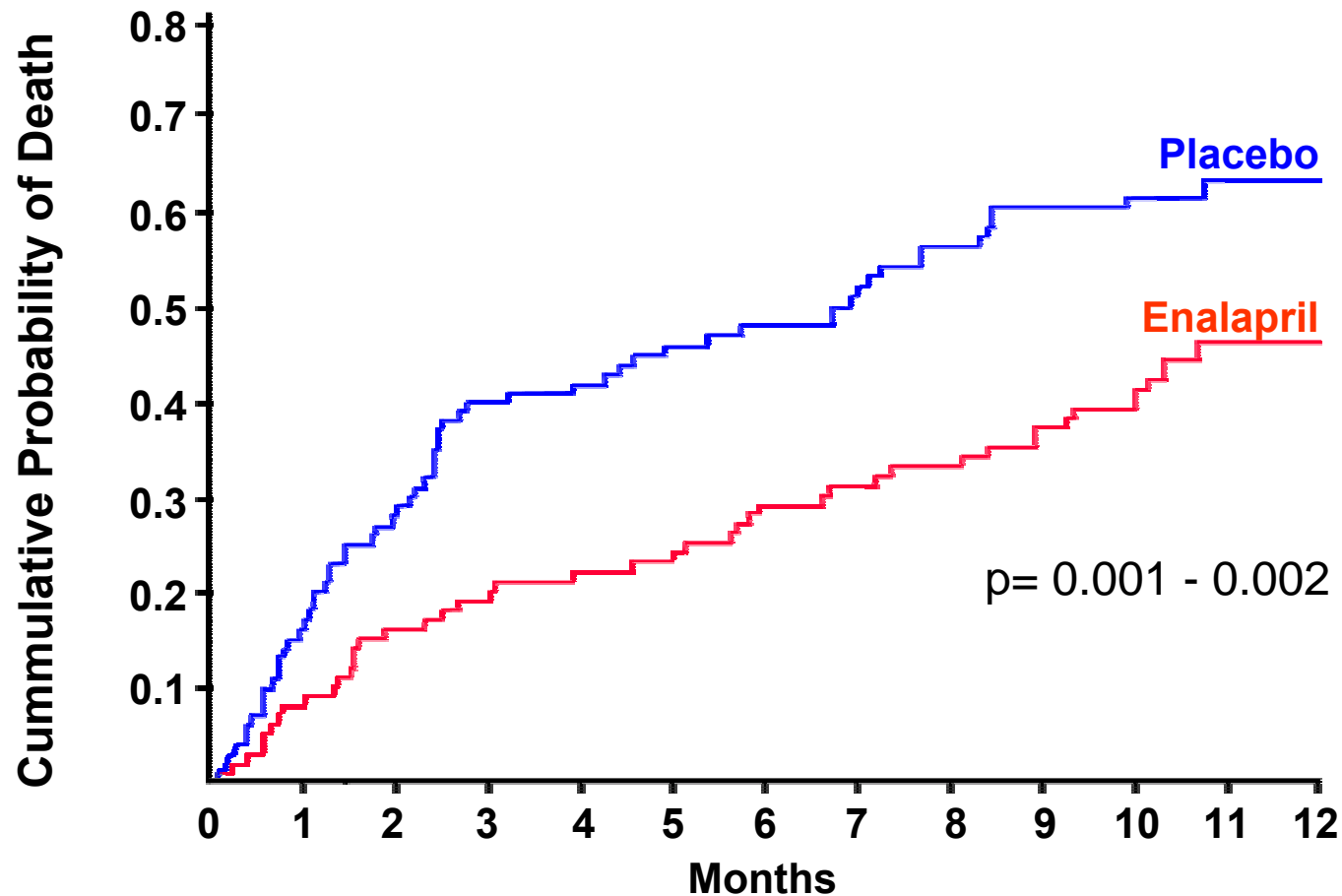
Stadiengerecht

www.dgk.org/leitlinien

Hoppe und Erdmann, Z Kardiologie 2005

Basistherapie: ACE-Hemmer (IA)

CONSENSUS-Studie: Enalapril vs Placebo 253 Pat, NYHA IV



Consensus Trial Study Group, NEJM 1987

ACE-Hemmer : Dosierung

	Startdosis	Zieldosis (mg)	Studie
Captopril	3 x 6,25	3 x 50	SAVE
Enalapril	2 x 2,5	2 x 10	SOLVD, CONSENSUS
Ramipril	2 x 1,25	2 x 5	AIRE
Lisinopril	1 x 2,5	1 x 10 (-35)	ATLAS
Trandolapril	1 x 1,0	1 x 4,0	TRACE

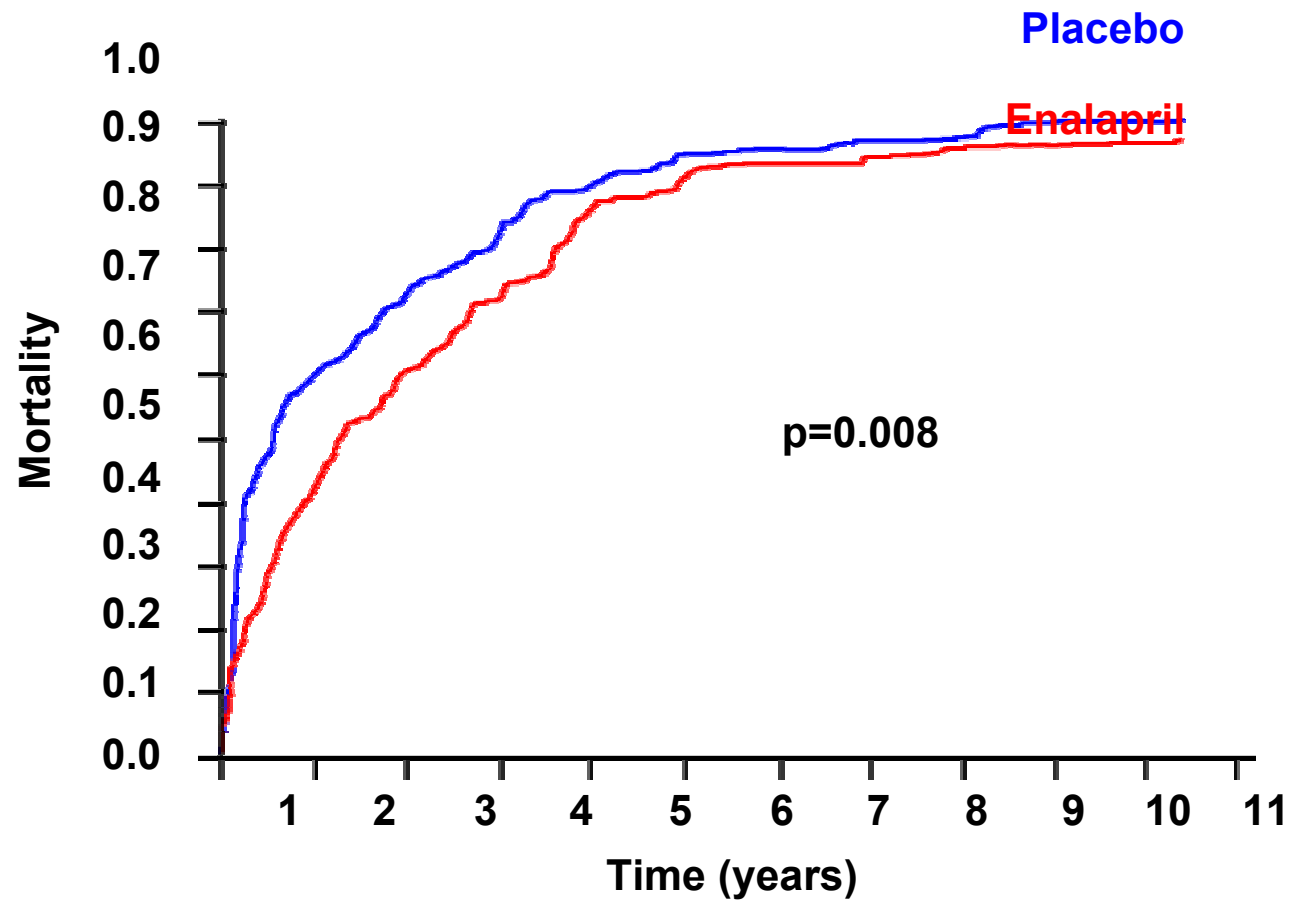
Langwirksame Präparate wählen

Grundsätzlich die höchste tolerierte Dosis anstreben

Kalium >5.5 mmol/l KI gegen Neubeginn/Dosissteigerung

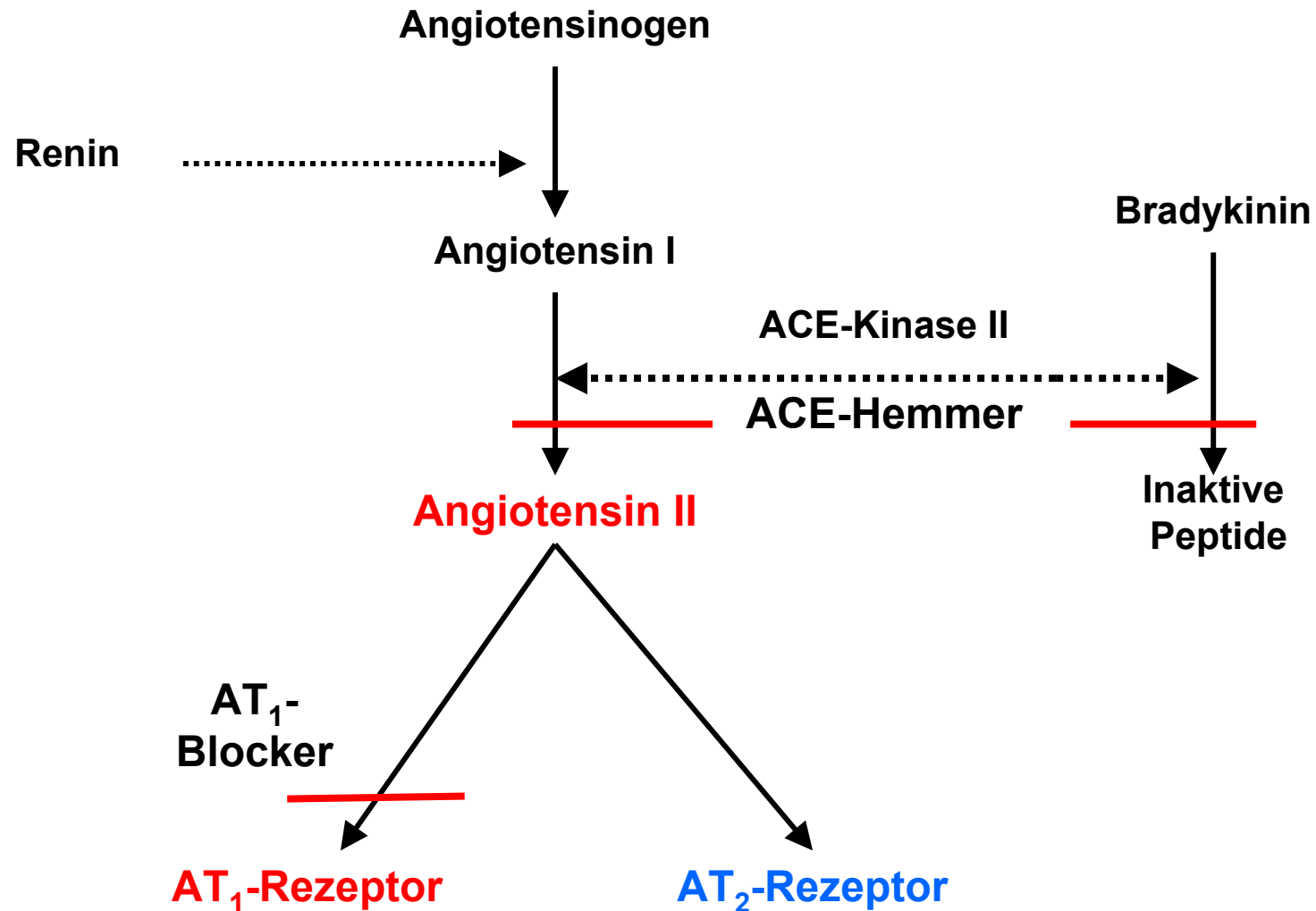
CONSENSUS: 10-Jahres-Prognose

Extensionsstudie: Open-label ACE-Hemmer



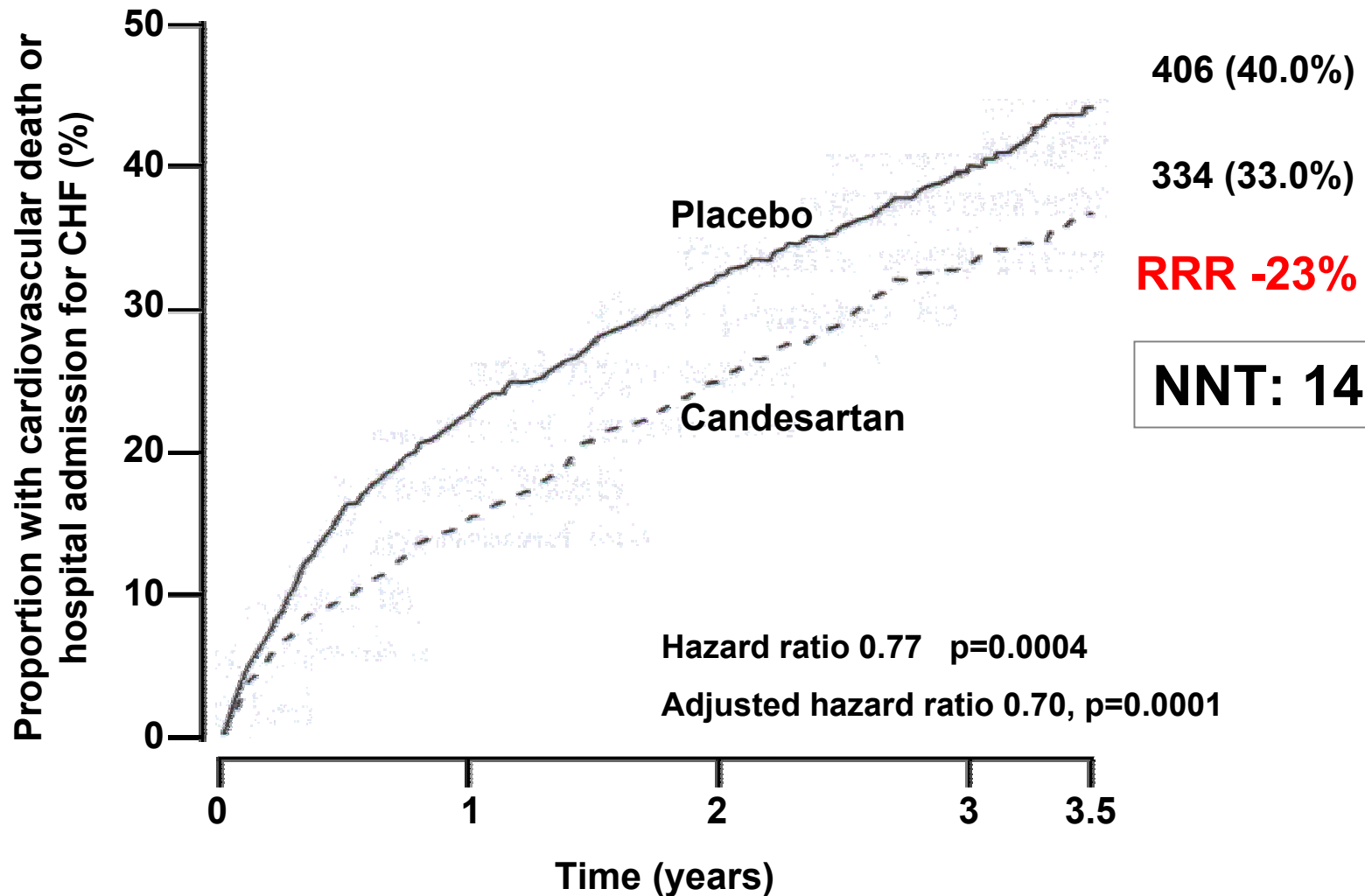
Swedberg K et al., *Eur Heart J* 1999; 20:136-139

Renin - Angiotensin - System

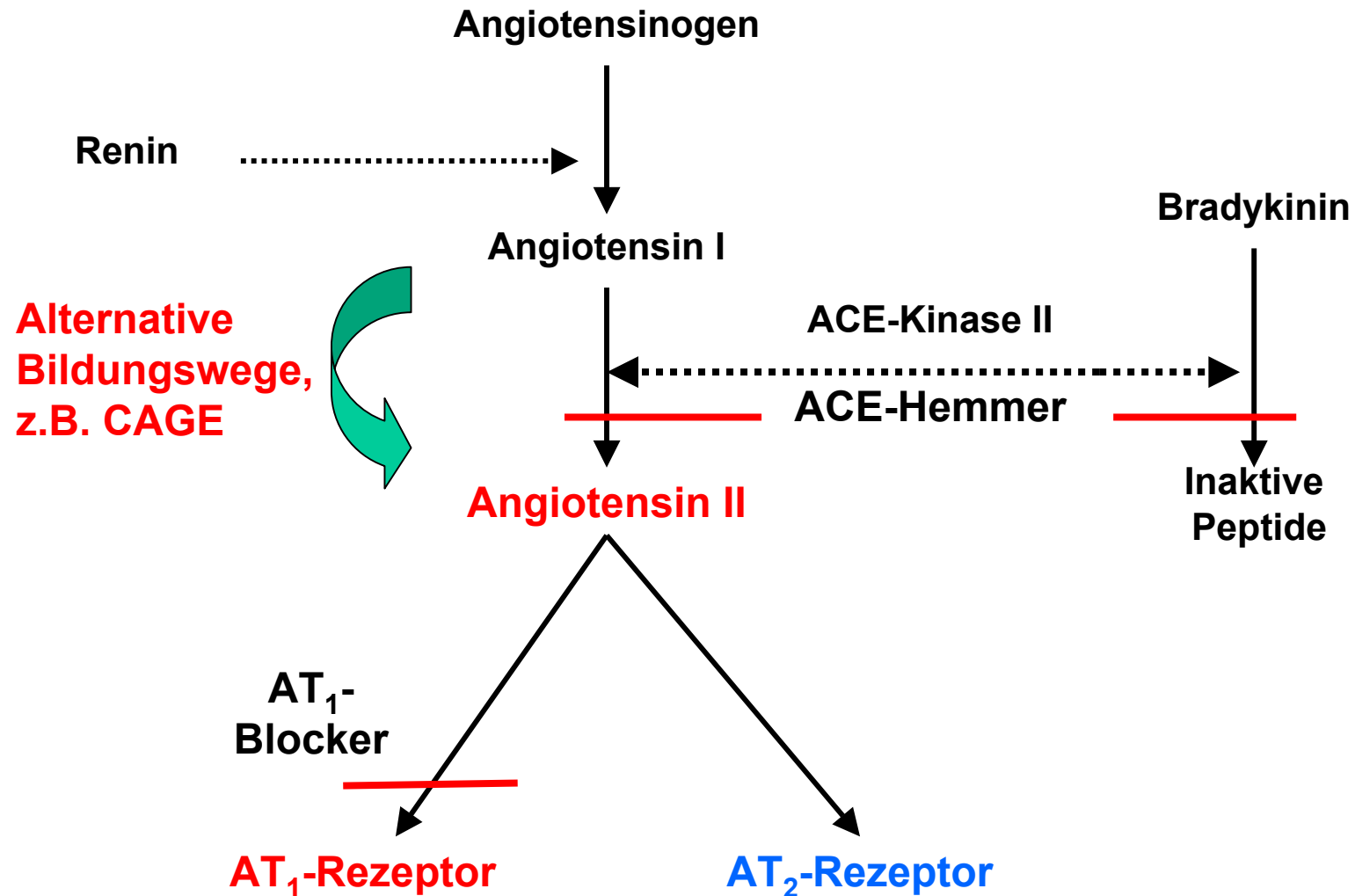


AT1-Blocker bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit?

CHARM alternative: Tod oder Hospitalisierung



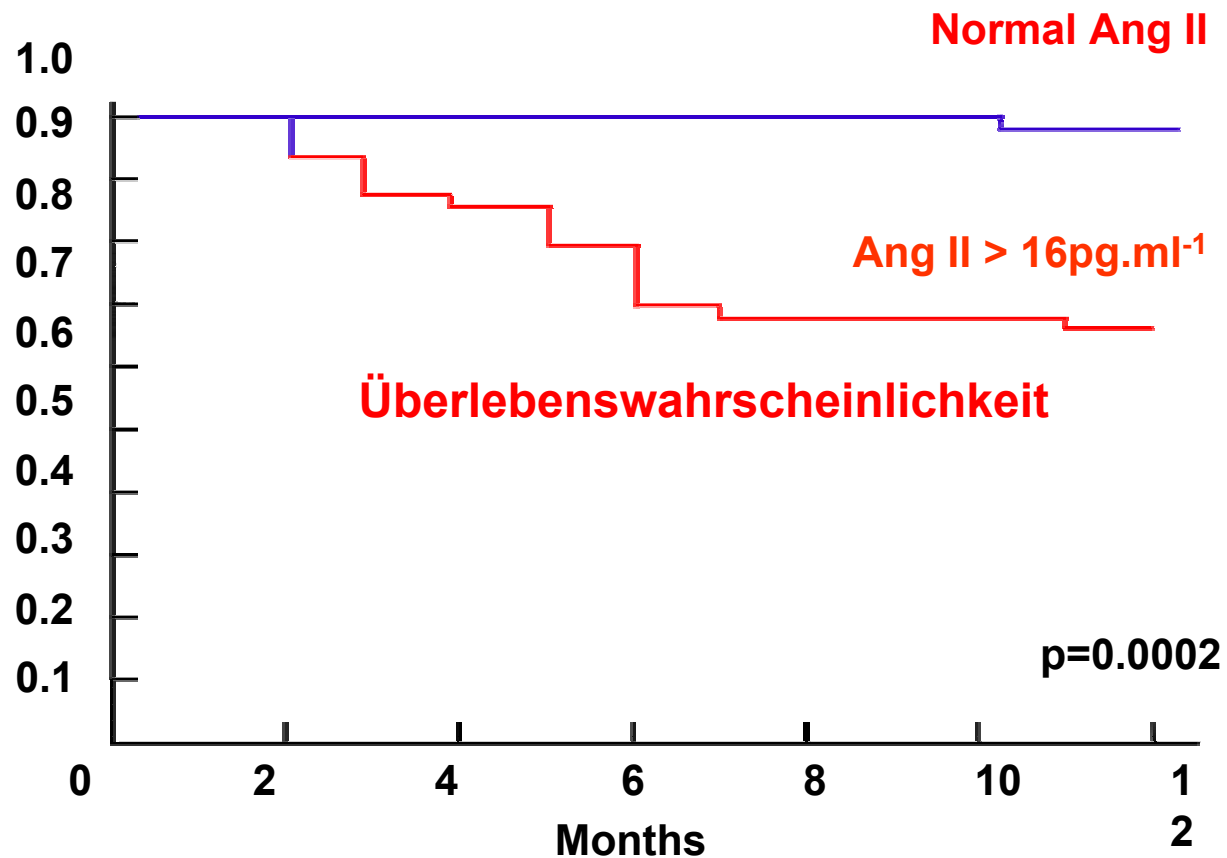
ACE-Hemmer + AT1-Blocker?



AngII „Escape“ unter ACE-Hemmern

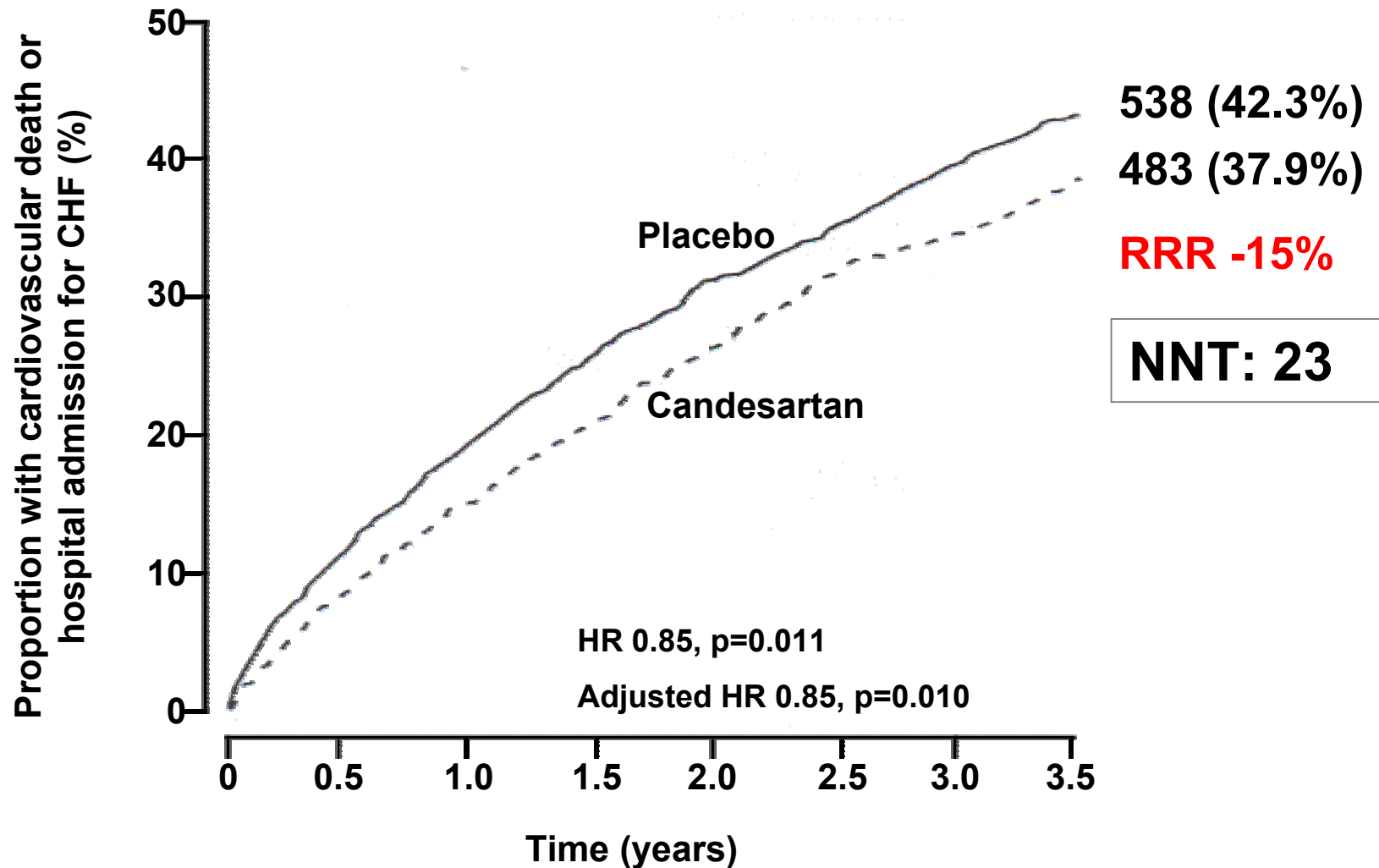
70 Patienten, EF 24%, Enalapril (10-40mg) - oder Captopril (150-225 mg)- Dauertherapie

50% hatten erhöhte Plasma-AngII-Spiegel



AT1-Blocker in Kombination mit ACE-Hemmern?

CHARM Added: CV Tod oder KH-Aufnahme



AT1-Blocker und Schweregrad

ValHeFT: Valsartan (vs. Placebo) + ACE-Hemmer

NYHA class

II 3095

III or IV 1910

Ejection fraction

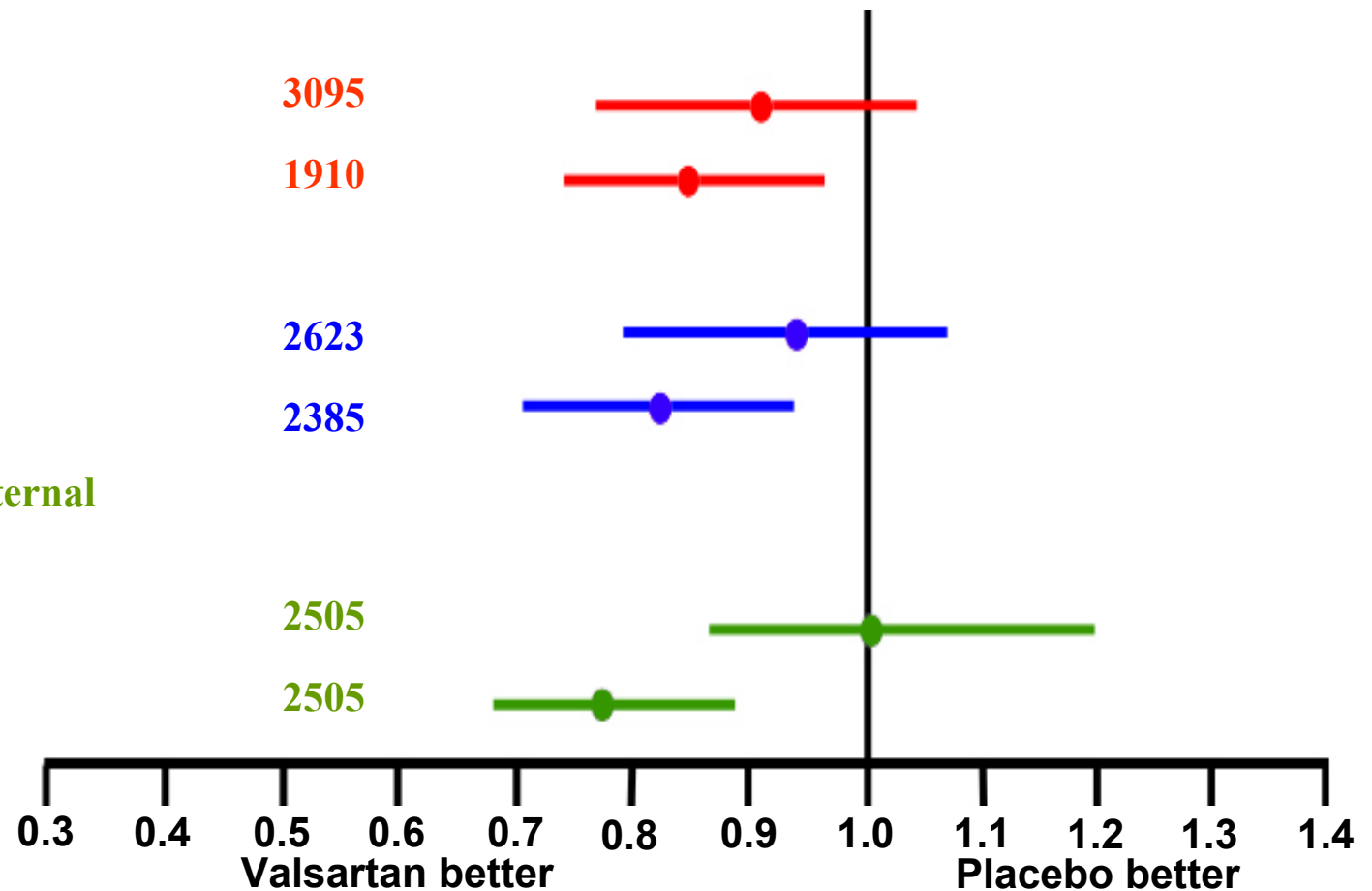
≥27 percent 2623

<27 percent 2385

Left ventricular internal diastolic diameter

<3.57 cm/m² 2505

≥3.57 cm/m² 2505



AT1-Blocker bei Herzinsuffizienz

	Startdosis	Zieldosis (mg)	Studie
Candesartan	4,0-8,0	32	CHARM
Valsartan	2x 40	2x 160	Val-HeFT

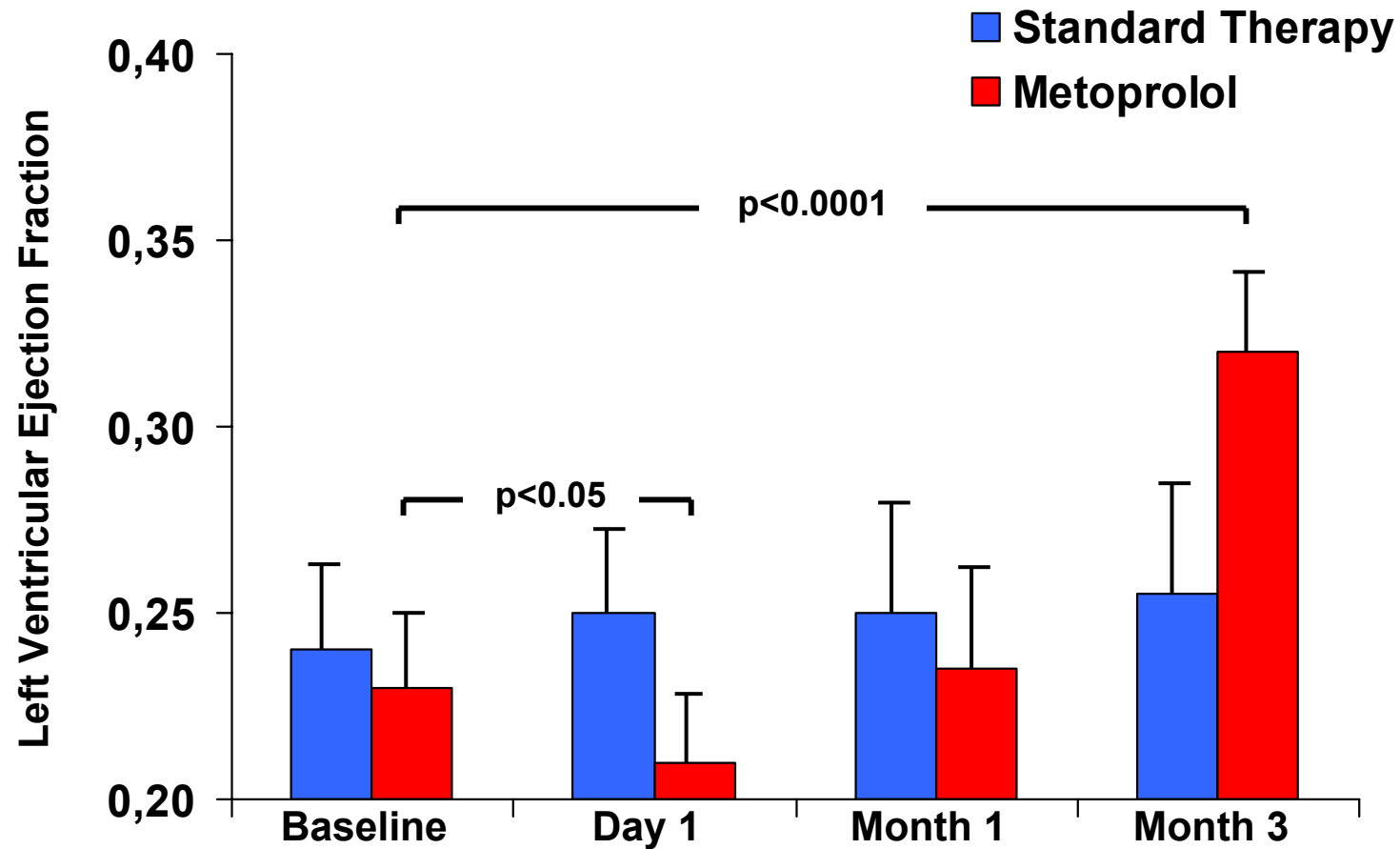
Bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit (IA)

Ev. bei persist. Symptomen trotz optimierter Therapie zus. zu ACE-Hemmern + Beta-Blockern (IIbA)

Ev. bei Beta-Blocker-Unverträglichkeit (zus. zu ACE-Hemmer)

Basistherapie: Beta-Blocker (IA)

Beta-Blocker und Ventrikelfunktion:

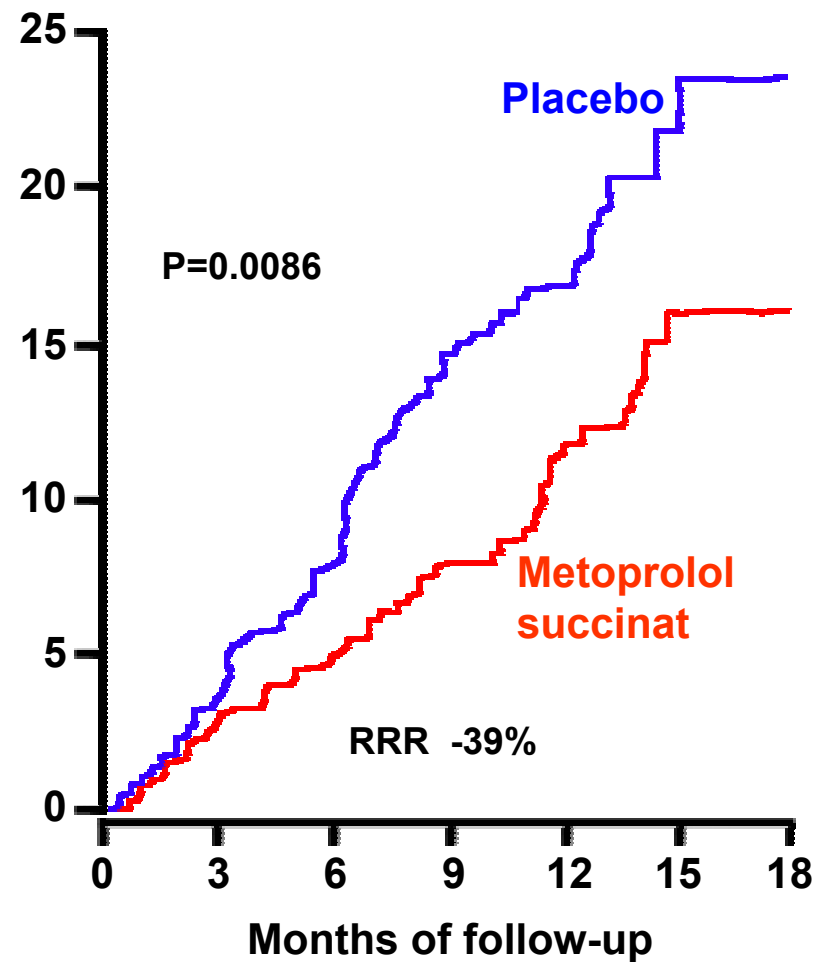


Hall SA et al., JACC 1995

Basistherapie Beta-Blocker: MERIT-HF

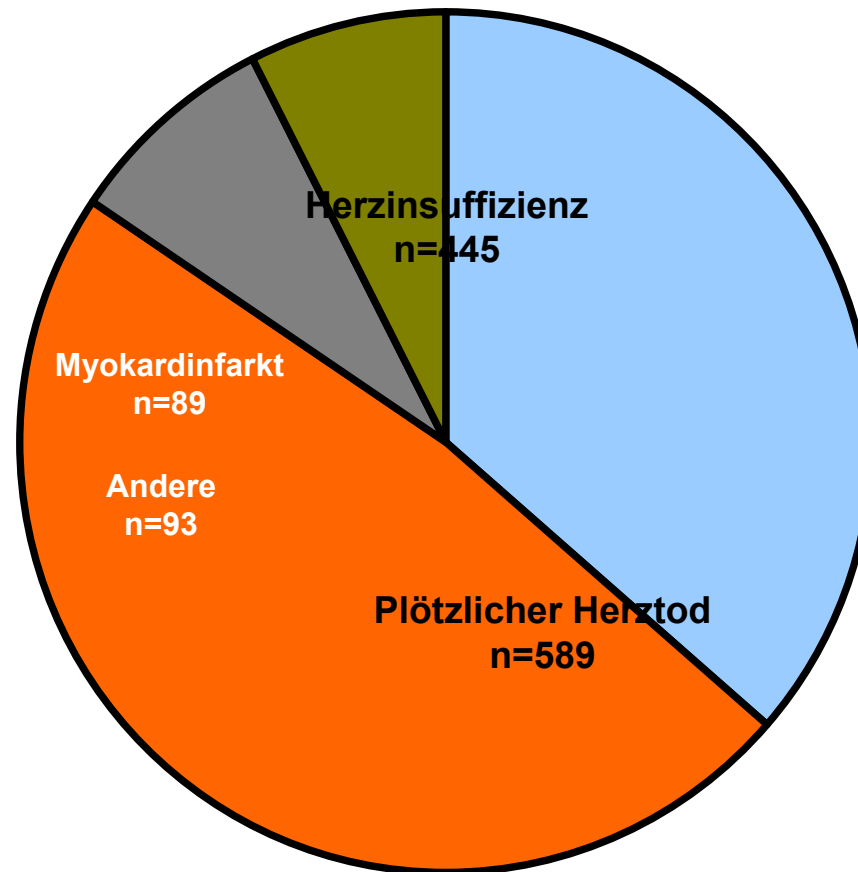
Metoprolol-succinat vs. Placebo; Subgruppe NYHA III / IV, EF<0.25, n=795

Gesamtmortalität (%)



Plötzlicher Herztod bei Herzinsuffizienz

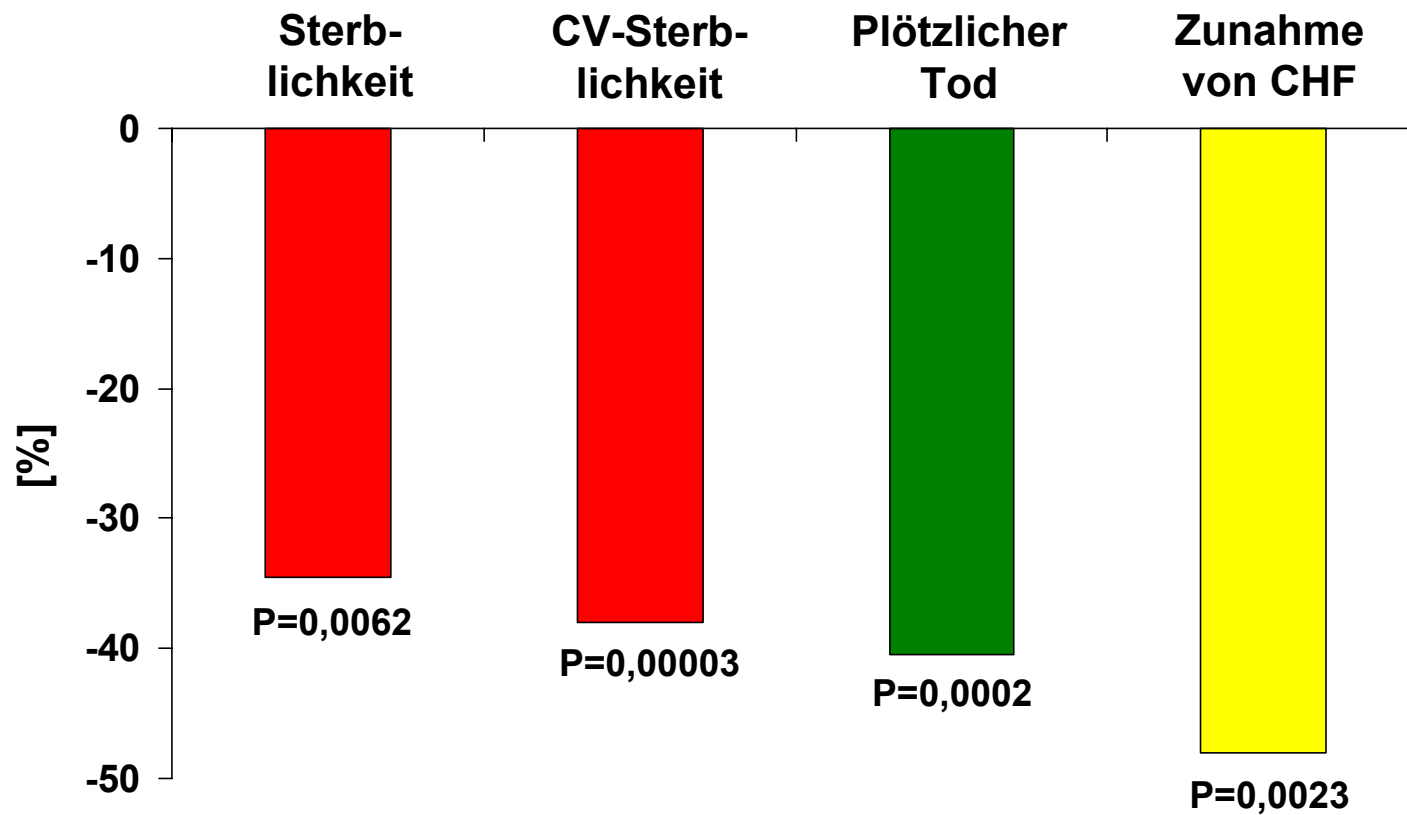
**ATLAS-Studie: 3164 Patienten, NYHA II-IV, EF 22.6 %,
Lisinopril 2.5-5 vs. 32.5-35 mg**



Endpunkte in MERIT-HF

MERIT-HF Studie: Beloc Zok vs. Placebo unter optimaler Basistherapie

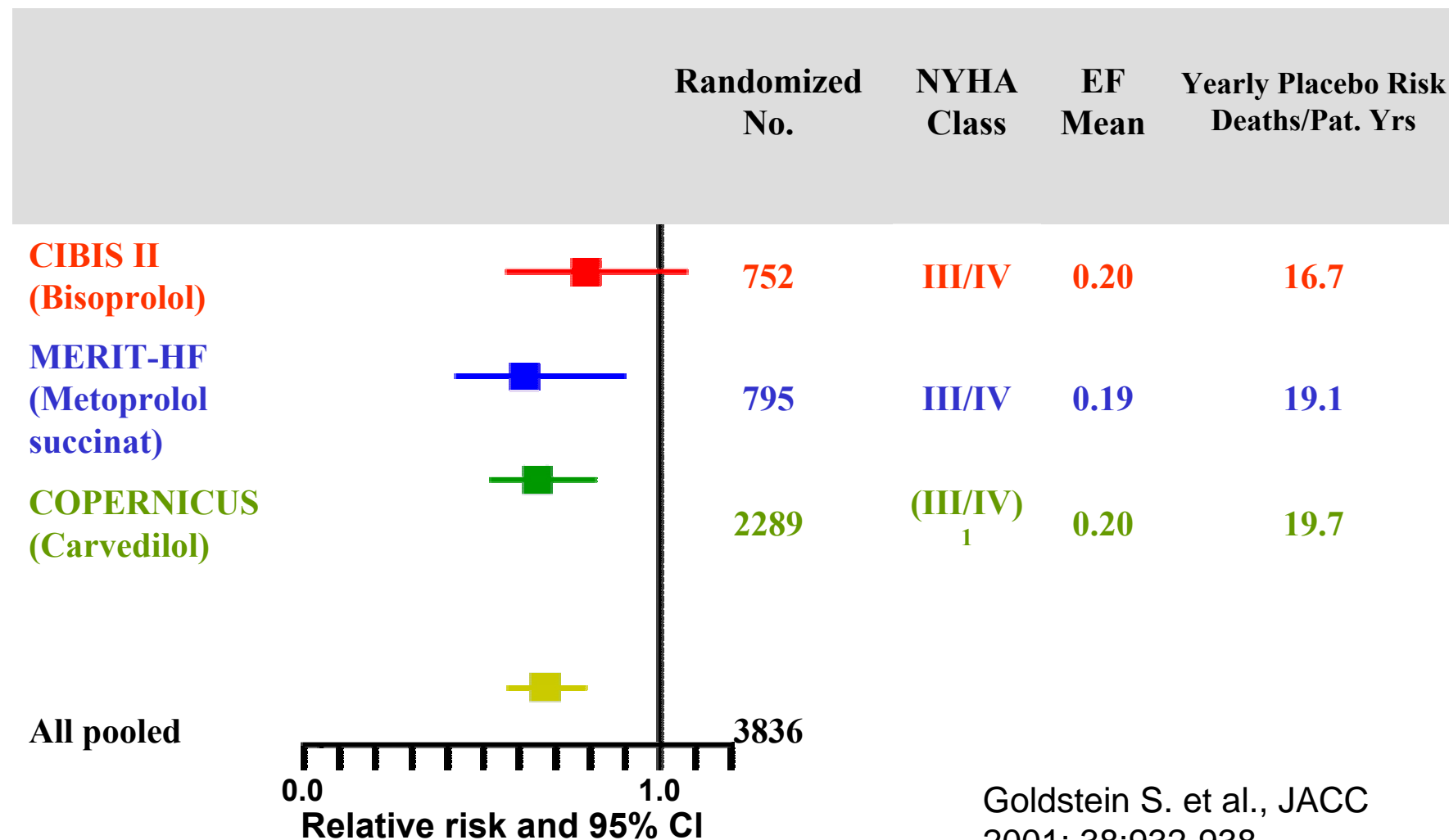
Mittlere RR: -37% (45 gerettete Leben auf 1000 Pat./Jahr)



Beta-Blocker bei schwerer Herzinsuffizienz

Gesamtmortalität

Gepoolte Daten für Patienten NYHA III, IV und EF <0.25

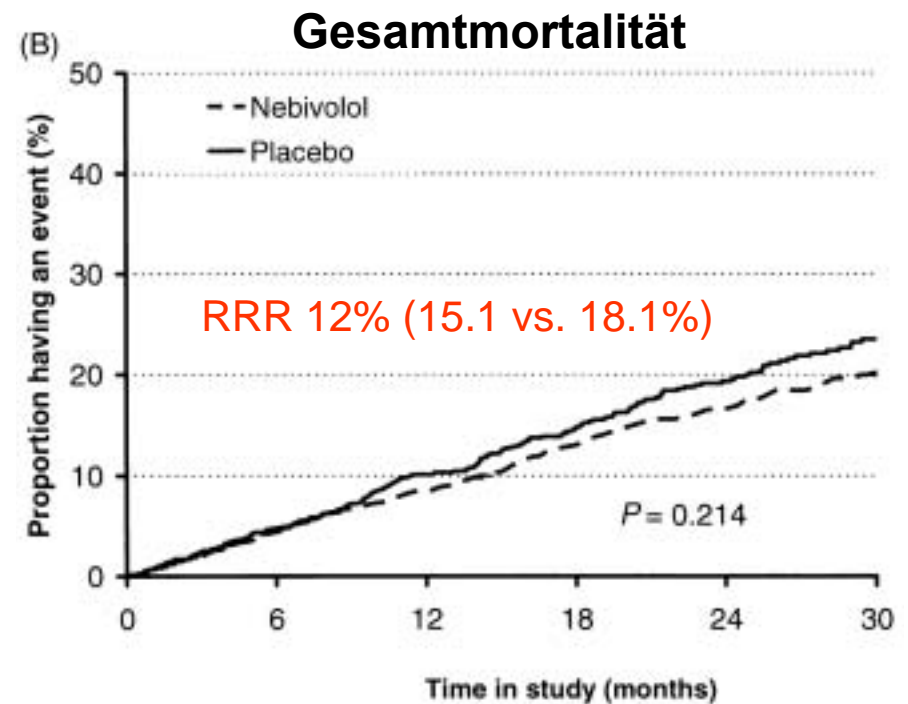
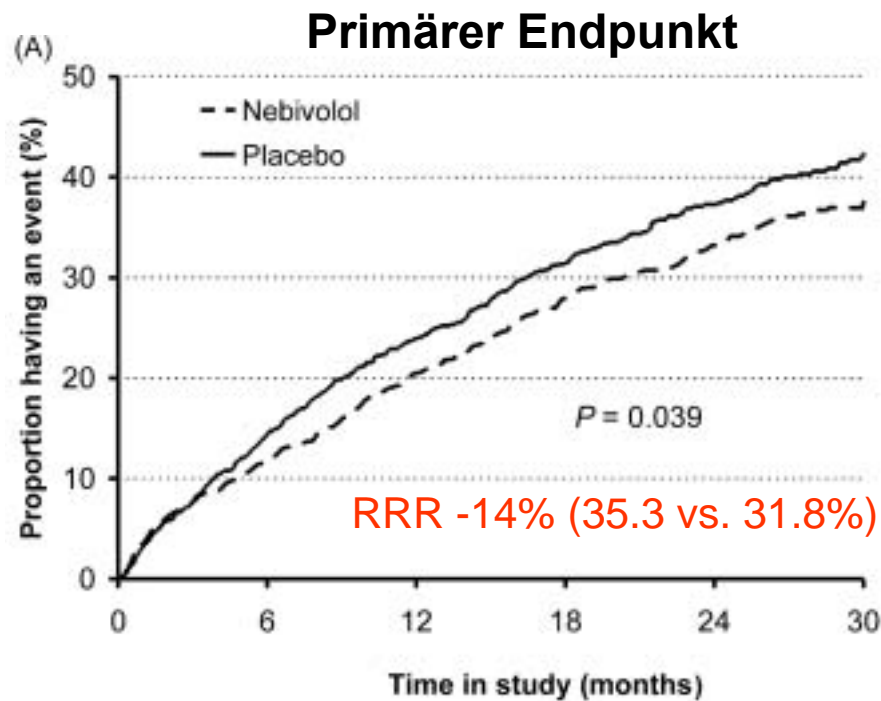


Goldstein S. et al., JACC
2001; 38:932-938

SENIORS: Nebivolol bei Herzinsuffizienz

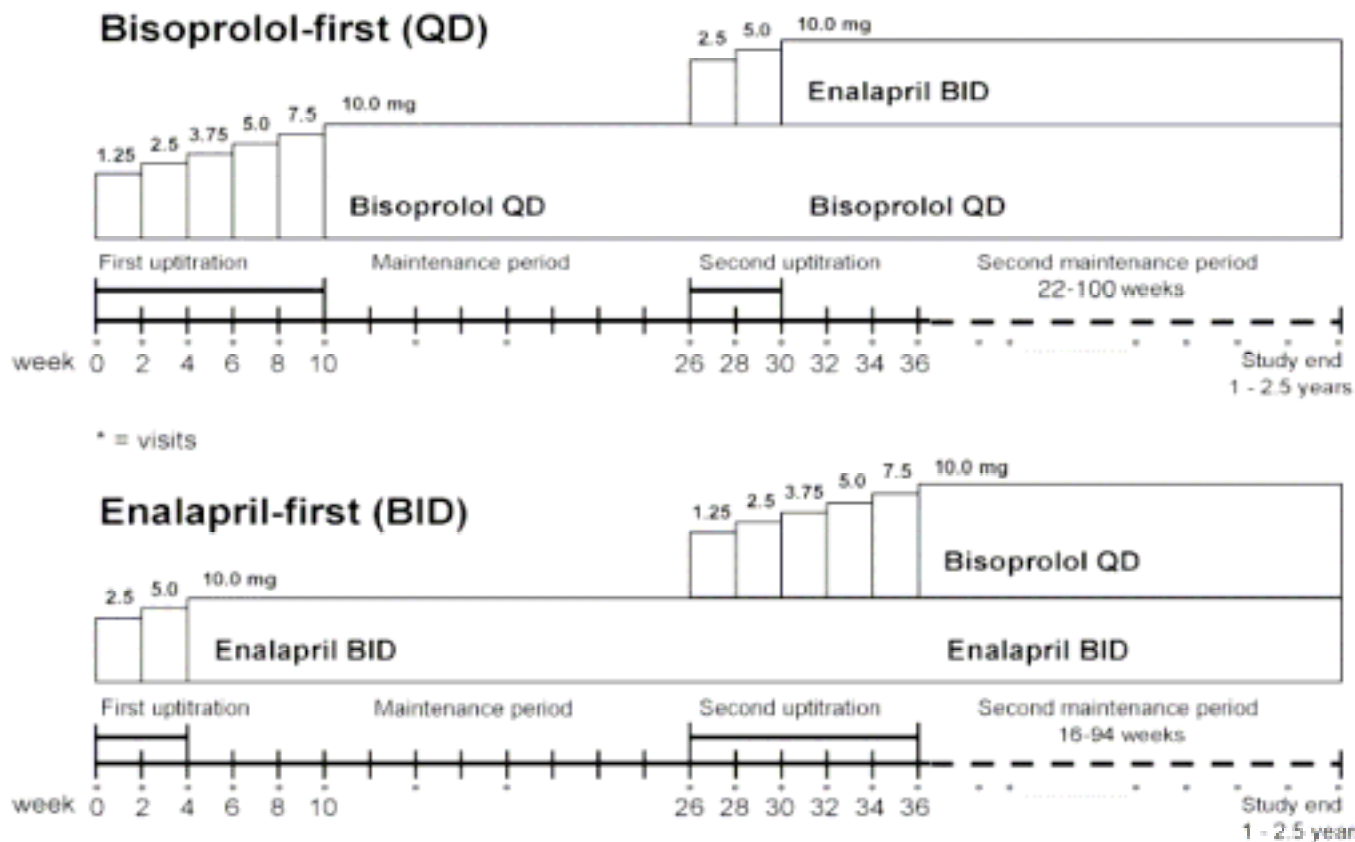
Nebivolol (1.25-10 mg/d) vs. Placebo bei 2128 älteren Patienten (≥ 70 Jahre) mit Herzinsuffizienzsymptomatik oder EF $\leq 35\%$

Mittlerer Follow-Up 21 Monate; primärer Endpunkt: Gesamtmortalität oder CV Krankenhausaufnahme



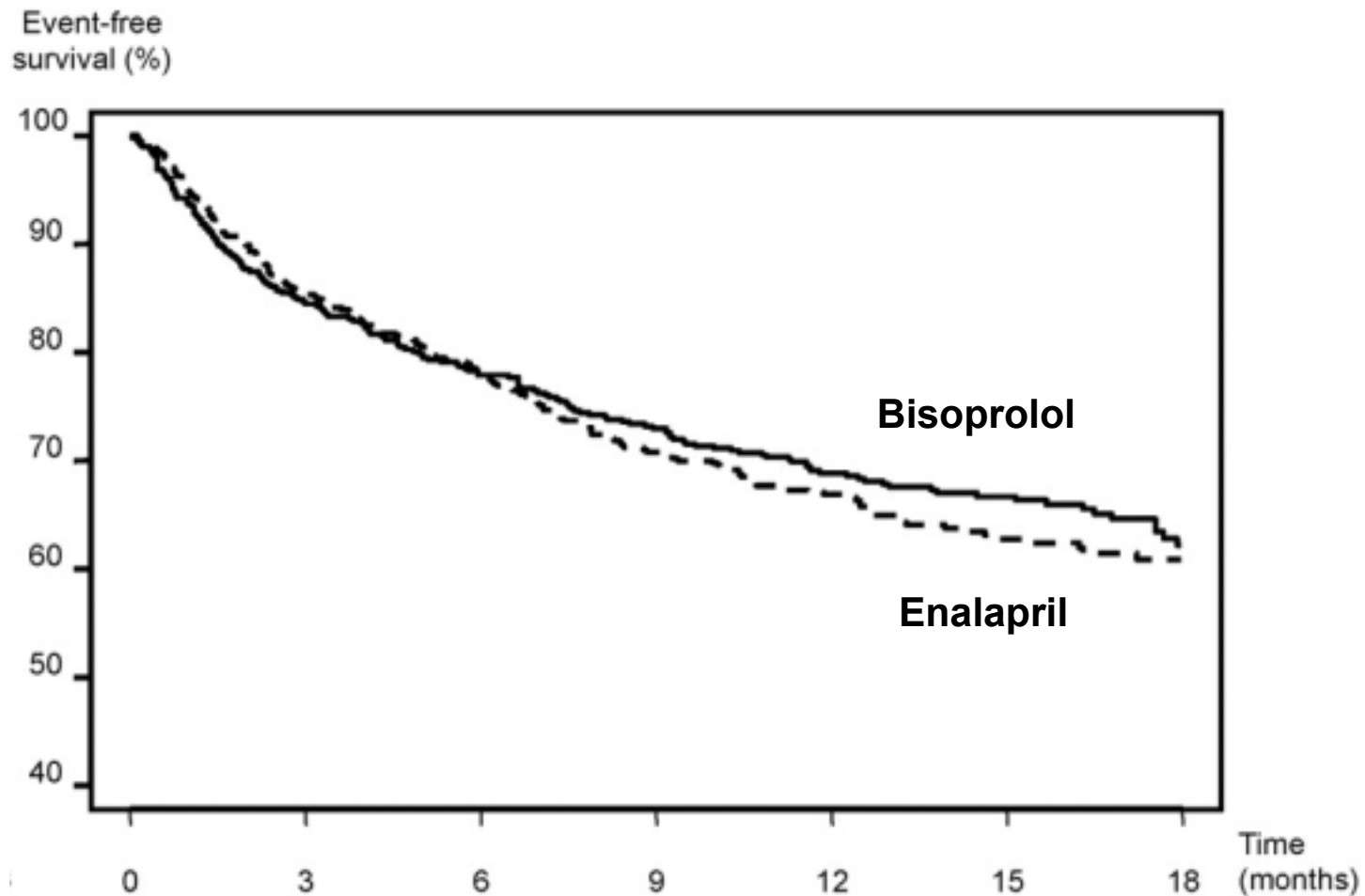
CIBIS III: Beginn mit BB oder ACE-Hemmer?

1010 Patienten, NYHA II-III Herzinsuffizienz, EF <35% ohne spezif. Therapie
Randomisiert open-label Therapiebeginn mit Bisoprolol oder Enalapril



CIBIS-III: Beginn mit BB oder ACE-Hemmer?

Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität oder Hospitalisation

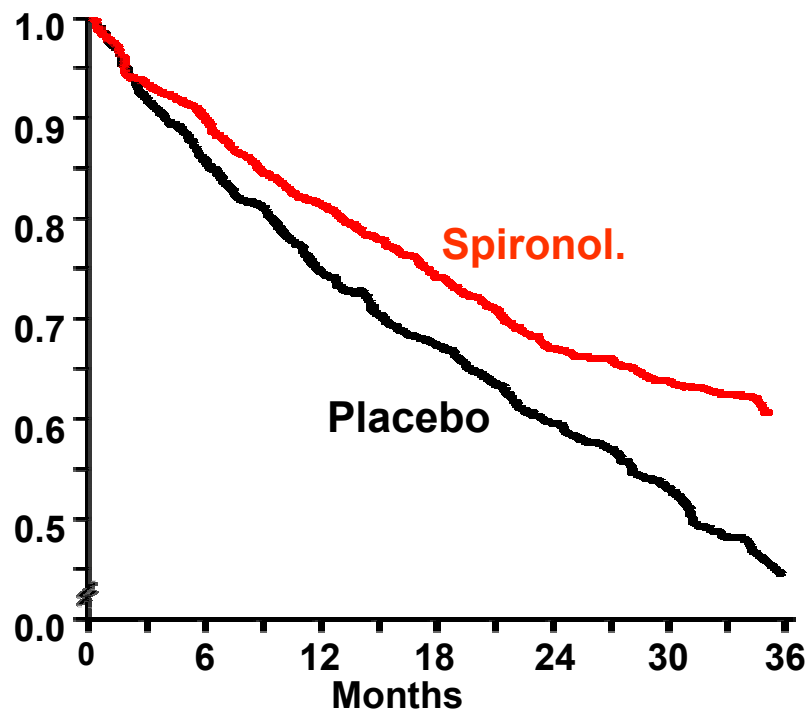


Basistherapie: Aldosteronrezeptor-Antagonisten (IB)

RALES II: Spironolacton 25 mg vs. Placebo 1663 Pat.

NYHA III, IV; EF 25%. 74% Digitalis, 95% ACE-I, 10% BB

Überleben



NYHA-Klasse

III
IV

Digitalis

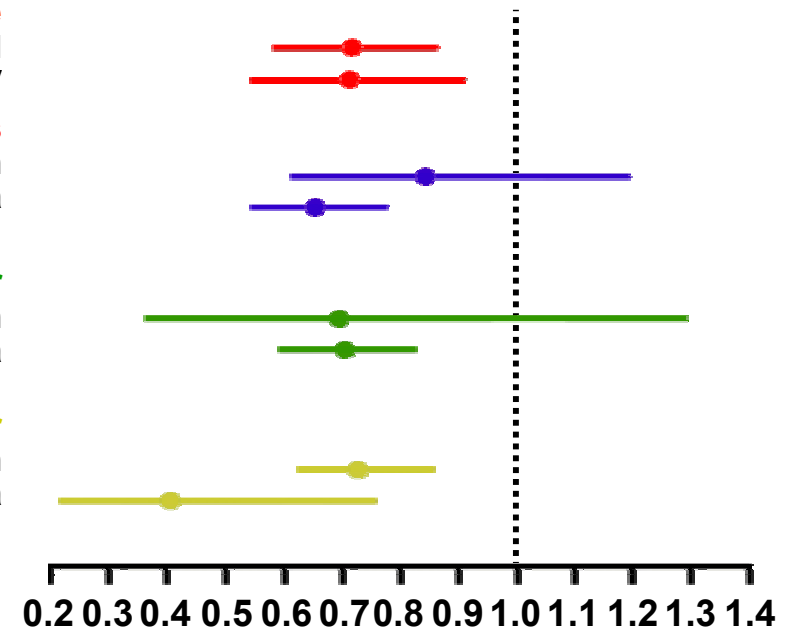
Nein
Ja

ACE-Hemmer

Nein
Ja

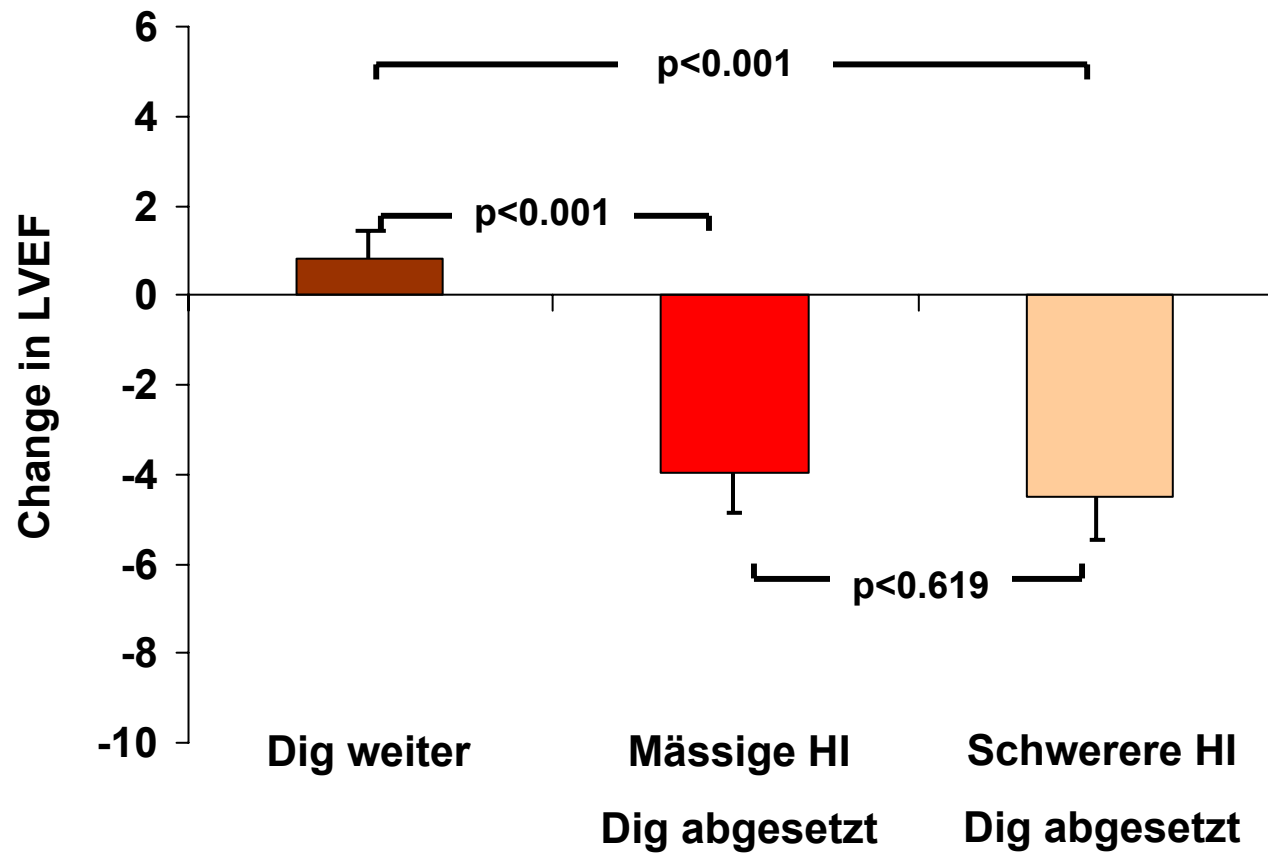
Beta-Blocker

Nein
Ja



Basistherapie: Digitalis bei SR? (IB-IIaC)

Änderung der EF bei Absetzen von Digitalis



Digitalis und Mortalität: DIG-Trial

Patienten mit NYHA II – IV, EF < 45%, SR. Nachbeob. 37 mo

n = 3397 digoxin n = 3403 Placebo

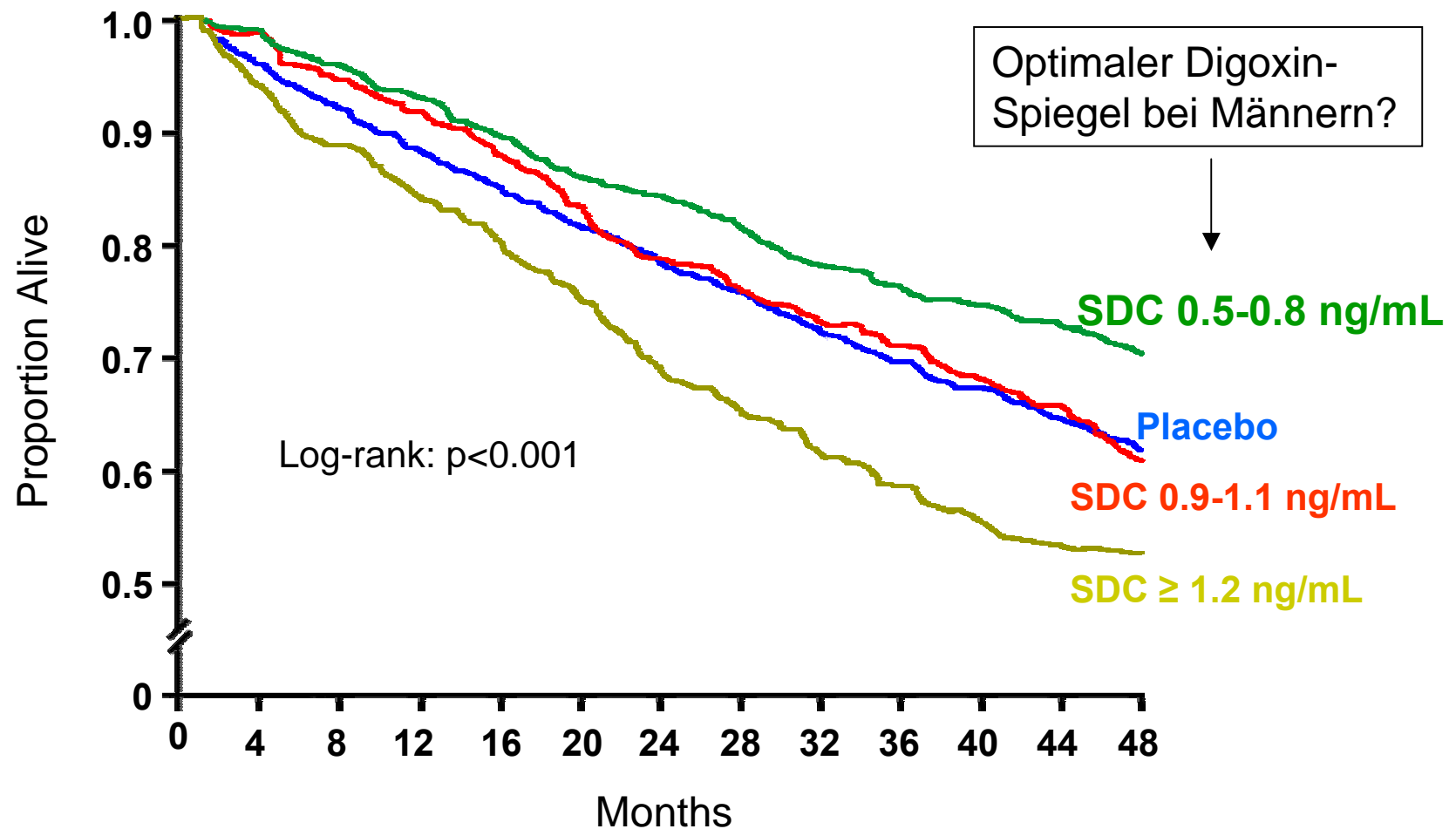
Mortality	34,8 %	35,1 %	n.s.
Hospitalization	27 %	35 %	< 0,001
Risk of death or hospit.	31 %	38 %	< 0,001

Beste Effekte bei schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III,IV; EF < 25%)

Digoxin-Serumkonzentration und Mortalität

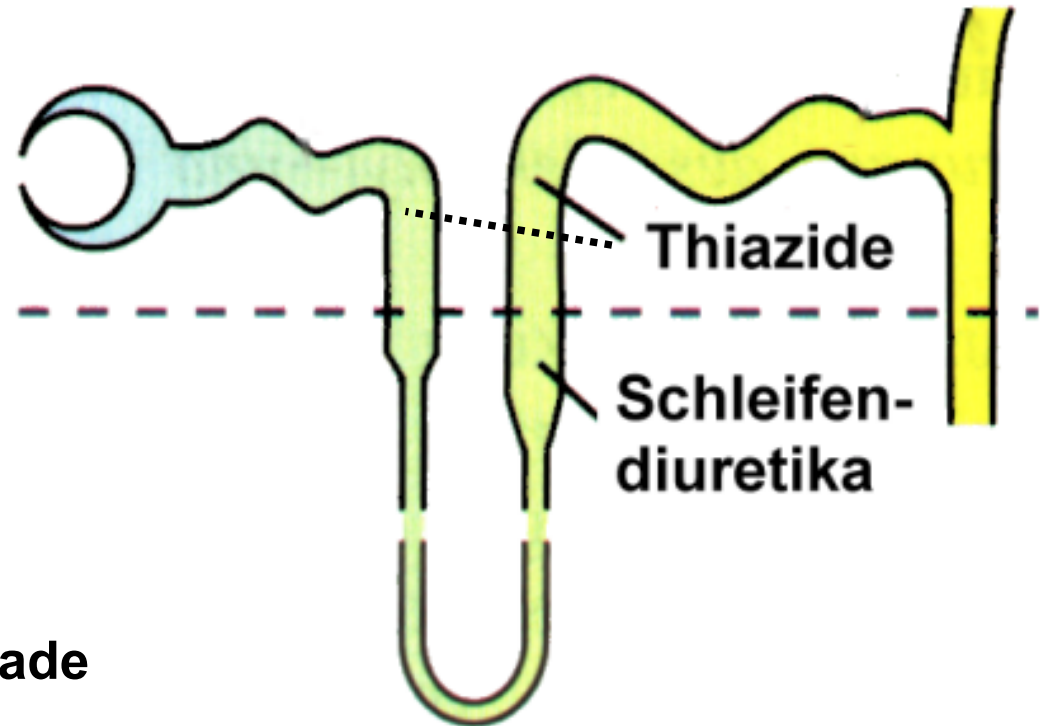
Post-hoc Analyse der DIG-Daten (3782 Männer, EF<45% im SR) vs. Placebo (2611)

Digoxin-Serumkonzentration 1 Monat nach Einschluss



Diuretika (IA-C)

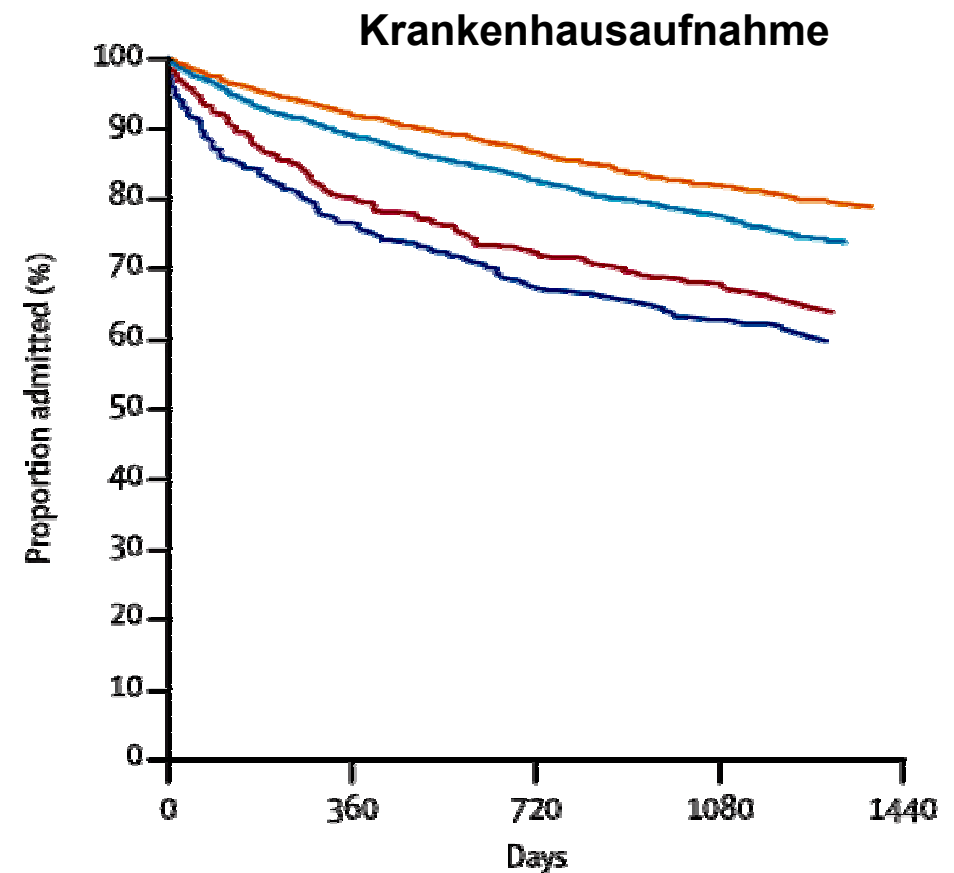
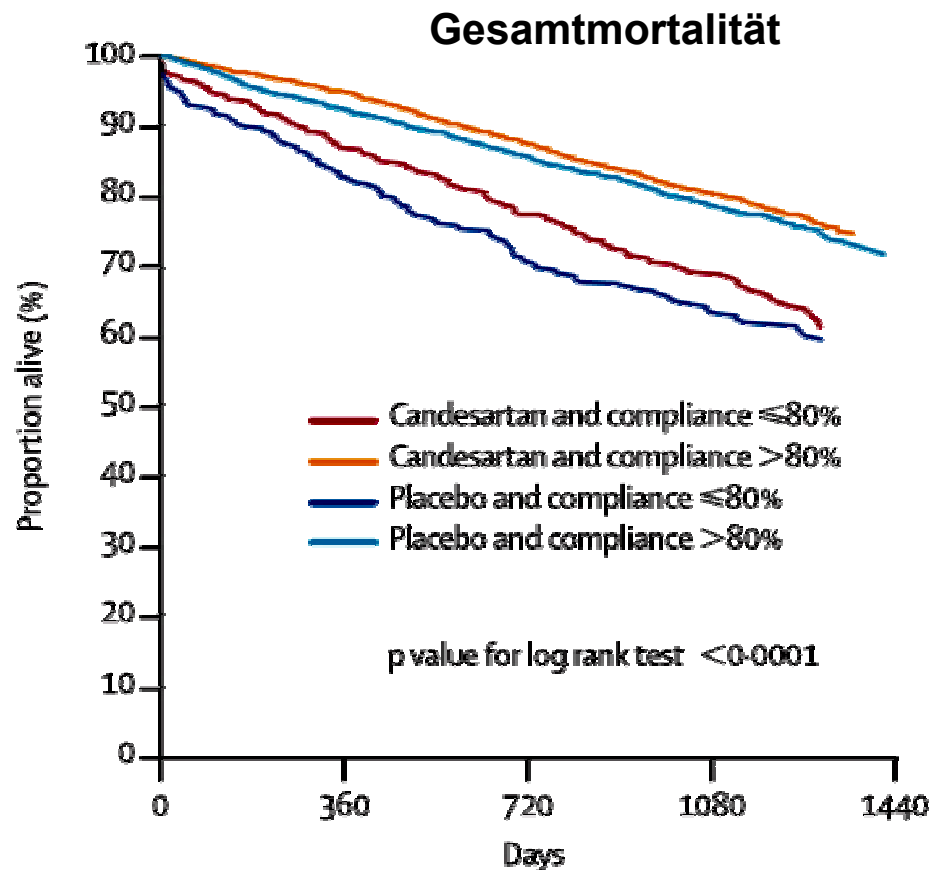
- 1) Immer mit ACE-Hemmer
- 2) Ab Krea 1.8 mg%
Schleifendiuretika
- 3) Torasemid besser bioverfügbar als Furosemid
- 4) Diuretikaresistenz?
Sequentielle Nephronblockade



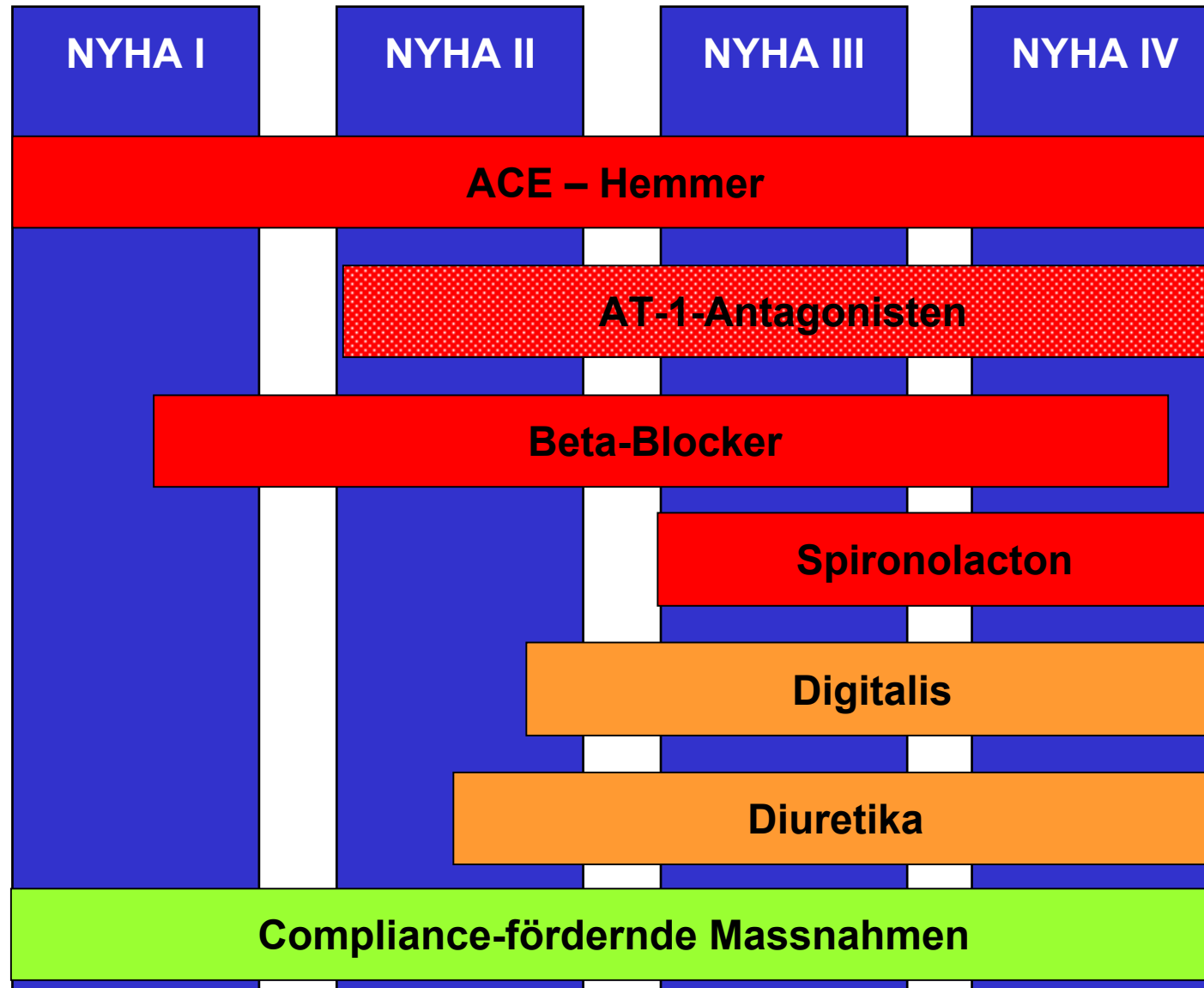
Prognose und Compliance

CHARM-Programm: 7599 Patienten mit Herzinsuffizienz, Candesartan vs. Placebo

Gute Compliance: Einnahme von >80% der Studienmedikation



Chron. HI: Stadiengerechte Therapie 2006



Synopsis: Beta-Blocker bei Herzinsuffizienz

Patienten mit Herzinsuffizienz

Ausschlusskriterien ?

Zeichen der system. Hypoperfusion ?, SBD <85 mmHg?

Relevante Überwässerung?

Absolute Kontraindikationen (AV-Block II,III; SSS; Asthma)?

Initiierung und Titration

	Startdosis	Zieldosis
Metoprolol CR	1x 12.5 mg	1x 190 mg
Bisoprolol	1x 1.25 mg	1x 10 mg
Carvedilol	2x 3.125 mg	2x 25 mg

Tägliche Gewichtskontrolle
Symptomkontrolle
(Müdigkeit, Schwindel, Bradykardie)

Bei RR-Problemen:
Niedrigstmögliche Diuretikadosis
Separate Gabe von ACE-Hemmer