

Vorteile durch frühe Implementierung der 4-Säulen-Therapie [1]

Eine frühe Einführung aller vier Medikamente, möglichst noch in der Klinik, sowie eine intensive Patientenbetreuung und - Schulung in den vulnerablen Wochen nach Spitalaustritt, lassen das hohe Risiko von HF-Rückfällen geringer werden, wie am diesjährigen SGAIM-Kongress in Basel betont wurde [2, 3]. Ein wichtiger Eckpfeiler der modernen «Vier-Säulen» Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurf-fraktion (HFrEF) ist dabei der Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI) Entresto® (Sacubitril/Valsartan) [1].

«In den European Society of Cardiology (ESC)-Guidelines von 2021 sehen wir hinsichtlich der Therapie der Herzinsuffizienz grosse Veränderungen», erklärte Dr. med. Philippe Meyer vom HUG in Genf an einem Symposium der Firma Novartis am SGAIM in Basel. Während früher eine «Triade» empfohlen wurde, bestehend aus den drei Säulen ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor) bzw. ACEi (Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor), BB (Betablocker) und MRA (Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist), werden die Empfehlungen nun um eine vierte Säule ergänzt, nämlich die SGLT2-Inhibitoren (SGLT2i). Zudem sollen diese «fantastischen Vier» nicht mehr sequenziell, sondern zeitgleich eingeführt werden, berichtete der Genfer Kardiologe [3]. «Das ist sehr

sinnvoll, denn dadurch werden frühzeitig die Mortalität und die Krankenhausaufenthalte reduziert und unsere Patient*innen profitieren maximal». Neu ist auch, dass bei frisch diagnostizierten Patient*innen mit reduzierter Auswurf-fraktion (HFrEF) anstelle eines ACEi eine Firstline-Behandlung mit einem ARNI in Betracht gezogen werden kann [3]. Sind HFrEF-Betroffene trotz der Behandlung mit einem ACEi symptomatisch, wird der Wechsel auf den ARNI Sacubitril/Valsartan empfohlen. Gemäss der PARADIGM-HF-Studie sind Patient*innen unter Sacubitril/Valsartan mit persistierenden NYHA II-III Stadien und LVEF $\leq 40\%$ dem ACE-Hemmer Enalapril hinsichtlich der Reduktion des Risikos für Mortalität und Hospitalisation wegen HF klar überlegen [1].

Vulnerable Phase nach Spitalentlassung

Wer wegen einer akuten HF hospitalisiert wird, durchläuft eine Reihe klar definierter Therapiephasen, mit rascher Rekompensation, dem Beginn einer spezifischen HF-Behandlung und schliesslich dem Austritt aus dem Spital ins ambulante Setting. Diese letzte Phase birgt jedoch Gefahren: «Die Patient*innen werden nicht selten nach Hause entlassen, ohne dass der Hausarzt überhaupt weiss, dass sie in der Klinik waren», sagte Dr. med. Matthias Paul vom Herzzentrum am Luzerner Kantonsspital. So würden die Austrittsberichte beim Hausarzt bisweilen nach dem ersten Kontrolltermin eintreffen. Tatsächlich sind die Wochen und Monate direkt nach der Entlassung aus dem Spital eine besonders vulnerable Phase für HF-Patient*innen, in der es häufig zu Rehospitalisationen und Todesfällen kommt [2]. Dieses hohe Risiko könne durch eine optimierte Therapie deutlich gesenkt werden, so Dr. Paul. Der Grundstein für eine erfolgreiche Behandlung werde bereits während des Klinikaufenthaltes gelegt [2, 3]. So müssen gemäss den ESC-Guidelines drei Dinge sichergestellt sein [3].

- HF-Betroffene sollten vor der Entlassung komplett rekompensiert sein und nicht zu früh nach Hause entlassen werden.
- Die vier Standardmedikamente sollten bereits im Spital eingeführt worden sein.
- Noch während des Spitalaufenthaltes sollte der erste Kontrolltermin beim Hausarzt in ein bis zwei Wochen nach Austritt festgelegt werden.

Zudem sollte nach der Spitalentlassung, in enger Abstimmung zwischen Spital und Hausarzt, ein multidisziplinäres HF-Management-Programm und eine sich wiederholende Patientenschulung durchgeführt werden [3].

Fall aus dem klinischen Alltag von Dr. med. Philippe Meyer (HUG Genf)

Ein 52-jähriger Mann wird eingeliefert wegen progressiver Dyspnoe (NYHA III). Er ist ein «Lebemensch», und trinkt regelmässig Wein, ohne Alkoholiker zu sein. Ausser einem leicht erhöhten Bluthochdruck (133/86 mmHg) besitzt er keine weiteren Komorbiditäten. Die Auskultation der Lunge zeigt keine abnormalen Geräusche. Die Laborwerte sind nicht schlecht: Na 141 mmol/l, K 4.1 mmol/l, Kreatinin 80 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR 98 ml/min/1.73 m²), Glukose 5.4 mmol/l, auffällig ist lediglich der erhöhte NT-proBNP von 2597 ng/l. Sowohl im Echokardiogramm, als auch im Elektrokardiogramm sind Auffälligkeiten zu beobachten. Das MRI bestätigt eine LVEF von 17%. Somit wird eine idiopathische dilatative Kardiomyopathie diagnostiziert. Allerdings zeigt eine genetische Analyse, dass der Patient eine pathologische Genmutation für ein TTN-Protein (Titin) vorweist, welches bei Kontraktionen von Herzmuskelzellen beteiligt ist. Die Behandlung des Patienten beginnt am ersten Tag mit Schleifendiuretika, Metoprolol und Sacubitril/Valsartan (mit nachfolgender Auftitration). In den drei Folgetagen wird sie um Eplerenon und Dapagliflozin ergänzt, so dass die Vier-Säulen-Therapie vollständig ist. Während es in der Vergangenheit bis zu 6 Monate dauerte, bis ein Patient optimal eingestellt war, sind es im vorliegenden Fall lediglich 17 Tage.

Frühe intensive Therapie

Welchen Nutzen haben die rasche Auftitrierung der Medikamente und die häufigen Nachkontrollen? In einer neueren internationalen Studie (STRONG-HF) wurden knapp 1100 noch nicht komplett auftitrierte HF-Patient*innen entweder in eine konventionell oder in eine intensiv betreute Gruppe (d.h. mit schneller Auftitrierung und häufigen Kontrollen) aufgeteilt [4]. Erwartungsgemäss waren ACEi, BB und MRA in der «high-intensity Gruppe» nach 90 Tagen viel häufiger komplett auftitriert als im konventionellen Arm. Noch wichtiger: Unter intensiver Therapie und Betreuung war die Dyspnoe der Patient*innen reduziert, es traten weniger HF-Rückfälle auf und vor allem zeigte sich die Gesamtmortalität (primärer Endpunkt) signifikant geringer als unter konventionellen Bedingungen (23,5% vs. 15,2%, $p = 0,0021$). «Wir sollten dieses Vorgehen wirklich in der ganzen Schweiz umsetzen», erklärte Dr. Paul. Zudem sollten die Betroffenen viel mehr Informationen erhalten und über Schulungen in die Lage versetzt werden, sich selbst zu überwachen, so der Kardiologe.

Für einen optimalen Übergang von der stationären in die ambulante Behandlung sollte die Vier-Säulen-Therapie schon während der Hospitalisation eingeführt werden [3]. Dabei erhalten einige Patienten zunächst ACE-Hemmer und werden später auf ARNi (Sacubitril/Valsartan) umgestellt. Nach einer 36-stündigen Pause ist nach Empfehlung von Dr. Paul auf Sacubitril/Valsartan umzustellen [5, 6]. «Diese Pause ist kein Problem: die Patient*innen nehmen die letzte ACEi-Tablette am Morgen und starten dann mit Entresto® am nächsten Abend. So gibt es keine Schwierigkeiten für diese Umstellung». In den folgenden ein bis zwei Wochen sollten dann ARNi und BB und anschliessend der MRA auftitriert werden.

Bessere Gehfähigkeit, höhere Lebensqualität

Von neuen Herzmedikamenten wird neben einer hohen Wirksamkeit zunehmend verlangt, dass sie auch die Lebensqualität der HF-Patient*innen verbessern. In der PARADIGM-HF-Studie mit rund 6900 Teilnehmern wurde mittels eines Fragebogens (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) Bereiche, wie kardiologische Symptome, die Leistungsfähigkeit bei alltäglichen Dingen und die Lebensqualität abgefragt [7, 8]. Nach 8 Monaten

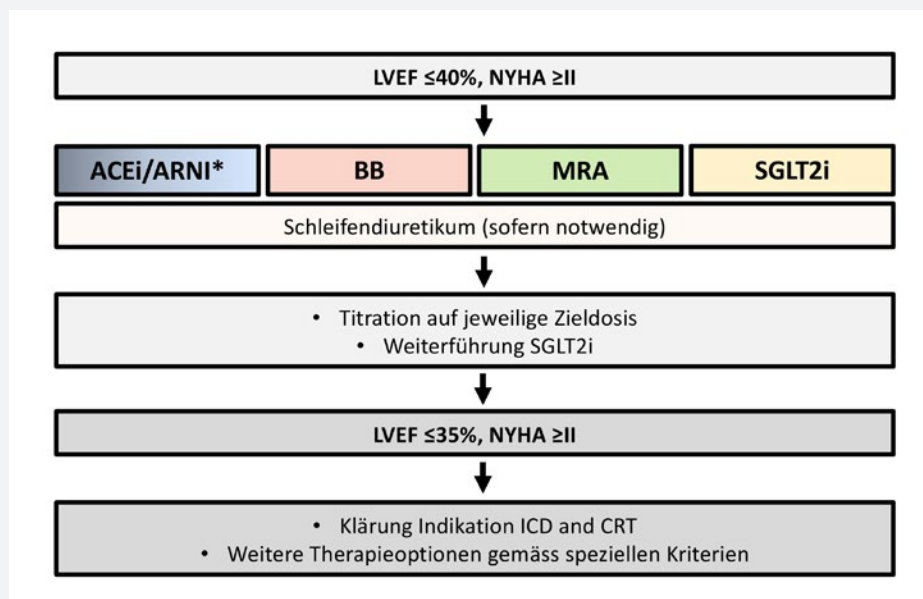


Abbildung 1: Vier-Säulen Therapie bei HFrEF. Adaptiert von [6].

zeigten die mit Sacubitril/Valsartan behandelten Teilnehmenden gegenüber den mit Enalapril behandelten eine signifikante KCCQ-Verbesserung und zwar im klinischen Score (+0,64 vs. -0,29, $p = 0,008$), als auch im Gesamtscore (+1,13 vs. -0,14, $p < 0,001$). Diese Überlegenheit war hinsichtlich des Gehens zu beobachten, aber auch bei alltäglichen Dingen wie Haushaltsarbeit, Gartenarbeit, Einkäufe und der Motivation, Freunde zu besuchen oder sexuell aktiv zu sein, berichtete PD Dr. med. Qian Zhou vom Universitätsspital Basel. Allerdings erreicht laut einer aktuellen multinationalen Beobachtungsstudie (EVOLUTION-HF) ein Grossteil der HF-Patient*innen nicht die empfohlene Zieldosierung [9]. Gründe für eine verzögerte Auftitrierung der Medikamente seien unter anderem geringe Blutdruckwerte, eine eingeschränkte Nierenfunktion, Hyperkaliämie, gastrointestinale Beschwerden, nicht abgesprochene Reduktion der Dosierung oder schlicht das Vergessen der Tabletteneinnahme. Gerade die Hypotension sei eine recht häufige Begleiterscheinung bei HF-Patient*innen, sagte Dr. Zhou. Durch Massnahmen, wie Reduktion von Blutdrucksenkern ohne klinischen Nutzen bei HF, einer vorsichtigen Salzzufuhr oder einer über den Tag verteilten Einnahme der HF-Medikamente sei es jedoch oft möglich, auch bei solchen Patient*innen die HF-Medikamente aufzutitrieren [10].

Quelle:

Symposium der Firma Novartis: *The fantastic 4 in HFrEF. Time to act together. Frühjahrskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM), 10. Mai 2023 in Basel*

Verantwortlich für den Inhalt dieses Beitrags

Novartis Pharma Schweiz AG
Suurstoffi 14
6343 Rotkreuz

Referenzen

- McMurray J et al: A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure. *Eur Heart J* 2015; 36(7): 434-9.
- Greene SJ et al: The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol* 12, 220-229 (2015).
- McDonagh TA et al: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 42, ehab368 (2021).
- Mebazaa A et al: Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* (2022) doi:10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
- Entresto® Fachinformation, www.swissmedinfo.ch; Kurzfachinformation finden Sie auf der nächsten Seite
- Maeder MT et al: Schweizer Expertenpapier zur Verwendung von Sacubitril/Valsartan (Entresto®) in der Praxis». 2022: EMH Media.
- Spertus JA et al: Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(20): 2379-2390.
- Lewis EF et al: Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail*. 2017;10 (8): e003430.
- Savarese G et al: Failure Drug Treatment-Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF). *JACC Heart Fail*. 2023; 11(1):1-14.
- Cautela J et al: Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(8): 1357-1365.

Novartis stellt die aufgeführten Referenzen auf Anfrage zur Verfügung.