



Update Herzinsuffizienz – Optionen bei ausgeschöpfter medikamentöser Therapie

Prof. Dr. med. Philip Wenzel, Mainz

Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz ist eine progrediente Erkrankung und der häufigste Grund für eine Behandlung im Krankenhaus in Deutschland. Die medikamentöse Therapie hat in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht. Dennoch ist die Mortalität hoch, und mit jeder weiteren Dekompensation verschlechtert sich die Prognose der Patienten.

Bei therapierefraktären herzinsuffizienten Patienten werden zusätzlich zur medikamentösen Behandlung indikationsabhängig verschiedene Devices und Interventionen eingesetzt, um Symptomatik, Lebenserwartung und Lebensqualität zu verbessern und Krankenhausaufenthalte zu verhindern. Bei schwerster Herzinsuffizienz sind Herztransplantation oder ein linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD) weitere Optionen.

Die Studiendaten aus den bislang vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass die Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT) eine sichere und anhaltend wirksame Behandlungsoption für herzinsuffiziente Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) sein kann, die trotz maximal tolerierter medikamentöser Therapie noch unter persistierenden Symptomen leiden.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die von den ESC-Leitlinien (2021 und 2023) empfohlene Therapie der Herzinsuffizienz,
- ✓ die Risikoentwicklung trotz optimaler medikamentöser Basistherapie,
- ✓ die Therapieoptionen bei ausgeschöpfter medikamentöser Therapie,
- ✓ die Grundlagen der Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT),
- ✓ den Stellenwert der BAT im Rahmen der Behandlung von HFrEF-Patienten.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

CVRx, Inc.



EINFÜHRUNG

Die Herzinsuffizienz ist bei Patienten im Alter über 65 Jahre die häufigste Aufnahme-diagnose in der Klinik [1]. Die Risikofaktoren sind vielfältig: Arterielle Hypertonie und koronare Herzerkrankung sind besonders häufig, nicht-ischämische Kardiomyopathien, Arrhythmien und primäre Herzklappenvitien sind weitere Ursachen für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz [2]. Wirksame Behandlungsstrategien in der interventionellen Kardiologie haben dazu geführt, dass Menschen mit chronischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen immer älter werden und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz erleben. Trotz zahlreicher evidenzbasierter Therapieoptionen ist das Mortalitätsrisiko dieser Patienten nach wie vor hoch. Die Hälfte der Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) verstirbt innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung [3]. Die Herzinsuffizienz ist eine progrediente Erkrankung; trotz leitlinienbasierter Therapie treten bei den Patienten immer wieder kardiovaskuläre Dekompensationsereignisse auf, die einen Krankenhausaufenthalt notwendig machen [4, 5]. Die klinische Einteilung nach NYHA-Klasse diskriminiert die Prognose der Patienten mit einer Herzinsuffizienz besser als die Ejektionsfraktion. Patienten mit der NYHA-Klasse III haben eine signifikant geringere Lebenserwartung als Patienten in den Klassen I und II. Die Therapie von Patienten mit einer Herzinsuffizienz besteht nicht nur aus der Gabe von Medikamenten (mit bestenfalls evidenzbasierter Studienlage) in maximal verträglicher Dosis und in geeigneten Fällen aus der Revaskularisation durch Bypasschirurgie oder durch Koronarintervention mit Stents, sondern auch aus der effektiven Behandlung häufiger Komorbiditäten, wie Vorhofflimmern und Klappenerkrankungen.

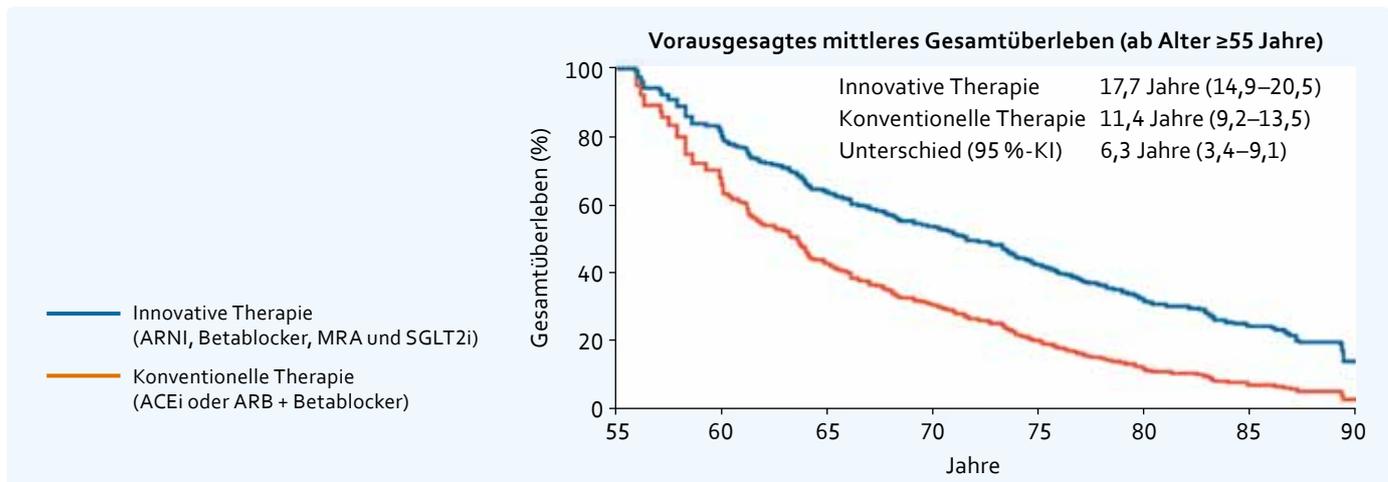
MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER HERZINSUFFIZIENZ

Durch die innovative medikamentöse Therapie einschließlich der Gabe eines Natrium-Glucose-Transporter2-Inhibitors (SGLT2i) kann das vorausgesagte mittlere Gesamtüberleben eines Patienten mit Herzinsuffizienz im Alter ≥ 55 Jahre im Vergleich zu einer konventionellen Therapie um 6,3 Jahre verlängert werden (● Abb. 1) [6]. ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker mit Nephilysin-Inhibition (ARNI), Betablocker, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) und SGLT2i sind in

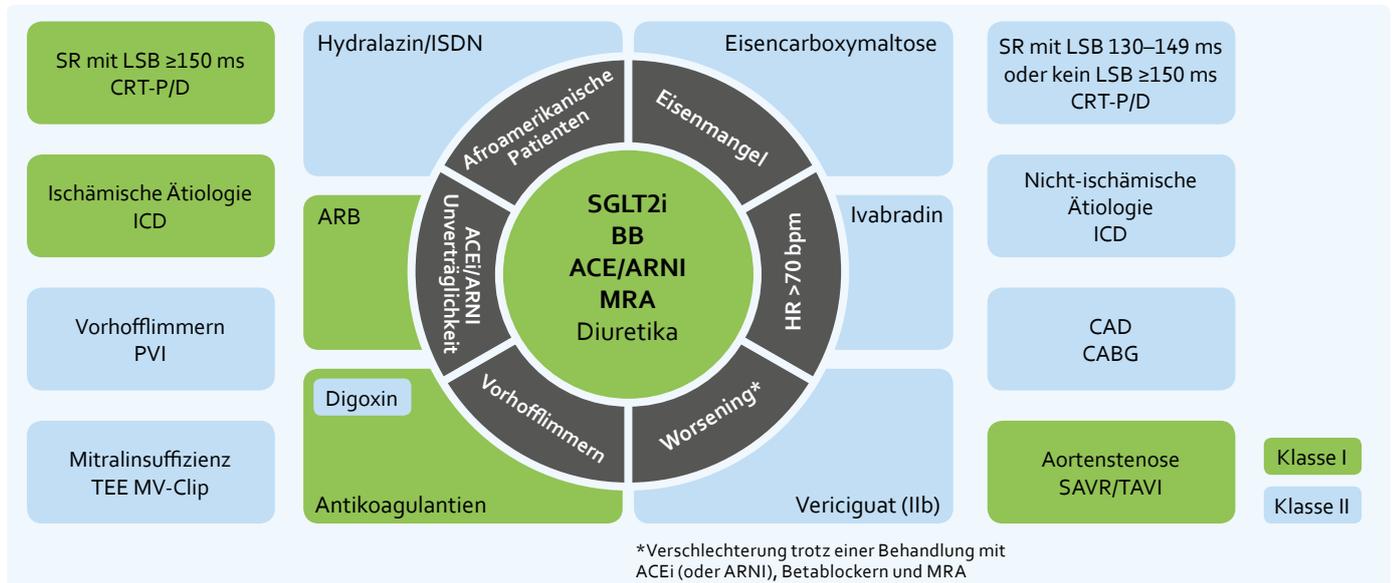
Abbildung 1

Kaplan-Meier-Darstellung der mittleren Gesamtüberlebensrate von Patienten mit einer HFrEF im Alter ab 55 Jahren unter innovativer medikamentöser Therapie im Vergleich zur konventionellen Therapie. Analyse aus EMPHASIS-HF (n = 2737), PARADIGM-HF (n = 8399) und DAPA-HF (n = 4744) (modifiziert nach [6])

- Abkürzungen
- HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
- ACEi = Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren
- ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker
- ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Nephilysin-Inhibitor
- MRA = Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist
- SGLT2i = Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor
- KI = Konfidenzintervall



den aktuellen ESC-Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz gleichberechtigte Medikamente der ersten Therapielinie, weil sie die Mortalität reduzieren (● **Abb. 2**) [7]. Diuretika haben einen rein symptomverbessernden Stellenwert, Ivabradin ist eine Option für Patienten im Sinusrhythmus und hoher Herzfrequenz ≥ 70 /min. Bei Eisenmangel wird die Behandlung mit Eisencarboxymaltose oder Eisenderisomaltose empfohlen, bei Vorhofflimmern Antikoagulation und



Pulmonalvenenisolation (PVI) [8]. Bei Unverträglichkeiten gegenüber ACE-Hemmern oder ARNI können Angiotensin-Rezeptorblocker eingesetzt werden. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung sind SGLT2-Inhibitoren mit einer Klasse-IA-Empfehlung zur Verminderung von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen/kardiovaskulärem Tod sowie der nicht-steroidale Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist Finerenon mit einer Klasse-IA-Empfehlung zur Verminderung von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen indiziert [7, 9].

Um Zeit zu gewinnen, empfehlen die Leitlinien die Kombination aller vier evidenzbasierten Basismedikamentenklassen von Anfang an, statt stufenweise zu eskalieren. Dabei soll auf eine individuelle Anpassung je nach vorhandenen Komorbiditäten und Kontraindikationen geachtet werden. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass es sinnvoll sein kann, die Behandlung der HFrEF zunächst mit Betablockern und SGLT2i zu beginnen, weil beide Substanzen sehr gut verträglich sind (● **Abb. 3**). Dann sollten innerhalb von vier Wochen ARNI und zuletzt MRA ergänzt werden. Die Gefahr einer Hyperkaliämie durch die Gabe des MRA wird durch die bereits bestehende Therapie mit ARNI und SGLT2i deutlich abgemildert [10, 11]. Alternativ können auch alle vier Basismedikamentenklassen zu Beginn verabreicht werden. Mit Ausnahme des SGLT2i, der nicht auftitriert werden muss, sollen die Substanzen zunächst in niedriger Dosis verabreicht und dann individuell verträglich gesteigert werden [12]. Wenn trotz individuell eingestellter Basistherapie bei einer HFrEF in der jüngeren Vergangenheit eine Dekompensation eintrat bzw. noch ein hohes Dekompensationsrisiko besteht, kann zusätzlich Vericiguat gegeben werden [7, 13]. Bei Patienten mit einer HFmEF (Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction) und einer HFpEF konnte inzwischen dokumentiert werden, dass diese von einer Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren deutlich profitieren. Die ESC-Leitlinien wurden 2023 mit einer IA-Empfehlung entsprechend aktualisiert [9].

Abbildung 2

Zusammenfassende Darstellung der ESC-Leitlinien von 2021 mit Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz mit symptomatischer chronischer HFrEF [7, 13]

- Abkürzungen
HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
ACE = Angiotensin-Converting-Enzyminhibitoren
ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
BB = Betablocker
MRA = Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist
SGLT2i = Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor
SR = Sinusrhythmus
LSB = Linksschenkelblock
CRT-P/D = kardiale Resynchronisationstherapie mit Schrittmacher/Defibrillator
ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
PVI = Pulmonalvenenisolation
CABG = Koronararterienbypass
SAVR/TAVI = chirurgischer Aortenklappenersatz/Transkatheter Aortenklappenimplantation
TEE MV-Clip = kathetergestützter „Edge-to-Edge“-Mitralklappenclip
ISDN = Isosorbiddinitrat
ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker

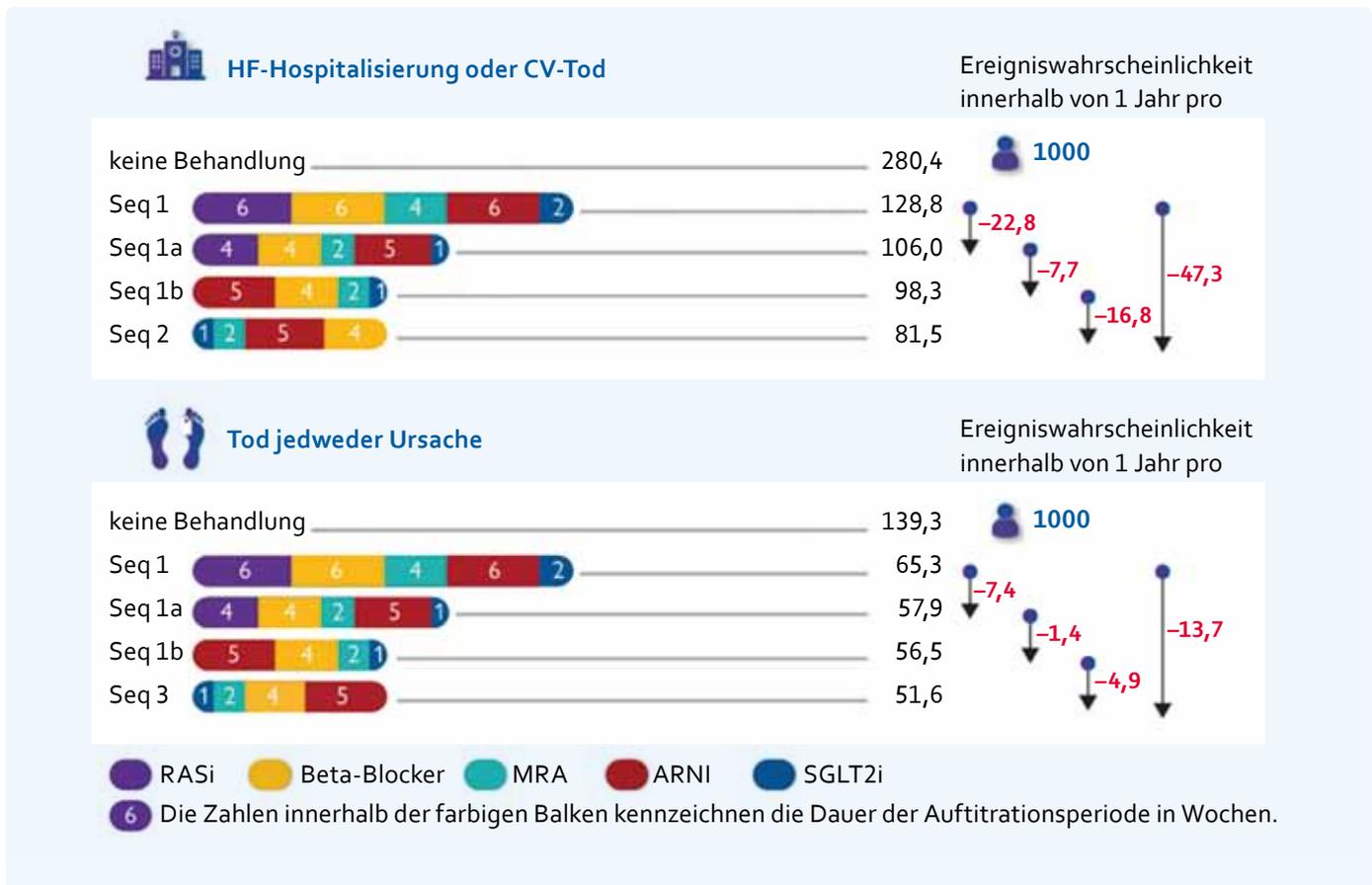


Abbildung 3

Einfluss der Abfolge der Basismedikamente und der Dauer der Auftitration auf Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität bei der Behandlung von Patienten mit einer HFrEF (modifiziert nach [11])

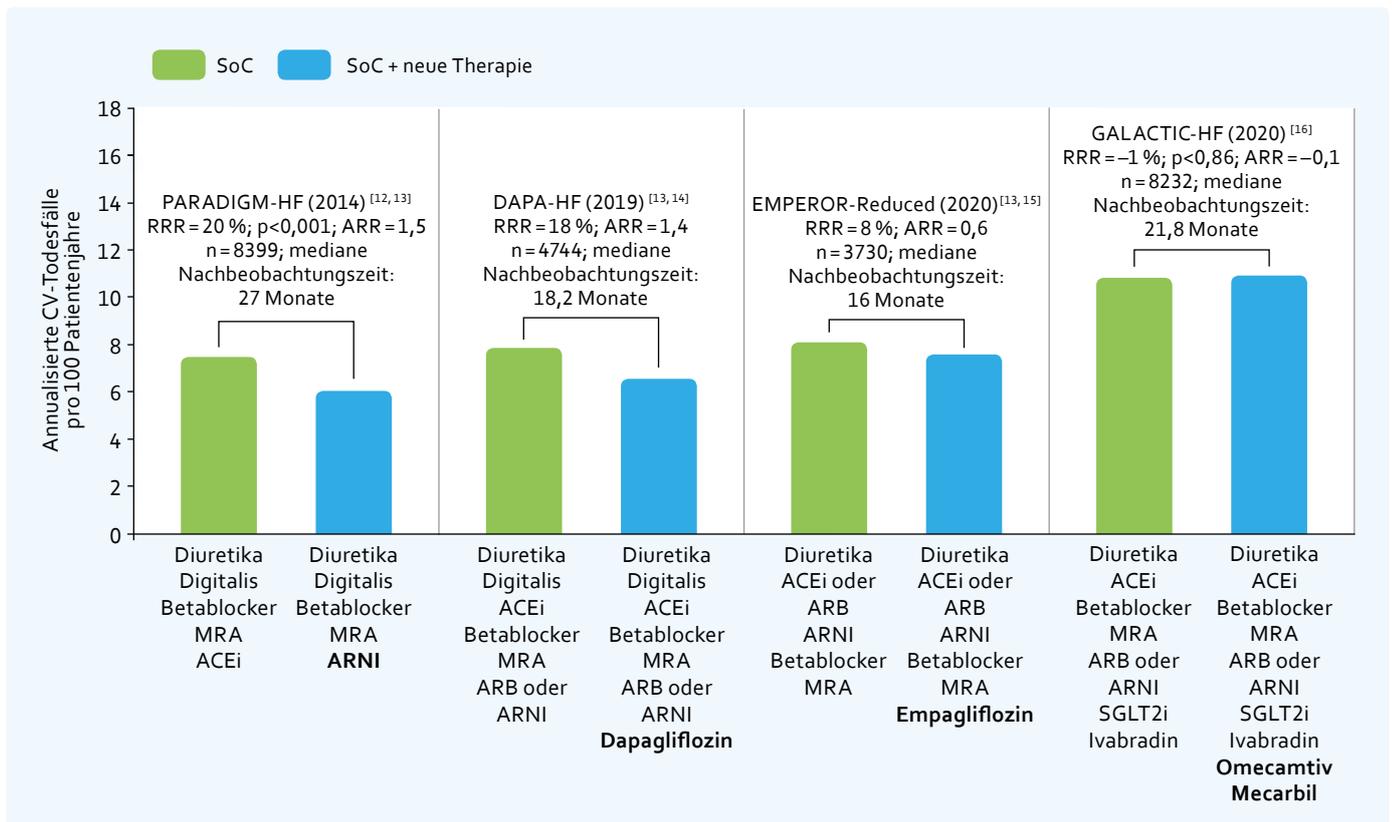
- Abkürzungen
 HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
 RASi = Renin-Angiotensin-System-Inhibitor
 ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor
 MRA = Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist
 SGLT2i = Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor
 HF = Herzinsuffizienz
 CV = kardiovaskulär

RISIKOENTWICKLUNG UNTER MAXIMAL AUSTITRIERTER UND TOLERIERTER MEDIKAMENTÖSER THERAPIE

Die Mortalität von Patienten mit einer HFrEF konnte durch neue Therapieoptionen, die alle zusätzlich zur bisherigen Basistherapie verabreicht wurden, signifikant gesenkt werden. Der ARNI Sacubitril/Valsartan und die SGLT2-Inhibitoren Dapagliflozin und Empagliflozin reduzierten das relative Risiko der kardiovaskulären Mortalität (annualisierte CV-Todesfälle pro 100 Patientenjahre) um 20 %, 18 % und 8 %. Omecamtiv Mecarbil konnte in der GALACTIC-HF-Studie nicht überzeugen (**Abb. 4**) [14–18]. Trotzdem bleibt bei maximal dosierter und verträglicher medikamentöser Therapie noch ein erhebliches kardiovaskuläres Restrisiko bestehen, das sich mit jeder neuen Dekompensation weiter erhöht („worsening heart failure“) [4]. In diesem Fall empfehlen die Leitlinien bei den dafür geeigneten Patienten die Behandlung mit Vericiguat sowie nicht-medikamentöse Therapieoptionen, um die Lebenserwartung zu verbessern [7, 13].

DAS KARDIORENALE SYNDROM

Das kardiorenale Syndrom ist ein Zustand, bei der eine Niereninsuffizienz als Folge oder Komorbidität einer Herzinsuffizienz besteht und bei dem die Therapie der Herzinsuffizienz durch eine Verschlechterung der Nierenerkrankung limitiert ist. Letztendlich stellt das kardiorenale Syndrom eine Interaktion zwischen Herz, Niere und der oft bestehenden Anämie dar. Die Nierenfunktion ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für die Herzinsuffizienz und wichtiger als die Ejektionsfraktion. Bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung und einem Typ-2-Diabetes steigt nicht nur das Risiko für den kardiovaskulären Tod an, sondern auch für die Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz (**Abb. 5**) [19, 20]. Um eine genauere Risikoprognose zur kardiovaskulären Mortalität zu erhalten,



müssen sowohl die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) als auch die „urine albumine creatinine ratio“ (UACR; Kreatinin-Albumin-Quotient im Urin) betrachtet werden. Die ist unabhängig von der Urinkonzentration und gibt die Menge des ausgeschiedenen Albumins in Relation zum Kreatinin an. Wenn die eGFR auf $<75 \text{ ml/min/1,73m}^2$ sinkt und die UACR auf $>5 \text{ mg/g}$ steigt, erhöht sich das kardiovaskuläre Risiko kontinuierlich [19, 20]. Eine Mikroalbuminurie liegt erst ab einem Wert über 30 mg/g vor. Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Nierenerkrankung und einer eGFR von $55 \text{ ml/min/1,73m}^2$ haben ohne Albuminurie nur ein moderates kardiovaskuläres Risiko, werden aber bei einer gleichzeitigen stark erhöhten Albuminurie einer Hochrisikokategorie zugeordnet [21, 22]. Sowohl SGLT2-Inhibitoren als auch der nicht-steroidale Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist Finerenon sind bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung mit einer Klasse-IA-Empfehlung zur Verhinderung von Herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen empfohlen [9].

THERAPIEOPTIONEN BEI AUSGESCHÖPFTER MEDIKAMENTÖSER THERAPIE

Wenn Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit den leitlinienbasierten Medikamenten in maximal verträglichen Dosierungen immer noch symptomatisch sind, stehen verschiedene nicht-medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, um die Prognose weiter zu verbessern. Dazu gehören die Ablation (Pulmonalvenenisolation) bei Vorhofflimmern, die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) bei Linksherzblock und Transkatheter-Reparatursysteme bei Klappenerkrankungen. Die Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT) kann eingesetzt werden, wenn CRT und Klappenintervention entweder erfolgt oder nicht indiziert sind [23]. Linksherzunterstützungssysteme (LVAD) und Herztransplantation (HTx) sind weitere, allerdings höchst invasive Optionen im Rahmen einer intensivierten Therapie für geeignete Patienten [7]. Wenn LVAD und Transplantation nicht indiziert sind, kann bei älteren Patienten eine repetitive Behandlung mit Levosimendan in Betracht gezogen werden [24], um Lebensqualität und Hämodynamik zu verbessern.

Abbildung 4

Vergleichende Darstellung des Restrisikos trotz Basismedikation bei Patienten mit HFrEF aus verschiedenen Endpunktstudien. Jede HF-Studie wurde unabhängig durchgeführt, und es wurden keine direkten HF-Studien durchgeführt, die einen unmittelbaren Vergleich der Wirksamkeit und/oder Sicherheit eines Arzneimittels mit einem anderen ermöglichen (modifiziert nach [14–18])

Abkürzungen
 SoC = Standardbehandlung
 CV = kardiovaskulär
 HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
 ACEi = Angiotensin-Converting-Enzym-inhibitoren
 ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker
 ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Nepri-lysin-Inhibitor
 MRA = Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist
 RRR = relative Risikoreduktion
 ARR = absolute Risikoreduktion
 SGLT2i = Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor
 SR = Sinusrhythmus
 HF = Herzinsuffizienz

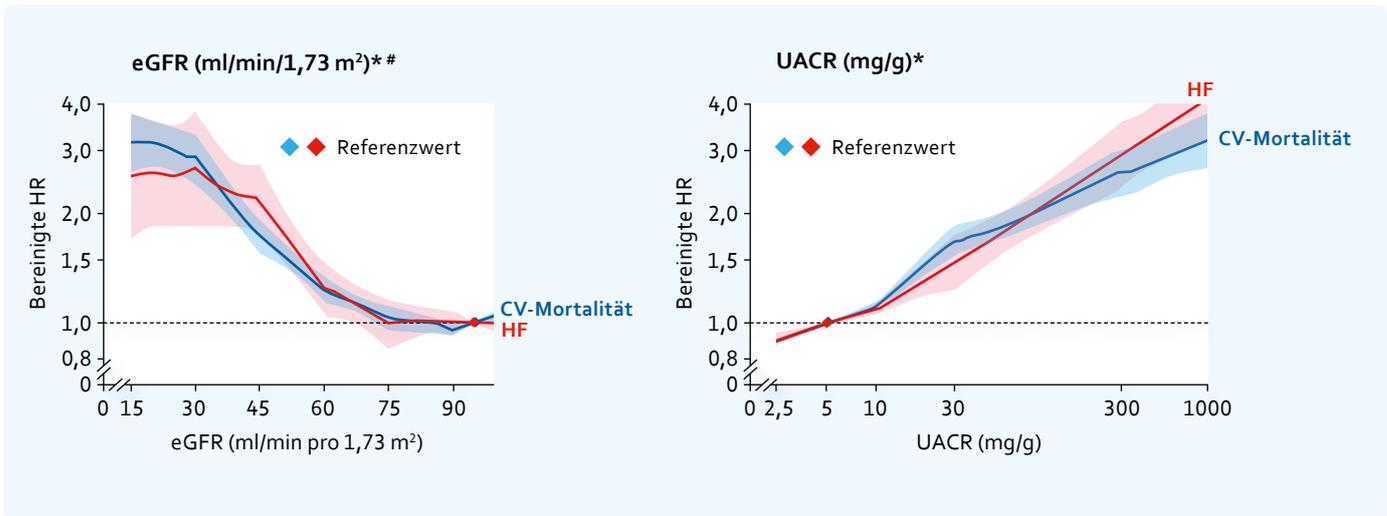


Abbildung 5

Entwicklung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) und Typ-2-Diabetes in Abhängigkeit von eGFR und UACR (modifiziert nach [19, 20])

*Bereinigt um Alter, Geschlecht, Abstammung, ethnische Zugehörigkeit, Rauchen, SBP, Antihypertensiva, Diabetes, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin und Albuminurie (UACR oder Teststreifen) oder eGFR, wie jeweils zutreffend.
#Abbildung nach [19]

Abkürzungen

CKD = chronische Niereninsuffizienz

CV = kardiovaskulär

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

HR = Hazard Ratio

HDL = Lipoprotein hoher Dichte

SBP = systolischer Blutdruck

HF= Herzinsuffizienz

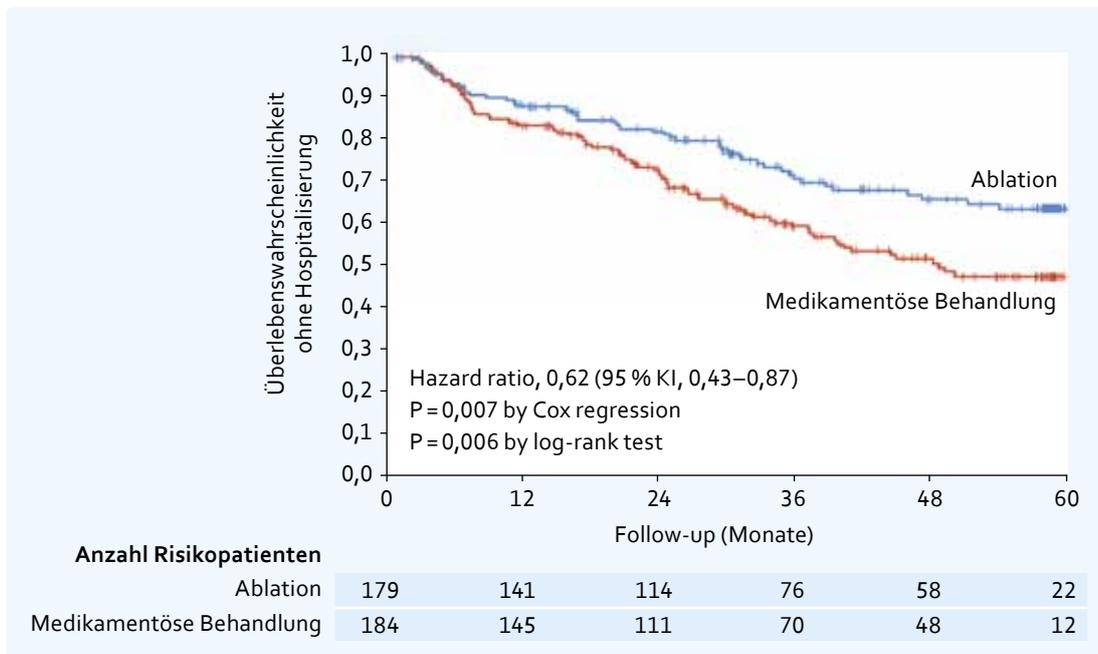
UACR = Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient

VORHOFFLIMMERABLATION

Das Vorhofflimmern ist eine der wichtigsten Komorbiditäten einer Herzinsuffizienz und der zweithäufigste Grund für eine stationäre Einweisung älterer Patienten. Bei Vorhofflimmern erfolgt gemäß Leitlinien eine Antikoagulation gemäß CHA₂DS₂-VASc-Score und ggf. eine Ablation (Pulmonalvenenisolation) zur Stabilisierung eines Sinusrhythmus [7]. Die Ablation verbessert bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz die Lebenserwartung (● **Abb. 6**). In der CASTLE-AF-Studie wurde bei herzinsuffizienten Patienten (NYHA II bis IV) mit symptomatischem persistierendem Vorhofflimmern zusätzlich zur GDMT (Leitliniengerechte medikamentöse Therapie) der Herzinsuffizienz entweder mit einer Katheterablation (n = 179) oder mit Medikamenten zur Kontrolle der Herzfrequenz (n = 184) behandelt. Alle Patienten hatten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤35 % sowie einen implantierten Defibrillator. Als zusammengesetzter primärer Endpunkt wurde der Tod jedweder Ursache oder die Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung festgelegt. Nach einem medianen Follow-up von 37,8 Monaten wurde der Endpunkt in der Ablationsgruppe bei 28,5 % der Patienten erreicht im Vergleich zu 44,6 % in der Kontrollgruppe (HR 0,53; 95 %-KI 0,43–0,87; p=0,007) [25]. Die Datenglage wurde durch die CASTLE-HTx-Studie weiter verstärkt. Hier zeigte sich, dass Patienten, die aufgrund der Schwere der Herzinsuffizienz für eine Herztransplantations-Listung gescreent wurden, signifikant häufiger überleben, wenn sie einer Vorhofflimmerablation unterzogen werden [26]. Ähnliche Hinweise, dass sich eine Vorhofflimmerablation günstig auf Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz auswirkt, zeigten zuvor schon Daten aus der EAST-AFNET-4-Studie [27] sowie aus der CABANA-Studie [28], sodass die Vorhofflimmerablation bereits seit 2020 in der ESC-Leitlinie zur Therapie des Vorhofflimmerns eine IA-Indikation hat, vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz [8].

KARDIALE RESYNCHRONISATIONSTHERAPIE

Die Device-Therapie wird in den Leitlinien sehr differenziert empfohlen. Eine ICD-Versorgung ist vor allem bei der ischämischen Herzkrankheit indiziert. Bei nicht-ischämischer Herzkrankheit profitieren vor allem die jüngeren Patienten, was in der DANISH-Studie dokumentiert werden konnte [31]. Die Empfehlungen für die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) sind in den ESC-Leitlinien von 2021 etwas heruntergestuft worden; ab einer QRS-Breite von 130 ms kann die CRT eingesetzt werden. Eine Klasse IA besteht erst ab einer QRS-Breite von 150 ms. Die Kombination von AV-Knotenablation, CRT und leitlinienkonformer ICD-Implantation wurde



in der APAF-CRT-Studie untersucht und zeigte im Vergleich zur medikamentösen Frequenzkontrolle und leitlinienkonformen CRT eine signifikante Überlegenheit bei HFREF-Patienten mit anhaltendem Vorhofflimmern und schmalen QRS-Komplex [29]. Neben dem Stellenwert der CRT unterstützen auch diese Daten ein aggressives Vorgehen bei Vorhofflimmern als Komorbidität der Herzinsuffizienz. Unverändert gilt eine Klasse-I-Empfehlung zur prophylaktischen ICD-Implantation bei ischämischer Kardiomyopathie (LVEF (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion) $\leq 35\%$ trotz dreimonatiger optimaler Therapie), bei der nicht-ischämischen Kardiomyopathie etwas abgestuft als Klasse-II-Empfehlung gemäß der DANISH-Studie [7].

KLAPPENINTERVENTIONEN

Während die Mitralsuffizienz in Europa die nach der Aortenklappenstenose zweithäufigste Herzklappenerkrankung mit einer Prävalenz bei älteren Menschen von über 10 % ist, liegt die Prävalenz einer klinisch relevanten, höhergradigen Trikuspidalsuffizienz nur bei etwa 5 %. Im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz steigt die Prävalenz allerdings bis auf etwa 30 % an [30].

In einer multizentrischen Studie [32] mit insgesamt 614 herzinsuffizienten Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Mitralklappeninsuffizienz und maximal dosierter leitliniengerechter medikamentöser Therapie (GDMT) konnte durch die kathetergestützte Klappenintervention die Rate an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Intervention innerhalb von 24 Monaten von 67,9 % pro Patientenjahr auf 35,8 % pro Patientenjahr gesenkt werden (HR 0,53; 95 %-KI 0,40–0,70; $p < 0,001$). Die Gesamtmortalität (Tod jedweder Ursache) sank durch die Intervention innerhalb von 24 Monaten von 46,1 % auf 29,1 % (HR 0,62; 95 %-KI 0,46–0,82; $p < 0,001$) (Abb. 7) [32]. Für Patienten mit relevanter sekundärer Mitralklappeninsuffizienz wurde auf der Basis der vorliegenden Evidenz die Option einer Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur (TEER) in die ESC-Leitlinien von 2021 neu übernommen [7]. Die Entscheidung über eine Klappenintervention fällt im interdisziplinären Herzteam. Im Vorfeld sollte, falls erforderlich, eine koronare Revaskularisation erfolgen und eine optimale Pharmakotherapie initiiert werden. Außerdem sollte vor einer Klappenintervention bei bestehender Indikation eine Resynchronisation durch Implantation einer CRT erfolgt sein.

Abbildung 6

Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Hospitalisierung von HFREF-Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern, NYHA II bis IV und implantiertem Defibrillator, die zusätzlich zur Herzinsuffizienz-GDMT entweder mit einer Katheterablation oder medikamentös zur Rhythmuskontrolle behandelt wurden (modifiziert nach [25])

Abkürzungen

HFREF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
 GDMT = leitlinienbasierte medikamentöse Therapie
 KI = Konfidenzintervall

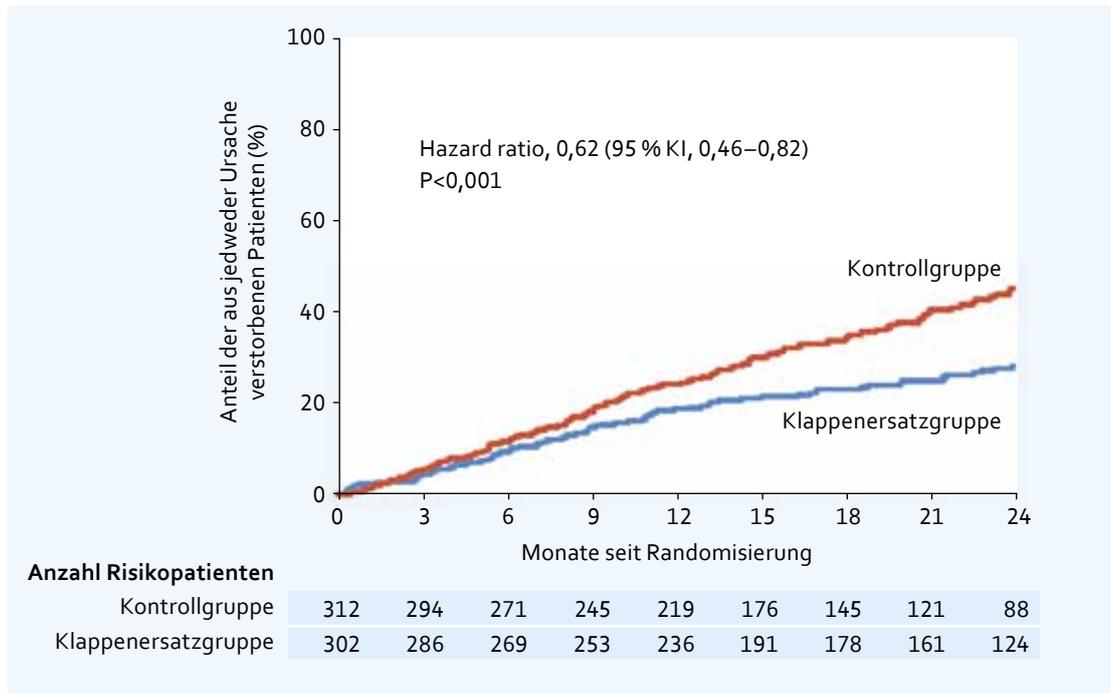


Abbildung 7

Kaplan-Meier-Darstellung der Sterberate von Patienten mit Herzinsuffizienz und mittelschwerer bis schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz, die trotz maximaler leitlinienbasierter Therapie immer noch symptomatisch waren und entweder zusätzlich zur medikamentösen Therapie mit einem Transkatheter-Mitralklappenersatz versorgt wurden (Klappenersatzgruppe) oder nur medikamentös weiterbehandelt wurden (Kontrollgruppe) (modifiziert nach [32]).

Abkürzung

KI = Konfidenzintervall

Eine funktionelle Trikuspidalklappen-Insuffizienz (TI) ist häufig mit einer HFpEF assoziiert; hier ist das Spektrum der empfohlenen Therapieoptionen deutlich kleiner als bei der HFref. Im Vordergrund stehen Schleifendiuretika und die Behandlung der Komorbiditäten. Diese führen aber nicht zu einer dauerhaften Entlastung der rechtsseitigen Kavitäten. Häufige Probleme bei den Patienten sind Hypotonie und chronische Niereninsuffizienz [33]. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass auch Patienten mit HFmrEF und HFpEF von SGLT2-Inhibitoren profitieren [34, 35]. Eine weitere Option bei der TI ist die TEER, die den TI-Schweregrad bei vielen Patienten reduziert und deren Belastbarkeit verbessert [36]. Zwei Jahre nach TEER konnte eine reduzierte Anzahl an Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz in dieser einarmigen Studie gezeigt werden [37]. Die randomisierte, nicht verblindete TRILUMINATE-Studie konnte eine signifikante Reduktion des TI-Schweregrades und eine Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit hochgradiger TI zeigen, jedoch keine Reduktion der Hospitalisierungen oder der Mortalität [38]. Dies erfordert weitere klinische Studien zur Identifizierung derjenigen Populationen von Patienten mit TI, die einen optimalen Nutzen durch die TEER erwarten können.

LINKSVENTRIKULÄRE UNTERSTÜTZUNGSSYSTEME UND HERZ-TRANSPLANTATION

Herzinsuffiziente Patienten, die trotz Revaskularisation und Resynchronisation, trotz optimaler medikamentöser Therapie und Klappenintervention immer noch im Stadium NYHA III oder schlechter sind, haben eine schlechte Prognose. Der Einsatz weiterer Therapieoptionen für diese Patienten wird im Allgemeinen von einem interdisziplinären Herzteam gemeinsam mit den Herzchirurgen diskutiert. Wenn absehbar ist, dass die Herzinsuffizienz in Richtung eines finalen Krankheitsstadiums verläuft, können die Patienten von der Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems (LVAD) als Bridging bis zur Transplantation („bridging to transplant“, BTT) oder bis zur palliativen Therapiephase („destination therapy“, DT) profitieren. Die ESC-Leitlinien von 2021 empfehlen als Entscheidungshilfe für die zeitliche Planung weiterer Therapiemaßnahmen den „Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support“- (INTERMACS-)Algorithmus und für

die Indikation zur Implantation eines LVAD bei Patienten mit einer mehr als zwei Monaten persistierenden schweren Symptomatik trotz optimaler medikamentöser oder Device-Therapie folgende Kriterien, von denen mehr als ein Kriterium erfüllt sein sollte [7]:

- LVEF <25 % und, falls gemessen, Spitzen-VO₂ 12 ml/kg/min
- ≥3 Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen innerhalb von zwölf Monaten, ohne klar behebbare Ursache
- Abhängigkeit von einer intravenösen inotropen Therapie
- Zunehmendes Endorganversagen (verschlechternde Nieren- und/oder Leberfunktion), die durch eine reduzierte Perfusion, aber nicht durch einen inadäquaten Füllungsdruck (PCWP ≥20 mmHg und SBP ≤80 bis 90 mmHg oder Herzindex ≤2 l/min/m²) bedingt ist
- Fehlen einer schweren rechtsventrikulären Dysfunktion mit schwerer Trikuspidalklappen-Insuffizienz

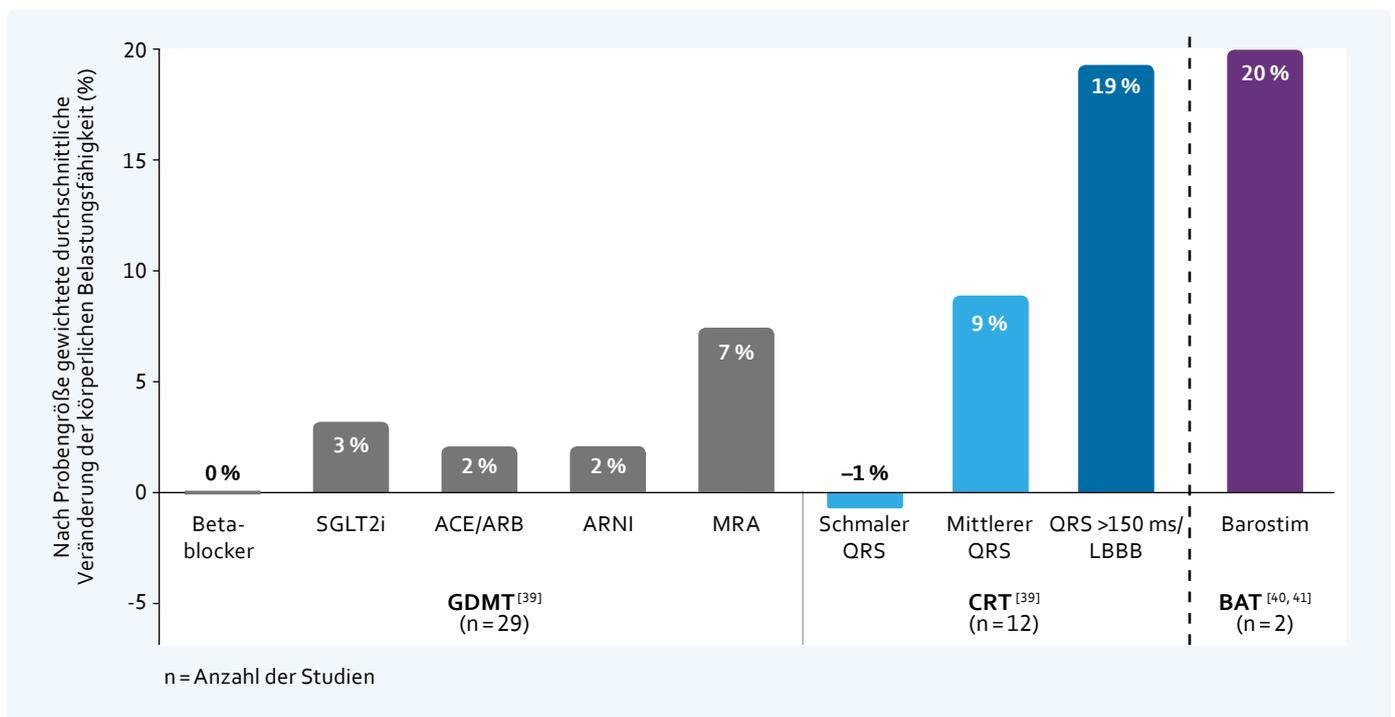
ERGÄNZENDE DEVICE-BASIERTE THERAPIEOPTIONEN BEI FORTGESCHRITTENER HERZINSUFFIZIENZ

Die Resynchronisationstherapie mit einem CRT-D (Kardiale Resynchronisation plus Defibrillator) hat bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock (QRS-Breite >150 ms) die Belastbarkeit („exercise capacity“) in einem ähnlichen Ausmaß verbessert, wie die Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT) (● **Abb. 8**) [39, 40, 41]. Das zeigt aber auch, dass die BAT nicht infrage kommt, wenn die Patienten eine Resynchronisationstherapie benötigen. Patienten mit einem Linksschenkelblock sollten zunächst mit einer CRT versorgt werden, um danach weitere Schritte zu diskutieren. Bei Patienten, die auf ein LVAD warten oder für die ein LVAD und eine Transplantation nicht infrage kommen, eröffnet sich ein therapeutisches Fenster („window of opportunity“) für die BAT, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Abbildung 8

Darstellung der nach Probengröße gewichteten durchschnittlichen prozentualen Veränderung der körperlichen Belastungsfähigkeit im Vergleich zum Kontrollarm (modifiziert nach [39, 40, 41])

Abkürzungen
 ACE = Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren
 ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker
 ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor
 MRA = Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist
 SGLT2i = Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor
 GDMT = leitlinienbasierte medikamentöse Therapie
 CRT = kardiale Resynchronisationstherapie
 BAT = Baroreflex-Aktivierungstherapie
 LBBB = Linksschenkelblock



NEUROMODULATION

Die Aktivierung des Sympathikus wurde lange Zeit als grundlegender Kompensationsmechanismus bei beginnender Herzinsuffizienz verstanden und in diesem Kontext zunächst als positiver Ausgleichseffekt in den ersten klinischen Phasen der Herzinsuffizienz angesehen. Mit der Überaktivierung des sympathischen Nervensystems zielt der Organismus darauf ab, trotz der inotropen Dysfunktion des Myokards eine angemessene Herzleistung aufrechtzuerhalten. Wird die sympathische Reflexantwort jedoch übermäßig stark und dauerhaft erhöht, löst sie eine Reihe nachteiliger Umstrukturierungsprozesse (Remodelling) am Herzgewebe aus. Diese führen langfristig zur Apoptose von Kardiomyozyten, zu myokardialer Fibrose und zu weiteren Einschränkungen der linksventrikulären Kontraktilität, was den Progress der Herzinsuffizienz weiter vorantreibt [42, 43, 44]. Mittlerweile wird diese autonome Dysbalance mit einer Überaktivierung des Sympathikus als ein wesentlicher „Mortalitätsfaktor“ betrachtet und stellt somit ein wichtiges therapeutisches Ziel bei der Herzinsuffizienz dar [45, 46].

BAROREFLEX-AKTIVIERUNGSTHERAPIE (BAT)

Die Modulation des autonomen Nervensystems mittels Baroreflex-Aktivierungstherapie stellt einen weiteren effektiven nicht-medikamentösen Therapieansatz dar, für den zur Behandlung der therapierefraktären Hypertonie und der Herzinsuffizienz eine insgesamt gute Datenlage existiert [47–50].

Barorezeptoren und der durch sie vermittelte Reflex spielen eine wichtige Rolle in der Homöostase von Blutdruck und Blutvolumen. Bei Barorezeptoren handelt es sich um mechanisch erregbare Dehnungsrezeptoren in der Gefäßwand des Sinus caroticus und des Aortenbogens, im Grenzbereich zwischen Media und Adventitia lokalisiert. Eine intraluminale Druckerhöhung aktiviert die Rezeptoren durch die erhöhte Wandspannung. Histologisch handelt es sich um verflochtene Nervenfasern, die als Proportional-Differenzial-Rezeptoren (PD Rezeptoren) fungieren. Sie registrieren sowohl Blutdruckänderungen, die Höhe des mittleren arteriellen Blutdruckes als auch die Geschwindigkeit einer solchen Änderung sowie Blutdruckamplitude und Herzfrequenz. Die Entladungsrate der Rezeptoren orientiert sich jedoch nicht an einen Absolutwert. Daher kann eine chronische Änderung des mittleren arteriellen Blutdruckes zu einer Adaption der Barorezeptoren an den neuen Basiswert führen.

Die Afferenzen der aortalen Barorezeptoren ziehen über den Nervus vagus oder den Nervus glossopharyngeus zum Hirnstamm. Die Impulse projizieren auf den Nucleus tractus solitarii im Kreislaufzentrum der Medulla oblongata. Bei einer Erhöhung des Blutdruckes registriert der Nucleus tractus solitarii somit eine gesteigerte Entladungsrate. Daraufhin werden die inhibitorischen Neurone, die von der kaudalen ventrolateralen Medulla zur rostralen ventrolateralen Medulla ziehen, erregt; es kommt zu einer Senkung des Sympathikotonus. Eine verstärkte Erregung der arteriellen Barorezeptoren führt demnach über die beschriebenen Reflexbögen im Hirnstamm zu einer Aktivierung vagaler Efferenzen, die am Herzen negativ chrono- und dromotrop wirken. Zugleich wird die Sympathikusaktivität gedämpft und damit die Herzfrequenz gesenkt sowie der periphere Gefäßwiderstand reduziert. Zudem erfolgt eine renale Reaktion in Sinne einer Inhibition der Reninfreisetzung und eine zentrale Vasopressinsekretionshemmung [45, 46].

Bei der BAT erfolgt eine afferente nervale Stimulation über eine an der Außenwand der Arteria Carotis platzierte Sonde (Neurostimulation). Die parasympathische Aktivität am Herzen und an anderen Organen wird gesteigert. Die sympathische Aktivität am Herzen, an den Blutgefäßen, Nebennieren, Nieren, Lunge und anderen Organen wird verringert [45]. Die BAT wirkt dabei ähnlich der renalen Denervation an den Nierenarterien, ist dabei aber nicht nur lokal begrenzt, sondern durch die zentralnervöse Regulation systemisch und auch reversibel. Außerdem ist die Dosis patientenindividuell auftitrierbar oder einstellbar.

KLINISCHE STUDIEN ZUR BAT BEI HERZINSUFFIZIENZ

Die besten Daten für die BAT gibt es für Patienten mit der NYHA-Klasse III [51]. In der Phase-I-Studie „BAT in HF“ wurde erstmalig die Sicherheit und der grundlegende Wirkmechanismus eines Barostimulationsgerätes evaluiert [52]. Es zeigte sich, dass das Device sicher ist und die Wirksamkeit über die Aktivierung von parasympathischen Nervenfasern und über die Hemmung von sympathischen Fasern gegeben ist. In der Phase-II-Studie „HOPE4HF“ wurde die Sicherheit und Wirksamkeit an einem größeren Patientenkollektiv mit einer chronischen Herzinsuffizienz dokumentiert. Bei den Patienten wurde die NYHA-Klasse verbessert sowie die mit dem „Minnesota-Living-with-Heart-Failure-Score“ (MLWHF) gemessene Lebensqualität und die körperliche Belastbarkeit mit dem 6-Minuten-Gehtest. Die mittlere Gehstrecke verbesserte sich nach sechs Monaten durch die BAT im Vergleich zur Kontrollgruppe um 58 m. Auch das NT-proBNP wurde gesenkt. Die Effekte der BAT waren unabhängig von der Entwicklung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, die sich während des Beobachtungszeitraumes nicht wesentlich veränderte [40].

Im Jahr 2016 begann die Rekrutierung der Patienten für die BeAT-HF-Studie mit der Zielsetzung, eine klinische Langzeitevidenz für das implantierte BAT-Device zu liefern. In diese prospektive, multizentrische, randomisierte, unverblindete, zweiarmige Parallelgruppenstudie mit verblindeter Endpunktauswertung wurden HFrEF-Patienten in der NYHA-Klasse III eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren eine 6-Minuten-Gehstrecke (6MHW) von 150 bis 400 m, eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder NT-proBNP-Konzentrationen >400 pg/ml, eine stabile optimale medikamentöse Behandlung ≥ 4 Wochen, keine Klasse-I-Indikation für CRT sowie eine maximale NT-proBNP-Konzentrationen von <1600 pg/ml. Die BeAT-HF-Studie wurde im Rahmen des geplanten Studiendesigns mit einer „pre-market“-Phase (264 Patienten) und einer sich daran anschließenden „post-market“-Phase mit weiteren 59 Patienten (insgesamt 323 Patienten) durchgeführt, davon 163 Patienten in der BAT-Gruppe und 160 in der Kontrollgruppe [41, 53].

In der „pre-market“-Phase der BeAT-HF Studie erhielten die 264 Patienten an 103 Zentren in den USA und an fünf Zentren in UK entweder eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie (GDMT) plus BAT (BAT-Gruppe, n = 130) oder ausschließlich eine GDMT (Kontrollgruppe, n = 134) (● **Abb. 9**). Die Ergebnisse nach sechsmonatiger Behandlung können wie folgt zusammengefasst werden [41]:

- Zunahme der physischen Belastbarkeit, erhoben mittels 6-Minuten-Gehstrecke (6MHW): +49 vs. -8 m ($\Delta 60$ m; $p < 0,001$)
- Zunahme der Lebensqualität, erhoben mittels „Minnesota-Living-with-Heart-Failure“-Fragebogen (MLWHF): 21 vs. 6 Punkte ($\Delta 14$ Punkte Verbesserung; $p < 0,001$)
- NYHA-Klasse: bei 65 % vs. 31 % Verbesserung um ≥ 1 Klasse ($\Delta 34$ %; $p < 0,001$), bei 13 % der Patienten sogar um zwei NYHA-Klassen. Das entspricht einer Gesamtverbesserung von +34 % durch BAT.
- NT-proBNP-Spiegel als kardialer Stressmarker: -21 % vs. +3 % ($\Delta 25$ %; $p < 0,004$)
- Reduktion des relativen Risikos der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse zwischen BAT- und Kontrollgruppe: relative Risikoreduktion um 51 %
- 97 % der Patienten waren komplett „major adverse neurological and cardiovascular event“- (MANCE-)frei.

Anmerkung: Aufgrund unterschiedlicher Baselinewerte erklärt sich die numerische Differenz der Verbesserung zwischen BAT- und Kontrollgruppe (6MHW, MLWHF, NYHA-Klasse, NT-proBNP).

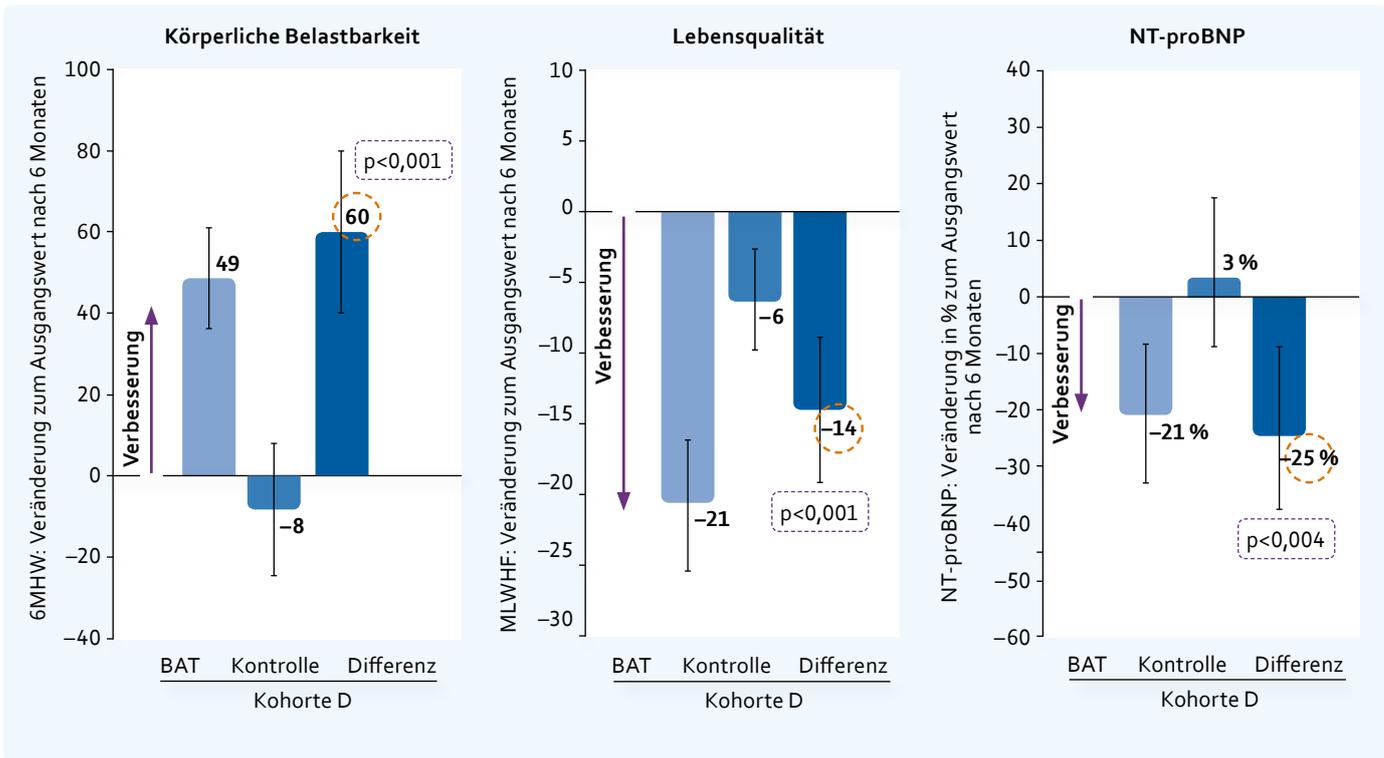


Abbildung 9

BeAT-HF-Studie: Wirkung der Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT) im Vergleich zur Baseline auf körperliche Belastbarkeit (6-Minuten-Gehtest), Lebensqualität („Minnesota-Living-with-Heart-Failure-Questionnaire“) und NT-proBNP-Plasmakonzentration jeweils sechs Monate nach Implantation (modifiziert nach [41])

Abkürzungen

BAT = Barorezeptor-Aktivierungstherapie

MLWHF = Minnesota-Living-with-Heart-Failure-Questionnaire

6MHW = 6-Minuten-Gehtest

NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide

NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide

LANGZEITDATEN DER BEAT-HF-STUDIE

In der „**post-market**“-Phase wurden zusätzlich zu den Patienten der „pre-market“-Phase 59 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und eingeschränkter Pumpfunktion (EF ≤35 %) eingeschlossen. Insgesamt 163 Patienten erhielten eine BAT, 160 Patienten waren in der Kontrollgruppe. Primärer Endpunkt in dieser zweiten Studienphase (Event-getriggert) war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität (kardiovaskulärer Tod, „linksventrikuläres Unterstützungssystem“ LVAD) oder Herztransplantation und Herzinsuffizienz-Morbidität (Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder Herzinsuffizienz-bedingte Aufnahme in der Notfallambulanz). Obwohl der primäre Endpunkt nach einem medianen Follow-up von 3,7 Jahren keine signifikanten Unterschiede zwischen BAT- und Kontroll-Gruppe zeigte (HR 0,94; 95 %-KI 0,75–1,57; p = 0,82), kam es zu einem Effekt auf die Gesamtmortalität. In der BAT-Gruppe lag die Ereignisrate für Tod jeglicher Ursache, LVAD oder Herztransplantation bei sieben Ereignissen pro 100 Patientenjahren und in der Kontroll-Gruppe bei 10,4 Ereignissen pro 100 Patientenjahren. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 34 % (HR 0,0622; 95 %-KI 0,435–1,007; nomineller p-Wert = 0,054).

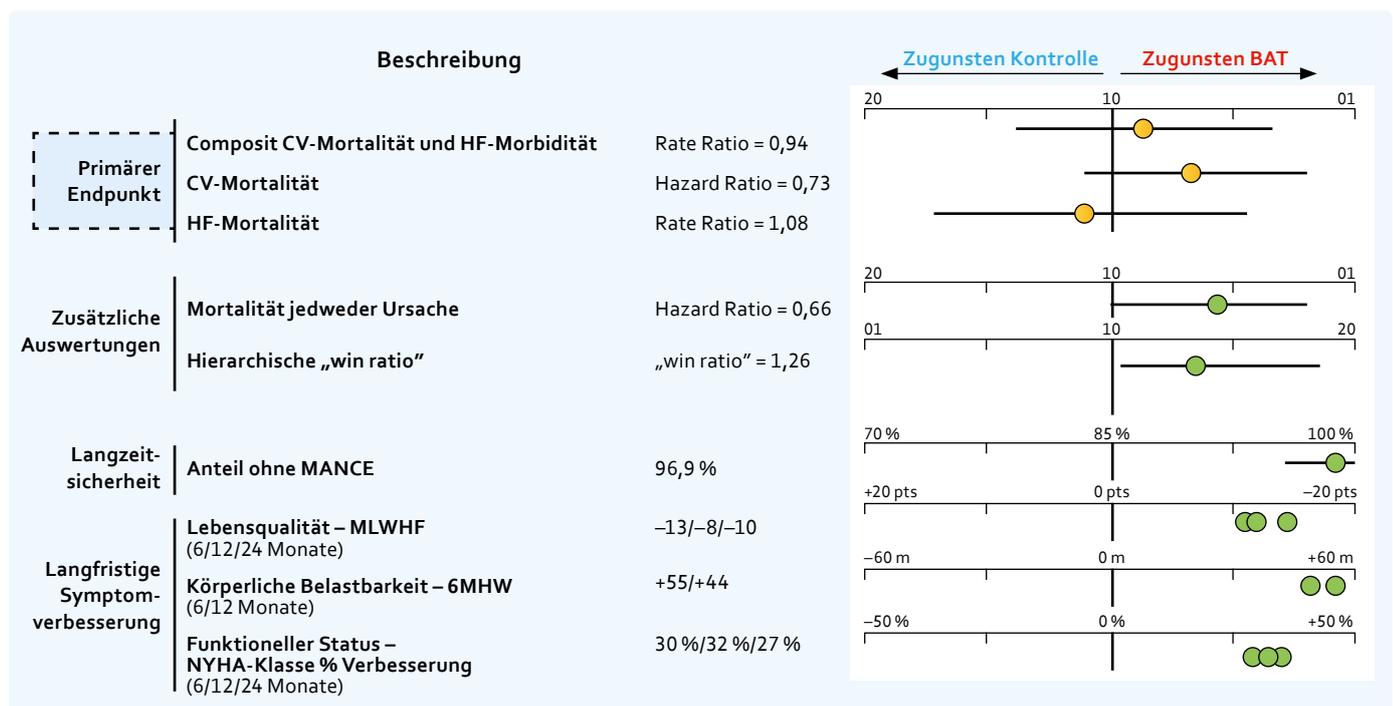
Für die Auswertung der weiteren Wirksamkeitsdaten wurde das statistische Verfahren der hierarchischen „composite“- („win ratio“-)Analyse angewendet [54]. Diese Methode gewichtet die Ereignisse nach Schweregrad, denn ein Nachteil der klassischen Analyse kombinierter Endpunkte ist, dass jedes Ereignis gleich gewichtet wird, was nicht zwangsläufig den Schweregrad des Ereignisses in der Realität widerspiegelt (z. B. Ereignis Hospitalisierung oder Todesfall). Bei der „win ratio“-Methode tragen also 100 % der Patienten zum Endpunkt bei, im Vergleich zu 40 % der Patienten hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität und HI-Morbidität. Die „win ratio“-Methode ermöglicht zudem die Berücksichtigung von patientenberichteten Endpunkten wie der Lebensqualität. Dazu werden Paare aus Studienteilnehmenden gebildet und sukzessive nach einer definierten Hierarchie analysiert, ob es bezüglich der Endpunktkomponenten zwischen den beiden Personen einen Gewinner gibt.

Werden die Langzeitdaten der BeAT-HF-Studie mit diesem Verfahren gerechnet, ist die BAT gegenüber der Kontrolle bei einem zusammengesetzten Endpunkt aus Tod, LVAD und Herztransplantation signifikant überlegen (● Abb. 10). Daneben bestätigen die Langzeitdaten die Resultate der oben genannten 6-Monats-Analyse der „pre-market“-Phase bezüglich der Sicherheit: 97 % der Studienteilnehmenden waren frei von schwerwiegenden neurologischen, kardiovaskulären oder prozedurbezogenen Ereignissen („major adverse neurological and cardiovascular event“, MANCE) ($p < 0,001$). Zudem verbesserte sich nach 24 Monaten BAT der funktionelle Status (NYHA-Klasseanteil mit Verbesserung um ≥ 1 Klasse) um 27,0 Prozentpunkte ($p < 0,001$; BAT-Gruppe 68 % vs. 41,1 % Kontrollgruppe). Patienten mit BAT verzeichneten eine Zunahme der körperlichen Belastungstoleranz anhand der 6-Minuten-Gehstrecke (6MHW) nach sechs und zwölf Monaten. Unter der BAT verbesserte sich nach 24 Monaten außerdem messbar die Lebensqualität, erhoben anhand des MLWHF, um zehn Punkte ($p < 0,00118$; BAT-Gruppe 18 Punkte Verbesserung vs. Kontrollgruppe acht Punkte). Die Langzeitdaten der BeAT-HF-Studie wurden Anfang 2023 auf dem THT-Kongress der Öffentlichkeit präsentiert [53]. Es kann festgestellt werden, dass die zusätzliche BAT in keinem der untersuchten Endpunkte schlechter war als die alleinige „guideline-directed medical therapy“ (GDMT). Es scheint für die BAT demnach ein „window of opportunity“ bei der Herzinsuffizienz NYHA III zu geben, um nicht nur die Lebensqualität der Patienten, sondern auch die Hospitalisierungsrate und weitere harte Endpunkte zu verbessern.

Abbildung 10

BeAT-HF-Studie: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der „win ratio“-Analyse nach einem medianen Follow-up von 3,7 Jahren (entspricht 1037 Patientenjahren). Untersucht wurden Patienten mit HFrEF und GDMT jeweils mit und ohne BAT (modifiziert nach [53])

- Abkürzungen
HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
CV = kardiovaskulär
BAT = Baroreflex-Aktivierungstherapie
LVAD = linksventrikuläres Unterstützungssystem
GDMT = leitlinienbasierte medikamentöse Therapie
MLWHF = Minnesota-Living-With-Heart-Failure-Questionnaire
6MHW = 6-Minuten-Gehtest
NYHA Class = New York Heart Association Funktionsklasse
MANCE = schwere neurologische und kardiale Ereignisse



STELLENWERT DER BAROREFLEX-AKTIVIERUNGSTHERAPIE (BAT) BEI HERZINSUFFIZIENZ

Bei Patienten mit einer HFrEF, die trotz maximal tolerierter medikamentöser Therapie nicht ausreichend beschwerdefrei sind, kann die BAT eine Therapieoption darstellen. Den höchsten Empfehlungsgrad an interventionellen Herzinsuffizienztherapien bieten bei geeigneten Patienten ICD, CRT und Klappenintervention. Es sollte geprüft werden, ob die Patienten im Rahmen eines „Advanced Heart Failure Program“ mit LVAD und Transplantation versorgt werden können (INTERMACS-Kriterien, Alter, Komorbiditäten). In bestimmten Fällen kann die BAT derartige

invasivere Maßnahmen verhindern oder aufschieben. Auch wenn die Patienten keine Indikation für ICD, CRT oder Klappenintervention haben oder trotz dieser Maßnahmen immer noch in NYHA III sind und hohe NT-proBNP-Konzentrationen aufweisen, kann eine BAT eingesetzt werden. Entweder bei jüngeren Patienten als „bridging to transplant“ (BTT) bzw. Bridging bis zur LVAD oder bei älteren Patienten zur dauerhaften Stabilisierung. Kontraindikationen für eine BAT sind eine beidseitige Carotisbifurkation oberhalb der Höhe des Unterkiefers, ein fehlender Baroreflex oder eine Neuropathie, unkontrollierte symptomatische Bradykardie, Carotis-Stenosen >50 %, ulzerative Plaques in den Carotiden sowie eine bekannte Allergie gegen Silikon oder Titan [23]. In den ESC-Leitlinien von 2021 wird die BAT als mögliche therapeutische Option genannt [7].

FAZIT

- Bei Patienten mit einer HFrEF steigt nach der ersten Dekompensation das Risiko mit jedem weiteren Ereignis deutlich an, auch wenn sie bislang leitliniengerecht medikamentös behandelt wurden.
- Die ESC-Leitlinien von 2021 zur Therapie der HFrEF empfehlen die frühe Kombination aller Basismedikamente auch mit niedrigen Dosierungen anstelle einer langsamen schrittweisen Aufdosierung in „historischer“ Reihenfolge.
- Eine chronische Nierenerkrankung erhöht nicht nur das kardiovaskuläre Risiko und die Wahrscheinlichkeit einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung, sondern limitiert auch die Therapie bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz.
- Ablation bei Vorhofflimmern, kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) bei Linksschenkelblock ab einer QRS-Breite von 130 ms und ICD-Implantation bei ischämischer Kardiomyopathie verbessern die Prognose von Patienten mit einer Herzinsuffizienz.
- Die Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur (TEER) reduziert den Schweregrad einer Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz und verbessert die Rate an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen.
- Studiendaten zeigen, dass die Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT) eine sichere und anhaltend wirksame Behandlungsoption für Patienten mit einer HFrEF ist, die trotz maximal tolerierter medikamentöser Basistherapie weiterhin unter persistierenden Symptomen leiden.

LITERATUR

1. Maggioni AP et al. The real-world evidence of heart failure: findings from 41413 patients of the ARNO database. *Eur J Heart Fail* 2016;18(4):402–410
2. Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz, 3. Auflage, <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>, zuletzt abgerufen am: 09.10.2023
3. Virani SS et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139–e596
4. Gheorghiade M et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:11G–17G
5. Cowie MR et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Fail* 2014;1:110–145
6. Vaduganathan M et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomized controlled trials. *Lancet* 2020;396(10244):121–128
7. McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;00:1–128
8. Hindricks G et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42(5):373–498
9. McDonagh TA et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023 Oct 1;44(37):3627–3639
10. McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction? *Circulation* 2021;143:875–877
11. Shen L et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2022;43(27):2573–2587
12. Brownell NK et al. The Gap to Fill: Rationale for Rapid Initiation and Optimal Titration of Comprehensive Disease-modifying Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Cardiac Fail Rev* 2021;7e18
13. McDonald M et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol* 2021;37:531–546
14. McMurray JJV et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004
15. Butler J et al. Comparing the Benefit of Novel Therapies Across Clinical Trials – Insights from the VICTORIA Trial. *Circulation* 2020;142:717–719
16. McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008
17. Packer M et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424
18. Teerlink JR et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mercarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2021;384:105–116
19. Matsushita K et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(7):514–525
20. Fox CS et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380(9854):1662–1673
21. Levin A. et al. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013(Suppl);3(1):1–150
22. Levey AS et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80(1):17–28
23. Duncker D, Bauersachs J, Current and future use of neuromodulation in heart failure. *Eur Heart J* 2022;17(24)(Suppl E):E28–E34

24. Comin-Colet J et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20(7):1128–1136
25. Marrouche NF et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *New Engl J Med* 2018;378:417–427
26. Sohns C et al. Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. *New Engl J Med* 2023; 389:1380–1389
27. Kirchhof P et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *New Engl J Med* 2020;383:1305–1316
28. Packer DL et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results from the CABANA Trial. *Circulation* 2021;143(14):1377–1390
29. Brignole et al. AV junction ablation and cardiac resynchronization therapy for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J* 2021;42(45):4731–4739
30. Deutscher Herzbericht 2021. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Hrsg. Deutsche Herzstiftung
31. Kristensen SL et al. Risk Models for Prediction of Implantable Cardioverter-Defibrillator Benefit: Insights From the DANISH Trial. *J Am Coll Cardiol HF* 2019;7(8):717–724
32. Stone GW et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart failure. *New Engl J Med* 2018;379:2307–2318
33. Vahanian A et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart J* 2022;43(7):561–632
34. Anker SD et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–1461
35. Solomon SD et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New Engl J Med* 2022;387:1089–1098
36. Lurz P. et al. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Treatment of Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(3):229–239
37. Von Bardeleben RS et al. Two-Year Outcomes for Tricuspid Repair With a Transcatheter Edge-to-Edge Valve Repair From the Transatlantic TRILUMINATE Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2023 Aug;16(8):e012888
38. Sorajja P et al. Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. *N Engl J Med* 2023;388:1833–1842
39. Lewis G et al. Development in Exercise Capacity Assessment in Heart Failure Clinical Trials and the Rationale for the Design of METEORIC-HF. *Circ Heart Fail* 2022;15(5):510–524
40. Abraham WT, Zile MR et al. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart failure With a Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Failure* 2015;3(6):487–496
41. Zile MR et al. Baroreflex Activation Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(1):1–13
42. Triposkiadis F et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(19):1747–1762
43. Van Bilsen M et al. The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2017;19(11):1361–1378
44. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res* 2014; 114(11):1815–1826
45. Gronda E et al. Sympathetic activation in heart failure. *European Heart Journal Supplements* 2022;24(Suppl E): E4–E11
46. Dusi V et al. Neuromodulation devices for heart failure. *European Heart Journal Supplements* 2022;24(Suppl E):E12–E27
47. Heusser K et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2010;55(3):619–626
48. Wustmann K et al. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension* 2009;54(3):530–536

49. Gold MR et al. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Heart Failure: The INNOVATE-HF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(2):149–158
50. Fukuta H et al. Effects of catheter-based renal denervation on heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2022;27(1):29–36
51. Fudim M et al. Device Therapy in Chronic Heart Failure: JACC State-of-the Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78(9):931–956
52. Gronda E et al. Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac hemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail* 2014;16(9):977–983
53. Zile MR. Baroreflex Activation Therapy (BAT) in Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction (BeAT-HF) Trial: Long-Term Outcomes. March 21, 2023; THT Boston
54. Pocock SJ et al. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J* 2012;33(2):176–182

Referent

Prof. Philip Wenzel
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Zentrum für Kardiologie - Kardiologie I
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

CVRx, Inc.

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: ipopba– istockphoto.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Medikamentengruppe zählt nicht zu den sogenannten „fantastic four“, die die ESC-Leitlinie von 2021 zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) empfiehlt?

- Betablocker
- ACE-Inhibitoren/ARNI
- SGLT2-Inhibitoren
- Diuretika
- Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA)

? Welche Aussage zum Risikoverlauf bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) ist richtig?

- Mit der Erstdiagnose einer Herzinsuffizienz hat jeder Patient ein Basisrisiko.
- Das Basis- oder Ausgangsrisiko nach der Erstdiagnose kann durch eine leitliniengerechte Therapie bis auf ein Restrisiko gesenkt werden.
- Mit der ersten behandlungspflichtigen Dekompensation erhöht sich das Risiko.
- Mit jeder weiteren Dekompensation steigt das Risiko weiter an.
- Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage ist richtig? Die Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT) ...

- ... ist bei chronischer Herzinsuffizienz kontraindiziert.
- ... wirkt über die Aktivierung der sympathischen Nervenfasern.
- ... adressiert einen ungedeckten medizinischen Bedarf, denn Patienten mit einer Herzinsuffizienz können trotz optimaler medikamentöser Behandlung, Resynchronisation und Klappenintervention noch unter den Symptomen der Herzinsuffizienz leiden.
- ... stimuliert durch elektrische Impulse die Barorezeptoren in der Carotis, die dieses Signal direkt an das Herz weiterleiten.
- ... erfolgt mittels eines in den linken Herzventrikel implantierten Barostimulationsgerätes.

? Welche Aussage zur NYHA-Klasse III ist richtig?

- Es handelt sich um eine Herzerkrankung ohne körperliche Limitationen.
- Sie kennzeichnet eine Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit.
- Eine geringe körperliche Belastung verursacht bereits Erschöpfung und Luftnot.
- Es handelt sich um eine Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe.
- Keine Aussage ist richtig.

? Welche Aussage zum Baroreflex bzw. zu den Barorezeptoren ist richtig?

- Barorezeptoren sind mechanisch erregbare Dehnungsrezeptoren in der Gefäßwand des Sinus caroticus und des Aortenbogens.
- Unter dem Baroreflex versteht man die durch die Barorezeptoren ausgelösten Reaktionen auf eine Änderung des Herzzeitvolumens.
- Die stimulierten arteriellen Barorezeptoren führen bei einem Blutdruckanstieg zu einer Aktivierung des Sympathikotonus.
- Die Afferenzen der Barorezeptoren ziehen zur Substantia nigra.
- Eine verstärkte Erregung der arteriellen Barorezeptoren führt zu einer Inhibition vagaler Efferenzen, die am Herzen negativ chronotrope und dromotrope wirken.

? Ab welcher UACR liegt eine Mikroalbuminurie vor?

- ≥ 5 mg/g
- ≥ 10 mg/g
- ≥ 20 mg/g
- ≥ 30 mg/g
- ≥ 300 mg/g

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Therapieempfehlung für Patienten mit einer Herzinsuffizienz nach den neuen ESC-Leitlinien von 2023 ist falsch?

- Bei Patienten mit Diabetes oder bestehender Nierenerkrankung werden SGLT2-Inhibitoren zur Prävention der Herzinsuffizienz empfohlen.
- SGLT2-Inhibitoren werden bei der HFrEF, aber nicht zur Behandlung von Patienten mit einer HFmrEF oder HFpEF empfohlen.
- Die intravenöse Eisensubstitution mit Eisen-carboxymaltose und Eisenderisomaltose von Patienten mit einer Herzinsuffizienz wird empfohlen, weil sie die Lebensqualität und Belastbarkeit erhöht.
- Der nicht-steroidale Mineralokortikoid-Rezeptor-antagonist Finerenon hat eine IA-Empfehlung zur Verminderung von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen bei Patienten mit Diabetes oder bestehender Nierenerkrankung.
- ACE-Hemmer/ARNI, Betablocker, MRA und SGLT2-Inhibitoren sind als Standardtherapie eine Klasse-IA-Empfehlung für alle Patienten mit einer HFrEF.

? Welche Aussage zur sechsmonatigen „pre-market“-Phase der BeAT-HF-Studie ist falsch?

- Im Studienverlauf verbesserte sich durch die BAT die Lebensqualität der Patienten, gemessen mit dem „Minnesota-Living-with-Heart-Failure-Score“.
- Die körperliche Belastbarkeit der Patienten gemessen mit dem 6-Minuten-Gehtest nahm unter einer BAT zu.
- Die NYHA-Klasse verbesserte sich durch die BAT bei etwa zwei von drei Patienten um mindestens eine Klasse.
- Eine erhöhte NT-proBNP-Konzentration ändert sich durch die Baroreflex-Aktivierungstherapie nicht.
- 97 % der Patienten waren innerhalb der sechs Monate nach Baroreflex-Aktivierungstherapie komplett frei von „major adverse neurological and cardiovascular events“ (MANCE).

? Welches Kriterium der ESC-Leitlinien von 2021 für die Indikation zur Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz ist richtig?

- LVEF <25 %
- ≥3 Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen innerhalb von zwölf Monaten ohne klar behebbar Ursache
- Abhängigkeit von einer intravenösen inotropen Therapie
- Zunehmendes Endorganversagen durch reduzierte Perfusion
- Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage zu den Optionen bei einer unzureichenden medikamentösen Therapie von Patienten mit einer Herzinsuffizienz ist falsch?

- Die Ablation (Pulmonalvenenisolation) ist bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz indiziert, die ein medikamentös nicht behandelbares Vorhofflimmern haben.
- Eine mittelschwere bis schwere Mitralklappeninsuffizienz sollte mit einer Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur (TEER) versorgt werden.
- Die Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems kann erst geprüft werden, wenn die Patienten indikationsabhängig nach erfolgter Revaskularisation, Resynchronisation und Klappenintervention immer noch Beschwerden der Klasse NYHA III oder IV haben.
- Eine prophylaktische ICD-Implantation ist vor allem bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie indiziert.
- Eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) darf erst bei einem kompletten Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite von 150 ms eingesetzt werden.