

Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz - neue Leitlinien



1. Definitionen
2. Akute Herzinsuffizienz – ADHF
3. Chronische Herzinsuffizienz
4. Bedeutung der Herzfrequenz
5. BB und β_1 -Selektivität
6. Neuere Pharmaka

Köln, 21. November 2016

erland.erdmann@uni-koeln.de



New Guidelines – new Messages

2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New
Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update
of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management
of Heart Failure

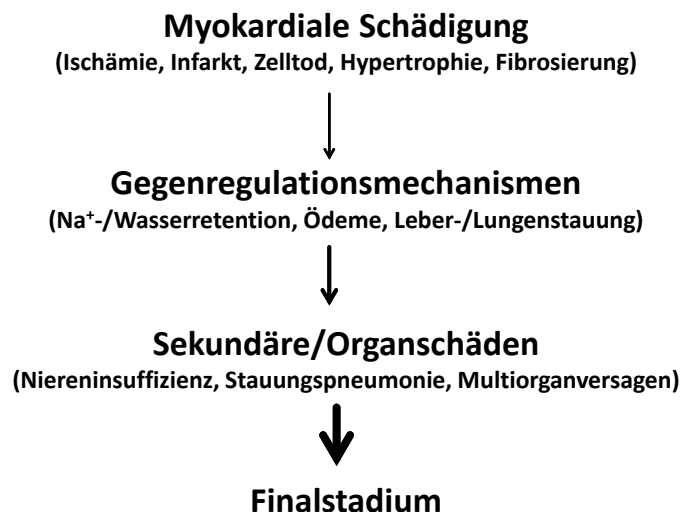
Circulation. 2016;134:e282–e293



European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200
doi:10.1093/eurheartj/ehw128

ESC GUIDELINES

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and
treatment of acute and chronic heart failure



Herzinsuffizienz - Definitionen

Pathophysiologisch stellt die Herzinsuffizienz ein Syndrom aus kardial bedingter Minderperfusion lebenswichtiger Organe mit sekundärer neurohumoraler Aktivierung und zunehmender Schädigung dieser Organe (z. B. Niere) dar.

Klinisch bedeutet eine Herzinsuffizienz typische Symptome (Müdigkeit, Dyspnoe) und Zeichen (Ödeme) bedingt durch kardiale Funktionsstörungen.

Das bedeutet:
die kardiale Funktionsstörung muß nachgewiesen werden!

Praktische Definitionen

Akute versus chronische Herzinsuffizienz

Rechts- versus Linksherzinsuffizienz

Rhythmogene Herzinsuffizienz

Systolische versus diastolische Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz - Definitionen

HF = typische Symptome + typische Zeichen durch strukturelle und/oder funktionelle kardiale Störungen

EF <50%

CV Risiko, Hypertonie, nach MI, DCM, myokardialer Zellverlust

HF_rEF

systolische HF

EF ≥50%

Hypertonie, Hypertrophie, interstitielle Fibrose, erhöhte LV Steifigkeit

HF_pEF

diastolische HF

New ESC Guidelines

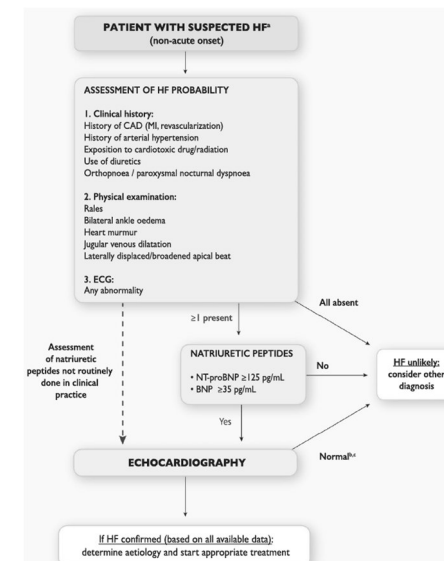
ESC Guidelines EHJ 2016;37:2129

Definition of HF with preserved (HF_pEF), mid-range (HF_{mr}EF), and reduced ejection fraction (HF_rEF)

Type of HF	HF _r EF	HF _{mr} EF	HF _p EF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).
			1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

Nicht allgemein akzeptiert!

Algorithmus für die HF-Diagnostik



Herzinsuffizienz - Diagnostik

1. Was benötigt man zur Diagnose, Ursache, DD
2. Was benötigt man zur funktionellen Beurteilung
3. Was benötigt man zur Schweregradbeurteilung
4. Was benötigt man zur Verlaufsbeurteilung?
 1. Anamnese, Symptomatik, Vorerkrankungen
 2. EKG (Rhythmus, Frequenz, Schenkelblock, MI)
 3. Rö Thorax (Herzgröße, Stauungszeichen, Ergüsse)
 4. Herzecho (LV, Wanddicke, EF, Klappen, PM)
 5. Laborwerte (Krea, Na+, K+, BZ, BNP, TSH, ALT)
 6. Ergometrie (Ischämie, Belastbarkeit)
 7. Herzkatheter (LV, Koro, Drucke)
 8. eventuell: MR, Spiroergo, SPECT, 24 Std.-EKG, TEE

Revidierte NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz

NYHA I: Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine Beschwerden

NYHA II: Herzerkrankungen und leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe; alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung etc

NYHA III: Patienten mit Herzerkrankungen und höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe; geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris

NYHA IV: Patienten mit Herzerkrankung. Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe

Stadien der Herzinsuffizienz gemäß AHA / ACC unter Berücksichtigung der Progression

- A hohes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz,**
z. B. mit Hypertonie, Arteriosklerose, Diabetes m., Adipositas, metabolischem Syndrom, keine strukturelle Herzerkrankung, keine Symptome einer Herzinsuffizienz
- B strukturelle Herzerkrankung,**
z. B. nach Myokardinfarkt aber keine Zeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz
- C strukturelle Herzerkrankung,** mit Dyspnoe und Müdigkeit frühere oder aktuelle Symptome einer Herzinsuffizienz
- D refraktäre Herzinsuffizienz,** mit Symptomen in Ruhe trotz umfangreicher medizinischer Therapie

Akute Herzinsuffizienz (1)

Akut dekompensierte chronische HI (2)

1. **Innerhalb von Minuten oder Stunden aufgetretene HI**
Myokardiales Pumpversagen (MI, hypertone Krise)
(Ursachenabklärung wichtig!!)
2. **HI vorbekannt**
Compliance?, Progression?

Therapie der akuten Herzinsuffizienz

Ursachen der akut dekompensierten, vorher stabilen Herzinsuffizienz (ADHF)

- Progression der Herzinsuffizienz
- Absetzen von Medikamenten (Diuretika!)
- Inadequat behandelte Hypertonie
- Arrhythmien (Vorhofflimmern)
- Infektionen (Bronchopneumonie)
- Pulmonalembolie(n)
- Niereninsuffizienz, Na⁺- und Wasserretention
- Myocarditis
- Vasculitis (LE etc.)
- Akute Ischaemie
- Anaemie
- Therapie mit NSAID, Ca-Blockern ...

Therapie der ADHF: Vorlastsenkung

1. Furosemid hochdosiert i.v.
2. ev. in Kombination mit einem Thiazid
3. Bolusdosierung oder kontinuierlich
4. Kein Vorteil der Hämofiltration

Die sequentielle Nephronblockade bei Diuretikaresistenz:
Schleifendiuretikum (z. B. Furosemid 80 mg p.o.) und
HCT (z. B. 50 mg p.o.) und
Spironolacton (z. B. 25 mg p.o.)

Cave Elektrolytstörungen und Niereninsuffizienz!

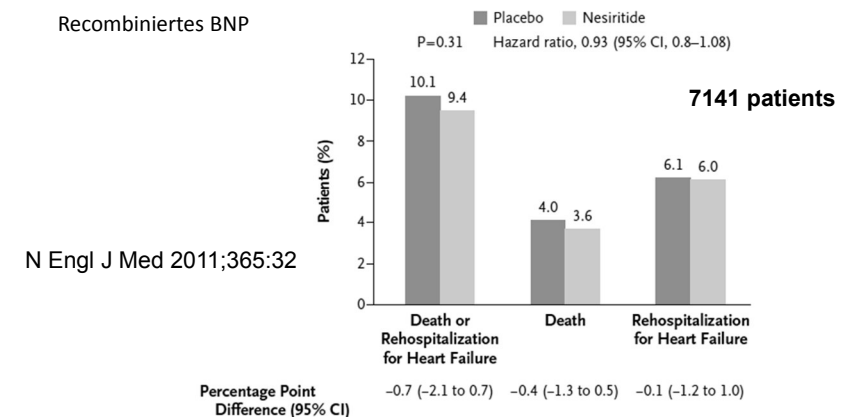
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure

Death from Any Cause or Rehospitalization for Heart Failure at 30 Days

Rekombiniertes BNP



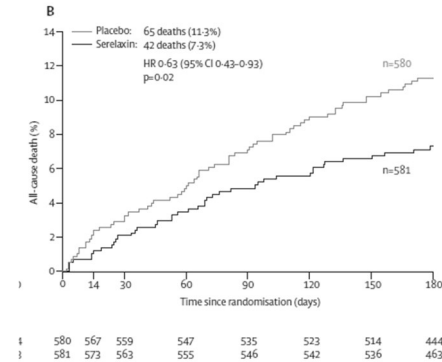
Negative Studien mit Vasodilatorien bei ADHF

- EVEREST 4133 Tolvaptan Vasopressin Antagonist
(Gheorghiade et al., JAMA 2004; 291: 1963 and Am Heart J 2011;161:1067)
- PROTECT 2033 Rolofyllin Adenosin A1-Rezep. Antagonist
(Massie et al., N Engl J Med 2010;363:1419)
- VERITAS 1448 Tezosentan Endothelin Antagonist
(McMurray et al., JAMA. 2007;298:2009)
- SURVIVE 1327 Levosimendan Calcium Sensitizer
(Mebazaa et al., JAMA 2007;297:1883)
- OPTIME-HF 951 Milrinon Phosphodiesterase Inhibitor
(Cuffe et al., JAMA 2002;287:1541)
- COMPOSE 139 Cinaciguat sGC- Aktivator
(Erdmann et al., EHJ 2013; 34: 57–67)
- TRUE-AHF 2157 Ularitide (synthet. Urodilatin)
(Packer et al., AHA 2016)

In allen Vasodilatatorstudien wurde zwar die Vorlast (PWP, LVDP) gesenkt, die eintretende Hypotension als schwerwiegendste Nebenwirkung führte aber regelhaft zum Therapieabbruch.

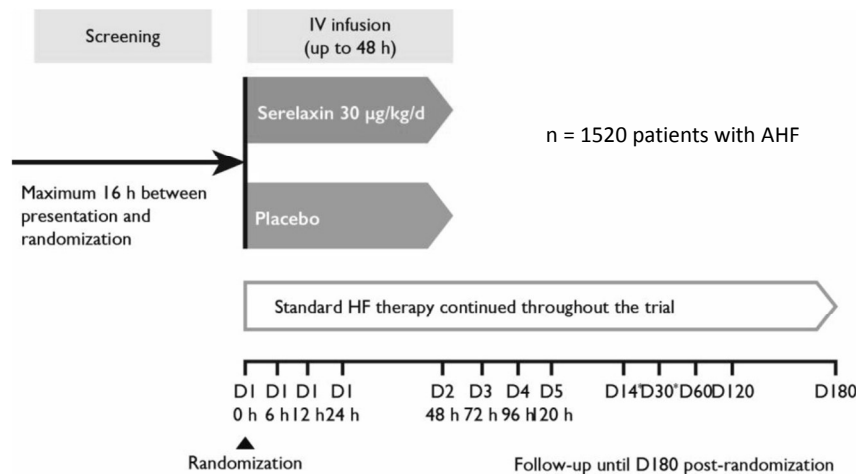
Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial *Lancet* 2013; 381: 29–39

John R Teerlink, Gad Cotter, Beth A Davison, G Michael Felker, Gerasimos Filippatos, Barry H Greenberg, Piotr Ponikowski, Elaine Unemori, Adriaan A Voors, Kirkwood F Adams Jr, Maria I Dorobantu, Liliana R Grinfeld, Guillaume Jondeau, Alon Marmor, Josep Masip, Peter S Pang, Karl Werdan, Sam L Teichman, Angelo Trapani, Christopher A Bush, Rajnish Saini, Christoph Schumacher, Thomas M Severin, Marco Metra, for the RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators



Relaxin, ein Schwangerschaftshormon, erhöht das HZV, den renalen Blutfluß und die arterielle Compliance. Es relaxiert u.a. Ligamente des Beckens.

Serelaxin in the RELAX-AHF-ASIA Trial



Sato et al., Journal of Cardiac Failure 2016, November online

Intravenous Vasodilators Used to Treat Acute Heart Failure

EHJ 2016;37:2129–2200

Vasodilator	Dosing	Main side effects	Other
Nitroglycerine	Start with 10–20 µg/min, increase up to 200 µg/min	Hypotension, headache	Tolerance on continuous use
Isosorbide dinitrate	Start with 1 mg/h, increase up to 10 mg/h	Hypotension, headache	Tolerance on continuous use
Nitroprusside	Start with 0.3 µg/kg/min and increase up to 5 µg/kg/min	Hypotension, isocyanate toxicity	Light sensitive
Nesiritide ^a	Bolus 2 µg/kg + infusion 0.01 µg/kg/min	Hypotension	

In cardiogenic shock:

Drugs with prominent peripheral arterial vasoconstrictor action such as **norepinephrine** or **dopamine** in higher doses are given to patients with marked hypotension. These agents are given to raise blood pressure and redistribute blood to the vital organs. However, this is at the expense of an increase in LV afterload.

Kurze Zusammenfassung

Ergebnisse der kontrollierten Therapie der akut dekompensierten Herzinsuffizienz

1. Die positiv inotrope Therapie erhöht die Mortalität
2. Alle Vasodilantien verursachen Hypotension
3. Keine positive Outcome Studie (Ausnahme: RELAX-AHF?)
4. Nitrate sind am ehesten vertretbar
5. Diuretika bleiben die Standardtherapie bei ADHF

Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

- a. mit niedriger EF (= HFrEF)
- b. mit „normaler“ EF (= HFpEF)
- c. Heutige Sicht auf Digitalis

Die evidenz-basierte pharmakologische Therapie der HFrEF

1. **Diuretika** wirken symptomatisch, senken Pa-Drucke
2. Die neuro-hormonalen Antagonisten (**ACEI/ARBs, MRAs, Betablocker**) verlängern das Leben
3. **Sacubitril/Valsartan** ist besser als Enalapril (2x10 mg)
4. **Ivabradin** ist hilfreich bei Sinusrhythmus und Herzfrequenz >70/min trotz BB
5. **Digitalis** wird heute kritisch gesehen

Diuretics improve symptoms and exercise capacity in patients with signs and/or symptoms of congestion

Diuretics are needed to **maintain** sodium and fluid balance and prevent the exacerbation of fluid retention

Diuretics	Initial dose (mg)		Usual daily dose (mg)	
Loop diuretics*				
Furosemide	20–40		40–240	
Bumetanide	0.5–1.0		1–5	
Torsemide	5–10		10–20	
Thiazides*				
Bendroflumethiazide	2.5		2.5–10	
Hydrochlorothiazide	25		12.5–100	
Metolazone	2.5		2.5–10	
Indapamide ^e	2.5		2.5–5	
Potassium-sparing diuretics^d				
	+ACE-I/ ARB	-ACE-I/ ARB	+ACE-I/ ARB	-ACE-I/ ARB
Spirolactone/ eplerenone	12.5–25	50	50	100– 200
Amiloride	2.5	5	5–10	10–20
Triamterene	25	50	100	200

Management of Diuretic Resistance:

sequential nephron blockade with Furosemide + Hydrochlorothiazide
Beware of hypokalemia!

= MRA = mineralocorticoid receptor antagonists

MRA in HFrEF and After MI (Spironolactone or Eplerenone 25 o.d.)

1. **In severe HF** (Pitt et al., NEJM 1999)
(RALES, LVEF \leq 35%, + HF with severe symptoms)
2. **After MI** (Pitt et al., NEJM 2003)
(EPHESUS, LVEF \leq 35%, + HF after MI)
3. **In mild HF** (Zannad et al., NEJM 2011)
(EMPHASIS, LVEF \leq 35%, + HF with mild symptoms)
 - a. **Reversal of cardiac remodeling by**
reduction of serum aminoterminal peptide of procollagen type-III)
 - b. **Improvement of left ventricular function evidenced by**
increased EF and reduction of serum BNP
 - c. **Increased risk for hyperkalemia and elevated serum creatinine**

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1987, by the Massachusetts Medical Society

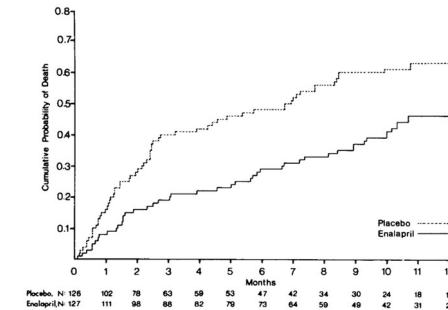
Volume 316

JUNE 4, 1987

Number 23

EFFECTS OF ENALAPRIL ON MORTALITY IN SEVERE CONGESTIVE HEART FAILURE Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)

THE CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP*



Evidence-based doses of disease-modifying drugs in key randomized trials in HFrEF

ACE-I	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
Captopril ^a	6.25 t.i.d.	50 t.i.d.
Enalapril	2.5 b.i.d.	10-20 b.i.d.
Lisinopril ^a	2.5-5.0 o.d.	20-35 o.d.
Ramipril	2.5 o.d.	10 o.d.
Trandolapril ^a	0.5 o.d.	4 o.d.

ARBs	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
Candesartan	4-8 o.d.	32 o.d.
Valsartan	40 b.i.d.	160 b.i.d.
Losartan ^{b,c}	50 o.d.	150 o.d.

Beta-blockers	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
Bisoprolol	1.25 o.d.	10 o.d.
Carvedilol	3.125 b.i.d.	25 b.i.d. ^d
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5-25 o.d.	200 o.d.
Nebivolol ^c	1.25 o.d.	10 o.d.

Drugs with once daily dosing are to be preferred!
If the patient tolerates it, the target doses should be given!

High risk of morbidity and mortality in HF - under treatment in the UK

Jhund et al., EHJ 2016;37 (Suppl 1) 325

Survey of 14,546 HF patients in UK:

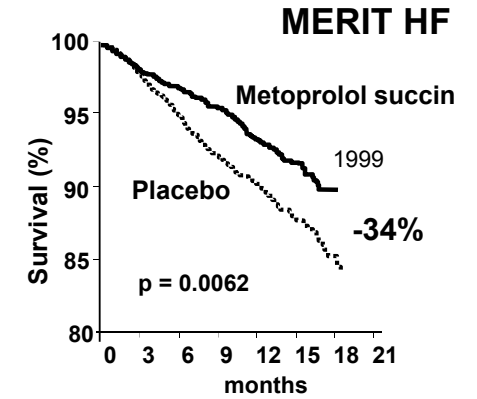
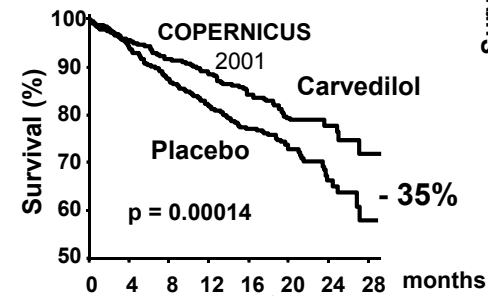
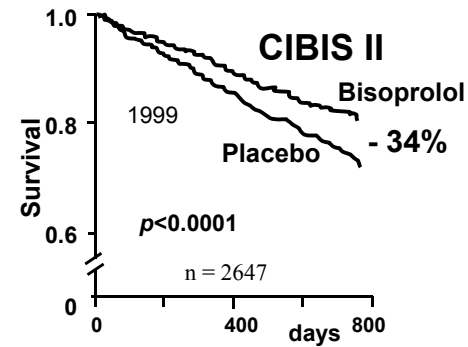
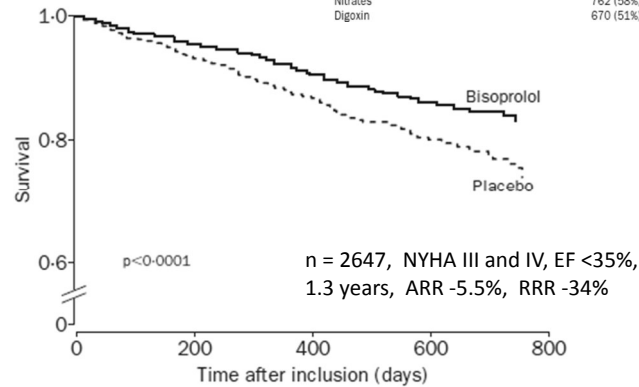
	evidence based treated	guideline based doses
ACE-I/ARB.:	80%	35%
Beta-Blockers:	57%	20%
MRA:	31%	78%

The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial

Lancet 1999; 353: 9–13

CIBIS-II Investigators and Committees*

Concomitant medications		
Diuretic	1310 (99%)	1305 (98%)
ACE inhibitor	1274 (96%)	1273 (96%)
Dihydropyridine-type calcium antagonists	23 (2%)	23 (2%)
Nitrates	762 (58%)	773 (58%)
Digoxin	670 (51%)	697 (53%)



different betablockers – same risk reduction!

The first paper on BB in HF

Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy.

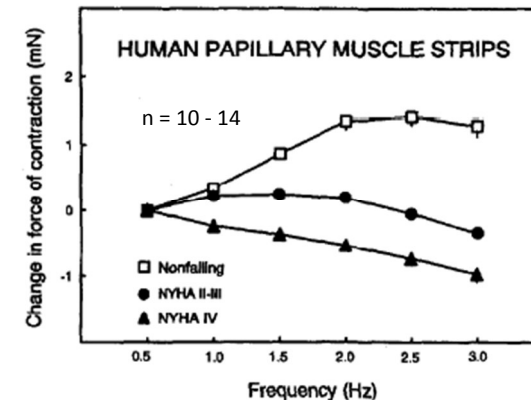
F Waagstein, A Hjalmarson, E Varnauskas, I Wallentin

Abstract

Adrenergic beta-blocking agents were given to 7 patients with advanced congestive cardiomyopathy who had tachycardia at rest (98 plus or minus 13 beats/min). The patients were on beta-adrenergic receptor blockade for 2 to 12 months (average 5-4 months). One patient was given alprenolol 50 mg twice daily and the other patients were given practolol 50 to 400 mg twice daily. Virus infection had occurred in 6 of the patients before the onset of symptoms of cardiac disease. All patients were in a steady state or were progressively deteriorating at the start of beta-adrenergic receptor blockade. Conventional treatment with digitalis and diuretics was unaltered or reduced during treatment with beta-blocking agents. An improvement was seen in their clinical condition shortly after administration of the drugs. Continued treatment resulted in an increase in physical working capacity and a reduction of heart size. Noninvasive investigations including phonocardiogram, carotid pulse curve, apex cardiogram, and echocardiogram showed improved ventricular function in all cases. The present study indicates that adrenergic beta-blocking agents can improve heart function in at least some patients with congestive cardiomyopathy. Furthermore, it is suggested that increased catecholamine activity may be an important factor for the development of this disease, as has been shown in animal experiments.

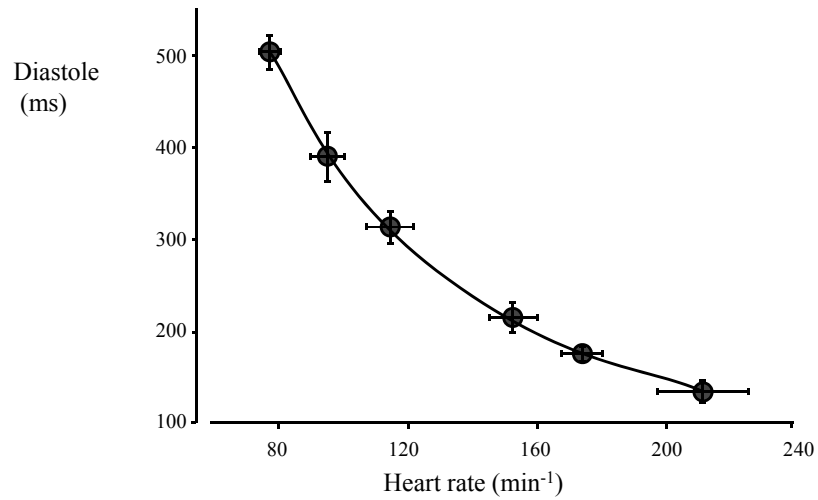
Br Heart J 1975;37:1022-1036

Alterations of the Force-Frequency Relation Depending on Stages of Heart Failure in Humans



Schmidt, U., Schwinger, R., Böhm, M., and Erdmann, E. Am J Cardiol 1994;74:1066

Relation between heart rate and diastolic perfusion time



Colin P, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308:236-240.

Die Reduktion der erhöhten Herzfrequenz:

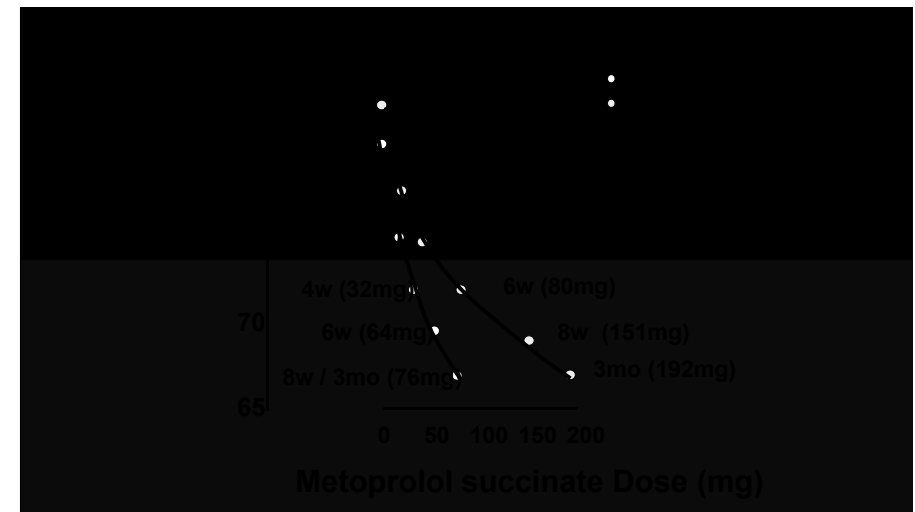
1. erhöht die ventrikuläre Füllung
2. verbessert die Koronarperfusion
3. steigert die Kontraktionskraft bei HF
4. mindert den O₂-Verbrauch

Impact of Beta-Blockers on Heart Rate in Major CHF Trials

Study	β-Blocker	Baseline HR	HR on Rx	Δ HR
CIBIS	Bisoprolol	83	67	-16
CIBIS II	Bisoprolol	80	70	-10
MERIT-HF	Metoprolol	82	68	-14
COMET	Metoprolol	81	69	-12
US Carvedilol	Carvedilol	84	71	-13

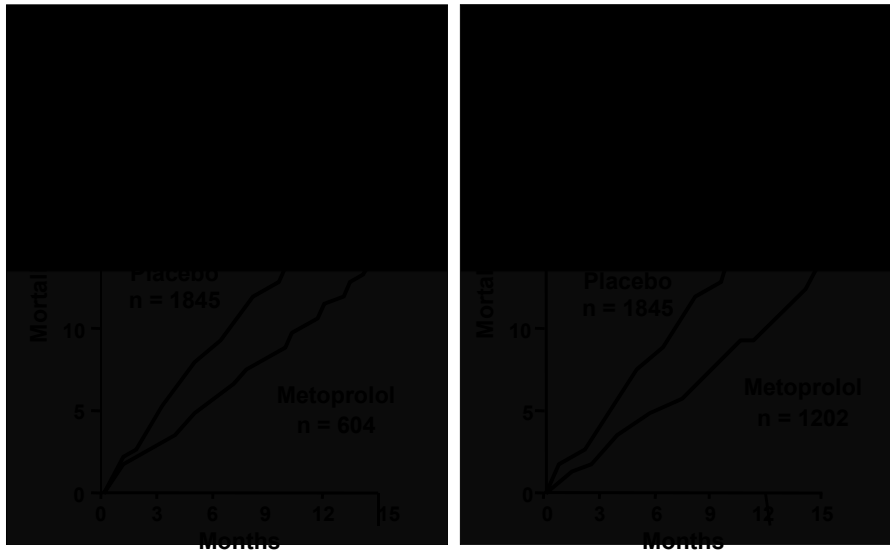
Heart rate reduction seems to be very important

Relation Between Dose and Heart Rate



Wikstrand et al., *JACC* 2002; 40:491

MERIT-HF: Effect of Heart Rate on Survival



Wikstrand et al., JACC 2002; 40:491

Allgemeine Betablockerwirkungen

BB

Senken die Herzfrequenz (bes. unter Belastung)

Wirken antiadrenerg

Senken die Nachlast und Wandspannung

Haben antiischämische Wirkungen

Vermindern Ischämieprogression

Vermindern die Re-Infarktrate

Reduzieren den akuten Herztod (SCD)

(im Idealfall haben sie keine Eigenwirkungen)

Indikationen für β -Blocker

Herzinsuffizienz

Hypertonie

Koronare Herzkrankheit, ACS und Z. n. Herzinfarkt

Herzrhythmusstörungen (SVES, VES, Afib etc.)

Tachykardie/arrhythmie z. B. bei Schilddrüsenüberfunktion

Symptomatisches Mitralklappen-Prolaps-Syndrom

Migräneprophylaxe

Tremor

Glaukom

Phäochromozytom (nach α -Blockade)

Angstzustände

Portale Hypertension, Prävention von Ösophagusvarizenblutungen

Hämangiom im Kindesalter

Nebenwirkungen von β -Blockern

Symptomatische Bradykardie

Überleitungsstörungen

Herzinsuffizienz

Asthmaanfälle

Verzögerte Symptome bei Hypoglykämie

Müdigkeit, depressive Verstimmungen,

Auslösen bzw. Verstärkung einer Schuppenflechte

Erektionsstörungen (?)

Kontraindikationen der β -Blocker

Asthma bronchiale
Vorbestehende Bradykardie
AV-Überleitungsstörungen
akute Herzinsuffizienz

(gleichzeitige Einnahme von Kalziumkanalblockern vom Verapamil oder Diltiazem-Typ)

Betablocker sind kompetitive Antagonisten am β -Rezeptor und blockieren die Katecholaminwirkung

beta₁- selektive (kardioselektive) BB

Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol, Atenolol, Esmolol

beta₂- selektive BB

ICI-118,551 (nicht in der Klinik!)

Unselektive BB

Bucindolol, Carvedilol, Labetalol, Propranolol

BB mit zusätzlichen Wirkungen

Nebivolol (erhöht NO, Vasodilatation)

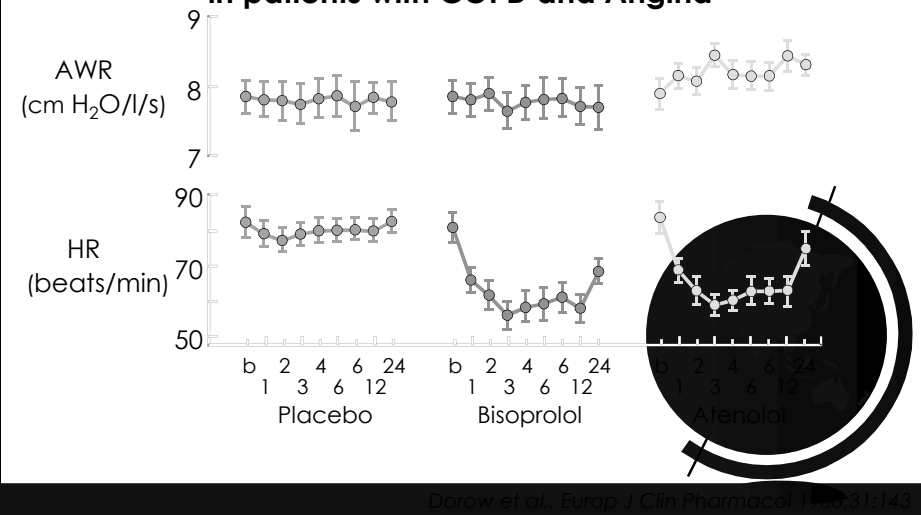
Pindolol, Bucindolol (intrinsische sympathomim. Aktivität)

Carvedilol (hat α -blockierende Aktivität)

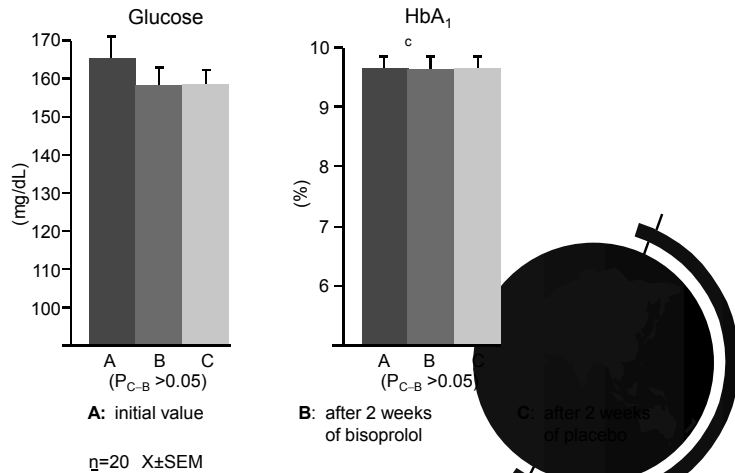
Vorteile der selectiven β_1 -Blockade

Weniger Bronchospasm
Weniger metabolische Interaktionen
Keine Gewichtszunahme
Weniger Erektionsstörungen

Effect of Bisoprolol and Atenolol on Airway Resistance in patients with COPD and Angina



Bisoprolol: β_1 -selectivity and Glucose Metabolism in Hypertensives with Type 2 Diabetes Mellitus



Janaka et al. / Cardiovasc Pharmacol. 1986;8(5):581-588

Beta-blockers and sexual dysfunction vs placebo

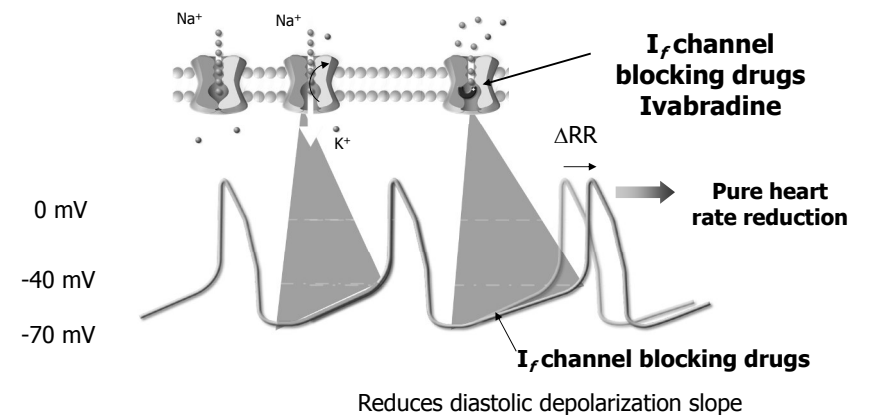
Beta-blocker	Sexual dysfunction: % increase vs placebo	Reference
Carvedilol	13.5	Fogari R et al 2001
Propranolol	5.0	MRC-Mild Hypert 1985
Atenolol	3.0	Silvestri A et al 2003
Bisoprolol	0.0	Broekman CP et al 1992

Age-adjusted relative risk of self-reported erectile dysfunction in 2837 men prescribed various cardiovascular drugs, followed-up for 5 years

Drug class	Age-adjusted relative risk of ED
Angiotensin II antagonists	2.4
Non-selective beta-blockers	2.0
Calcium antagonists	1.8
Diuretics	1.4
ACE-inhibitors	1.2
Selective beta-blockers	1.0
Statins	0.9
Organic nitrates	0.8

from: Erdmann, E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices and reality
 Europ Heart J 2009;11(Suppl A), A21-A25

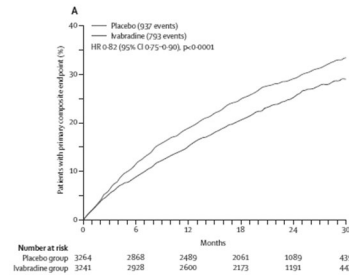
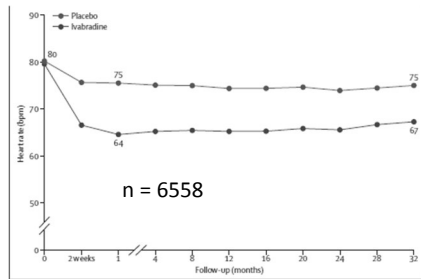
Direct Sinus Node Inhibitors



Thollon C, et al. Br J Pharmacol. 1994; DiFrancesco A, et al. Drugs 2004

Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study *Lancet 2010; 376: 875-85*

Karl Swedberg, Michel Komajda, Michael Böhm, Jeffrey S Borer, Ian Ford, Ariane Dubost-Brama, Guy Lerebours, Luigi Tavazzi, on behalf of the SHIFT Investigators*

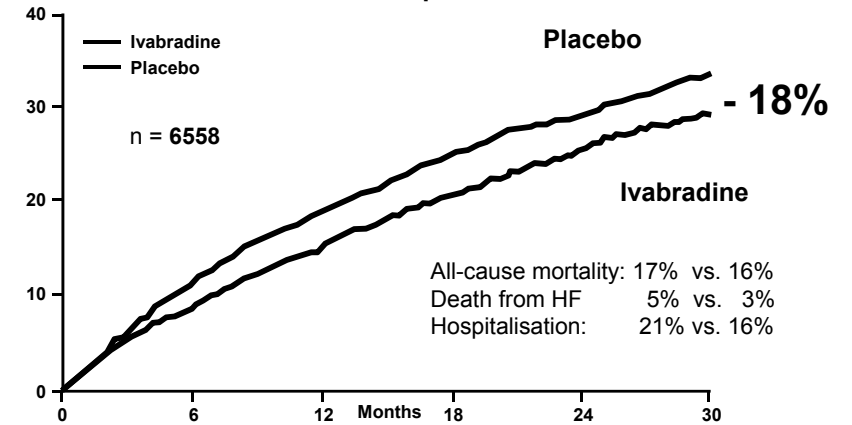


Primary composite endpoint: CV mortality or hospitalisation for HF worsening

HR = 0.82 (0.75-0.90)

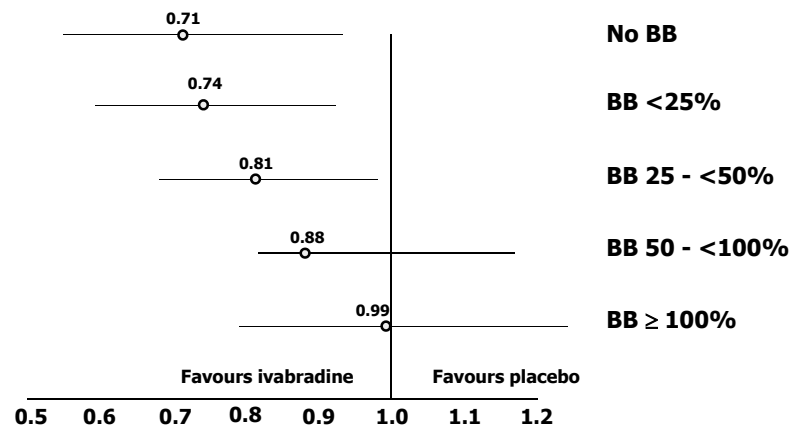
p<0.0001

Cumulative frequency (%)



Swedberg K, et al. *Lancet*. 2010;376:875-885.

SHIFT: Primary Endpoint According to Beta-Blocker Dose



Swedberg K et al., *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1938

Sacubitril/Valsartan (LCZ696) (Entresto®) AngiotensinRezeptor - Neprilysin-Inhibitor (ARNI)

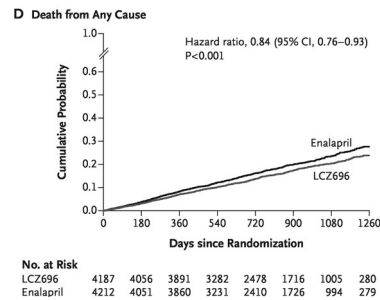
In Deutschland zugelassen seit 1.1. 2016

Neprilysin = neutrale Endopeptidase,
baut endogene vasoaktive Peptide ab,
ANP, Bradykinin, Adrenomedullin
steigen an,

das führt zu Vasodilatation und Natriurese

Sacubitril/Valsartan = Entresto®

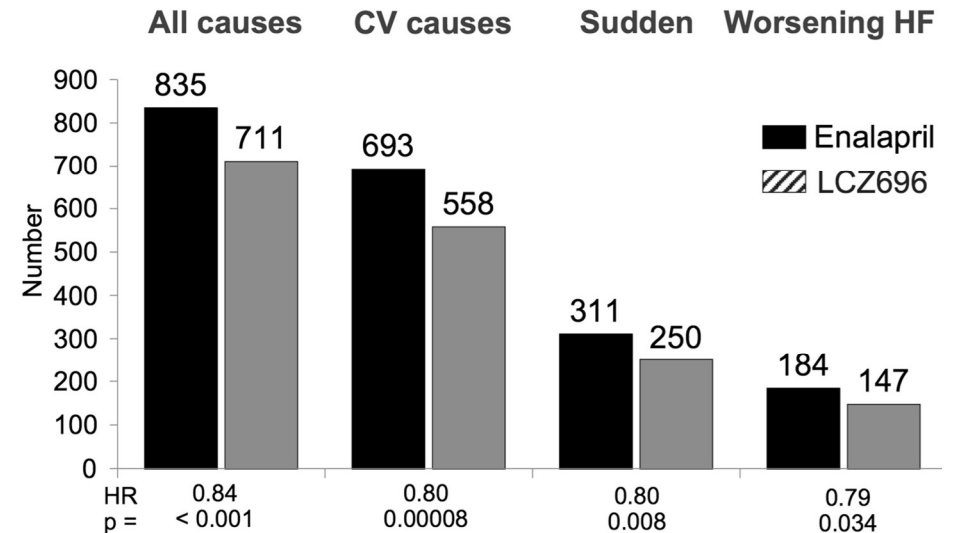
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in symptomatic HFrEF despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and an MRA



Mean follow-up: 27 months
death 17% vs. 19.8%
hypotension 14% vs. 9.2%
2 x 97/103 mg

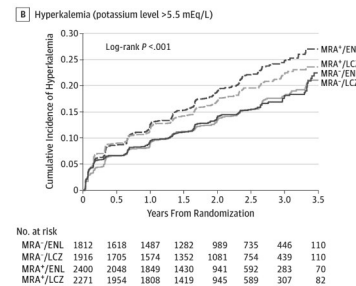
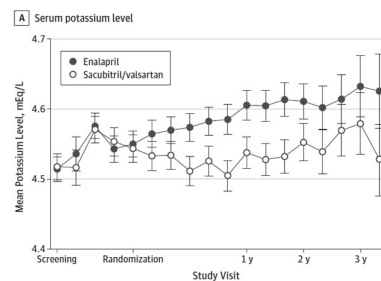
McMurray et al., NEJM 2014;371:993

PARADIGM-HF: cause/mode of death



Hyperkalemia During Treatment of HFrEF With MRA and Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril

A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial



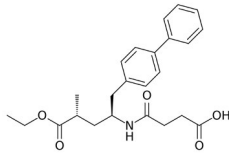
Desai et al., JAMA Cardiol Published online November 14, 2016.

1. Nebenwirkungen: ~5% Hypotension, Hyperkaliämie, Husten, Schwindel, Kreatininerhöhung

2. Mögliche Medikamenten-Interaktionen

- ⊠ Nicht zusammen mit ACE-I/ARB oder Aliskiren
- ⊠ mit Kalium-sparenden Diuretika: Hyperkaliämie
- ⊠ NSAIDs: Gefahr der Niereninsuffizienz
- ⊠ Lithium: Gefahr der Lithium Toxizität.

Aber

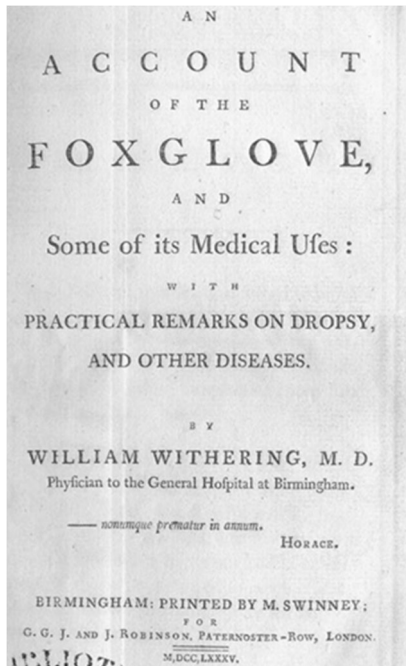


Nepriylsin degradiert Beta-Amyloide, die bei der Alzheimer-Krankheit eine wichtige Rolle spielen. Ein Nebeneffekt der Nepriylsinhemmung könnte daher die Anhäufung der Amyloide sein. Mäuse, bei denen Nepriylsin ausgeschaltet wurde, zeigen alzheimerähnliche Symptome.

Magnitude of Benefit in HFrEF Therapy Demonstrated in RCTs

GDMT	RR Reduction in Mortality (%)	NNT for Mortality Reduction (Standardized to 36 mo)	RR Reduction in HF Hospitalizations (%)
ACE inhibitor or ARB	17	26	31
Beta blocker	34	9	41
Aldosterone antagonist	30	6	35
Hvdralazine/nitrate	43	7	33
Sacubitril/Valsartan	16	36	21
Ivabradin	17	50	30

2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure Circulation 2013;128:e240, McMurray et al., NEJM 2014;371:993, Böhm et al., Clin Res Cardiol 2013;102:11



Medizinisch verwendete Herzglykoside



Strophanthin

Digoxin

Digitoxin

Digitalis bei HF mit Sinusrhythmus

- Keine Lebensverlängerung!
- Pos. inotrope Wirkung wohl irrelevant
- Antiadrenerge Effekte wichtig
- Häufig Rhythmusstörungen (alle)
- Hypokaliämie vermeiden !

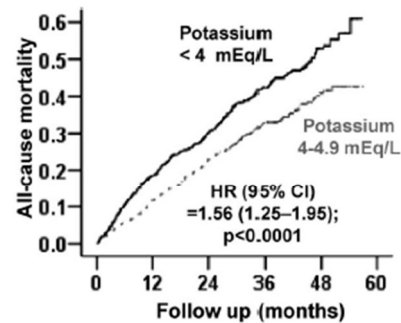
Digitalis bei Tachyarrhythmia absoluta

- Keine Lebensverlängerung !
- Verbesserte diastolische Füllung des LV
- Keine Überführung von Afib in Sinusrhythmus
- Geringe Wirkung bei Belastungstachykardie
- Cave PAT mit Block !



Hypokalemia and Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure and Chronic Kidney Disease

(Bowling et al., Circ Heart Fail. 2010;3:253-260.)



Number of patients at risk	0	12	24	36	48	60
Potassium 4–4.9	522	457	398	263	84	
Potassium <4	522	425	363	230	66	

in ambulatory patients with chronic HF and CKD receiving ACE- inhibitors and nonpotassium-sparing diuretics, hypokalemia (4 mEq/L) was common and associated with increased mortality and hospitalizations (mean age 68 years)

Keine Indikationen für Digitalis

1. Bei akuter Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus
2. Bei Cor pulmonale
3. Bei Sick-Sinus-Syndrom
4. Bei Präexitationssyndromen
5. Bei Bradykardie
6. Bei diastolischer Herzinsuffizienz



2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

EJH 20.May 2016

Other treatments with less-certain benefits

Digoxin

Digoxin may be considered in symptomatic patients in sinus rhythm despite treatment with an ACE-I (or ARB), a beta-blocker and an MRA, to reduce the risk of hospitalization (both all-cause and HF-hospitalizations).

IIb **B** 185

7.4.1 Digoxin and other digitalis glycosides

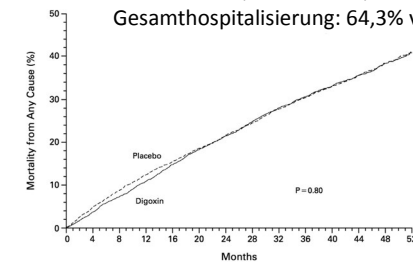
Digoxin may be considered in patients in sinus rhythm with symptomatic HFrEF to reduce the risk of hospitalization, although its effect on top of beta-blockers has never been tested. The effects of digoxin in patients with HFrEF and AF have not been studied in RCTs, and recent studies have suggested potentially higher risk of events (mortality and HF hospitalization) in patients with AF receiving digoxin. However, this remains controversial, as another recent metaanalysis concluded on the basis of non-RCTs that digoxin has no deleterious effect on mortality in patients with AF and concomitant HF.



THE EFFECT OF DIGOXIN ON MORTALITY AND MORBIDITY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE



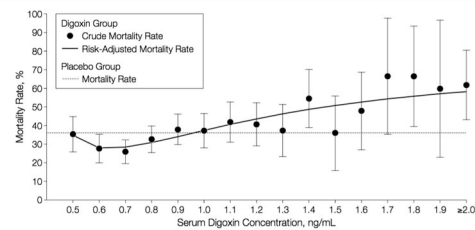
82% Diuretika, 94% ACE-H., keine Betablocker
Gesamthospitalisierung: 64,3% versus 67,1%



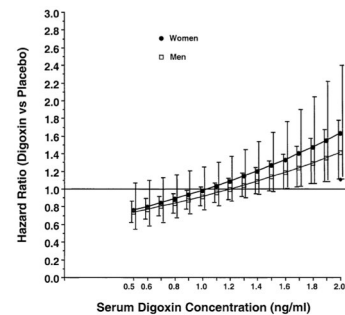
NO. OF PATIENTS AT RISK	
Placebo	3403 3228 3105 2976 2868 2758 2652 2551 2205 1881 1506 1168 734 339
Digoxin	3387 3268 3144 3019 2882 2759 2644 2531 2184 1840 1476 1156 737 335

Digoxin bei Herzinsuff. mit Sinusrhythmus – Nachauswertung der DIG - Studie

Figure 3. All-Cause Mortality Rates by Serum Digoxin Concentration Groups



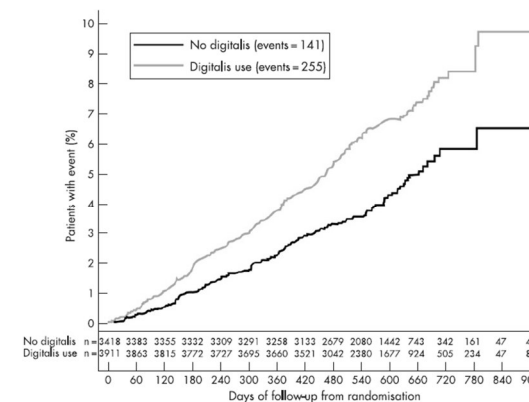
Rathore et al., JAMA 2003;289:871



Adams et al., JACC 2005;46: 497–504

Digitalis: a dangerous drug in atrial fibrillation? An analysis of the SPORTIF III and V data

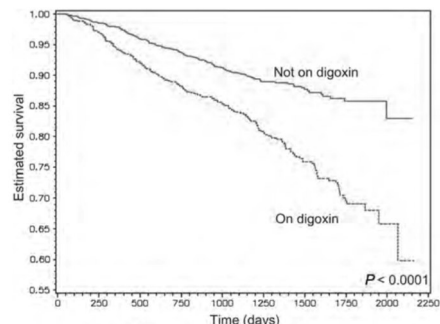
All cause mortality



Age 71 years,

Gjesdal et al., Heart 2008;94:191–196

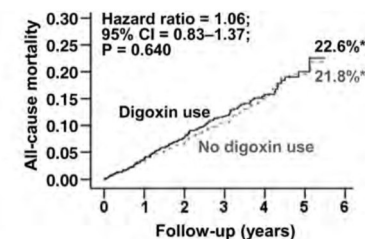
Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study



Shown are Kaplan–Meier curves for all-cause mortality in patients always or never on digoxin during the study. P-value for this comparison is 0.0001

Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from *post hoc* propensity-matched analysis of the AFFIRM trial

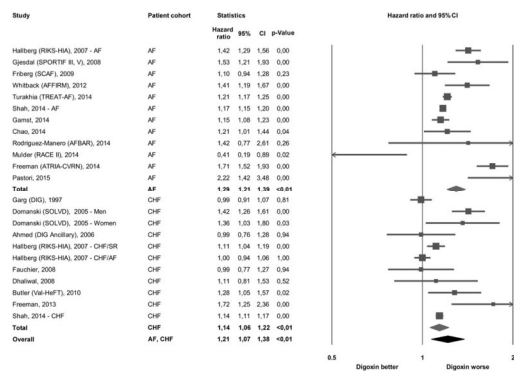
Mihai Gheorghiad¹, Gregg C. Fonarow², Dirk J. van Veldhuisen³, John G.F. Cleland⁴, Javed Butler⁵, Andrew E. Epstein⁶, Kanan Patel⁷, Inmaculada B. Aban⁷, Wilbert S. Aronow⁸, Stefan D. Anker⁹, and Ali Ahmed^{7,10*}



	878	839	801	541	253	54
No digoxin use	878	839	801	541	253	54
Digoxin use	878	835	781	534	240	48

Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature

Mate Vamos, Julia W. Erath, and Stefan H. Hohnloser*



Heutiger Stellenwert von Digitalis

1. Strenge Indikationsstellung!
2. Cave Hypokaliämie und Niereninsuffizienz
3. Cave hohe Dosierungen
4. Digitoxin wohl besser als Digoxin
5. Rhythmusstörungen = Fehldosierungen
6. ACE-H und Betablocker primär einsetzen



HFpEF

Ohne evidenz-basierte Therapie bleibt nur die symptomatische:

- a. Diuretische Therapie bei Volumenüberlastung
- b. Behandlung anderer Krankheiten (Hypertonie)
- c. Körperliches Training erhöht das Wohlbefinden
- d. Chronische Störungen behandeln (Übergewicht, Diabetes mellitus)
- e. Behandlung von Komplikationen (Afib, Schlafapnoe)

Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz 2016

1. Die Behandlung der akut dekompensierten Herzinsuffizienz ist z. Zt. nicht evidenz-basiert (symptomatische Therapie)
2. Hoffnung für Serelaxin?
3. Die Therapie der HFrEF mit Diuretika, ACE-H/Sartanen, Beta-blockern, ARNI, MRAs und Ivabradin verlängert das Leben
4. bei HFpEF wirkt diese Therapie nicht prognoseverbessernd
5. Viele Herzinsuffizienzpatienten sind >70 Jahre und haben eine EF >50%!
6. Bei HFpEF ist die symptomatische Therapie unter Einbeziehung des körperlichen Trainings wesentlich
7. Digitalis wird heute kritisch gesehen

