

Leitliniengerechte HFrEF-Behandlung: praktische Umsetzung

Die 2021 aktualisierte Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) für akute und chronische Herzinsuffizienz (HI) empfiehlt für die medikamentöse Therapie der HI mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) statt eines sequenziellen Stufenschemas einen vereinfachten Vier-Säulen-Therapiealgorithmus.¹ Dieser umfasst vier Wirkstoffklassen:



ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor, ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme, BB = Betablocker, MRA = Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist, SGLT2 = natriumabhängiger Glukose Cotransporter 2.

Der Einsatz von Angiotensin-1-Rezeptor-Blockern (ARB) wird nicht mehr empfohlen.¹

Die Pocket-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) spricht sich gegenüber der ESC-Leitlinie für einen breiteren Einsatz des ARNI aus, da dieser in Deutschland nicht durch finanzielle Restriktionen limitiert ist.² Darin verweist sie auf die amerikanischen Leitlinien.² Das American College of Cardiology (ACC) sprach sich in seinen 2021 aktualisierten Empfehlungen zur medikamentösen HI-Therapie dafür aus, den ARNI bei Patient*innen mit neu aufgetretener symptomatischer HFrEF als erste Therapie im Behandlungsalgorithmus einzusetzen.^{3, ††}

Die Kombination von Medikamenten aller vier Wirkstoffklassen soll möglichst früh und schnell beginnen.¹ Bisher fehlten jedoch konkrete Empfehlungen für die Umsetzung der leitliniengerechten HFrEF-Behandlung in die Praxis.

Das Factsheet fasst die Empfehlungen aus den Publikationen von Sharma et al.⁴ und Soltani et al.⁵ zusammen. Beim Einsatz der Medikamente ist die jeweilige Fachinformation zu beachten.

Vier-Säulen-Therapie in vier Wochen: Strategien für verschiedene klinische Szenarien⁴

In einem aktuellen Konsensuspapier haben Expert*innen konkrete Strategien zur Therapieeinleitung und -titration bei erwachsenen HI-Patient*innen in der Praxis erarbeitet – abgestimmt auf die häufigsten klinischen Szenarien. Die Autor*innen sehen bei HFrEF-Patient*innen einen hohen Bedarf für die rechtzeitige Einleitung einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie, die das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko senken kann. Ein großer Teil der HFrEF-Betroffenen wird bisher jedoch nicht nach dem Vier-Säulen-Prinzip behandelt, obwohl sie keine klinischen Kontraindikationen für diesen Therapiealgorithmus aufweisen. Alle vier Wirkstoffklassen sollten bei Fehlen von Kontraindikationen innerhalb von vier Wochen in allen drei Szenarien eingeleitet werden (Abb. 1).

†† In Kombination mit einem evidenzbasierten BB; nur wenn eine Verabreichung nicht möglich ist, sollten ACE-Hemmer oder ARB erwogen werden.³

A Stabile chronische HFrEF	stabil	nach 2 Wochen	nach 2–4 Wochen
ACE-Hemmer/ARB	✘		
ARNI #	▶	↕	↕
SGLT2-Hemmer	▶	»»	»»
BB	»» oder ▶	↕	↕
MRA	(»») (▶)	(»») oder ▶	↕
B Akut dekompensierte HFrEF §	Bei Einweisung in die Klinik	2–4 Wochen nach Klinikaufenthalt	
ACE-Hemmer/ARB	✘		
ARNI #	▶		↕
SGLT2-Hemmer	▶		»»
BB	»» oder ▶		↕
MRA	(▶)		(»») oder ▶
C De novo nicht-ischämische HFrEF	1. Arztbesuch	nach 2 Wochen	nach 2–4 Wochen
ARNI	▶	↕	↕
SGLT2-Hemmer		▶	»»
BB	▶	↕	»»
MRA	▶	»»	↕

▶ (ggf.) Eindosieren »» (ggf.) Fortsetzen ↕ Titrieren ✘ Medikation absetzen

Die Behandlung mit dem ARNI darf frühestens 36 Stunden nach Absetzen des ACE-Hemmers begonnen werden.

§ nach hämodynamischer Stabilisierung

Abb 1. Therapiestrategien bei den häufigsten klinischen Szenarien [mod. nach ⁴].

- A.** Bei Patient*innen mit **stabiler chronischer HFrEF** empfehlen die Autor*innen das Absetzen der bestehenden Therapie mit einem ACE-Hemmer oder ARB, während BB und ggf. eingenommene MRA beibehalten und der ARNI[#] sowie ein SGLT2-Hemmer initiiert werden sollten. Bei notwendiger MRA-Neueinstellung sollte die Behandlung nach zwei Wochen durch diesen ergänzt werden. Zwei bis vier Wochen nach Initiierung kann die Dosistitration beginnen.⁴
- B.** In der Klinik sollte **nach akut dekompensierter HFrEF**[§] der stationäre Aufenthalt genutzt werden, um die Medikation zu optimieren, sodass die Patient*innen bei der Entlassung auf alle vier Wirkstoffe eingestellt sind. Dies ist wichtig, da Optimierungen im Praxisalltag nach der Entlassung zu selten stattfinden. Zunächst sollte bei der Einweisung die ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie abgesetzt, BB beibehalten und ARNI[#] sowie SGLT2-Hemmer initiiert werden. Je nach individuellem Patient*innenfall kann von Anfang an oder spätestens zwei bis vier Wochen nach Entlassung mit einem MRA begonnen werden. Innerhalb von zwei bis vier Wochen nach Entlassung kann unter Beachtung der Fachinformation eine Dosisanpassung vorgenommen werden.⁴
- C.** **Patient*innen mit de novo nicht-ischämischer HFrEF** sollen von Anfang an auf niedrige Dosen des ARNI, eines BB und eines MRA eingestellt werden. Ist der/die Patient*in bei einer Kontrolle nach zwei Wochen stabil, kann ein SGLT2-Hemmer ergänzt werden. Eine Dosisanpassung der Wirkstoffe kann im Anschluss nach Bedarf unter Beachtung der Fachinformationen vorgenommen werden.⁴

Der frühe Beginn einer niedrig dosierten Kombinationstherapie sollte von den meisten Betroffenen, unter Berücksichtigung von Faktoren wie Hämodynamik, Schwäche und Laborwerten, toleriert werden. Da es trotzdem zu medikationsbedingten Nebenwirkungen kommen kann geben die Expert*innen zusätzliche Tipps für das Therapie-Management (Tab. 1).⁴

Die Behandlung mit dem ARNI darf frühestens 36 Stunden nach Absetzen des ACE-Hemmers begonnen werden.

§ nach hämodynamischer Stabilisierung

	MRA	ARNI/ACE-Hemmer/ARB	SGLT2-Hemmer	BB
Klinische Parameter für die Initiierung und Titration	Systolischer Blutdruck < 100 mmHg			Herzfrequenz > 60 Schläge/min
	eGFR > 30 mL/min/1,73 m ² K ⁺ < 5,4 mmol/L		eGFR > 25 mL/min/1,73 m ²	
Follow-up-Labor- und klinische Parameter (innerhalb von 2–4 Wochen nach Initiierung)	Orthostatische Hypotonie, Serumkreatinin K ⁺			Herzfrequenz und systolischer Blutdruck
			Glykämischer Index (bei Diabetes), Ketone und Laktate in Serum/Urin (bei akuter Dekompensation), genitale Pilzinfektionen	
Wann eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch in Betracht gezogen werden sollten	Orthostatische Hypotonie			Herzfrequenz < 50 Schläge/min
	Serumkreatinin-Anstieg > 30 % innerhalb von 4 Wochen nach Initiierung			
	K ⁺ > 5,5 mmol/L		Nachweis von Ketonen oder erhöhten Laktaten bei akuter Dekompensation	
Strategien, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu minimieren		Anfänglicher Anstieg des Serumkreatinin ist zu erwarten		Bei Leitlinien-Indikation implantierbaren Kardioverter-Defibrillator oder kardiale Resynchronisationstherapie in Betracht ziehen, um Risiko für Bradykardien zu senken
	Antihypertensive Therapien ohne kardiovaskulären Vorteil, wie Calciumkanalblocker, absetzen	Richtige Genitalhygiene, bei genitalen Pilzinfektionen orales Fluconazol 150 mg in Betracht ziehen. Behandlung bei Unwohlsein (z. B. bei viralem Infekt und Dehydratation) temporär aussetzen und 2–3 Tage vor einem Verfahren oder einer Operation stoppen		
	Kaliumbinder in Betracht ziehen: ermöglichen Titration bei persistierender Hyperkaliämie			

Tab. 1 Erwartete medikationsbedingte Nebenwirkungen und Umgehungsstrategien [mod. nach ⁴⁾. K⁺ = Serumkalium

Frühe Implementierung der 4 Wirkstoffklassen⁵

Auch führende deutsche HI-Expert*innen sprechen sich für eine frühe und parallele Implementierung der vier Wirkstoffklassen innerhalb von vier Wochen aus. Dazu haben sie einen praktischen Leitfaden entwickelt, der unabhängig von der klinischen Situation für die Pharmakotherapie der HFrEF-Patient*innen sowie alle behandelnden Ärzt*innen, unabhängig von ihrer Spezialisierung, gelten soll. Bereits die Einleitung der Therapie kann durch den/die Hausärzt*in erfolgen (Abb. 2). Der Leitfaden kann ebenfalls von anderen spezialisierten Berufsgruppen in der Behandlung der HFrEF, wie der „Heart Failure Nurse“, genutzt werden.

Die Therapie erfolgt zusätzlich zu der Behandlung möglicher vorhandener Komorbiditäten in drei Schritten:

1. Möglichst frühe und parallele Initiierung aller vier Säulen der HFrEF-Therapie
2. Beginn der Titration bis zur empfohlenen Tagesmaximaldosis innerhalb von ein bis zwei Wochen nach Initiierung
3. Therapieeskalation mit Pharmakotherapien bei weiterhin symptomatischen Patient*innen

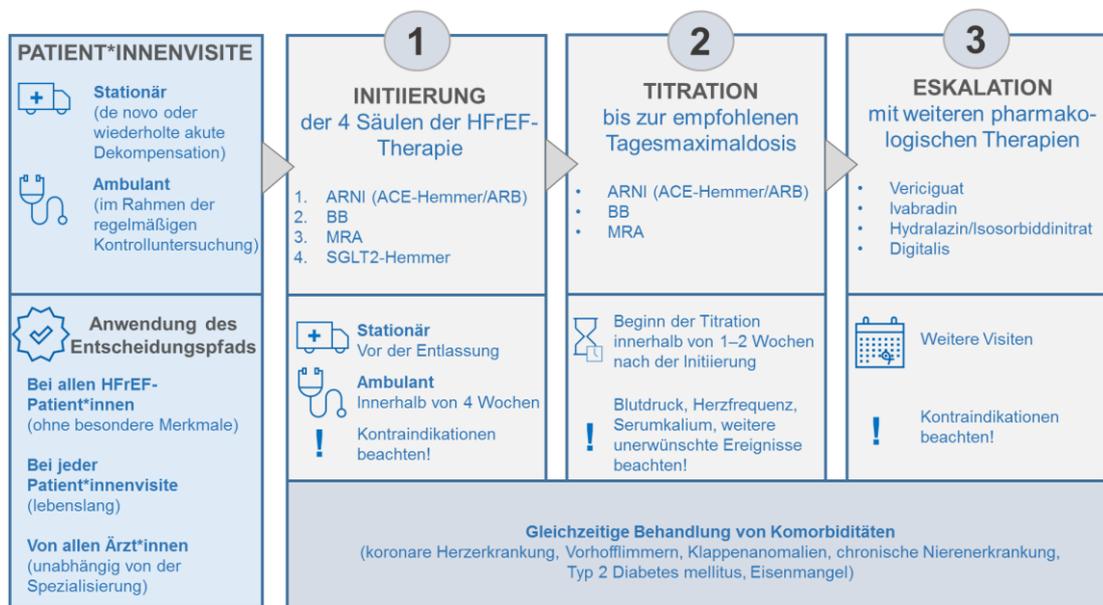


Abb 2. Dreistufiger Entscheidungspfad zur leitliniengerechten medikamentösen HFrEF-Therapie [mod. nach ⁵]

Die Evidenz für die möglichst frühzeitige Implementierung des Vier-Säulen-Modells beruht auf Ergebnissen klinischer Studien: Bereits wenige Wochen nach Initiierung der jeweiligen Behandlung – noch vor Erreichen einzelner Maximaldosen – sank die Ereignisrate signifikant. Der frühzeitige Einsatz des ARNI bei HFrEF hat sich laut Soltani et al. nach Veröffentlichung der Studien PIONEER-HF und PARADIGM-HF im klinischen Alltag etabliert.⁵

Die deutschen Expert*innen geben Hinweise, die bei der leitliniengerechten medikamentösen Behandlung beachtet werden sollten (Tab. 2). Die kombinierte Behandlung mit allen vier Wirkstoffklassen hat stets eine höhere Priorität als die Titration des einzelnen Wirkstoffs. Eine Therapieeskalation sollte erst nach Erreichen der Tagesmaximaldosen bei weiterhin symptomatischen Patient*innen stattfinden.⁵

	MRA	ACE-Hemmer/ ARB	ARNI	BB	SGLT2-Hemmer
Kontraindikationen bzw. Vorsicht	Syst. RR < 100 mmHg (sinkt er nach Therapieinitiierung darunter, wird die Therapie zunächst beibehalten, da er aufgrund verbesserter kardialer Funktionen nach ca. vier Monaten erneut ansteigen kann) ^o				Empagliflozin: eGFR ≤ 20 ml/min/1,73 m ²
	K ⁺ > 5,0 mmol/L, bei eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² nur von Spezialist*innen unter engmaschiger Kontrolle der Elektrolyte und Nierenwerte	Angioödem in der Vorgeschichte Auswaschzeit von 36 Stunden bei Umstellung von ACE-Hemmer auf den ARNI	Hereditäres Angioödem Begrenzte Daten bei eGFR < 30 ml/min/1,73m ²	Arteriovas- kulärer Block 2. oder 3. Grades Asthma bronchiale	Dapagliflozin: eGFR ≤ 25 ml/min/1,73 m ² Rezidivierende Harnwegsinfektionen
Dosierungshinweise	Bei Titration Kosten-Nutzen-Abwägung unter Berücksichtigung des Hyperkaliämie-Risikos durchführen	Ggf. niedrigere Dosierung bei Nierenversagen und niedrigem RR		Tagesdosis auf 2 Einzeldosen aufteilbar	Ohne Titrierung sofort in empfohlener Tagesdosis verabreichbar
Sonstiges	Ggf. Eplerenon statt Spironolacton wenn RR ≤ 100 mmHg (Blutdruck fällt weniger stark und neue nicht-randomisierte Studie deutete auf ggf. geringere Mortalität hin) Hyperkaliämie: Therapie nicht beenden, sondern vorübergehend unterbrechen und ggf. Kaliumbinder ergänzen	Abfall der eGFR nach Initiierung ist vorübergehend und kein Grund zum Absetzen (es ist nicht mit einem Einfluss auf die Verbesserungen der Mortalität und Morbidität zu rechnen)		Keine Kombination mit Calciumantagonisten vom Diltiazem- oder Verapamil-Typ	Abfall der eGFR nach Initiierung ist vorübergehend und kein Grund zum Absetzen (es ist nicht mit einem Einfluss auf die Verbesserungen der Mortalität und Morbidität zu rechnen)
			Auch de novo einsetzbar bei ACE-Hemmer/ARB unvorbehandelten Patient*innen ^{††}		

Tab. 2 Hinweise zu Medikamentenklassen zur Therapie der akuten und chronischen HFREF [mod. nach ^{5]}.
^o Ergänzende Information aus Entresto[®]-Fachinformation: Falls bei den Patient*innen Verträglichkeitsprobleme auftreten (systolischer Blutdruck < 95 mmHg) wird eine Dosisanpassung der Begleitmedikationen, eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von Entresto[®] empfohlen.⁶
^{††} Ergänzende Information aus Entresto[®]-Fachinformation: Aufgrund niedriger Erfahrungswerte wird diesen Patient*innen eine Anfangsdosis von 24/26 mg 2x täglich und eine langsamere Dosititration alle 3–4 Wochen empfohlen.⁶

Quellen

- 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 2021;42:3599–3726.
- DGK, Pocket-Leitlinie Herzinsuffizienz (Version 2021). Abrufbar unter: <https://leitlinien.dgk.org/2022/pocket-leitlinie-akute-und-chronische-herzinsuffizienz-version-2021/>. Letzter Zugriff: September 2022.
- Maddox TM et al. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2021;77(6):772–810.
- Sharma A et al. Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFREF: How Do We Translate These Findings Into Clinical Care? JACC Basic Transl Sci 2022;7(5):504–517.
- Soltani S et al. Frühe Implementierung der „Fantastic four“ bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. DMW 2022;147(14):931–938.
- Fachinformation Entresto[®], aktueller Stand.