



**Neues vom ESC 2008  
München, 30.8.-3.9.2008**



# **Herzinsuffizienz**

Christoph Stellbrink  
Klinik für Kardiologie und Internistische  
Intensivmedizin,  
Städtische Kliniken Bielefeld

# Neue Herzinsuffizienz- Leitlinie der ESC



- Zusammenfassung der Leitlinien für akute und chronische Herzinsuffizienz
- Verkürzung der Leitlinien mit Implementierung von Flowcharts

# Neue ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz



## Classification of heart failure by abnormality of disease of heart muscle, or by symptoms relating to exercise capacity

### ACC/AHA Stages of heart failure

Stage of heart failure based on structure and damage to heart muscle

- Stage A** At high risk for developing heart failure. No identified structural or functional abnormality; no signs or symptoms.
- Stage B** Developed structural heart disease that is strongly associated with the development of heart failure, but without signs or symptoms.
- Stage C** Symptomatic heart failure associated with underlying structural heart disease.
- Stage D** Advanced structural heart disease and marked symptoms of heart failure at rest despite maximal medical therapy.

### NYHA Functional Classification

Severity based on symptoms and physical activity

- Class I** No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, or dyspnea.
- Class II** Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, or dyspnea.
- Class III** Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity results in fatigue, palpitation, or dyspnea.
- Class IV** Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

# Potentieller Stellenwert natriuretischer Peptide (BNP, NT-pro-BNP)



- Diagnose der Herzinsuffizienz
- Screening von Hochrisikopatienten
- Schweregrad-Beurteilung
- Prognostische Stratifikation
- Therapiemonitoring
- Entscheidung zur stat. Behandlung/  
Entlassung

# Diagnostische Tests und Therapie bei Herzinsuffizienz in Europa



	Cardiologists	Internists/ Geriatricians	Primary physicians
ECG %	99	98	
C Xray %	79	85	
Echo %	92	71	
BNP routine %	19	13	
ACEi > 90% patients	83	64	51% (often)
Beta B. > 90% patients	56	11	35% (often)
Symptom free on diuretics			
% prescribe ACEi	96	87	24

Remme et al Eur Heart J 2008



# TIME-CHF-Studie

- **499 Patienten** mit
  - Herzinsuffizienz NYHA II-IV
  - $EF \leq 45\%$
  - $\geq 1$  Hospitalisation im letzten Jahr
  - BNP  $> 400$  pg/ml oder bei  $> 75$  J.  $> 800$  pg/ml
- **Stratifizierung nach Alter** (60-74 J. vs.  $\geq 75$  J.)
- **Randomisation:**
  - BNP-gesteuerte Therapie: Senkung von BNP
  - konventionelle Therapie: NYHA  $\leq$  II
- **Nachbeobachtung über 18 Monate**
- **Endpunkte:**
  - primär: Überleben frei von Hospitalisationen
  - sekundär: Gesamtüberlebensrate, Überleben frei von Herzinsuff.-Hospitalisationen,

# Basischarakteristika der beiden Strata



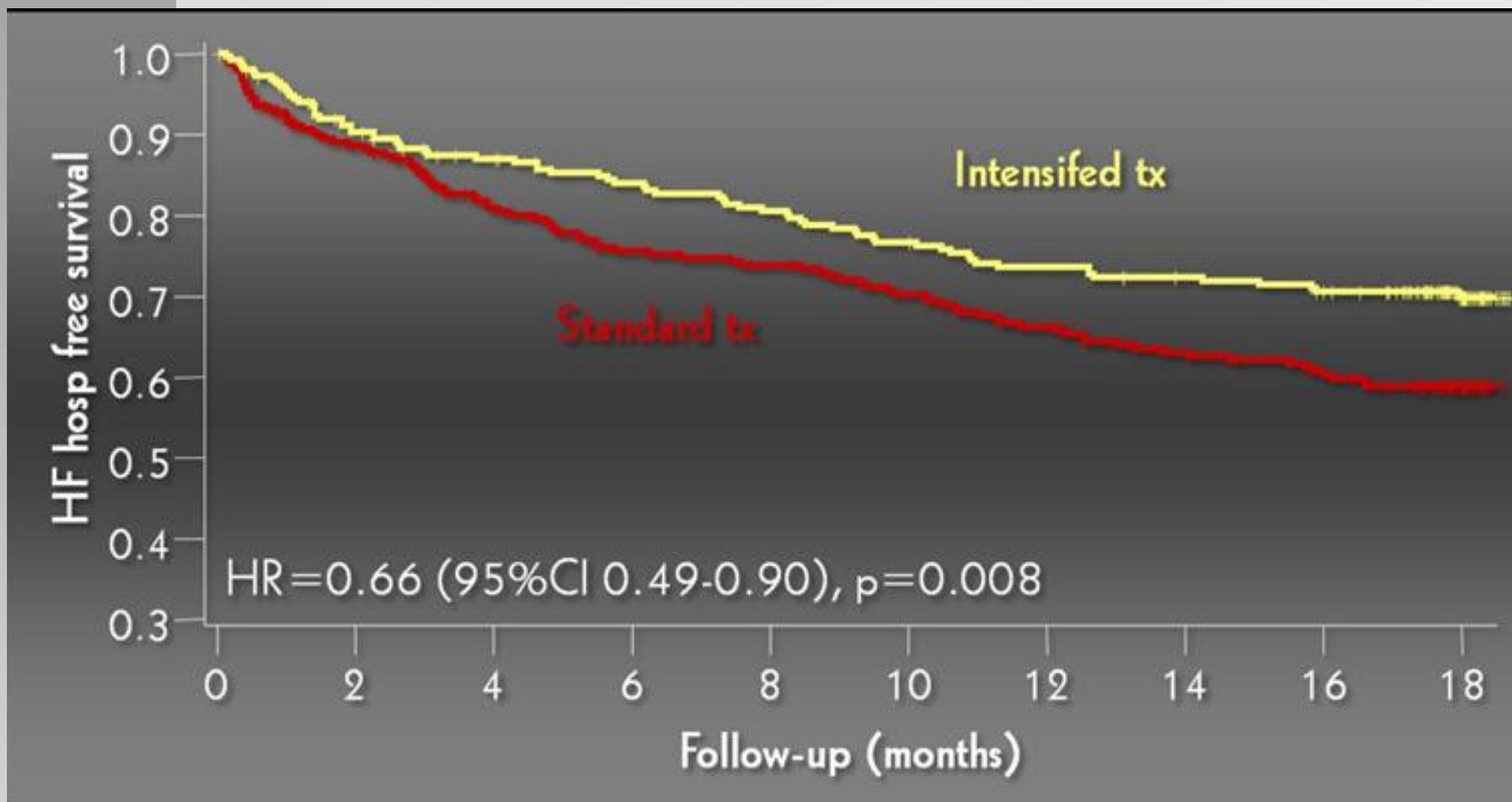
	Alter 60-74, n=210	Alter >75, n=289	p
Alter (J.)	69	82	<0.001
Weiblich (%)	25	41	<0.001
KHK (%)	49	64	<0.001
LVEF (%)	28	31	<0.001
NYHA $\geq 3$ (%)	66	81	<0.001
$\geq 2$ Begleiterkr. (%)	64	79	<0.001

# Ergebnisse nach Endpunkt und Stratum

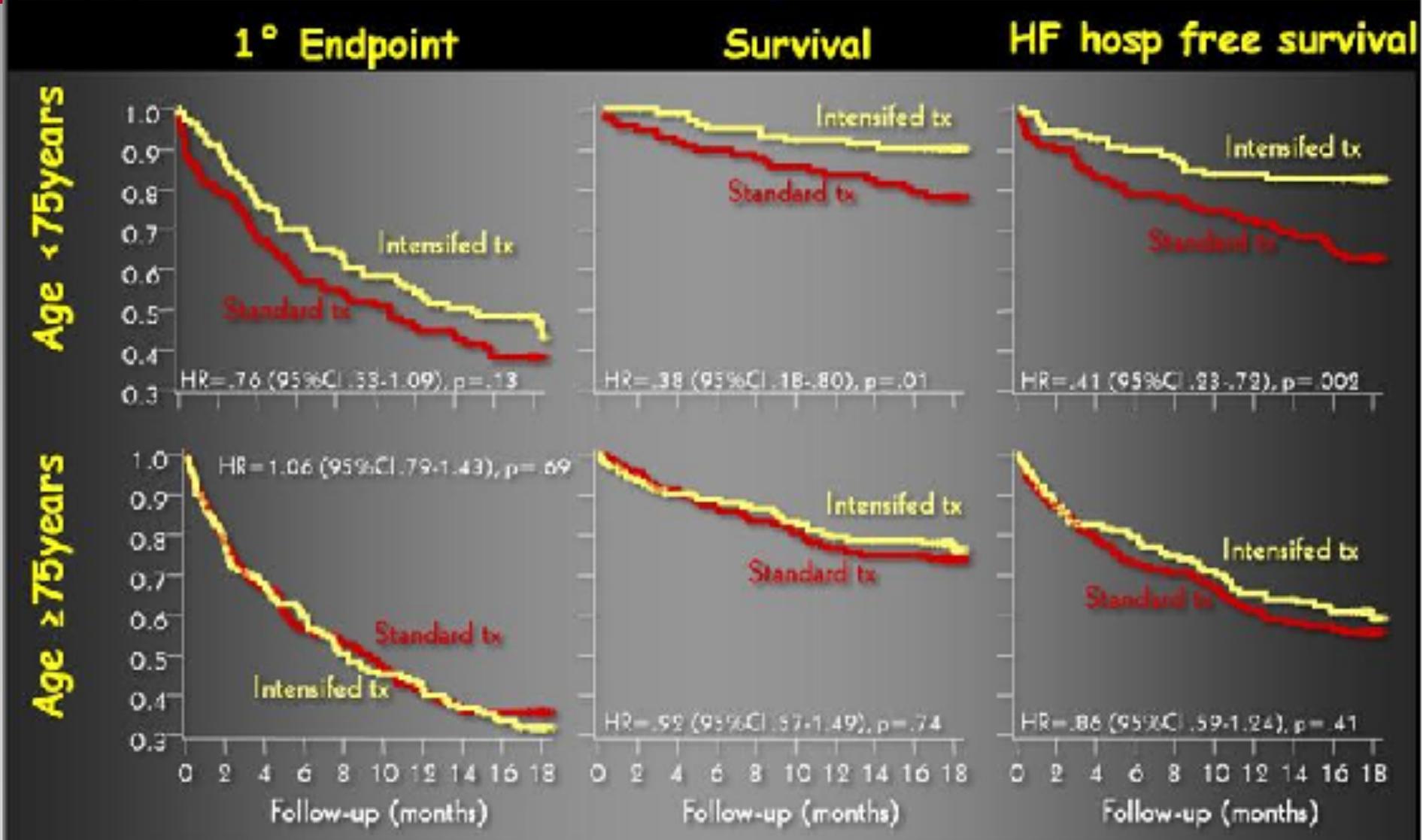


Endpunkt	Alle, n=499	Alter 60-74, n=210	Alter $\geq$ 75, n=289	p
Überleben ohne Hospitalisation	<b>0.92</b> (0.73-1.15)	<b>0.76</b> (0.53-1.09)	<b>1.06</b> (0.79-1.43)	n.s.
Gesamtüberleben	<b>0.68</b> (0.46-1.01)	<b>0.38*</b> (0.18-0.80)	<b>0.92</b> (0.57-1.49)	<b>0,01*</b>
Überleben ohne Hospitalisation wg. Herzinsuff.	<b>0.66**</b> (0.49-0.90)	<b>0.41**</b> (0.23-0.72)	<b>0.86</b> (0.59-1.24)	<b>&lt;0,01**</b>

# Ergebnisse - alle Patienten



# Ergebnisse nach Altersgruppe



# TIME-CHF: Beobachtungen



- Medikation:
  - 95% ACE-Hemmer/ARB
  - 79% Betablocker
  - 93% Diuretika, 41% Spironolacton
- Dosismaximierung in >90% in BNP-gesteuerter Gruppe vs. 55% in konventioneller Gruppe
- trotzdem vergleichbare Reduktion von BNP im Verlauf in beiden Gruppen
- besserer Effekt von BNP-Steuerung bei adipösen, jüngeren und Pat. mit wenig Begleiterkrankungen

# TIME-CHF: „Take-Home-Message“



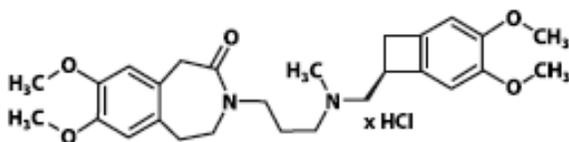
- Eine intensivierete Überwachung der Herzinsuffizienz-Therapie mittels BNP führt nicht zu einer Reduktion der Gesamt-Hospitalisierungsrate über 18 Monate
- Ein Nutzen ist a.e. bei jüngeren Patienten mit wenige Begleiterkrankungen festzustellen (Dilution des Effekts durch Hospitalisation aus anderen Ursachen?)
- Die beobachtete Senkung der Mortalität und der Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen bei jüngeren Patienten bedarf weiterer Bestätigung

# BEAUTIFUL Studienkonzept I



- Eine erhöhte Herzfrequenz (HF) ist ein unabhängiger Prädiktor für die gesamte und die kardiovaskuläre Sterblichkeit bei Patienten mit einer KHK und einer systolischen linksventrikulären Dysfunktion (LVSD)
- Aktuelle Therapien empfehlen für die LVSD, die Herzfrequenz mit Hilfe von Beta-Blockern oder Calciumantagonisten zu senken. Diese Substanzen können die Behandlung jedoch negativ beeinflussen
- **Ivabradin** ist ein Medikament, das einzig und allein die Herzfrequenz bei Patienten im Sinusrhythmus ohne negative Auswirkungen senkt

## → Molekülstruktur



Molekulargewicht:  
468,585 g/mol

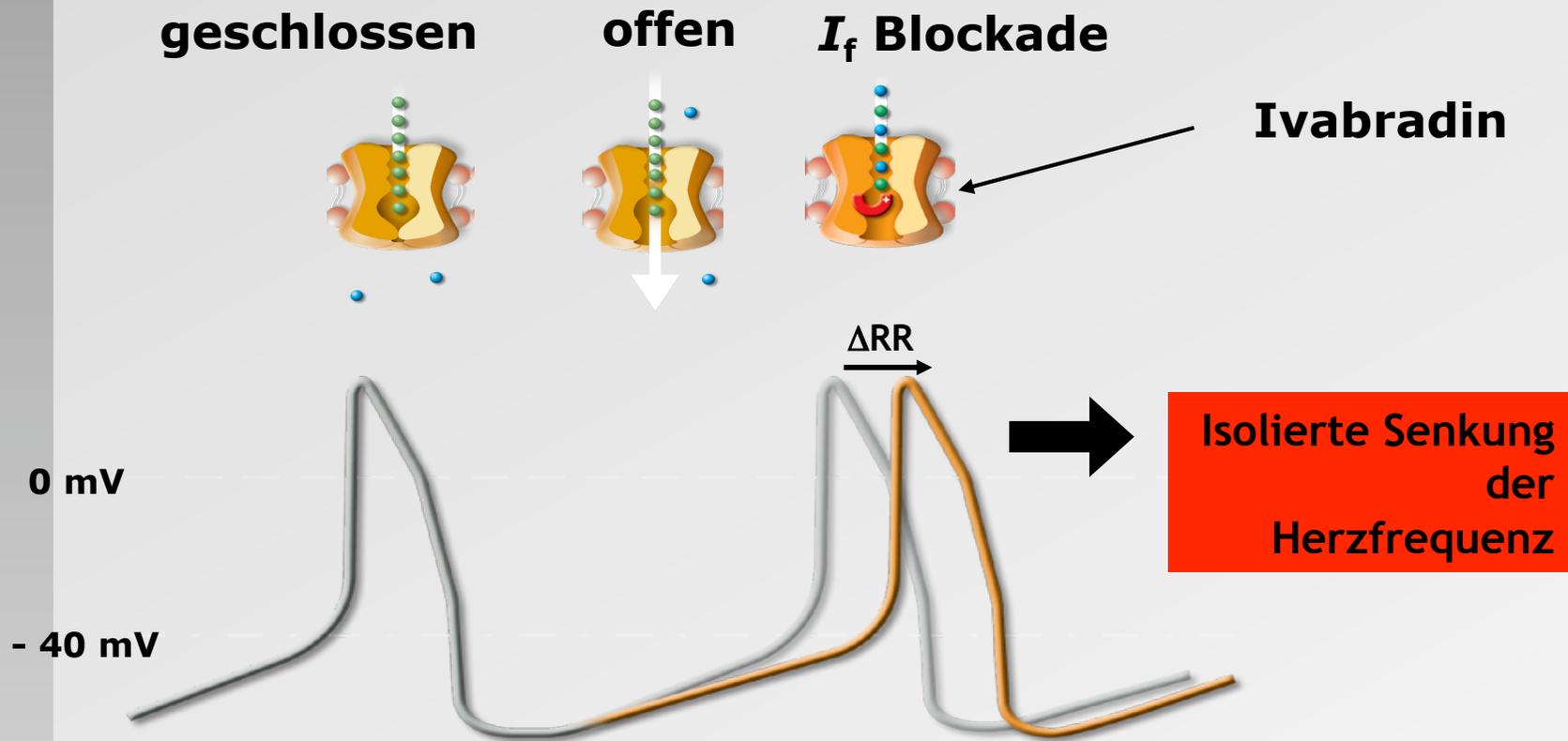
Summenformel:  
 $C_{27}H_{36}N_2O_5$

# BEAUTIFUL Studienkonzept II



Die BEAUTIFUL Studie prüft, ob eine Absenkung der Herzfrequenz mit Ivabradin zu einer Verbesserung des kardiovaskulären Krankheitsverlaufes bei Patienten führt, die unter einer stabilen Angina pectoris und einer eingeschränkten systolischen linksventrikulären Pumpfunktion (EF um 30%) leiden

# Isolierte Herzfrequenzsenkung durch $I_f$ Kanal Blockierung durch Ivabradin

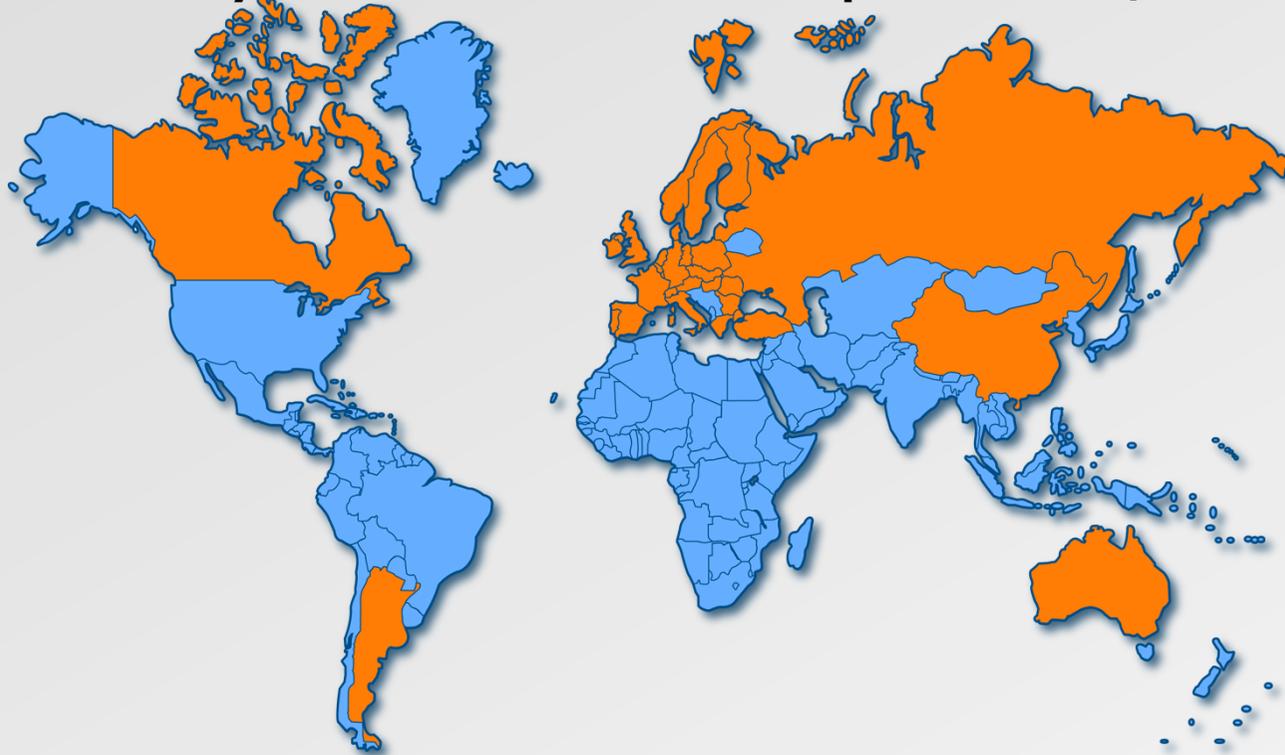


Quelle: Modifiziert nach Thollon C, et al. *Br J Pharmacol.* 1994;112:37-42.  
DiFrancesco A, et al. *Drugs.* 2004;64:1757-1765.

# BEAUTIFUL Studie



**10 917 Teilnehmer mit:  
Documentierter koronarer Herzkrankheit und linksventrikulärer Dysfunktion  
Sinusrhythmus and Ruhe-Herzfrequenz  $\geq 60$  s/min**



**781 Zentren in 33 Ländern in 4 Kontinenten**

# BEAUTIFUL Begleitmedikation



	<b>Placebo</b>	<b>Ivabradin</b>	<b>Alle</b>
<b>Gerinnungshemmer, %</b>	<b>94</b>	<b>94</b>	<b>94</b>
<b>Statine, %</b>	<b>74</b>	<b>74</b>	<b>74</b>
<b>Beta-blocker, %</b>	<b>87</b>	<b>87</b>	<b>87</b>
<b>ACE - Hemmung, %</b>	<b>90</b>	<b>90</b>	<b>90</b>

# BEAUTIFUL Studien Design



## Ivabradin *versus* Placebo, on top zur optimalen leitlinienbasierten Therapie

Ivabradin 5mg 2 x tgl. für 2 Wochen, dann 7. 5mg 2 x tgl.  
wenn HF  $\geq$  60/Min

Run-in Periode



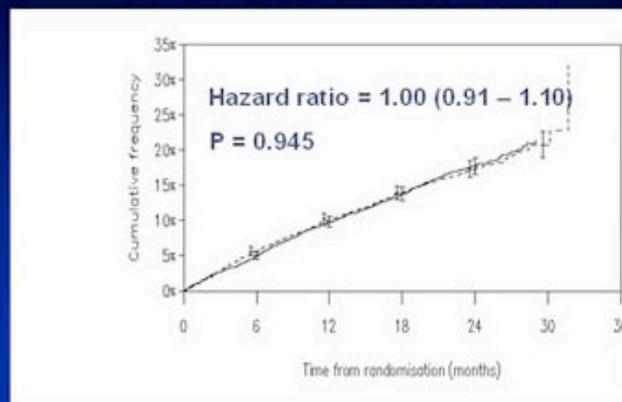
# Beautiful Studie 3 Jahres Ergebnisse



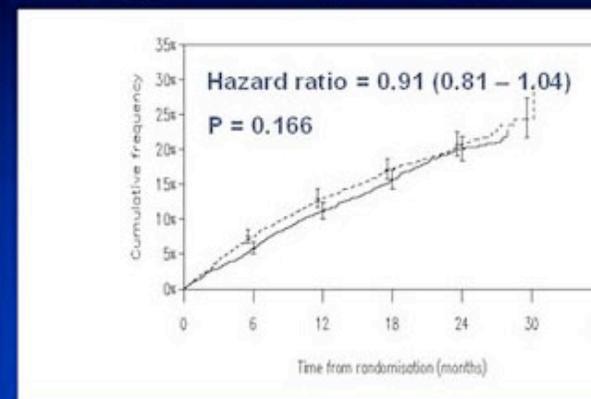
Primärer  
kombinierter  
Endpunkt:  
Tod,  
Hospitalisierung  
wegen Infarkt  
oder neu  
eingetretener  
Herzinsuffizienz

Sekundäre  
Endpunkte:  
Tod jeder  
Art, cardialer Tod,  
cardiovasc.  
Tod, stat.  
Aufnahme wg.  
Infarkt oder inst.  
AP/Herzinsuff.,  
Revasku-  
larisierung

## BEAUTIFUL: Primary Endpoints

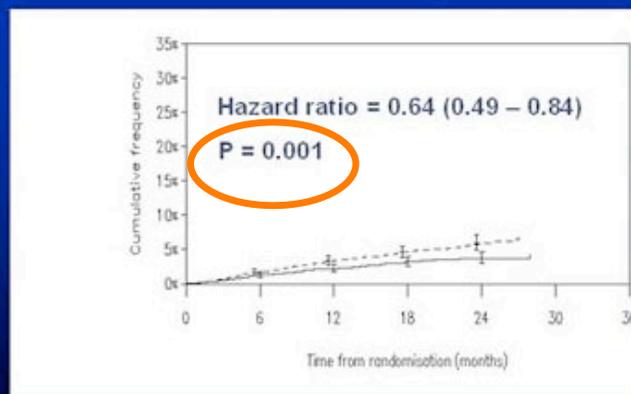


overall population HR  $\geq$  60 bpm

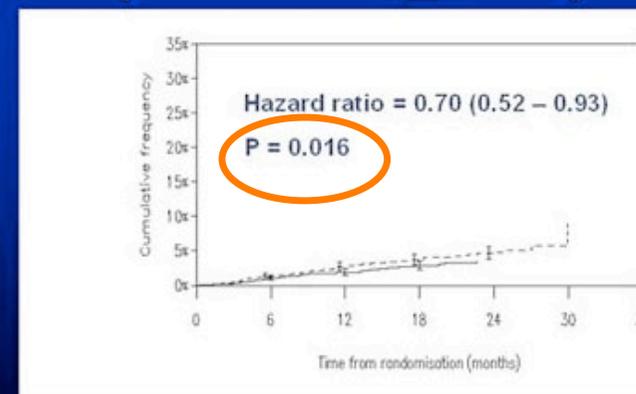


Subgroup HR  $\geq$  70 bpm

## CAD Related Secondary Endpoints HR $\geq$ 70 bpm



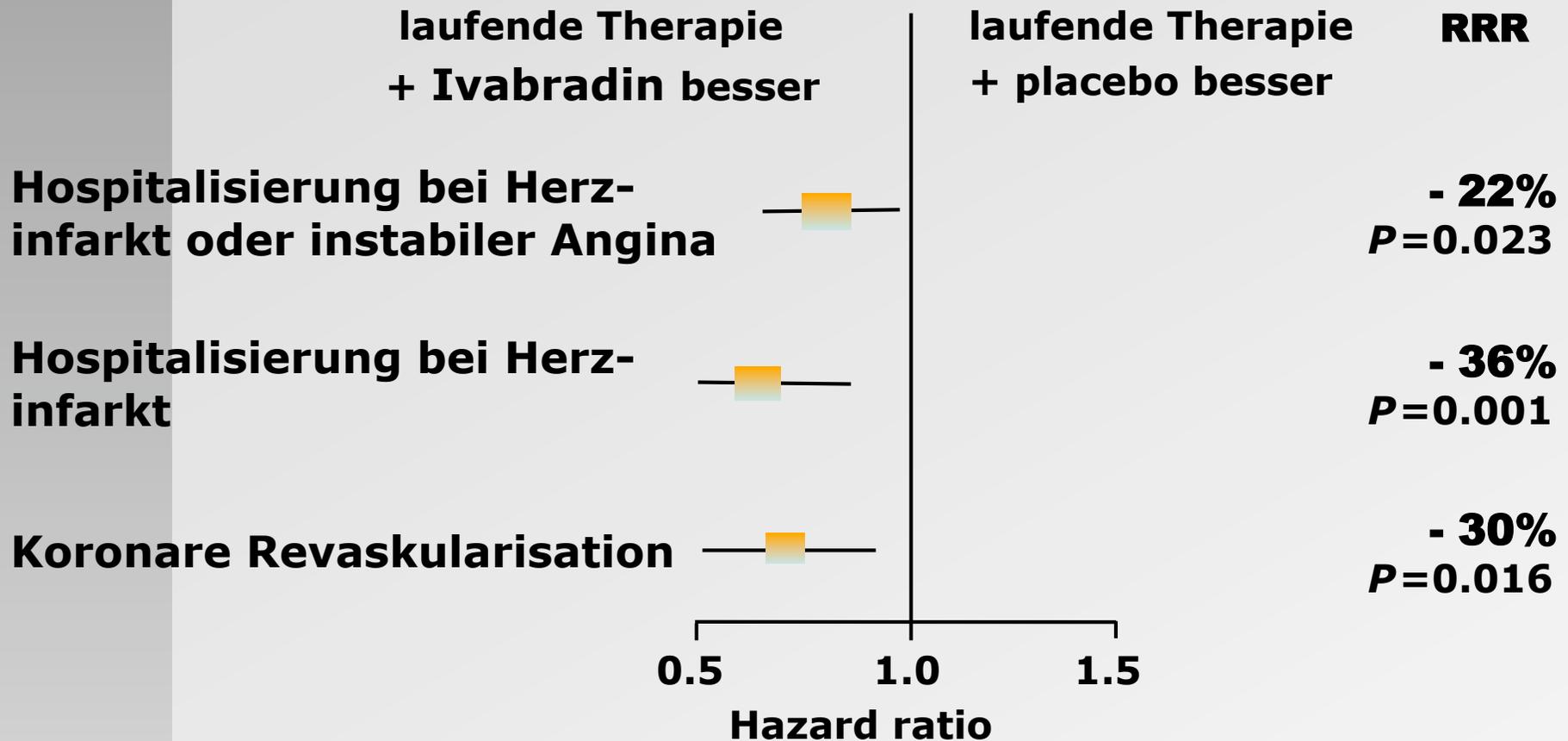
hospitalisation for fatal and non-fatal MI



coronary revascularisation

# Beautiful Studie

## Ergebnisse HF $\geq 70/\text{Min.}$



# BEAUTIFUL Studien Ergebnisse



Gruppe	N	Primärer EP abs/ rel %	Infarkt abs/ rel %	Infarkt und inst. Angina abs/rel %	Koronare Revaskul. abs/rel %
<b>Alle Ivabradin/ Placebo</b>	5479/ 5438	-01, %/ 0,0% NS	-0,6%/ -13% NS	-0,3%/ -5% NS	-0,6%/ -17% NS
<b>&gt;=70 HF Ivabradin/ Placebo</b>	2699/ 2693	-1,3%/ -9% NS	-1,8% / -36% p=0,001	-1,5%/ -22% p=0,023	-1,2%/- 30% P=0,016

# BEAUTIFUL Zusammenfassung I



- Ivabradin beeinflusst im Rahmen der BEAUTIFUL Studie nicht den primären kombinierten Endpunkt: Tod, Hospitalisierung wegen Infarkt oder Herzinsuffizienz. Auch die sekundären Endpunkte: Mortalität, Herzinsuffizienz, Revaskularisation und Koronare Ereignisse werden für die Gesamtgruppe nicht erreicht.

# BEAUTIFUL Zusammenfassung II



- Nur in der vor Ende Studie bestimmten Untergruppe mit einer Ausgangsherzfrequenz über 70/Min. werden signifikante Senkungen bei der stationären Aufnahme wegen Herzinfarkt, Herzinfarkt und instabiler Angina pectoris und erneuter Revaskularisation erreicht.
- Die absoluten Unterschiede zwischen der Verum- und Placebo-Gruppe liegen dabei im niedrigen einstelligen Prozentbereich.

# GISSI-HF PUFA



- 6957 Patienten mit Herzinsuff. NYHA II-IV

n=3494  
1 g n-3 PUFA/d

n=3481  
Placebo

- 3, 9 J. mittl. Follow-Up
- I° Endpunkt: Tod, Tod oder kardiovask. Hospitalisationen

# GISSI-HF

## Ergebnisse mit n-3 PUFA



End point	Omega-3 fatty acids, n=3494 (%)	Placebo, n=3481 (%)	Adjusted hazard ratio (95% CI)
<b>Primary end points</b>			
■ Mortality	27.3	29.1	0.91 (0.833–0.998)
■ All-cause mortality or hospitalization for cardiovascular causes	56.7	59.0	0.92 (0.849–0.999)
<b>Secondary end points</b>			
■ Death from cardiovascular causes	20.4	22.0	0.90 (0.81–0.99)
■ Sudden cardiac death	8.8	9.3	0.93 (0.79–1.08)
■ Patients admitted for cardiovascular causes	46.8	48.5	0.93 (0.87–0.99)
■ Patients with fatal and nonfatal MI	3.1	3.7	0.82 (0.63–1.06)
■ Patients with fatal and nonfatal stroke	3.5	3.0	1.16 (0.91–1.53)

# Fazit: GISSI-HF (PUFA)



- geringe Senkung der Mortalität (rel. 9%), absolut 1,8% (NNT=56) und des komb. I° Endpunkts
- Mechanismus unklar. Im Gs. zu Postinfarktpatienten keine Senkung des plötzlichen Herztods durch PUFA in GISSI-HF

# GISSI-HF Statine (Rosuvastatin)



- 4574 Patienten mit Herzinsuff. NYHA II-IV

n=2285  
10 mg Rosuvastatin

n=2289  
Placebo

- 3,9 J. mittl. Follow-Up
- I° Endpunkt: Tod, Tod oder kardiovask. Hospitalisationen

# GISSI-HF

## Ergebnisse für Rosuvastatin



End point	Rosuvastatin 10 mg, n=2285 (%)	Placebo, n=2289 (%)	Adjusted hazard ratio (95% CI)
Mortality	29.0	28.0	1.00 (0.898–1.122)
All-cause mortality or hospitalization for cardiovascular causes	57.0	56.0	1.01 (0.908–1.112)

# Fazit: GISSI-HF Statine

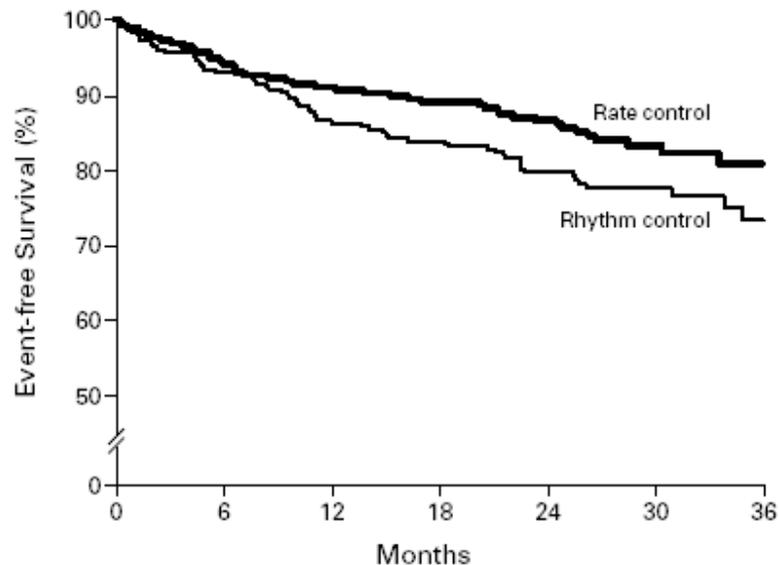


- Das „Cholesterin-Paradox“ bei der Herzinsuffizienz (Cleland):
  - Keine Senkung der Mortalität bei Herzinsuffizienz NYHA II-IV durch Statine.
  - Hypothese: zu später Einsatz, da Folgeschäden der KHK bereits eingetreten?

# AF-CHF-Studie - Hintergrund

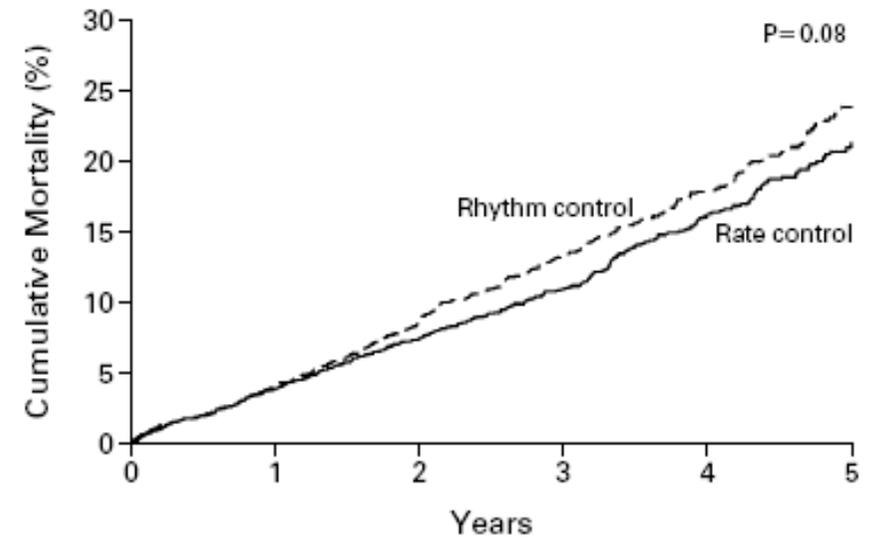


## RACE



No. AT Risk	0	6	12	18	24	30	36
Rate control	256	239	232	222	212	99	25
Rhythm control	266	243	224	218	207	85	24

## AFFIRM



No. OF DEATHS	0	1	2	3	4	5
Rhythm control	0	80 (4)	175 (9)	257 (13)	314 (18)	352 (24)
Rate control	0	78 (4)	148 (7)	210 (11)	275 (16)	306 (21)

# AF-CHF-Studie: Ergebnisse



- Prospektive, randomisierte, offene Studie
- 1376 Patienten mit Herzinsuffizienz und  $EF \leq 35\%$  mit bekanntem VHF
- Randomisiert auf:
  - Rhythmuskontrolle: Kardioversion + überwiegend Amiodaron
  - Frequenzkontrolle: Betablocker, Digitalis
- Follow-Up  $37 \pm 19$  Monate
- I° Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod
- Ergebnis: kein Nutzen der Rhythmuskontrolle bei herzinsuffizienten Patienten mit VHF

# Sind die Ergebnisse der Studie auf meine Patienten mit VHF übertragbar?



Variable	AF-CHF (N. 1 376)	IN-CHF (N. 4 566)	CHARM (N. 670)	Val-HeFT (N. 605)
Mean age	<b>66</b>	<b>70</b>	<b>68</b>	<b>67</b>
Females	<b>18 %</b>	<b>33 %</b>	<b>22 %</b>	<b>13 %</b>
CAD	<b>48 %</b>	<b>45 %</b>	<b>51 %</b>	<b>46 %</b>
Mean EF	<b>27 %</b>	<b>32 %</b>	<b>29 %</b>	<b>27 %</b>
NYHA III-IV	<b>32 %</b>	<b>36 %</b>	<b>71 %</b>	<b>46 %</b>

# AF-CHF: Caveats



- 58% der Patienten in der Rhythmuskontroll-Gruppe hatten mindestens ein VHF-Rezidiv während des Follow-up
- 40% in der Frequenzkontroll-Gruppe hatten kein VHF während des Follow-Up
- Signifikant mehr Betablocker-Einnahme in der Frequenzkontroll-Gruppe

# Tako-Tsubo-Register der ALKK (I)

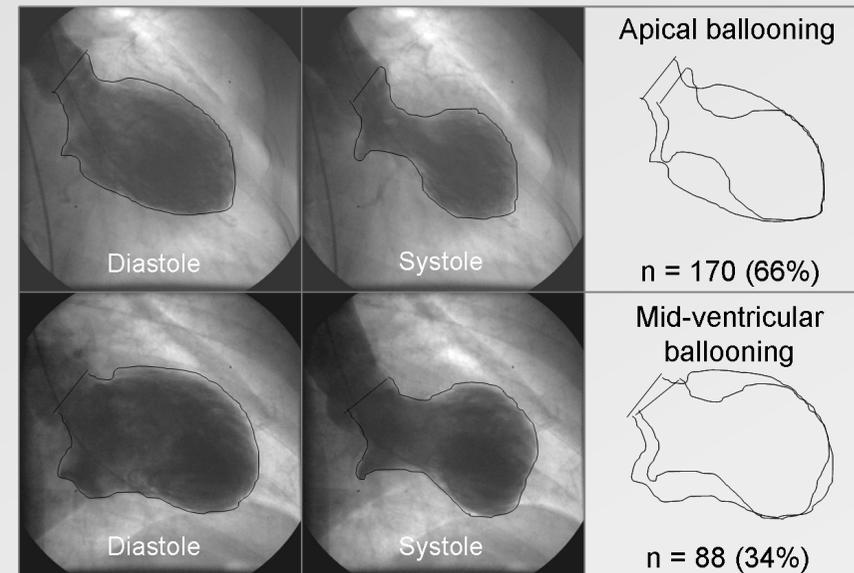


- 33 Zentren in D; von 312 eingereichten Fällen wurden 258 (83%) ins Register aufgenommen.
- Kriterien:
  - akuter Brustschmerz mit ST-Hebungen oder T-Inversion
  - reversible LV-Akinesie, die nicht einem Gefäßgebiet zuzuordnen ist.
  - unauffällige Koronarien
- 89% Frauen, in 77% triggerndes Ereignis

# Tako-Tsubo-Register der ALKK (II)



- Erscheinungsformen:



- Rechtsventrikuläre Beteiligung (32%)



# Klinische Ereignisse nach Gruppe



	Apical	Mid-ventricular	p
AF	17/94 (18%)	8/49 (16%)	ns
VT/VF	5/94 (5%)	6/49 (12%)	ns
CPR	2/94 (2%)	2/49 (4%)	ns
Lung edema	14/94 (15%)	5/49 (10%)	ns
Respirator	5/94 (5%)	2/49 (4%)	ns
Shock	5/94 (5%)	2/49 (4%)	ns
Intraventricular gradient	9/139 (6%)	3/77 (4%)	ns
LV-thrombus	4/129 (3%)	1/77 (1%)	ns
Death	3/170 (2%)	3/88 (3%)	ns
Recurrence	3/170 (2%)	3/88 (3%)	ns

# Kardiale Bildgebung – „State of the art“-Session - CT



- **P. de Feyter, Rotterdam:**
  - gut geeignet als nicht-invasives Ausschlußverfahren
  - Risikobestimmung mittels Kalk-Score
  - kein Ersatz für Koronarographie (zu geringe zeitliche und räumliche Auflösung)
  - verbesserte Möglichkeiten bei Bypass-Gefäßen
  - weiterhin problematisch: Stents
  - Einsatz zum Infarktausschluß in der Notaufnahme muß noch geprüft werden

# Kardiale Bildgebung – „State of the art“-Session – Nuklearmedizin/Echo/MRT



- **Jörg Schwitter, Zürich:** Nuklearmedizin
  - breiteste Datenbasis aller Funktionstests zur Prognose
  - aber: schlechtere räumliche Auflösung als z.B. MRT
- **J.M. Knuuti, Finnland:** Echokardiographie
  - Vorteile: geringe Kosten, allseits verfügbar, keine Strahlenbelastung
  - Nachteile: Untersucher-Abhängigkeit, wenig prognostische Informationen, keine Koronaranatomie
- **Petros Nihoyannopoulos, London:** MRT
  - hohe räumliche Auflösung (Ischämie/Vitalität)
  - Myokardbeschaffenheit (HCM, Speicherkrankheiten)
  - keine Strahlenbelastung
  - Platzangst