

# Bedeutung der Herzfrequenz bei Herzinsuffizienz

## Erhöhte Herzfrequenz senken, bessere Behandlungserfolge erzielen

**Aktuelle Untersuchungen belegen, dass eine erhöhte Herzfrequenz ein unabhängiger Risikofaktor bei chronischer Herzinsuffizienz ist. Daraus ergeben sich interessante Therapieansätze.**

### INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE

Obwohl es in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz in den vergangenen 15 Jahren erhebliche Neuerungen gab, ist die Prognose der betroffenen Patienten nach wie vor unbefriedigend.

Eine erhöhte Herzfrequenz wird bei vielen Patienten mit Herzinsuffizienz und systolischer Dysfunktion beobachtet und gilt als Marker für eine erhöhte Morbidität und Mortalität. So ergab eine retrospektive Analyse einer Studie, in der Herzinsuffizienzpatienten mit Betablockern behandelt wurden, dass eine erhöhte Ruheherzfrequenz zu Beginn der Studie stark mit einer erhöhten Einjahresmortalität assoziiert war.

Die Bedeutung der Herzfrequenz als prognostischer Marker bei Herzinsuffizienzpatienten mit systolischer Dysfunktion wurde auch in der Placebogruppe der kürzlich veröffentlichten SHIFT-Studie\* demonstriert. Patienten mit den höchsten Herzfrequenzen ( $\geq 87$  Schläge/min [bpm]) hatten im Vergleich zu den Patienten mit den niedrigsten Herzfrequenzen (70 bis  $< 72$  bpm) ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko, den

primären kombinierten Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod oder Hospitalisation aufgrund einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz) zu erreichen (Hazardratio 2,34, 95%-Konfidenzintervall: 1,84–2,98,  $p < 0,0001$ ).

### Herzfrequenz – ein modifizierbarer Risikofaktor

Eine erhöhte Herzfrequenz wirkt sich auf verschiedene Parameter ungünstig aus; umgekehrt kann eine Senkung der Herzfrequenz das Herz entlasten und den Energieverbrauch senken (s. *Kasten*).

In den letzten Jahren gibt es zunehmende Evidenz, dass die Herzfrequenz tatsächlich ein beeinflussbarer Risikofaktor ist. In einer Analyse bedeutender Herzinsuffizienzstudien konnte ein Zusammenhang zwischen einer Senkung der Herzfrequenz (mit Betablockern oder anderen Medikamenten) und reduzierter Mortalität nachgewiesen werden. Zudem ergab eine aktuelle Metaanalyse, dass das Ausmass der Herzfrequenzsenkung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit dem Überlebensvorteil durch Betablockergabe signifikant assoziiert war: Jede Reduktion der Herzfrequenz um 5 bpm ging mit einer Senkung der Mortalität um jeweils 18 Prozent einher.

### Betablocker entfalten verschiedene Wirkungen

Diese Daten weisen darauf hin, dass der nachgewiesene klinische Nutzen einer Betablockertherapie bei Herzinsuffizienz in einem bestimmten Umfang mit der Herzfrequenzsenkung assoziiert ist. Betablocker reduzieren die Herzfrequenz, indem sie den Sympathikotonus senken. Jedoch weisen Betablocker verschiedene Effekte auf das kardiovaskuläre System auf, weshalb der spezifische Nutzen der Herzfrequenzsenkung durch Betablocker bis anhin unklar blieb.

### Ivabradin reduziert selektiv die Herzfrequenz

Erst die kürzlich veröffentlichten Studien mit Ivabradin – einer Substanz, die selektiv die Herzfrequenz reduziert – zeigten ganz klar, dass die Herzfrequenzsenkung per se zu besseren klinischen Ergebnissen führt. Die Herzfrequenz ist also nicht nur ein Risikomarker, sondern auch ein modifizierbarer Risikofaktor.

Ivabradin ist eine neue herzfrequenzsenkende Substanz, die über eine selektive Hemmung des If-Stroms («Funny»-Strom) im Sinusknoten wirkt. Der If-Strom kontrolliert die spontane

## Merksätze

- ❖ Neue Daten zeigen, dass eine erhöhte Herzfrequenz bei Herzinsuffizienz ein unabhängiger Risikofaktor ist.
- ❖ Eine Senkung der erhöhten Herzfrequenz verbessert die klinischen Ergebnisse und ist ein wichtiges Therapieziel.
- ❖ Betablocker sind weiterhin Mittel der ersten Wahl zur Herzfrequenzsenkung.
- ❖ Manche Herzinsuffizienzpatienten mit reduzierter systolischer Funktion können Betablocker nicht oder nicht in ausreichender Dosierung nehmen; die derzeitige Datenlage stützt die Gabe von Ivabradin, wenn Patienten einen Sinusrhythmus und eine erhöhte Herzfrequenz aufweisen.

\*Böhm M et al.: Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 886–894.

## Herzfrequenz und ihre Auswirkungen

Eine erhöhte Herzfrequenz ist bei herzinsuffizienten Patienten mit folgenden Konsequenzen assoziiert:

- ❖ erhöhter Sauerstoffbedarf
- ❖ reduzierte ventrikuläre Effizienz
- ❖ schlechtere ventrikuläre Relaxation

Darüber hinaus scheint es einen direkten Zusammenhang zwischen erhöhter Herzfrequenz und Atherogenese zu geben.

Eine Senkung der Herzfrequenz bewirkt eine

- ❖ Senkung des Energieverbrauchs
- ❖ verbesserte Durchblutung aufgrund einer verlängerten Diastole
- ❖ reduzierte ventrikuläre Belastung

diastolische Depolarisation und reguliert die Herzfrequenz. Die Senkung der Herzfrequenz ist der einzige bekannte Effekt des Medikaments auf das kardiovaskuläre System.

### SHIFT-Studie: bessere Prognose unter Ivabradin

Bei der SHIFT-Studie\* handelt es sich um eine randomisierte Studie, in der Ivabradin (bis zu 7,5 mg 2-mal täglich) gegen Placebo getestet wurde. In die Studie wurden 6558 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, einer Ejektionsfraktion von 35 Prozent oder weniger, Sinusrhythmus und einer Ruheherzfrequenz von 70 bpm oder mehr aufgenommen. Die Patienten erhielten die bei Herzinsuffizienz übliche Standardtherapie einschliesslich Betablocker, wenn diese vertragen wurden.

Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 22,9 Monaten wurde eine relative Risikoreduktion des primären kombinierten Endpunkts (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz) um 18 Prozent beobachtet ( $p < 0,0001$ ). Ivabradin verringerte die Anzahl von Hospitalisierungen aufgrund einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz um 26 Prozent ( $p < 0,0001$ ). Hinsichtlich Todesfällen aufgrund von Herzinsuffizienz wurde eine relative Risikoreduktion von 26 Prozent beobachtet ( $p = 0,014$ ). Die Senkung der Herzfrequenz war zudem mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert.

Die Ivabradintherapie wurde gut vertragen. Bei 1,5 Prozent der Patienten aus der Ivabradin-Gruppe und bei 0,3 Prozent aus der Placebogruppe musste die Substanz aufgrund einer Bradykardie abgesetzt werden.

### Betablocker: Zioldosis wird häufig nicht erreicht

Aktuelle Daten belegen also den klinischen Nutzen einer Herzfrequenzsenkung bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Bleibt die Frage, wie sich dies in der Praxis am besten umsetzen lässt. Betablocker spielen in der Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion eine zentrale Rolle und werden für alle Patienten empfohlen – es sei denn, dass Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten bestehen. Die Leitlinien empfehlen, mit einer geringen Betablockerdosis zu beginnen und dann bis zur Zioldosis oder bis zur maximal tolerierten Dosis aufzutitrieren.

Trotz der Leitlinienempfehlungen ist der Einsatz von Betablockern bei herzinsuffizienten Patienten nach wie vor suboptimal. Ein erheblicher Teil der Patienten mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz wird ohne einen Betablocker aus der Klinik entlassen. Wenn Betablocker gegeben werden, erhalten viele Patienten nicht die empfohlenen Dosierungen. Eine Studie aus Grossbritannien analysierte den Einsatz von Betablockern 12 Monate nach Beginn einer Herzinsuffizienztherapie: 57 Prozent der Patienten erhielten weniger als 50 Prozent der empfohlenen Zioldosis; nur 17 Prozent wurden mit der Zioldosis behandelt. Ausserdem wurde in der Studie eine schlechte Therapieadhärenz festgestellt: Nach einem Jahr hatten 29 Prozent der Patienten ihren Betablocker abgesetzt, nach 3 Jahren sogar 56 Prozent der Patienten. Bei suboptimalem Betablockereinsatz ist eine schlechte Herzfrequenzkontrolle zu erwarten. Tatsächlich zeigen aktuelle Daten aus Herzinsuffizienzregistern, dass die Herzfrequenz von über 50 Prozent der Patienten bei 70 bpm oder darüber liegt; etwa ein Drittel der Patienten weist eine Herzfrequenz von mehr als 75 bpm auf.

Eine eigene Untersuchung der Autoren mit 100 konsekutiven ambulanten Herzinsuffizienzpatienten ergab, dass 20 Patienten keine Betablocker vertrugen (z.B. aufgrund einer Hypotonie oder von Atemwegsbeschwerden wie Giemen); 17 waren auf einer Low-dose-Betablockertherapie ( $< 50\%$  der Zioldosis) und nicht imstande, die Dosis zu erhöhen, 15 Patienten nahmen eine moderate Betablockerdosis ein (50–99% der Zioldosis) und konnten diese nicht steigern. Die volle Betablockerdosis ( $\geq 100\%$  der Zioldosis) nahmen 22 Patienten ein, bei den übrigen 26 Patienten wurde die Betablockerdosis gerade aufgetitriert.

Von 74 Patienten, welche die Auftitrierungsphase hinter sich hatten und die maximal tolerierte Dosis einnahmen ( $n = 54$ ) oder die Betablocker nicht vertrugen ( $n = 20$ ), wiesen 53 Prozent eine Herzfrequenz von mehr als 70 bpm und 20 Prozent eine Frequenz von über 80 bpm auf. Diese Daten zeigen, dass noch Bedarf an weiteren Massnahmen zur Herzfrequenzsenkung besteht – auch in einer Spezialklinik, die eine konsequente Betablockertherapie verfolgt.

### Fazit

Betablocker sind weiterhin Mittel der ersten Wahl zur Herzfrequenzsenkung, und es gibt keine Evidenz für einen gegenüber Betablockern bevorzugten Einsatz von Ivabradin. Manche Herzinsuffizienzpatienten mit reduzierter systolischer Funktion können jedoch Betablocker gar nicht oder nicht in ausreichender Dosierung nehmen. Die derzeitige Datenlage stützt die Gabe von Ivabradin, wenn Patienten einen Sinusrhythmus und eine erhöhte Herzfrequenz aufweisen. ❖

### Andrea Wülker

Quelle: Cowie MR et al.: Clinical perspective: the importance of heart rate reduction in heart failure. *Int J Clin Pract* 2012; 66(8): 728–730.

Interessenlage: Der Erstautor hat auf wissenschaftlichen Tagungen über den Einsatz von Ivabradin zur Senkung der Herzfrequenz berichtet und hierfür Honorare erhalten.