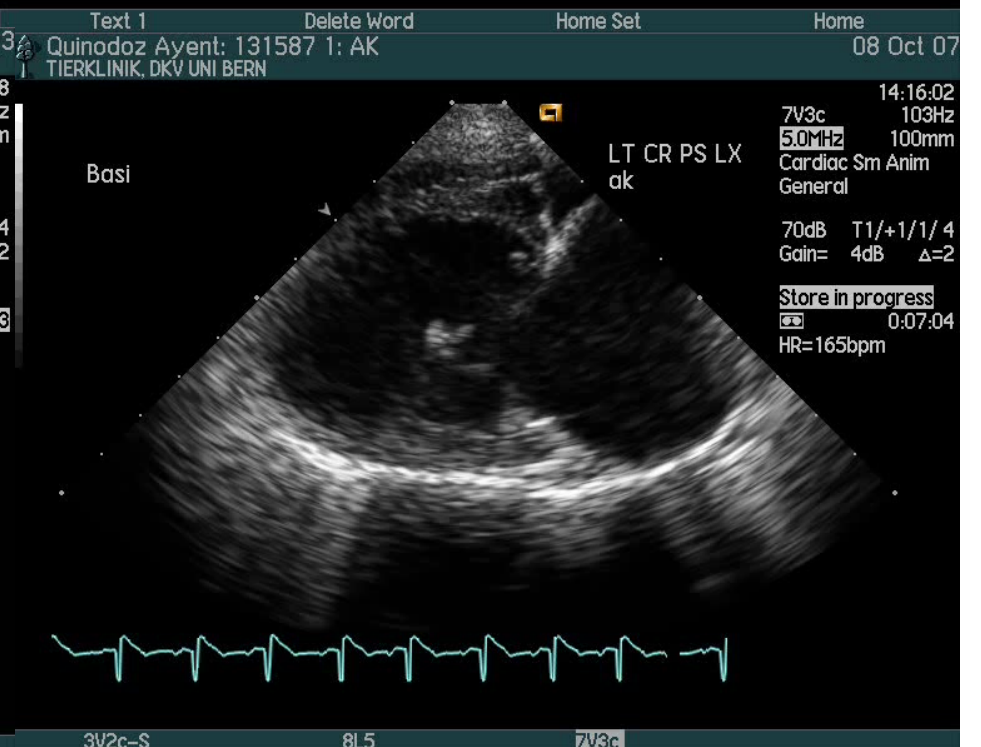
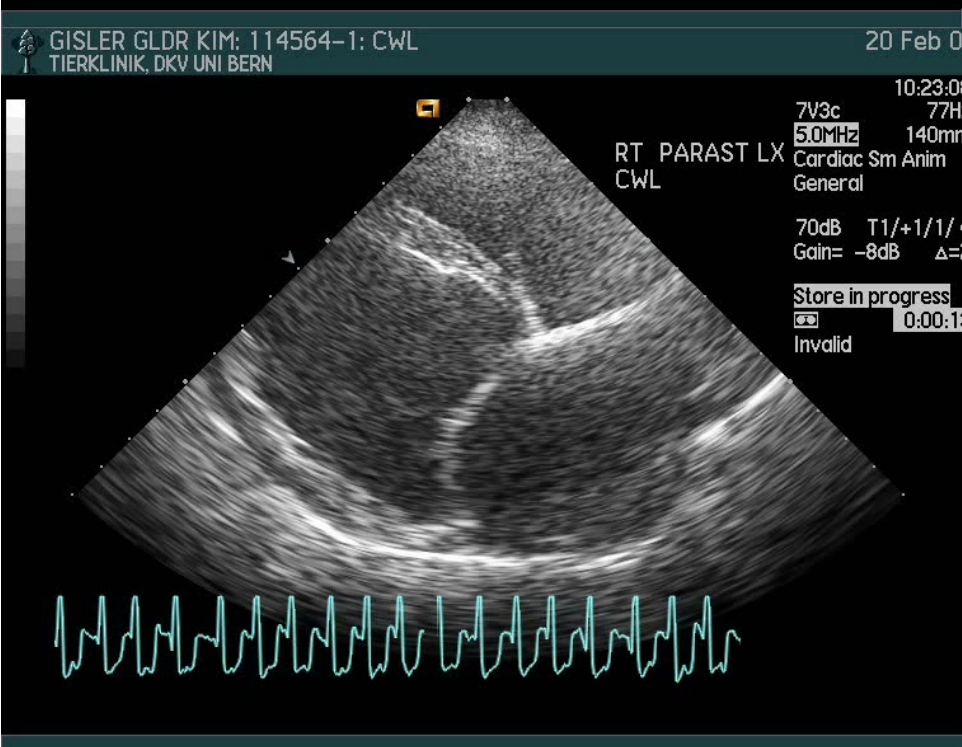
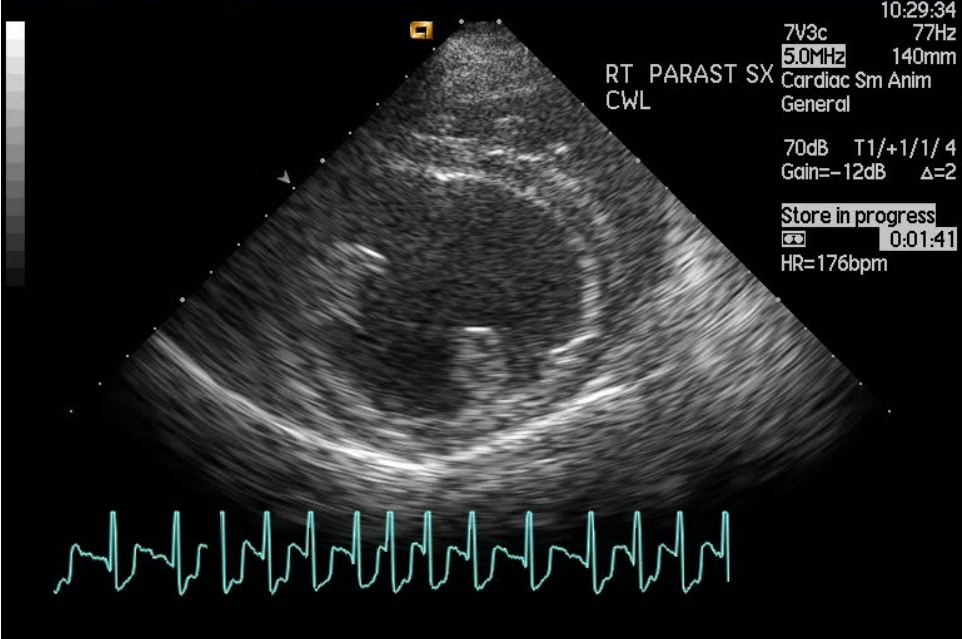


Tiergesundheitszentrum Lahr GmbH und
Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
Lahr, 22.01.2011.

Therapie der Mitralendokardiose und dilatativen Kardiomyopathie beim Hund State-of-the-Art

Referent: Dr. Alan Kovacevic, DECVIM-CA/cardiology; Tierklinik Stommeln



Zusammensetzung des Vortrags

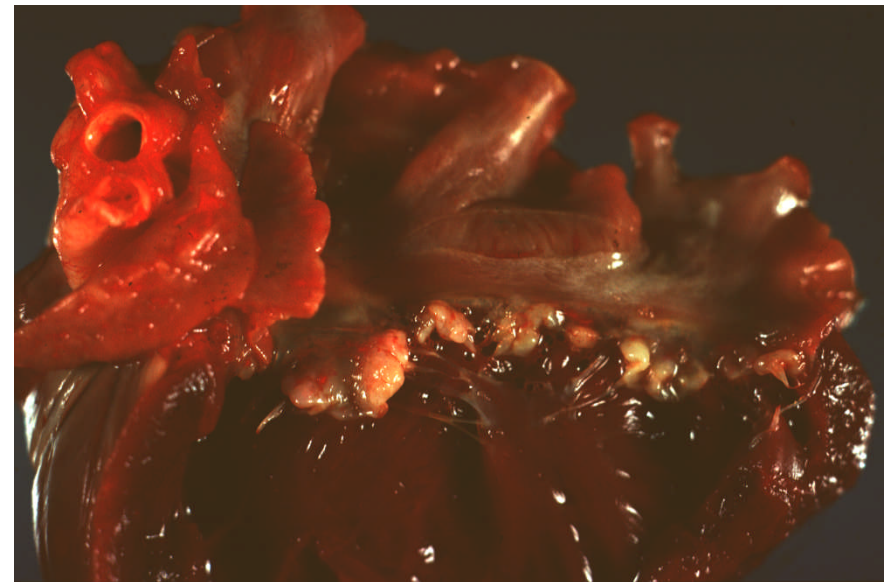
1. Definition und klinisches Bild der Erkrankungen
2. Diagnose und Klassifikation
 - a) NYHA
 - b) ISACHC
 - c) CHIEF
3. Prognose
4. Therapie
5. Ausblick

Definition und klinisches Bild der Mitralendokardiose

Chronische myxomatose Degeneration, kleine und mittelgrosse Rassen, männlich, Auftreten der klin. Symptome: 8-10 Jahren

| | |
|-----------------------|--------------|
| Mitral Klappen | 62 %, |
| Mitral + Trikuspidal | 33% |
| Trikuspidal | 1% |

CAVE:
Sonderform bei grossen Rassen



Pathophysiologie

Klappeninsuffizienz, Regurgitation

Reduziertes Vorwärtsvolumen bei guter Kontraktilität

Volumenüberlastung, Jet-Läsionen

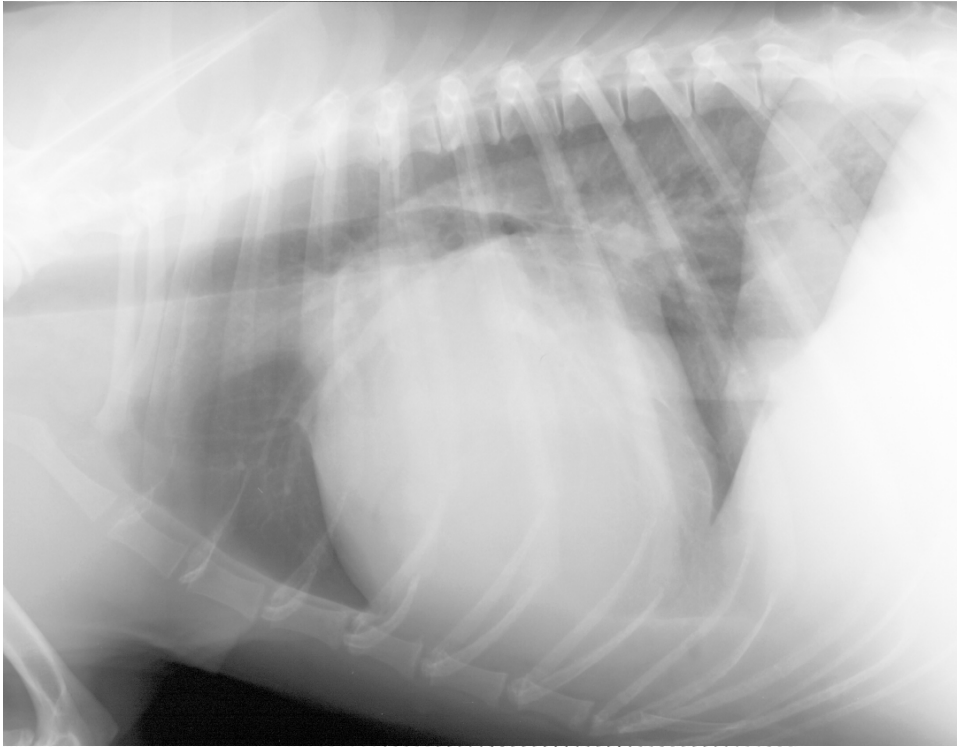
Klinische Symptome

Husten, Leistungsschwäche, Synkopen, Gewichtsverlust

Tachypnoe, Dyspnoe

Verlängerte kapilläre Füllungszeit, blasse Schleimhäute

Tachykardie, schwacher Puls, syst. Herzgeräusche (5. IKR), Brustwandschwirren



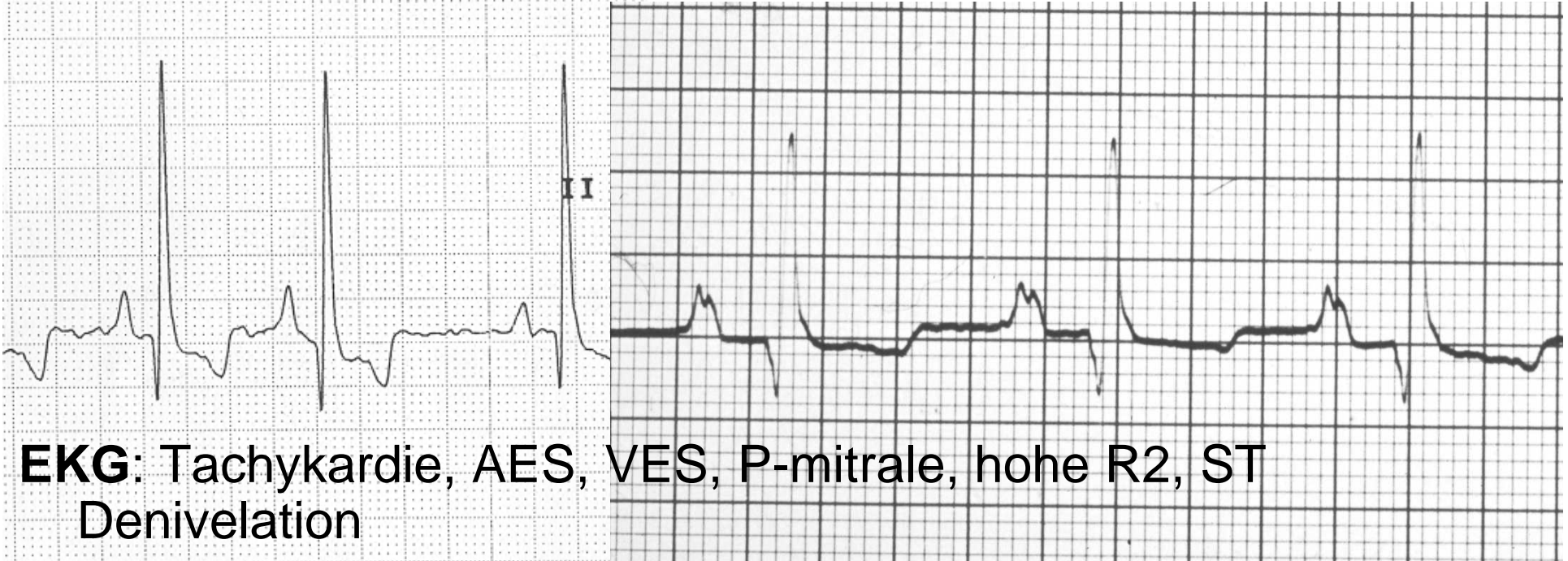
Röntgenbefunde

Kardiomegalie LV, LA

Elevierte Trachea und
Stammbronchen

Dilatierte Lungenvenen

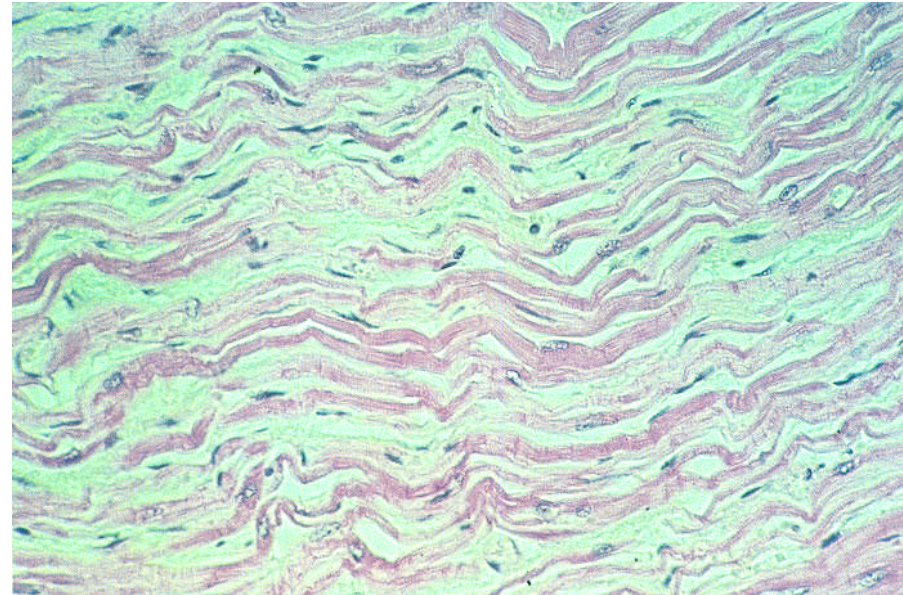
Erhöhte Lungendichte,
interstitiell-alveoläres
Lungenödem



Kardiomyopathien

Primäre (idiopath.) KMP

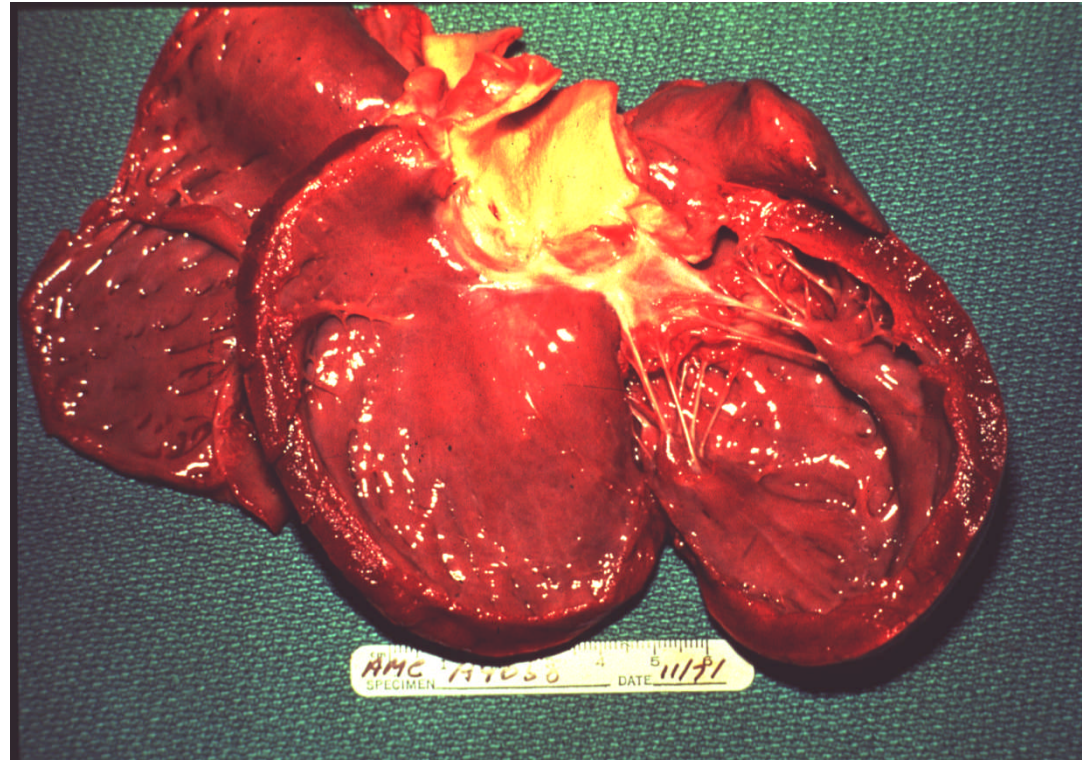
1. DKMP Hund
2. DKMP Katze
3. HKMP Katze
4. RKMP Katze
5. Mischformen



Sekundäre KMP

1. entzündl.: Myokarditis
2. toxisch: Thallium, Blei, Alkohol, Doxorub.
3. ischämisch: (Mensch)
4. hormonell: (Thyreoid. Katze)
5. metabolisch: GDV, Pankreatitis, Urämie, Elektrolyt-Störungen

Pathophysiologie



Biochemische und zelluläre Veränderungen der Zellen, die zu Dilatation und Hypertrophie führen. Primärer Kontraktilitäts-Mangel, zu niedrigem HMV und kongestiver Herzinsuffizienz führend. Häufige Tachyarrhythmien (VF, Extrasystolen). Sekundäre Klappeninsuffizienz.

Grosse Hunde, CAVE- rassenspezifische Merkmale

Klinische Symptome der DKMP

CAVE: rassenspezifisch

Husten, Leistungsschwäche, Synkopen, Gewichtsverlust

Tachypnoe, Dyspnoe, plötzlicher Herztod

Verlängerte kapilläre Füllungszeit, blasse Schleimhäute

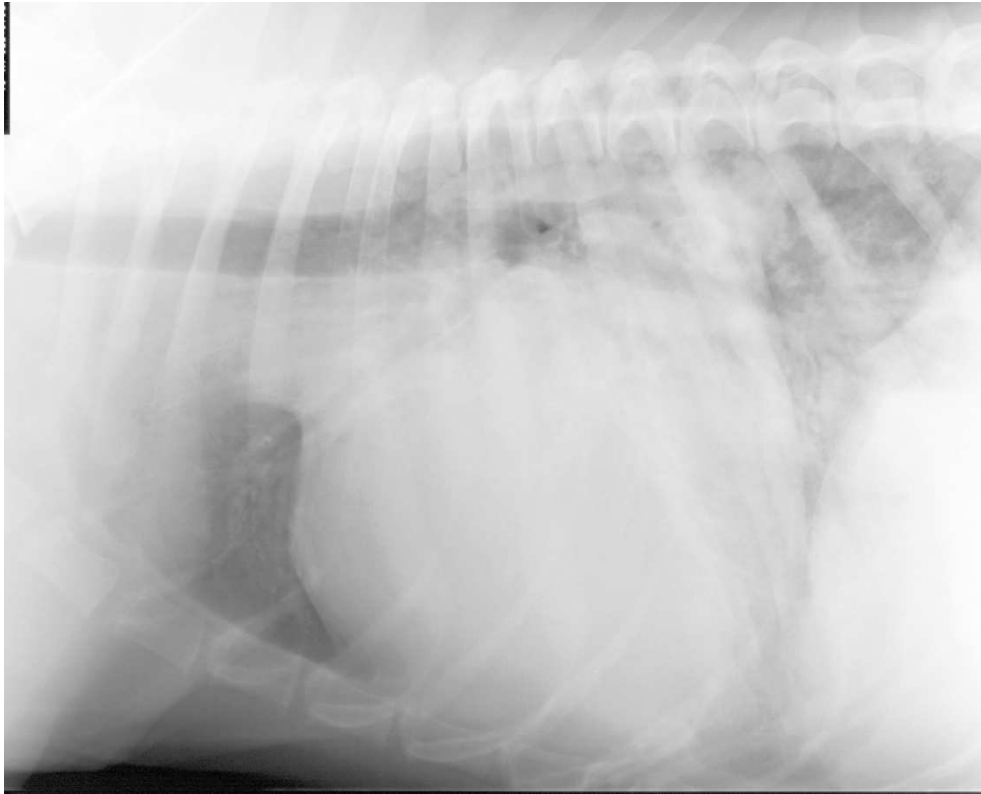
Schwacher, arrhythmischer Puls mit Defiziten

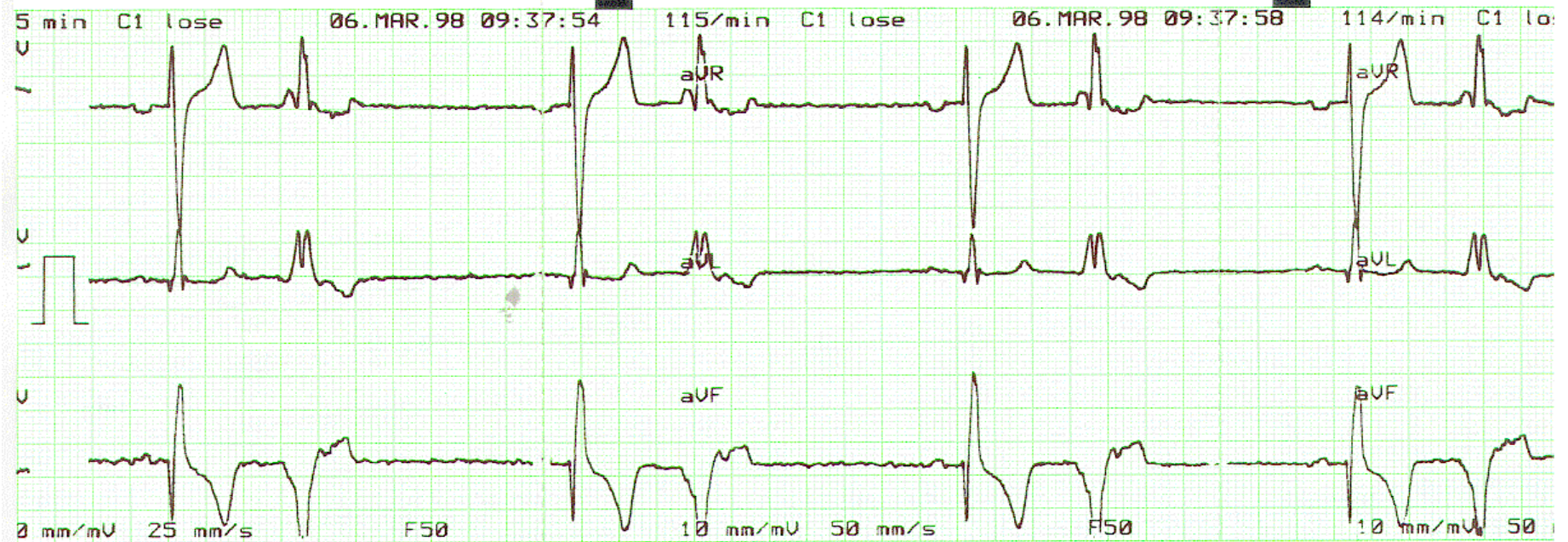
Abgeschwächter Herzstoss, nach kaudal verlagert, evt.
abwesend

Auskultation: Tachykardie oder Tachyarrhythmie, oft 3. HT-
oder Summationsgallopp, leise systolische
Herzgeräusche von (funkt.) Mitral-
/Trikuspidalregurgitation

RX Befunde: CAVE rassenspezifisch

Generalisierte, hochgradige Kardiomegalie. Massive Gefäßstauungen, disseminierte interstitielles Lungenmuster





Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie des Boxers



- **Familiär, autosomal, dominant, variable Penetranz**
- **Calstabin-2 Defizienz?**
- **Klinische Zeichen: okkult, Arrhythmien->Synkopen, plötzlicher Herztod, Leistungsschwäche, gelegentlich auch kongestives Herzversagen (in ca. 10% der Fälle)-> L/R oder beidseitig**
- **Klinische Befunde: sehr oft keine, Tachyarrhythmien, syst. Herzgeräusch, Galopprrhythmus, Stauungs-symptome L/R**

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie des Boxer



- Röntgen- und Ultraschallbefunde oft nicht abnormal
- EKG sehr hilfreich: Holter EKG über 24 Stunden!!
- Hunde mit mehr als 100 VES sollten aus der Zucht genommen werden
- Therapie: JA bei symptomatischen Hunden.
Bekämpfung des kongestiven Herzversagen +
Antiarrhythmika

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie des Boxer



- **FRAGLICH bei asymptomatischen Hunden:**
 - **Hunde mit mehr als 1000 VES/Tag?**
 - **Sotalol 1.5-3.5 mg/kg po BID**
 - **Mexiletin 5-8 mg/kg TID in Kombination mit Atenolol 12.5 mg/Hund BID**
- **Eine Reduktion um mehr als 85% der Arrhythmie-Episoden darf als Erfolg erklärt werden**
- **Viele sterben einen plötzlichen Herztod, die Prognose ist generell ungünstig.**

Dobermann Kardiomyopathie



- **Familiär, unklares Vererbungsmuster und Penetranz**
- **Klinische Zeichen: lange Zeit okkult (über 2-3 Jahre), Synkopen, plötzlicher Herztod (30%), Leistungsschwäche und kongestives Herzversagen, meistens L, gelegentlich R oder beidseitig**
- **Klinische Befunde: Tachyarrhythmien, syst. Herzgeräusch, Galopprrhythmus, Stauungssymptome L/R, Abmageren**

Dobermann Kardiomyopathie



- Röntgen- und Ultraschallbefunde abnormal
LVEDD >46 mm, LVEDS >38mm
- EKG: Tachykardie, Vorhofflimmern, VES.
- Hunde mit > 50 VES/Tag werden wahrscheinlich innerhalb 2 Jahren eine KMP entwickeln und sollten aus der Zucht genommen werden
- Therapie: Bekämpfung des kongestiven Herzversagen +
Antiarrhythmika:
Mexiletin: 2-4 mg/kg BID, Sotalol: 0.5-2 mg/kg BID,
Amiodarone: 10 mg/kg BID für 1 Woche, darauf 8 mg/kg
SID, nach 6 Monaten 5 mg/kg SID

American Cocker Spaniel Kardiomyopathie



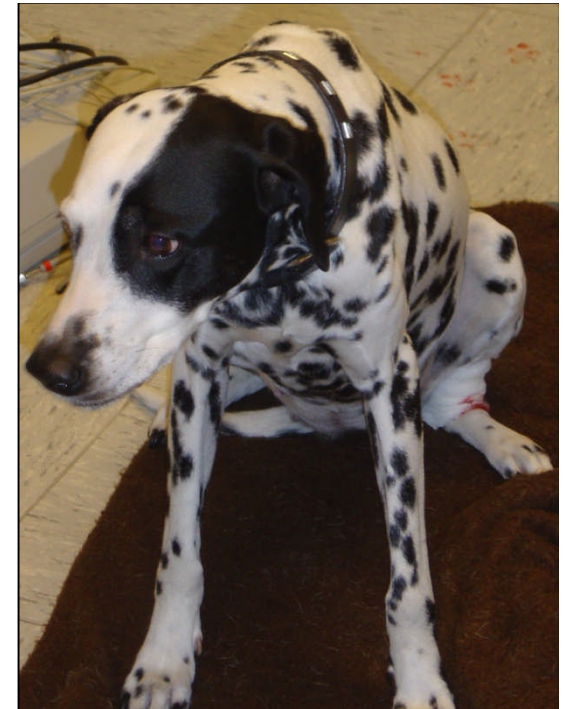
- Eine Serie (n= 14) Amerikanischer Cocker Spaniels hatten klinische und echokardiographische Zeichen einer KMP. Der Taurin-Spiegel war erniedrigt.
- Durch eine Substitution mit 500 mg Taurine BID und 1g Carnitin BID, zusammen mit klassischer HI-Therapie, führte zur „Abheilen“ der KMP und Medikamente zur Behandlung des kongestiven Herzversagen konnten nach 4 Monaten abgesetzt werden.

Deutsche Dogge Kardiomyopathie



- **Familiäre, X-linked, rezessive Vererbung ?**
- **Befunde: Gewichtsverlust, Leistungsschwäche, kongestives Herzversagen links, selten rechts, Tachyarrhythmien, Vorhofflimmern, syst. Herzgeräusch, Dyspnoe**
- **Therapie des kongestiven Herzversagen**

Dalmatiner Kardiomyopathie



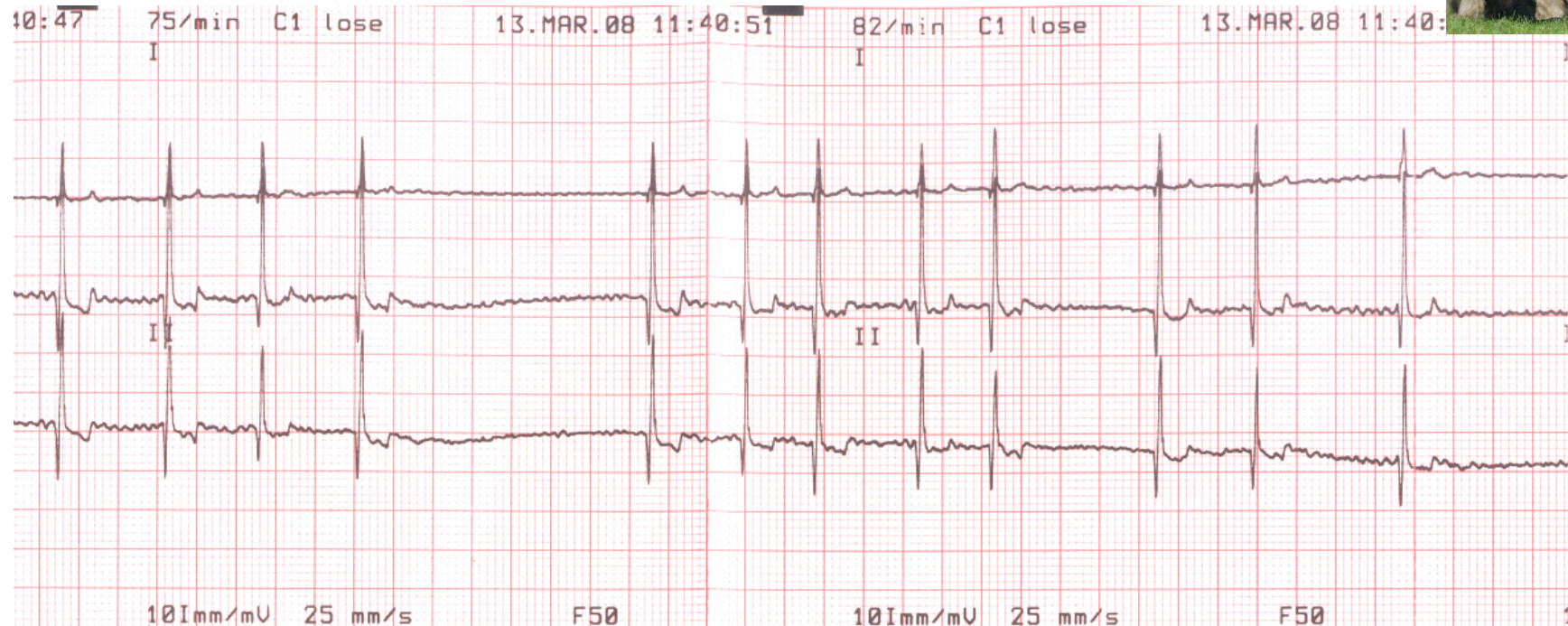
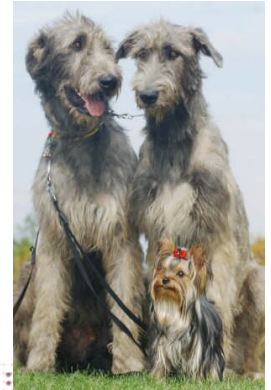
- **X-linked?**
Deutlich mehr männliche Tiere
- **Befunde: Gewichtsverlust, Leistungsschwäche, kongestives Herzversagen (Links).**
Tachyarrhythmien, syst. Herzgeräusch, Dyspnoe
- **Möglicherweise wegen einer Diät mit reduzierten Proteingehalt**
- **Therapie des kongestiven Herzversagen und ggf. Umstellung der Diät.**

Irish Wolfhound Kardiomyopathie



- **Vererbungsmuster unklar**
- **Spezifisch ist eine lange okkulte Phase, oft mit „langsamen“ Vorhofflimmern**
- **Röntgen- und Ultraschallbefunde abnormal**
- **Befunde: Gewichtsverlust, Leistungsschwäche, kongestives Herzversagen (Links). Tachyarrhythmien, vor allem Vorhofflimmern, syst. Herzgeräusch, Dyspnoe**

Irish Wolfhound Kardiomyopathie



- Therapie des kongestiven Herzversagen, Reduktion der Herzfrequenz auf Werte unter 160/Min. z.B. mit Digoxin 0.22 mg/m² BID, Diltiazem 1-2 mg/kg BID, Carvedilol 0.1 mg/kg BID -> aufsteigend bis 0.4 mg/kg BID

CHIEF Klassifikation der caninen Herzinsuffizienz

| STADIUM A | STADIUM B | STADIUM C | STADIUM D |
|--|---|--|---|
| <p>Risiko einer Herzerkrankung (HE); keine strukturelle HE dokumentiert; z.B.: genetische Prädisposition, gleichzeitige systemische Erkrankung mit kardiovaskulärer Auswirkung</p> | <p>HE dokumentiert; keine Anzeichen einer Herzinsuffizienz (HI); aber: fakultatives Vorliegen einer Kardiomegalie</p> | <p>Vorangegangene oder aktuelle klinische Symptome einer objektiv dokumentierten Herzinsuffizienz (HI)</p> <p>C1 (vorangegangen): Keine klinischen Symptome (stabile HI)</p> <p>C2 (aktuell): Geringe bis mittelgradige HI</p> <p>C3 (aktuell): hochgradige, lebensbedrohliche HI +/- Zeichen geringer Auswurfleistung</p> | <p>Therapieresistente HI, die nicht auf maximale/optimale Medikation anspricht (flankierende Maßnahmen nötig, um das Tier am Leben zu erhalten)</p> |

übernommen vom American College of Cardiology

Prognose

Therapie der ME und DCMP

ACVIM Consensus Statement

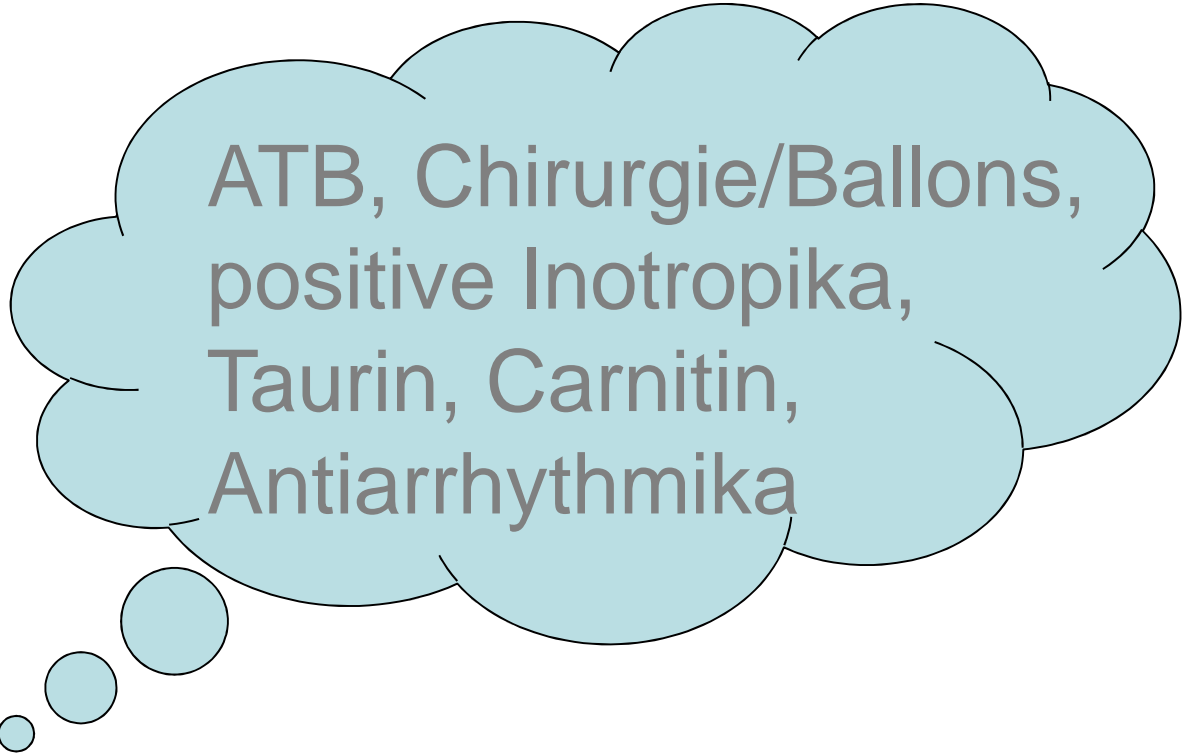
J Vet Intern Med 2009;23:1142–1150

Consensus Statements of the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) provide the veterinary community with up-to-date information on the pathophysiology, diagnosis, and treatment of clinically important animal diseases. The ACVIM Board of Regents oversees selection of relevant topics, identification of panel members with the expertise to draft the statements, and other aspects of assuring the integrity of the process. The statements are derived from evidence-based medicine whenever possible and the panel offers interpretive comments when such evidence is inadequate or contradictory. A draft is prepared by the panel, followed by solicitation of input by the ACVIM membership, which may be incorporated into the statement. It is then submitted to the Journal of Veterinary Internal Medicine, where it is edited prior to publication. The authors are solely responsible for the content of the statements.

Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease

C. Atkins, J. Bonagura, S. Ettinger, P. Fox, S. Gordon, J. Haggstrom, R. Hamlin, B. Keene (Chair),
V. Luis-Fuentes, and R. Stepien

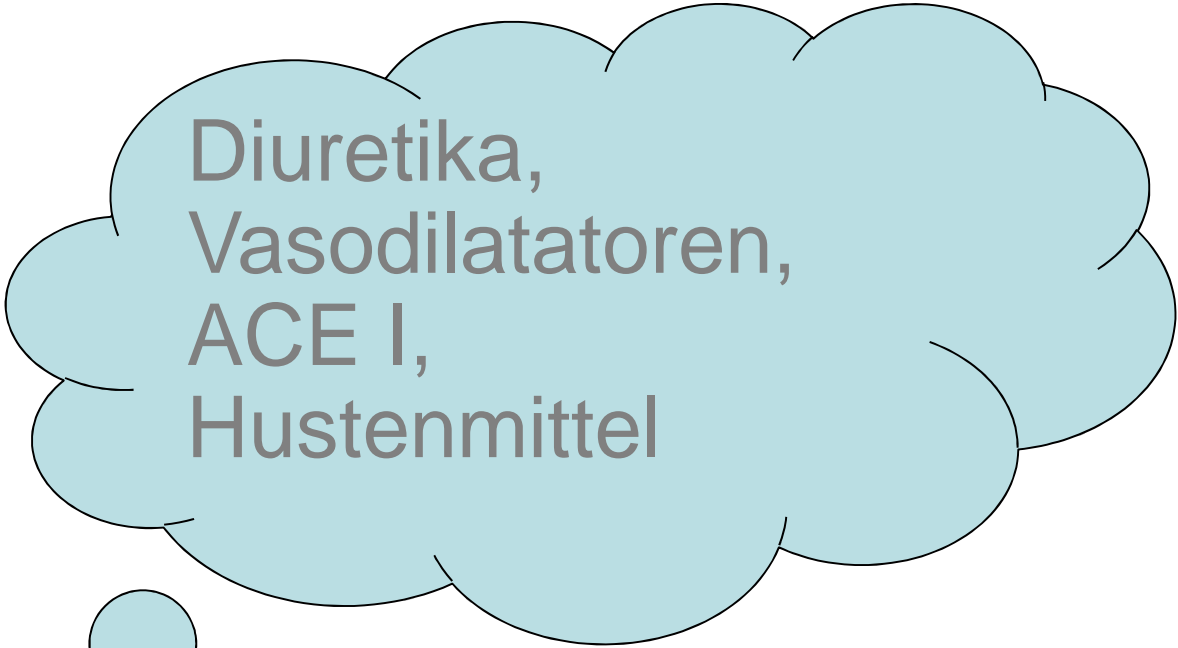
Therapie des Herzversagens



ATB, Chirurgie/Ballons,
positive Inotropika,
Taurin, Carnitin,
Antiarrhythmika

ÄTHIOLOGISCH

Therapie des Herzversagens

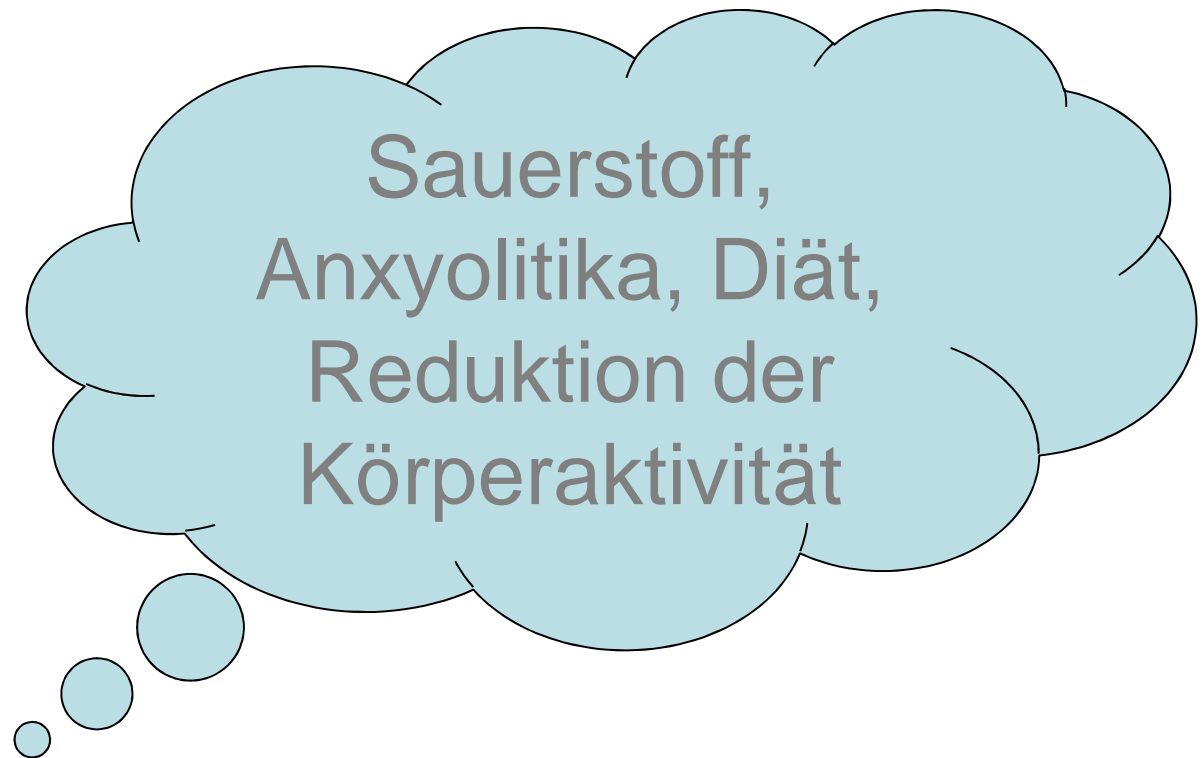


Diuretika,
Vasodilatatoren,
ACE I,
Hustenmittel



SYMPTOMATISCH

Therapie des Herzversagens



UNTERSTÜTZEND

Therapeutische Prinzipien

Für asymptotische Frühstadien bisher keine effiziente Therapie nachgewiesen !

Volumenüberlastung eindämmen: ACE-Hemmer, Diuretika, beide zusammen ?

Effizienz der Herzleistung steigern, Remodelling eindämmen

Praktisches Management von Stadium A: Prädisposition für HI bei Hunden

| | DCM Dilatative Kardiomyopathie | Degenerative Klappenerkrankung DVD (Degenerative Valvular Disease) |
|-------------|---|--|
| Behandlung | <ul style="list-style-type: none">• Keine Behandlung | <ul style="list-style-type: none">• Keine Behandlung |
| Überwachung | <ul style="list-style-type: none">• Bestimmte Rassen mit genetischer Prädisposition sollten durch regelmäßiges Screening überwacht werden. (ECHO)• Dies kann je nach Rasse auch ein Holter EKG beinhalten. | <ul style="list-style-type: none">• regelmäßiges Screening und Überwachung einmal pro Jahr |

Praktisches Management von Stadium B: Keine Anzeichen einer HI bei Hunden

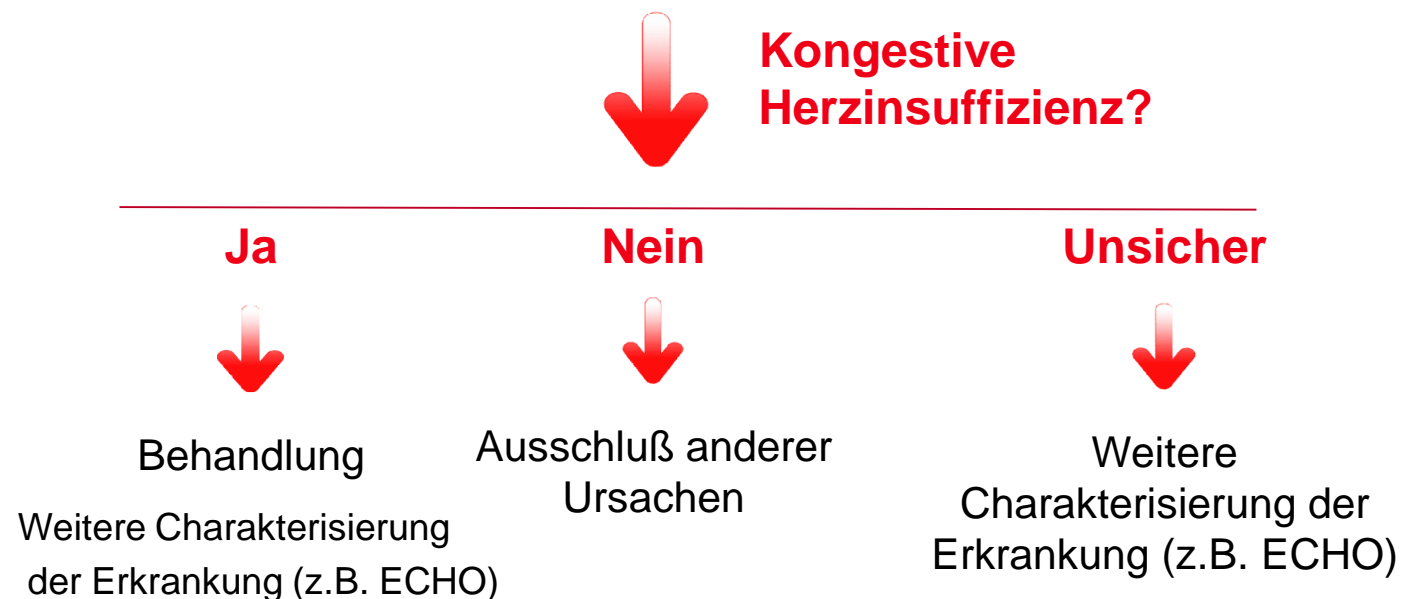
| | DCM Dilatative Kardiomyopathie | Degenerative Klappenerkrankung DVD (Degenerative Valvular Disease) |
|-------------------|--|--|
| Diagnose | <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Untersuchung • Diagnostik sollte mindestens ein ECHO + Ausschluß anderer Ursachen umfassen +/- Holter | <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Untersuchung |
| Behandlung | <ul style="list-style-type: none"> - no PREB - EO: keine Therapie - Fallweise Entscheidung*: - ACE-I - Pimobendan | <ul style="list-style-type: none"> • Keine Behandlung, da es zum jetzigen Zeitpunkt keinen ausreichenden Nachweis für eine Behandlung gibt. |

Diagnostische Schritte zur Klassifizierung der Stadien C1 - C3

- Diagnostische Schritte

Minimale Datenbasis, die zur Diagnoseerhebung benötigt wird:

1. Anamnese
2. vollständige klinische Untersuchung
3. Röntgen (Erhebung des VHS – vertebral heart score, Lungeninfiltrate)



Praktisches Management der Stadien C1 - C3

Diagnostische Schritte – zusätzliche Empfehlungen

- Echo (um HE zu bestätigen und zu charakterisieren) *dringend empfohlen*
- Blutdruckmessung (hier kein Konsens, aber Einigung zur Aufnahme)
(Entscheidung von Fall zu Fall. Nur mit evaluiertem Meßgerät) *empfohlen*
- Blutuntersuchungen (Anhang für detaillierte Liste)
DVD & DCM: Hst, Krea, Hkt, K;
DCM Taurin, Schilddrüsenfunktion DVD: fallabhängig Mg *empfohlen*
- EKG (falls eine Arrhythmie vermutet wird) *dringend empfohlen*
- Weiterführende Tests können nötig werden

Praktisches Management

Stadium C1: Kompensierte HI

Behandlung

wie Stadium C2, da C1 nur unter Medikation stabil ist, sonst in C2 einzuordnen*

*Kein voller Konsens zum Einsatz von Pimobendan in diesem Stadium

Praktisches Management von Stadium C2: Geringe bis mittelgradige HI

| <p style="text-align: center;">DCM Dilatative Kardiomyopathie</p> | <p style="text-align: center;">EO/PREB</p> | <p style="text-align: center;">Degenerative Klappenerkrankung DVD (Degenerative Valvular Disease)</p> | <p style="text-align: center;">EO/PREB</p> |
|---|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Furosemid + ACE Hemmer • zusätzlich Pimobendan | <ul style="list-style-type: none"> • PREB, EO • PREB, EO | <ul style="list-style-type: none"> • Furosemid + ACE-Hemmer | <ul style="list-style-type: none"> • PREB, EO |
| <p>von Fall zu Fall:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Digoxin • Spironolacton • Zusätzliche Diuretika • Kausaltherapie: Taurin, Schilddrüsenmedikamente • antiarrhythmische Therapeutika falls nötig | <ul style="list-style-type: none"> • basierend auf extrapolierten Daten aus der Humanmedizin • EO, PREB • EO | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pimobendan <p>Fall zu Fall Entscheidung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Digoxin ▪ Vasodilatoren (Amlodipin, Hydralazin) (*kein Konsens) ▪ Weitere Diuretika | <ul style="list-style-type: none"> • PREB/EO • basierend auf extrapolierten Daten aus der Humanmedizin |
| | | <p>EO=<i>expert opinion</i> PREB=<i>peer reviewed evidence-based</i></p> | |

Praktisches Management von Stadium C3: hochgradige, lebensbedrohliche HI

Notfallmanagement DCM & DVD:

- Furosemid i.v. *EO*
- O2 *EO*
- Fallweise Entscheidung: pos. inotrop i.v.,
Nitroprussid, andere Vasodilatoren *EO*

EO=*expert opinion*

PREB=*peer reviewed evidence-based*

Praktisches Management von Stadium D: Therapieresistente HI

- weitere, nicht medikamentöse Behandlungsoptionen
- eine Euthanasie ist zu erwägen

Einsatz weiterer Medikamente

Beta-Blocker, Hydralazin, Amlodypin, Digoxin, Nitroprusid,
Nitroglyzerin, Butorphanol, Buprenorphin, ACP

Einsatz weiterer Maßnahmen

Thorakozentese, Abdominozentese, Perikardpunktion,
Sauerstoff

Einsatz weiterer Hilfsmittel

Fütterung, Zusatzstoffe, Belastungsreduktion

Efficacy of Spironolactone on Survival in Dogs with Naturally Occurring Mitral Regurgitation Caused by Myxomatous Mitral Valve Disease

F. Bernay, J.M. Bland, J. Häggström, L. Baduel, B. Combes, A. Lopez, and V. Kaltsatos

Background: Spironolactone, an aldosterone antagonist, has been demonstrated to decrease mortality in human patients when added to other cardiac therapies.

Hypothesis: Spironolactone in addition to conventional therapy increases survival compared with conventional therapy in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease (MMVD).

Animals: Between February 2003 and March 2005, 221 dogs were recruited in Europe. Nine dogs were excluded from analysis, leaving 212 dogs with moderate to severe mitral regurgitation (MR) caused by MMVD (International Small Animal Cardiac Health Council classification classes II [n = 190] and III [n = 21]).

Methods: Double-blinded, field study conducted with dogs randomized to receive either spironolactone (2 mg/kg once a day) or placebo in addition to conventional therapy (angiotensin converting enzyme inhibitor, plus furosemide and digoxin if needed). Primary endpoint was a composite of cardiac-related death, euthanasia, or severe worsening of MR.

Results: Primary endpoint reached by 11/102 dogs (10.8%) in the spironolactone group (6 deaths, 5 worsening) versus 28/110 (25.5%) in control group (14 deaths, 8 euthanasia, 6 worsening). Risk of reaching the composite endpoint significantly decreased by 55% (hazard ratio [HR] = 0.45; 95% confidence limits [CL], 0.22–0.90; log rank test, $P = .017$). Risk of cardiac-related death or euthanasia significantly reduced by 69% (HR = 0.31; 95% CL, 0.13–0.76; $P = .0071$). Number of dogs not completing the study for cardiac and other miscellaneous reasons similar in spironolactone (67/102) and control groups (66/110).

Conclusion and Clinical Importance: Spironolactone added to conventional cardiac therapy decreases the risk of reaching the primary endpoint (ie, cardiac-related death, euthanasia, or severe worsening) in dogs with moderate to severe MR caused by MMVD.

Key words: Canine; Clinical trial; Evidence based medicine; Heart failure

tain systolic arterial blood pressure > 85 mmHg or mean arterial blood pressure > 60 mmHg. Serum creatinine concentration should be measured before and 24–72 hours after administration of these drugs. Patients in Stage D have life-threatening heart failure, and a trial of additional afterload reduction is warranted. The panel emphasized that because afterload reduction may increase cardiac output substantially in the setting of severe MR and heart failure, administration of an arterial dilator in this setting does not necessarily decrease blood pressure.

No consensus was reached regarding the following acute care Stage D recommendations:

- Pimobendan dosage may be increased (off-label) to include a 3rd 0.3 mg/kg daily dose. Some panelists administer an additional dose of pimobendan on admission of Stage D patients with acute pulmonary edema. Because this dosage recommendation is outside of the FDA-approved labeling for pimobendan, this use of the drug should be explained to and approved by the client.

weight or girth measurements) varied widely among the panelists.

- Spironolactone, if not already started in Stage C, is indicated for chronic treatment of Stage D patients.
- β blockade generally should not be initiated at this stage unless clinical signs of heart failure can be controlled, as outlined in Stage C.

No consensus was reached regarding the following chronic Stage D therapeutic recommendations:

- Hydrochlorothiazide was recommended by several panelists as adjunctive therapy with furosemide, utilizing various dosing schedules (including only intermittent use every 2nd–4th day). Some panelists warned of the risk of acute renal failure and marked electrolyte disturbances, based on personal experience.
- Pimobendan dosage is increased by some panelists to include a 3rd 0.3 mg/kg daily dose (off-label use, explanations and cautions apply as listed for in-hospital care, above).
- Digoxin, at the same (relatively low) dosages rec-

Können Echoparameter für den Einsatz gewisser Pharmaka bei asymptomatischer Endokardiose als Kriterium genommen werden?

LA/Ao > 1.4:

ACE-Hemmer

ESVI > 60-80 ml/m²:

Diuretikum

PEP/LVET > 0.35:

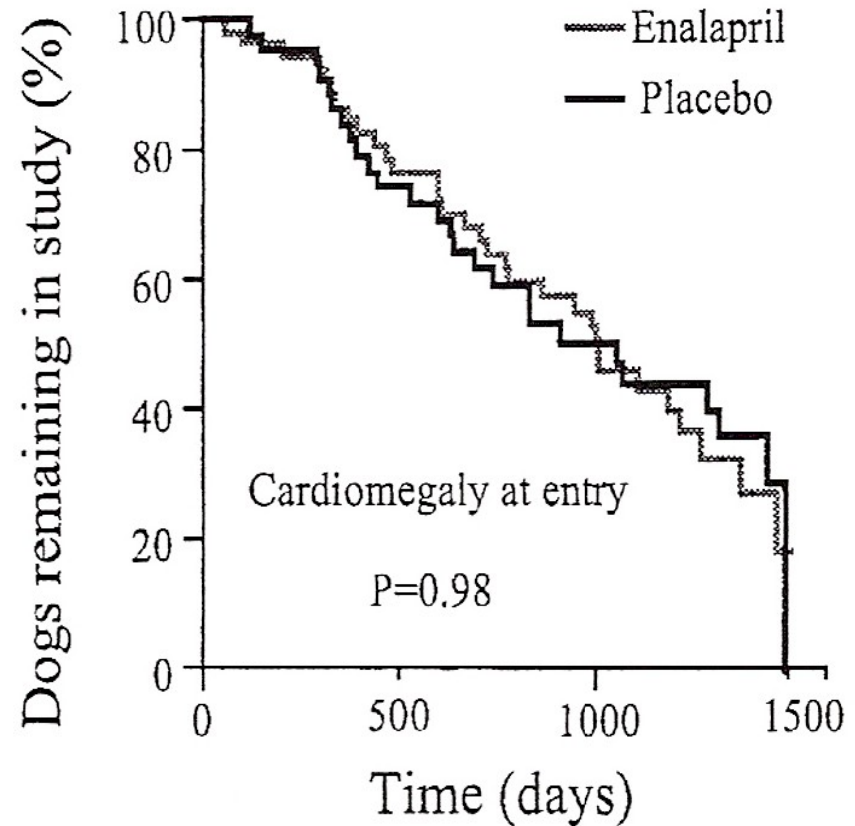
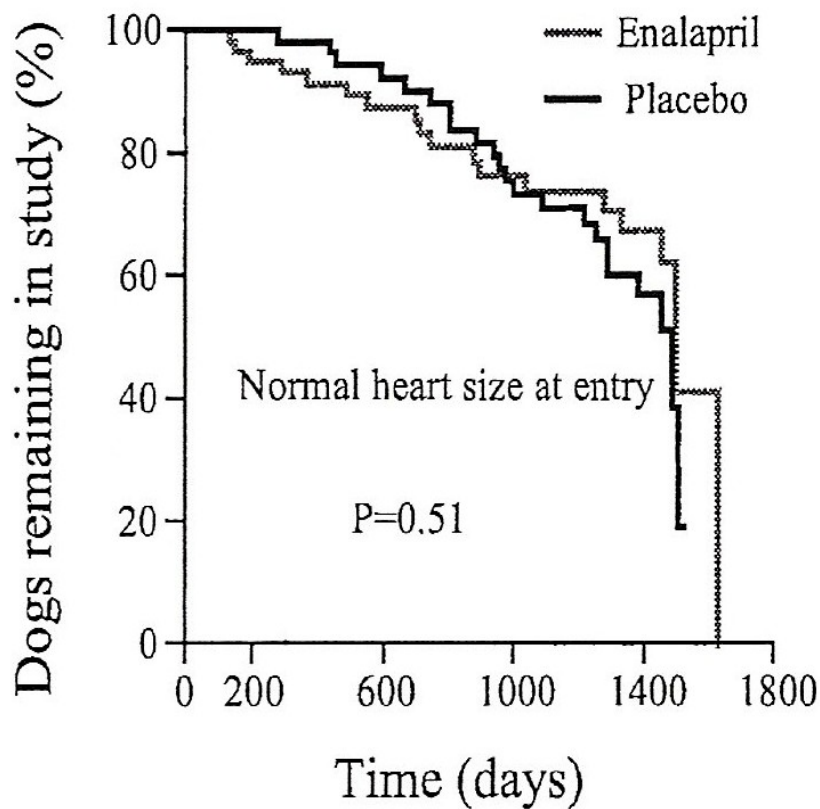
Pimobendan

Können Biomarker als Kriterium zur Klassifikation genommen werden?

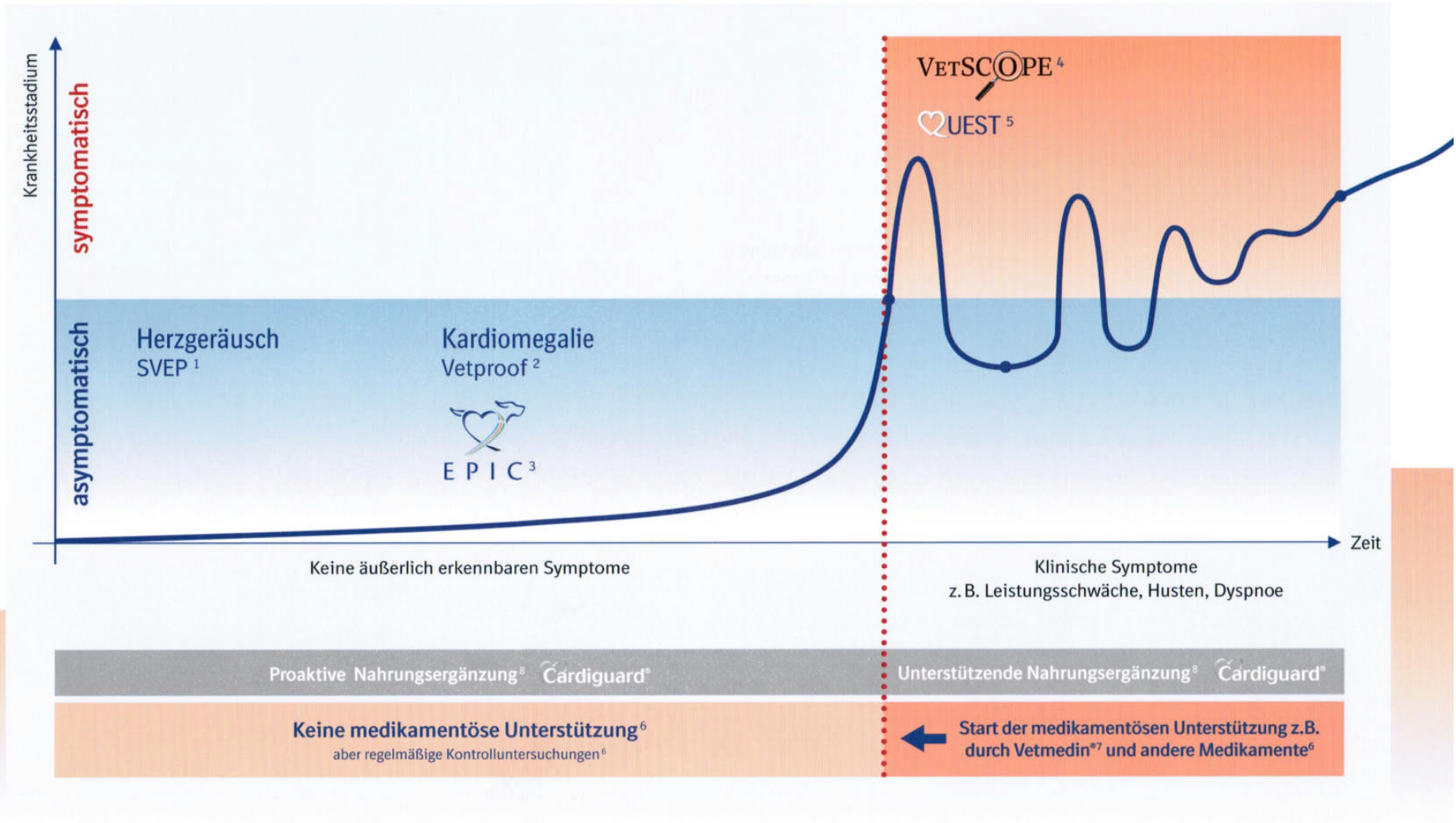
Prophylaktischer Einsatz von ACE-Hemmern bei Endokardiose

The „SVEP“-Trial (*Kvart et al, JVIM 16; 2002*)

Enalapril vs Plazebo als Monotherapie; 229 CKCS, Studiendauer insgesamt 4 Jahre;



Studien zum beispielhaften Verlauf einer Herzerkrankung und deren Symptome



9-282-10



EVALUIERUNG VON PIMOBENDAN BEI CARDIOMEGALIE

Die EPIC Studie untersucht, ob die dauerhafte orale Verabreichung von Pimobendan bei Hunden, die eine Herzvergrößerung aufgrund einer präklinischen chronischen Herzklappenerkrankung aufweisen, das Auftreten von Symptomen der kongestiven Herzinsuffizienz wie z. B. Husten, Dyspnoe, Leistungsschwäche verzögert.

Diese Information dient allein der wissenschaftlichen Unterrichtung über Forschungsaktivitäten. Pimobendan ist in der mit der EPIC-Studie untersuchten Indikation nicht zugelassen. Hinsichtlich der sachgerechten Anwendung von Pimobendan verweisen wir auf die aktuelle Gebrauchsinformation des Handelspräparates.



EPIC

Diese Information dient allein der wissenschaftlichen Unterrichtung über Forschungsaktivitäten. Pimobendan ist in der mit der EPIC-Studie untersuchten Indikation nicht zugelassen. Hinsichtlich der sachgerechten Anwendung von Pimobendan verweisen wir auf die aktuelle Gebrauchsinformation des Handelspräparates.