



Herzinsuffizienz: Aktuelle Therapiestandards bei HFrEF

Autoren/Referenten:

Dr. med. Jan Lokies, Berlin

Prof. Dr. med. Barbara Richartz, München

Prof. Dr. med. Bernd Kühlmuß, Biberach

Prof. Dr. med. Carsten C. Tschöpe, Berlin

Prof. Dr. med. Dariusch Haghi, Ludwigshafen

Prof. Dr. med. Martin W. Bergmann, Hamburg

Dr. med. Christian Fehtrup, Münster

Prof. Dr. med. Till Neumann, Bochum

Dr. med. Jeannette Hamadeh, Göttingen

arzt  CME

Zertifizierte Fortbildung

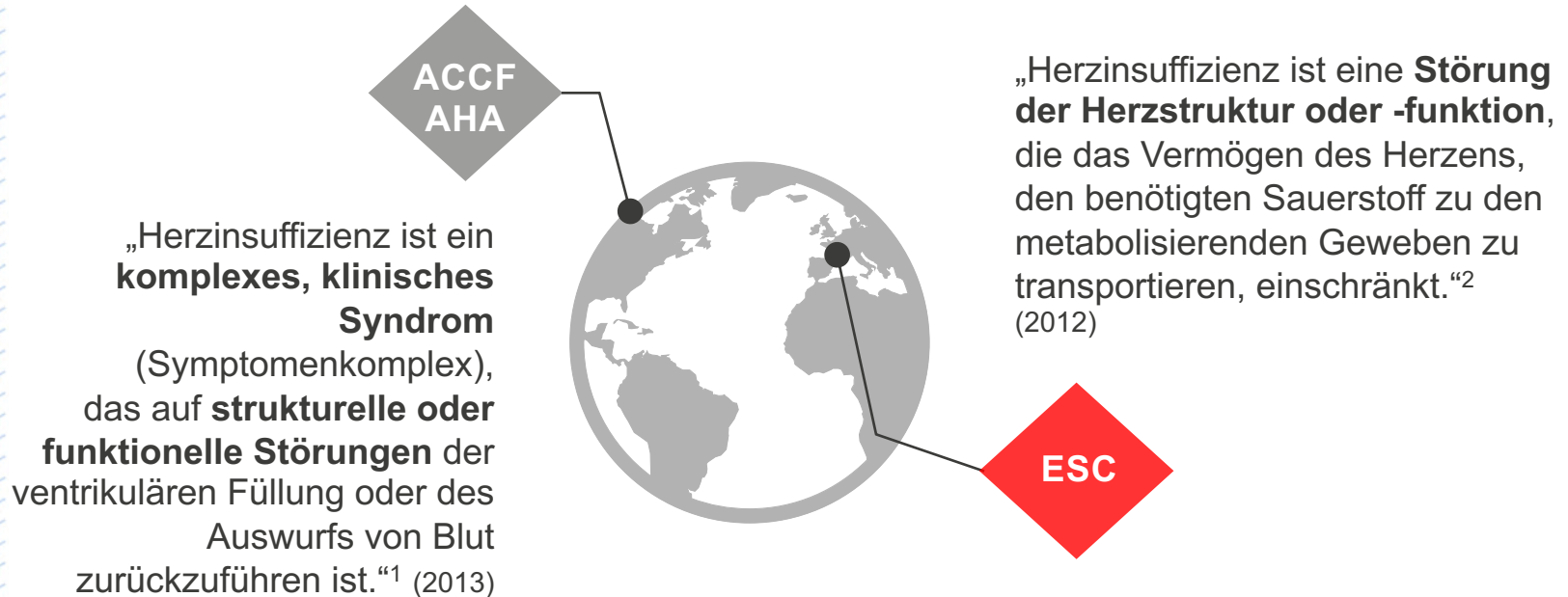


Diagnostik bei Herzinsuffizienz

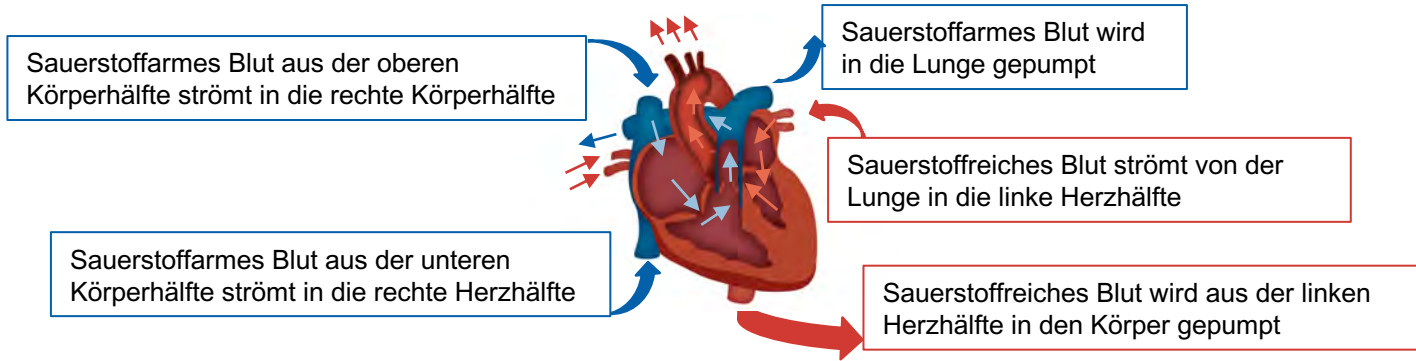
Prof. Dr. Barbara M. Richartz

Leitung des Zentrums für ambulante Kardiologie München-Bogenhausen

Die chronische Herzinsuffizienz, Definitionen



Wann sollte man an eine Herzinsuffizienz denken?



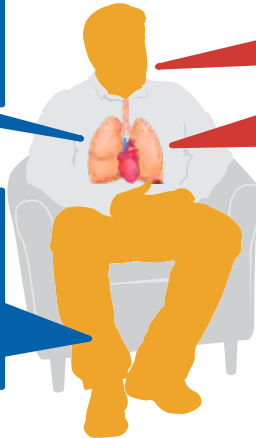
Rückwärtsversagen¹

Das Herz **pumpt** durch die Pumpschwäche **weniger Blut zum Herzen**.

- Blut staut sich in Körper- und Lungenvenen an
- Wassereinlagerungen in der Lunge und im Gewebe des Körpers können auftreten

Atemnot durch Wassereinlagerungen in der Lunge¹

Wassereinlagerungen im Gewebe der Füße, Knöchel, des Bauchraums und des unteren Rückens¹



Erschöpfung¹

Kurzatmigkeit und Atemnot¹

Vorwärtsversagen¹

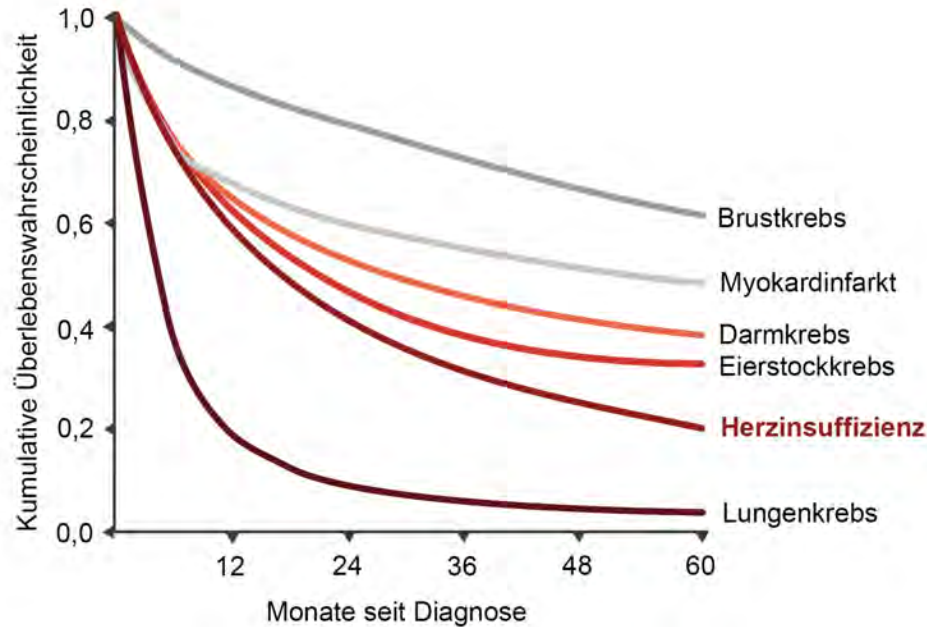
Das Herz kann durch die Pumpschwäche **nicht mehr ausreichend Druck** in den **Arterien** aufbauen.

- Weniger Blut wird vom Herzen in den Körper gepumpt
- Sauerstoffversorgung ist vermindert
- Atemnot und Schwäche können auftreten

Wann sollte man an eine Herzinsuffizienz denken?

- Atemnot
- Leistungsdefizit
- Müdigkeit, Erschöpfung, Tagesmüdigkeit
- Periphere Ödeme
- Oberbauchbeschwerden
- Schweißausbruch bei geringer Belastung
- RR - Abfall

Hohe Mortalität bei cHI – höher als bei vielen Krebserkrankungen¹

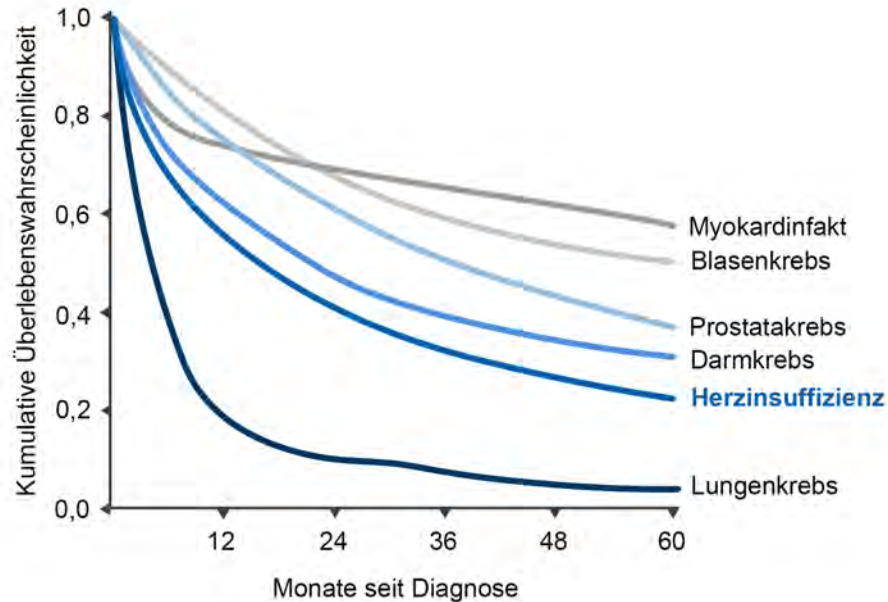


Anteil der **FRAUEN**, die 5 Jahre nach der Diagnose noch leben²

Abbildung erstellt nach 2.
cHI: Chronische Herzinsuffizienz

1. Roger VL et al. JAMA. 2004 Jul 21;292(3):344–350. 2. Stewart S et al. Eur J Heart Fail. 2001 Jun;3(3):315–322.

Hohe Mortalität bei cHI – höher als bei vielen Krebserkrankungen¹



Anteil der **MÄNNER**, die 5 Jahre
nach der Diagnose noch leben²

Abbildung erstellt nach 2.

cHI: Chronische Herzinsuffizienz

1. Roger VL et al. JAMA. 2004 Jul 21;292(3):344–350. 2. Stewart S et al. Eur J Heart Fail. 2001 Jun;3(3):315–322.

V. a. Herzinsuffizienz, was tun in der Praxis?

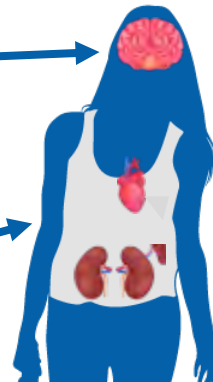
- Anamnese (HPT; DM; KHK)
- Körperliche Untersuchung (Dekompensationszeichen)
- EKG (LSB, VHF, inadäquate Sinustachykardie)
- Labor (BNP oder NT-proBNP)

Das natriuretische Peptid BNP – ein körpereigenes Schutzhormon bei HI

Das Herz setzt BNP frei, wenn es unter starker Belastung steht^{1,2}

- ↓ Sympathische Aktivität¹
- ↓ Vasopressin¹
- ↓ Appetit auf Salz und Wasseraufnahme¹

- ↑ Na⁺/H₂O Ausscheidung¹
- ↓ Aldosteron - Konz.
- ↓ Renin – Konz.



- ↓ Hypertrophie^{1,3-5}
- ↓ Fibroblastenproliferation⁶⁻⁸

- ↑ Vasodilatation^{1,6,9}
- ↓ Systemischer Gefäßwiderstand⁶
- ↓ Pulmonalarterieller Druck⁶
- ↓ Pulmonalkapillärer Verschlussdruck⁶
- ↓ Rechsatrialer Druck⁶

BNP ist auch bei Nieren-, Lungen- und Lebererkrankungen erhöht.^{1,2}

BNP: Brain Natriuretisches Peptid; HI: Herzinsuffizienz.

1. Levin ER et al. N Engl J Med. 1998;339(5):321–328. 2. Mangiafico S et al. Eur Heart J. 2013;34(12):886–893c. 3. Gardner DG et al. Hypertension. 2007;49(3):419–426. 4. Tokudome T et al. Circulation. 2001;103(18):2329–2339. 5. Horio T et al. Hypertension. 2000;35(1):19–24. 6. Langenickel TH and Dole WP. Drug Discov Today: Ther Strateg. 2012;9(4):e131–e139. 7. D'Souza SP et al. Pharmacol Ther. 2004;101(2):113–129. 8. Cao L and Gardner DG. Hypertension. 1995;25(2):227–234. 9. Lumsden NG et al. Curr Pharm Des. 2010;16(37):4080–4088.

Unterschied NT-proBNP und BNP

Wichtigste Eigenschaften von BNP und NT-proBNP		
	NT-proBNP	BNP
Physiologische Bedeutung	Keine	Biologisch aktives Peptid, Ligand des NPR-A Rezeptors
Plasmahalbwertszeit und Probenstabilität	120 min bessere Stabilität bei Raumtemperatur	20 min
Normalwert bei Gesunden	< 125 pg/mL	<35 pg/ml
Kovariable	Bessere Abschätzung der Effektivität einer ARNI-Therapie	Geringerer Einfluss einer Niereninsuffizienz

ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nephrilysin-Inhibitor; BNP: Brain Natriuretisches Peptid; NPR-A: Natriuretisches Peptid Rezeptor A; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain Natriuretisches Peptid

Perspektiven der Kardiologie 2/2016. Deutsches Ärzteblatt

Unterschied NT-proBNP und BNP

Klinisch bedeutsame Grenzwerte der B-Typ-natriuretischen Peptide			
Rule Out		Graubereich	Rule-in
Praxisszenario (chronische Dyspnoe)	Herzinsuffizienz unwahrscheinlich		Herzinsuffizienz möglich
BNP	<35 pg/ml		<35 pg/ml
NT-proBNP	<125 pg/ml		>125 pg/ml
Notaufnahmeszenario (akute Dyspnoe)	Akute Herzinsuffizienz unwahrscheinlich		Akute Herzinsuffizienz wahrscheinlich
BNP	<100 pg/ml	100-400 pg/ml	>400 pg/ml
NT-proBNP, <50 Jahre	<300 pg/ml	300-450 pg/ml	>450 pg/ml
NT-proBNP, >50 Jahre	<300 pg/ml	300-900 pg/ml	>900 pg/ml
NT-proBNP, >75 Jahre	<300 pg/ml	300-1800 pg/ml	>1800 pg/ml

Wann zum Kardiologen überweisen?

1. Dekompensationszeichen
2. Dyspnoe
3. NT-proBNP > 125 pg/ml

Wann zum Kardiologen überweisen?

Grundlage für die Basistherapie

1. Echokardiographie

Klappenvitium

HFrEF < 40%

HFmEF > 40 – 49%

HFpEF > 50%

2. Herzkatheteruntersuchung

HFmEF: chronische Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF: chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF: chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Ponikowski P et al. European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200

Unterschied NT-proBNP und BNP

NYHA-Klasse	Beschreibung
I: asymptomatisch	Herzerkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Alltag
II: leicht	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit Beschwerden bei stärkeren Alltagsbelastung wie schnellem Treppensteigen und Bergangehen
III: mittelschwer	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit Keine Beschwerden in Ruhe, aber bei leichten Alltagsbelastungen wie normalem Treppensteigen über eine Etage oder längerem Gehen in der Ebene
IV: schwer	Herzerkrankung mit Beschwerden bereits in Ruhe und bei jeglicher körperlicher Belastung



Basistherapie der HFrEF

Prof. Dr. med. Bernd Kühlmuß


Internist und Kardiologe

Professor für Gesundheitswissenschaften an der DHBW Heidenheim,
Kreisverbandsarzt beim Deutschen Roten Kreuz in Ulm und Gesundheitsberater des
Sozialministeriums Baden Württemberg

HI-bedingte Hospitalisierung und Mortalität in Deutschland

Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie)¹

ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie) Hauptdiagnose		2000	2005	2010	2015	2016	2017
ICD10-I50	Herzinsuffizienz	> 239 Tsd.	> 306 Tsd.	> 371 Tsd.	> 444 Tsd.	> 455 Tsd.	> 464 Tsd.
	Insgesamt	> 17 Mio.	> 17 Mio.	> 18 Mio.	> 19 Mio.	> 20 Mio.	> 19 Mio.

	Mortalität ²	Anteil [%] ²
Im Erstaufenthalt		9,29
Innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung		4,82
Innerhalb von 90 Tagen nach Entlassung		10,84
Innerhalb eines Jahres nach Entlassung		25,69
Im Erstaufenthalt oder innerhalb eines Jahres nach Entlassung		34,98

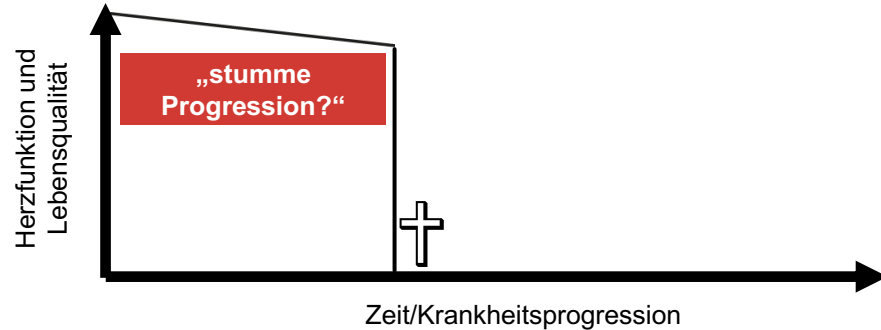
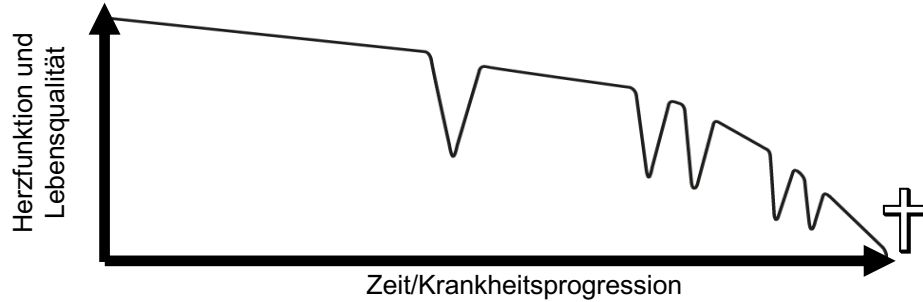
Jeder dritte Patient verstirbt innerhalb eines Jahres nach Ersthospitalisierung.²

HI: Herzinsuffizienz

1. Statistisches Bundesamt (Destatis). Stand 20.10.2019. Daten abgerufen am 03. Februar 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html>; 2. Freund T et al. Qualität der poststationären

Arzneimittelversorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz. In: Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, et al. (Hrsg.), Krankenhaus-Report 2016. Schattauer-Verlag (Stuttgart), 2016;229-49

Dilemma: Verlauf der Herzinsuffizienz



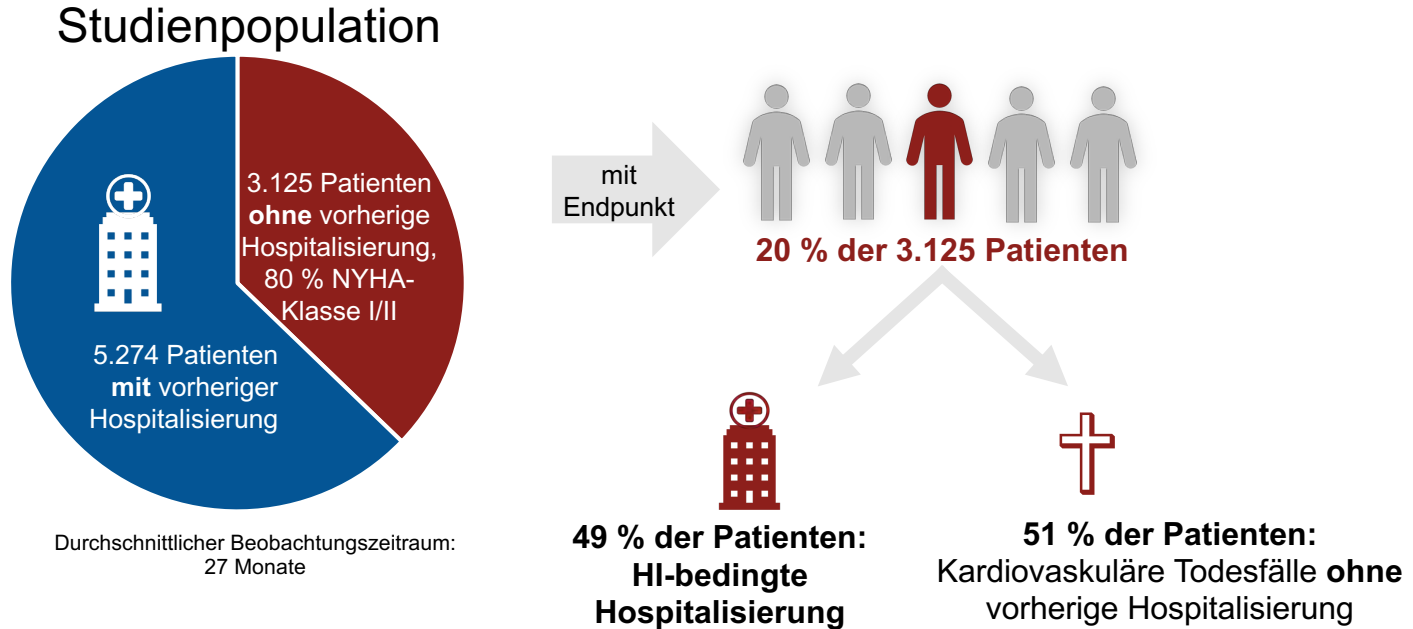
- Plötzlicher Herztod ist die häufigste Todesursache bei als stabil erachteten HF-Patienten mit NYHA II^{1,2}
- Eine optimale medikamentöse Therapie reduziert das Risiko für plötzlichen Herztod³

HF: Heart Failure

1. MERIT-HF Study Group. Lancet 1999;353(9169):2001-7; 2. Desai AS et al. Eur Heart J 2015;36:1990-7; 3. Ponikowski P et al. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200;

PARADIGM-HF-Studie

Hospitalisierung und Mortalität¹



HI: Herzinsuffizienz

1. Solomon SD et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial. JACC Heart Fail 2016;4(10):816-22.



Leitlinien

Nationale Versorgungsleitlinie

Europäische Leitlinie

Amerikanische Leitlinie

Wie bedeutsam ist das Alter?

FORTA-Klassifikationssystem A-D

Kategorie	Bewertung/Definition
A	= Arzneimittel schon geprüft an älteren Patienten in größeren Studien, Nutzenbewertung eindeutig positiv
B	= Wirksamkeit bei älteren Patienten nachgewiesen, aber Einschränkungen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit
C	= ungünstige Nutzen-Risiko-Relation für ältere Patienten. Erfordern genaue Beobachtung von Wirkungen und Nebenwirkungen, sind nur ausnahmsweise erfolgreich. Bei >3 Arzneimitteln gleichzeitig als erste weglassen, Alternativen suchen
D	= Diese Arzneimittel sollten fast immer vermieden werden, Alternativen finden

Hat das Bedeutung?

Stoffklasse/Substanz	FORTA-Kategorie	
ACE-Hemmer	A	„unverzichtbar“
Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten	A	„unverzichtbar“
ARNI*	A	„unverzichtbar“
Betablocker#	A	„unverzichtbar“
Diuretika	B	„vorteilhaft“
Spironolacton	C	„fragwürdig“
Digitalispräparate	C	„fragwürdig“
Ivabradin	C	„fragwürdig“

*CAVE: Hypotoniegefahr; #Metoprolol, Carvedilol, Bisoprolol
Pazan F et al. FORTA-Liste "Fit for The Aged" Expert Consensus Validation 2018. Verfügbar unter: https://www.umm.uni-heidelberg.de/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&g=0&t=1614354790&hash=abc96f405d608a8623538ecb7af6d69d02fd3da7&file=fileadmin/media/Lehrstuehle/Wehling/FORTA-Liste_2018_nur_Bewertungen.pdf. Abgerufen am 22.02.2021.



Die neue Leitlinie „Heart Failure“ vom ESC 2021

Prof. Dr. med. Carsten Tschöpe

Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie mit Zusatzbezeichnung Intensivmedizin
und stellv. Klinikdirektor der Klinik für Kardiologie an der CHARITÉ Berlin

ESC-Leitlinie 2021: Definitionen und Klassifikationen der chronischen Herzinsuffizienz

		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterien	1	Symptome ± Anzeichen*		
	2	LVEF ≤ 40 %	LVEF 41-49 % [#]	LVEF ≥ 50 %
	3	-	-	Objektiver Nachweis struktureller/funktioneller kardialer Anomalien <ul style="list-style-type: none"> ▪ diastolische LV Dysfunktion ▪ erhöhter LV Füllungsdruck ▪ erhöhte natriuretische Peptide[§]

* In den frühen Stadien der Herzinsuffizienz (insbesondere bei HFpEF) und bei optimal behandelten Patienten sind möglicherweise keine Anzeichen vorhanden.

[#] Die Diagnose HFmrEF wird wahrscheinlicher, wenn andere Anzeichen für eine strukturelle Herzerkrankung vorliegen (z. B. vergrößerte linke Vorhöfe, LV-Hypertrophie oder echokardiografische Messungen einer gestörten LV-Füllung).

[§] Für die Diagnose von HFpEF gilt: Je mehr Anomalien vorhanden sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit von HFpEF.

HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion; HFmrEF: Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion; LV: Linksventrikulär; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

McDonagh TA et al. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726



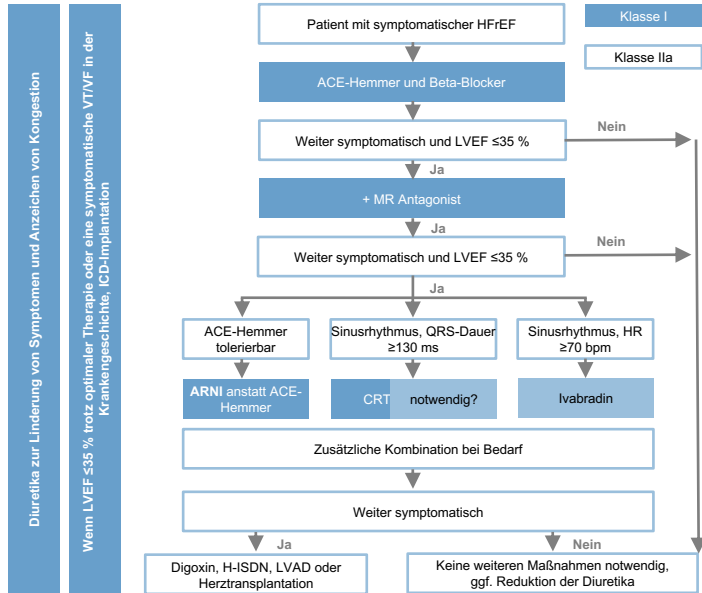
ESC-Leitlinie 2016 vs. 2021

Was ändert sich bei der Basistherapie der Herzinsuffizienz?

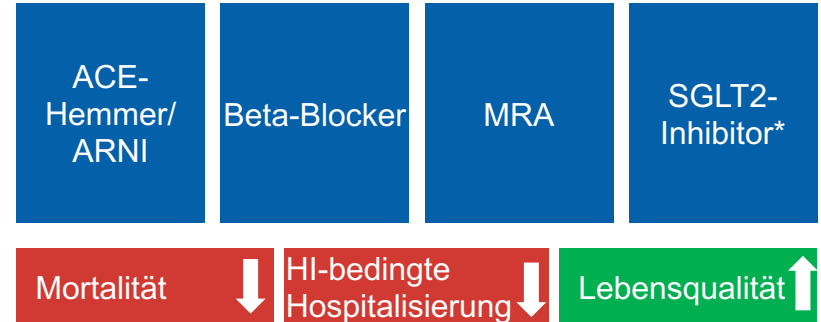
ESC-Leitlinie 2021 – Was ändert sich?

ESC-Leitlinien zur Therapie der HFrEF 2016 versus 2021

2016: sequenzielle Therapie¹



2021: 4 Säulen²



Paradigmenwechsel: Fokus auf zügigem Beginn der 4 Säulen

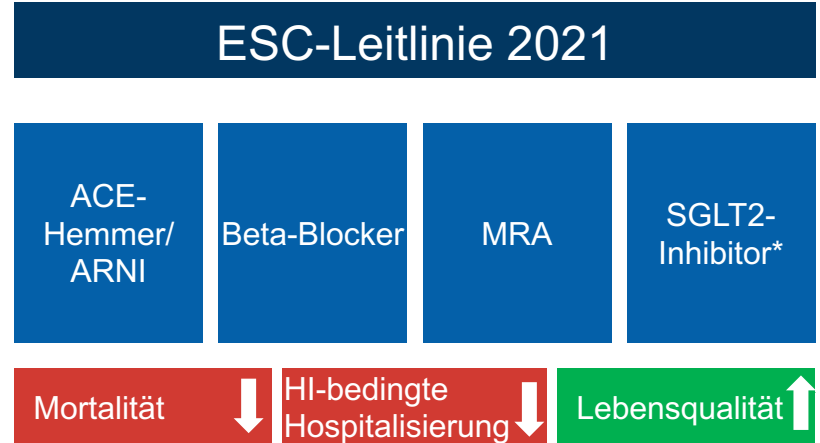
* SGLT2-Hemmer (Dapagliflozin/Empagliflozin) sollen zur bestehenden Therapie mit ARNI oder ACE-Hemmer direkt ergänzt werden.

ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; CRT: Kardiale Resynchronisationstherapie; HI: Herzinsuffizienz; H-ISDN: Hydrazalin und Isosorbiddinitrat; HR: Herzfrequenz; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion; LVAD: Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralkortikoidrezeptor-Antagonist; SGLT2: Natrium/Glukose Co-Transporter 2

1. Ponikowski P et al. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-2200; 2. McDonagh TA et al. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726

„4 Säulen in 4 Wochen“ – Basistherapie der HFrEF

- ACE-Hemmer/ARNI, Beta-Blocker, MRA und SGLT2-Inhibitor werden als Basistherapie für alle Patienten mit HFrEF empfohlen
- ARNI wird als First-Line-Behandlung für HFrEF-Patienten empfohlen, um Mortalität und HI-bedingte Hospitalisierungen zu reduzieren:
 - als Ersatz des ACE-Hemmers (I B)
 - als Initialtherapie bei ACE-Hemmer/ARB naiven Patienten (IIb B)
- SGLT2-Inhibitoren werden als Add-on-Therapie für Patienten mit HFrEF empfohlen, die bereits mit einem ACE-Hemmer/ARNI, einem Beta-Blocker und einem MRA behandelt werden



**Zügiger Beginn der 4 Säulen
bestmöglich bereits im Krankenhaus**

* SGLT2-Hemmer (Dapagliflozin/Empagliflozin) sollen zur bestehenden Therapie mit ARNI oder ACE-Hemmer direkt ergänzt werden.

ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; HI: Herzinsuffizienz; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion; MRA: Mineralkortikoidrezeptor-Antagonist; SGLT2: Natrium/Glukose Co-Transporter 2

McDonagh TA et al. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726



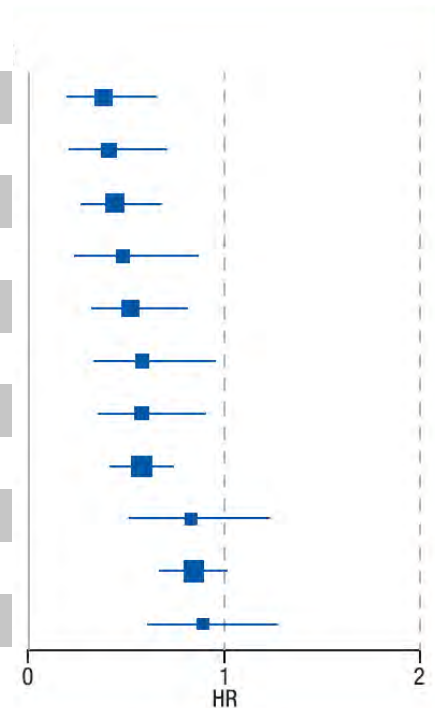
Wann ist der richtige Zeitpunkt für den ARNI?

**Prof. Dr. med. Dariusch Haghi
Kardiologische Praxisklinik Ludwigshafen
Ludwigshafen 2020**

Inkrementeller Nutzen medikamentöser Therapien bei HFrEF: eine Netzwerk-Meta-Analyse

Gesamtmortalität

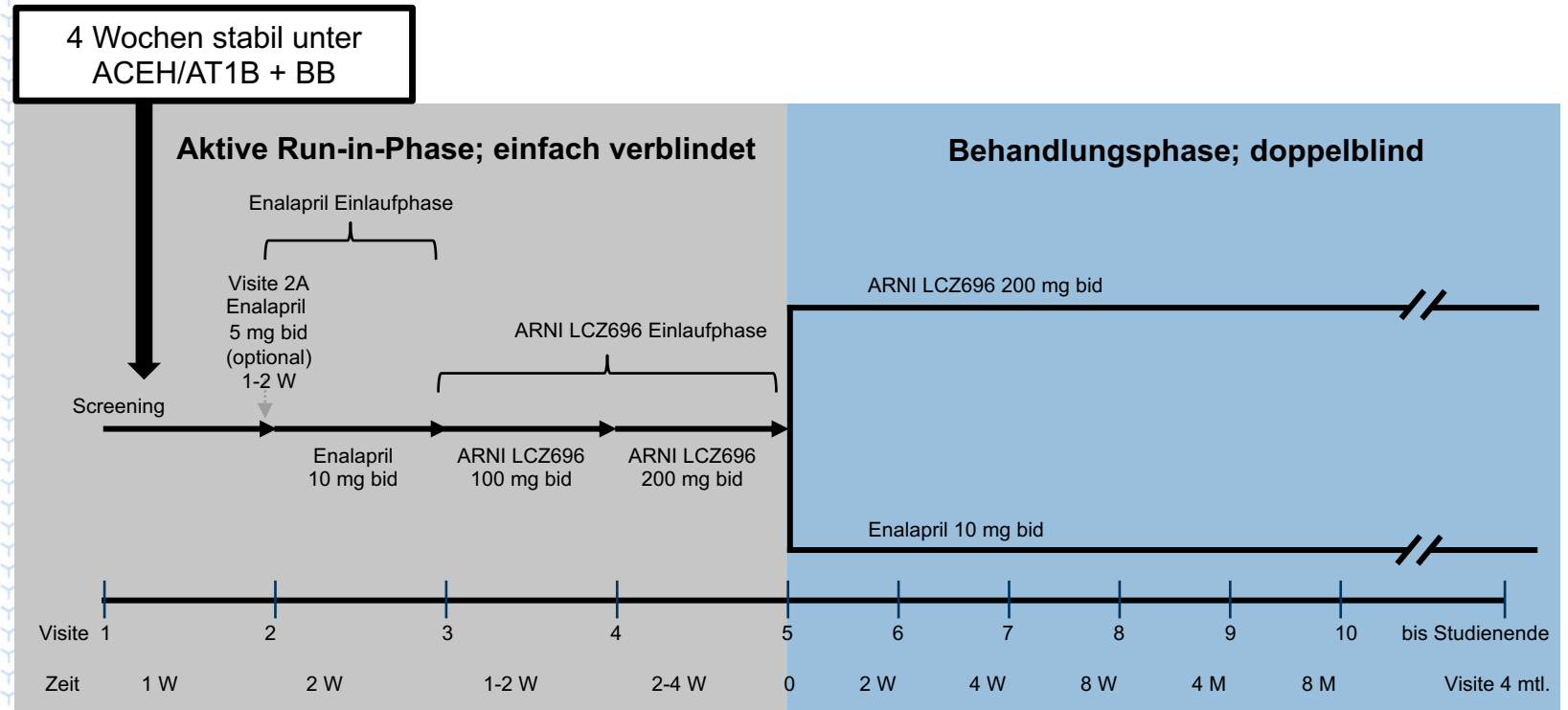
	HR (95 %-CrI)
ARNI+BB+MRA vs. Placebo	0,38 (0,2; 0,65)
ACEI+BB+MRA+IVA vs. Placebo	0,41 (0,21; 0,7)
ACEI+BB+MRA vs. Placebo	0,44 (0,27; 0,67)
ARB+BB vs. Placebo	0,48 (0,24; 0,86)
ACEI+ARB+BB vs. Placebo	0,52 (0,32; 0,8)
BB vs. Placebo	0,58 (0,34; 0,95)
ACEI+MRA vs. Placebo	0,58 (0,36; 0,9)
ACEI+BB vs. Placebo	0,58 (0,42; 0,73)
ACEI+ARB vs. Placebo	0,83 (0,52; 1,23)
ACEI vs. Placebo	0,84 (0,67; 1,01)
ARB vs. Placebo	0,89 (0,61; 1,27)



ACEI: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; BB: Betablocker; CrI: Kreditibilitätsintervall; HFrEF: chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HR: Hazard Ratio; IVA: Ivadabrin; MRA: Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist

Komajda M et al; Eur J Heart Fail. 2018 Sep;20(9):1315-1322.

Angiotensin-Neprilysin Inhibition (ARNI) versus Enalapril bei Herzinsuffizienz



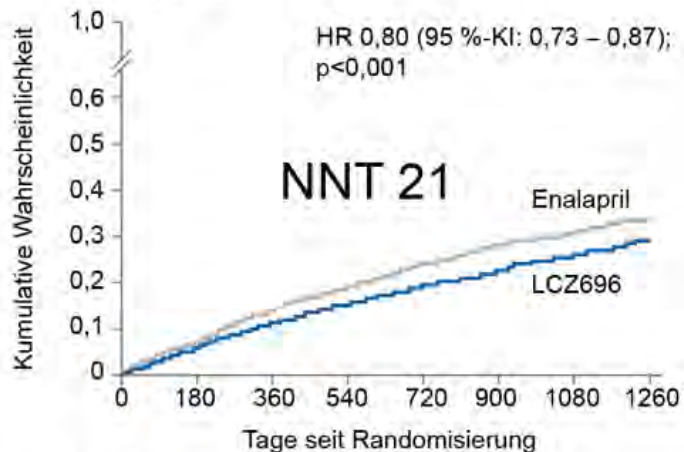
ACEH: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; AT1B: Angiotensin1-Blocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; BB: Betablocker; bid: 2x täglich; M: Monat; W: Woche

McMurray JJ et al. Eur J Heart Fail. 2013 Sep;15(9):1062-73.

Die Endpunkte der PARADIGM-HF Studie

ARNI (LCZ696) vs. ACE-Hemmer (Enalapril)

**Primärer Endpunkt der PARADIGM-HF Studie:
CV-Tod oder HI-Hospitalisierung**



Anzahl Patienten								
LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

Weitere Endpunkte

HR

95 %-KI

Erste HI-bedingte Hospitalisierung

0,79

0,71-0,89

Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache

0,80

0,71-0,89

Tod aufgrund jedweder Ursache

0,84

0,76-0,93

Alle p-Werte < 0,001

**Alle Endpunkte der PARADIGM-HF Studie
zugunsten von ARNI (LCZ696)**



Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study

Wachter R. et al. Eur J Heart Fail. 2019 Aug;21(8):998-1107.

Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure

Velazquez EJ et al. N Engl J Med. 2019 Feb 7;380(6):539-548.

Die Fehleinschätzung einer "stabilen" Herzinsuffizienz

Stabil \neq gute Prognose

NYHA II \neq gute Prognose

Prävalenz & prognostische Bedeutung der Stadien der Herzinsuffizienz

Cox-Proportional-Hazard-Analyse der 5-Jahres-Gesamtmortalität nach HI-Stadium; stratifiziert nach Alter und Geschlecht

Stadium B: Strukturelle Herzveränderung, keine Symptome

Stadium C1: Herzinsuffizienz, milde Symptome

	Todesfälle/Personen im Stadium, n	HR (95 %-KI)	p*
Alter >65 vs <65 Jahre		1,09 (1,06 - 1,10)	<0,0001
männlich		2,4 (1,7 - 3,4)	<0,0001
Stadium A	13/454	1,6 (0,7 - 3,9)	0,23
Stadium B	33/691	1,8 (0,9 - 4,0)	0,08
Stadium C	68/239	8,7 (4,4 - 18,8)	<0,0001
Stadium C ₁	47/195	7,3 (3,6 - 15,9)	<0,0001
Stadium C ₂	21/44	15,0 (6,9 - 34,7)	<0,0001
Stadium D	5/5	31,5 (9,5 - 92,3)	<0,0001

*Jedes HI-Stadium, in dem es 10 Todesfälle unter 640 Personen gab, wurde mit Stadium 0 verglichen

Wirkung des Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitors LCZ696 im Vergleich zu Enalapril auf die Todesart bei Patienten mit Herzinsuffizienz

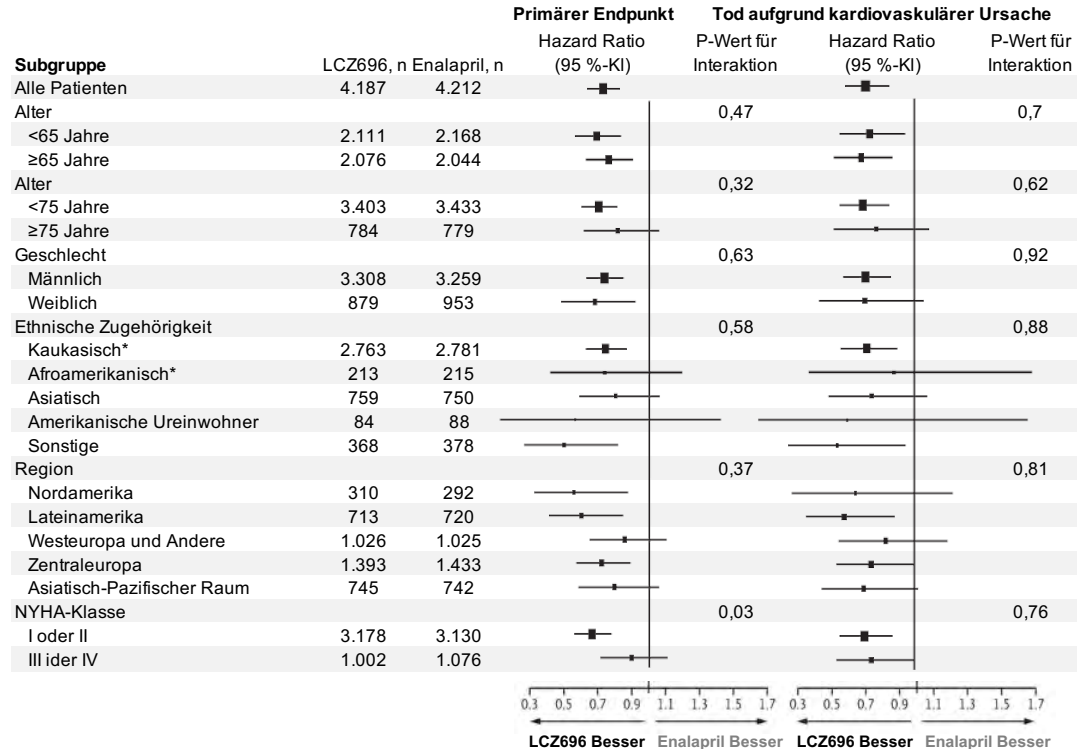
Baseline-Charakteristika nach Todesursache					
Charakteristika	Tod durch HI (n = 331)	Plötzlicher Tod (n = 561)	Anderer CV Tod ^a (n = 359)	Nicht CV-Tod (n = 295)	P (alle Kategorien)
Alter (Jahre)	65,9 ± 12,5	63,1 ± 12,0	66,6 ± 11,7	68,1 ± 11,8	< 0,001
Geschlecht: weiblich, n (%)	56 (16,9 %)	94 (16,8 %)	68 (18,9 %)	47 (15,9 %)	0,75
Ethnische Zugehörigkeit					< 0,001
Kaukasisch*	211 (63,7 %)	314 (56,0 %)	237 (66,0 %)	222 (75,3 %)	
Afroamerikanisch*	15 (4,5 %)	36 (6,4 %)	15 (4,2 %)	13 (4,4 %)	
Asiatisch	57 (17,2 %)	152 (27,1 %)	52 (14,5 %)	27 (9,2 %)	
Sonstige	48 (14,5 %)	59 (10,5 %)	55 (15,3 %)	33 (11,2 %)	
SBP (mmHg)	117 ± 14	121 ± 15	124 ± 16	122 ± 16	< 0,001
Herzfrequenz (bpm)	74 ± 13	73 ± 12	73 ± 12	74 ± 14	0,59
BMI (kg/m ²)	27,5 ± 5,4	27,4 ± 5,6	28,1 ± 5,6	27,8 ± 5,7	0,28
Kreatinin (mg/dl)	1,26 ± 0,36	1,14 ± 0,30	1,18 ± 0,31	1,19 ± 0,32	< 0,001
Klinische Merkmale der HI					
Ischämische Kardiomyopathi	176 (53,2 %)	368 (65,6 %)	245 (68,2 %)	193 (65,4 %)	< 0,001
LVEF (%)	27,6 ± 6,9	28,9 ± 6,5	29,3 ± 6,7	30,0 ± 6,8	< 0,001
Medianer BNP (IQR)	459 [270 - 914]	370 [201 - 695]	391 [211 - 752]	293 [172 - 571]	< 0,001
Medianer NT-pro-BNP (IQR)	3.377 [1.713 - 6.512]	2.402 [1.251 - 5.076]	2.542 [1.159 - 5.832]	1.941 [1.085 - 4.114]	< 0,001
NYHA Klasse					0,21
I	7 (2,1 %)	23 (4,1 %)	14 (3,9 %)	9 (3,1 %)	
II	214 (64,7 %)	354 (63,1 %)	223 (62,1 %)	212 (71,9 %)	
III	107 (32,3 %)	177 (31,6 %)	120 (33,4 %)	72 (24,4 %)	
IV	3 (0,9 %)	7 (1,2 %)	2 (0,6 %)	2 (0,7 %)	

*modifiziert nach Desai AS et al. 2015

BMI: Body-Mass-Index; BNP: Brain Natriuretisches Peptid; CV: kardiovaskulär; HI: Herzinsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro-BNP; SBP: systolischer Blutdruck

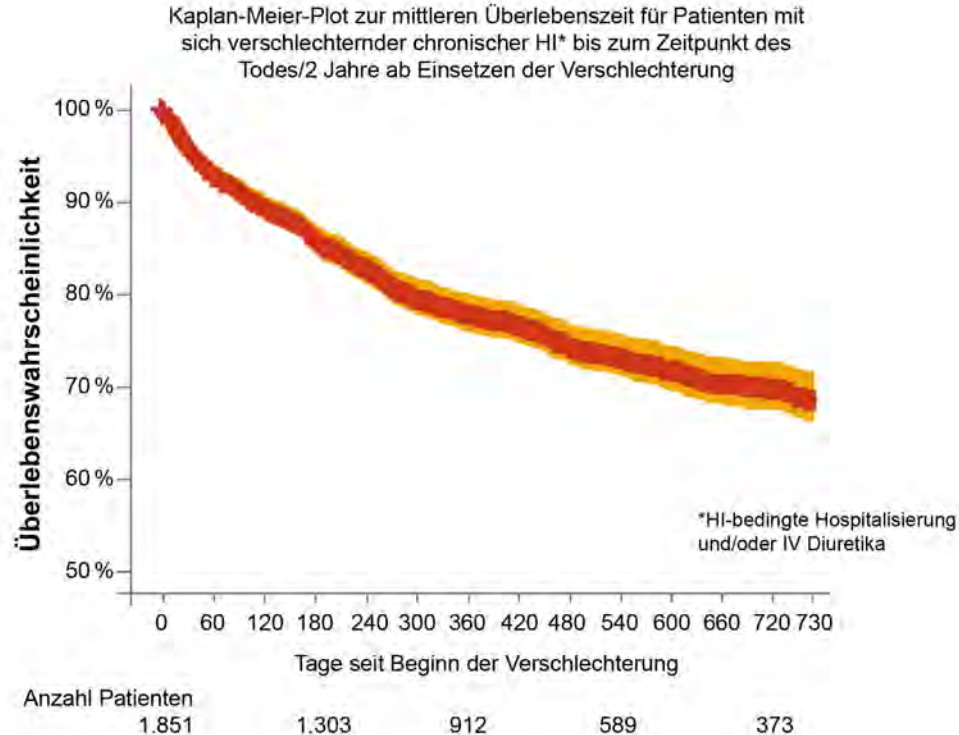
Desai AS et al. Eur Heart J. 2015 Aug 7;36(30):1990-7.

Angiotensin-Neprilysin-Hemmung versus Enalapril bei Herzinsuffizienz



*modifiziert nach McMurray JJ et al. 2014
 McMurray JJ et al. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):993-1004.

Klinischer Verlauf von Patienten mit sich verschlechternder HFrEF



Klinische Hinweise auf mögliche Progression der Herzinsuffizienz (jenseits einer zunehmenden Belastungsdyspnoe):

- Abnehmende körperliche Leistungsfähigkeit
- Steigender Diuretikabedarf
- Zunehmende Verschlechterung der Retentionsparameter
- Zunehmende Hyponatriämie
- Hypotonieneigung oder zunehmende Intoleranz von Betablockern und/oder ACE-Hemmern/ AT1-Blockern
- Unklarer Gewichtsverlust
- ICD Schocks

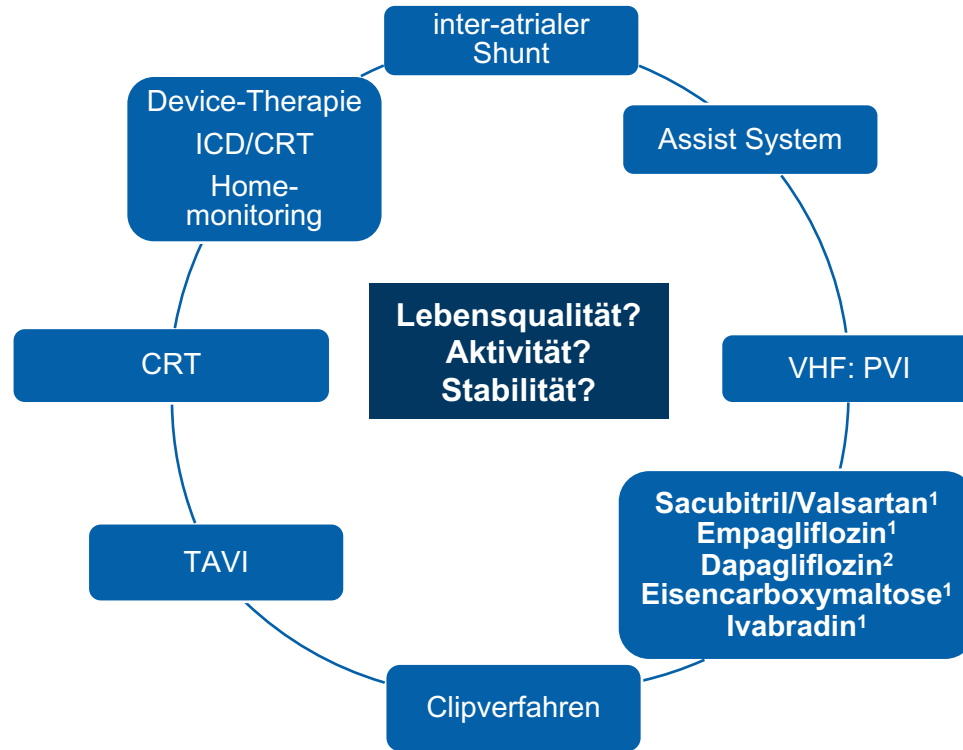


Der dekompensierte Patient

Prof. Dr. med. Martin Bergmann

Chefarzt der Kardiologie, Pneumologie und internistischen Intensivmedizin
Asklepios Klinik Altona

Therapiespektrum der Herzinsuffizienz



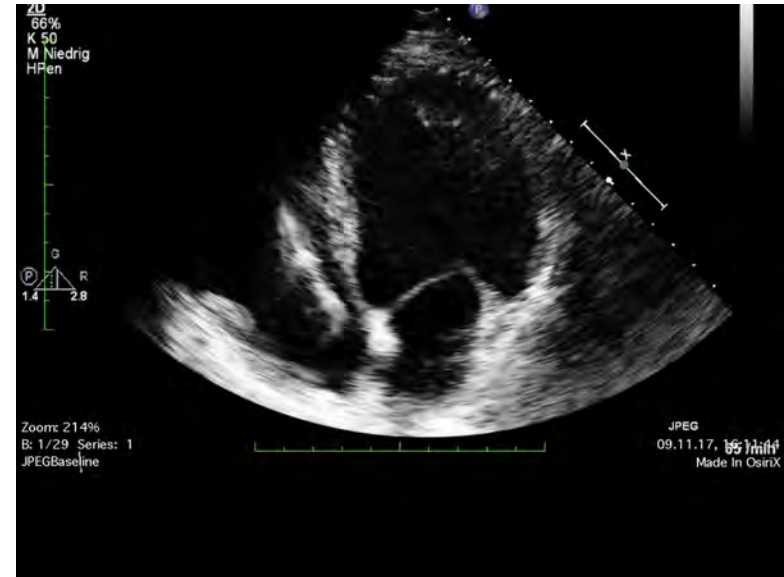
CRT: Kardiale Resynchronisationstherapie; ICD: implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren; TAVI: kathetergestützte Aortenklappenimplantation; PVI: Pulmonalvenenisolation; VHF: Vorhofflimmern

1. Ponikowski P et al. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200; 2. McMurray JJV et al. Eur J Heart Fail. 2019 Nov;21(11):1402-1411

Fallbeispiel:

Patient H.S., 68 Jahre (2015)

- ischämische Kardiomyopathie, EF 30 %
- Dyspnoe NYHA III,
- permanentes Vorhofflimmern
- Z.n. LAA-Verschluss 2015 bei persistierendem LAA Thrombus unter oraler Antikoagulation
- Niereninsuffizienz GFR 45 ml/min, Kreatinin 1,4 mg/dl
- Diabetes mell., Metformin



Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Bergman

EF: Ejektionsfraktion; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; LAA: left atrial appendage; NYHA: New York Heart Association

Fallbeispiel:

Patient H.K., 64 Jahre – kardiale Dekompensation

Anamnese	Myokardinfarkt 2005, nach ACVB-OP 2009 EF 25%, jetzt Dyspnoe NYHA III, Gehstrecke 50 m
Befunde 1/2016	permanentes Vorhofflimmern normofrequent >10 Jahre, RR 115/65 mmHg, NT-proBNP 6.450 ng/ml; Niereninsuffizienz GFR 45 ml/min, diskrete Knöchelödeme
Medikation	Ramipril 5 mg 1x1, Spironolacton 25 mg 1x1, Metoprolol succ. 47,5 mg, Torasemid 10 mg 1-1-0, Xipamid 10 mg 1-0-0, Amiodaron 200 mg 1-0-0, Digitoxin 0,07 ug 1-0-0, Metformin 750 mg 1-0-0

Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Bergman

ACVB: aortocoronarer Venenbypass; EF: Ejektionsfraktion; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain Natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association

PIONEER-HF: Titration ARNI vs. Blutdruck

ARNI bei 964 Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz

- proportionale Änderung des NT-proBNP zum Ausgangswert Woche 4 und 8
- Sicherheitsendpunkte:
 - Verschlechterung der Nierenfunktion
 - Hyperkaliämie
 - symptomatische Hypotonie

Level	Dosisplan Studienmedikation*
1	ARNI 24/26 mg 2 x tgl. oder Enalapril 2,5 mg 2 x tgl.
2	ARNI 49/51 mg 2 x tgl. oder Enalapril 5 mg 2 x tgl.
3	ARNI 97/103 mg 2 x tgl. oder Enalapril 10 mg 2 x tgl.

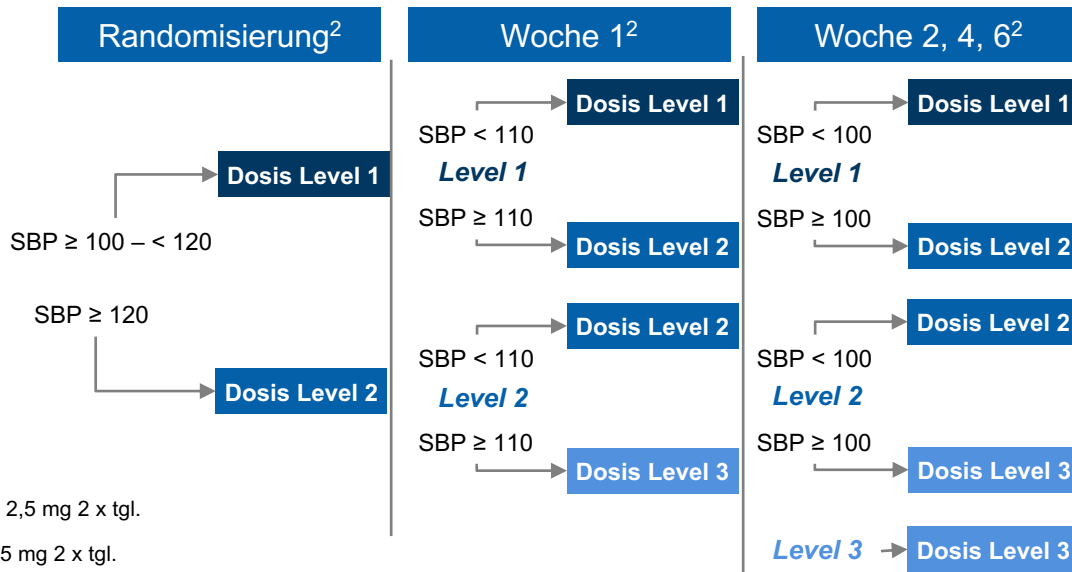


Abbildung nach 2.

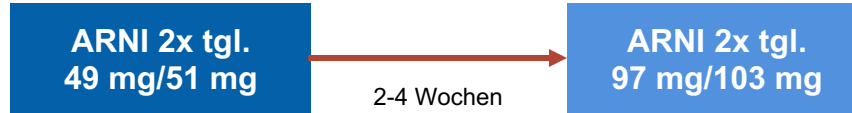
*Die empfohlene Anfangsdosis von Sacubitril/Valsartan beträgt eine Tablette mit 49 mg/51 mg zweimal täglich. Sofern der Patient dies verträgt, sollte die Dosis nach 2 – 4 Wochen verdoppelt werden, bis die Zieldosis von einer Tablette mit 97 mg/103 mg zweimal täglich erreicht ist. Bei Patienten, die keinen ACE-Hemmer oder ARB oder niedrige Dosen dieser Arzneimittel einnehmen, wird eine Anfangsdosis von 24 mg/26 mg zweimal täglich und eine langsame Dosistitration (Verdopplung alle 3 – 4 Wochen) empfohlen.¹

1. Fachinformation Sacubitril/Valsartan, Stand Mai 2021; 2. Velazquez EJ et al. N Engl J Med. 380(6):539-548(2019)

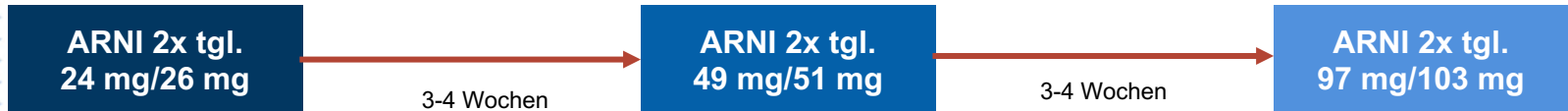
ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; SBP: systolischer Blutdruck; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain Natriuretisches Peptid;

Titration des ARNI

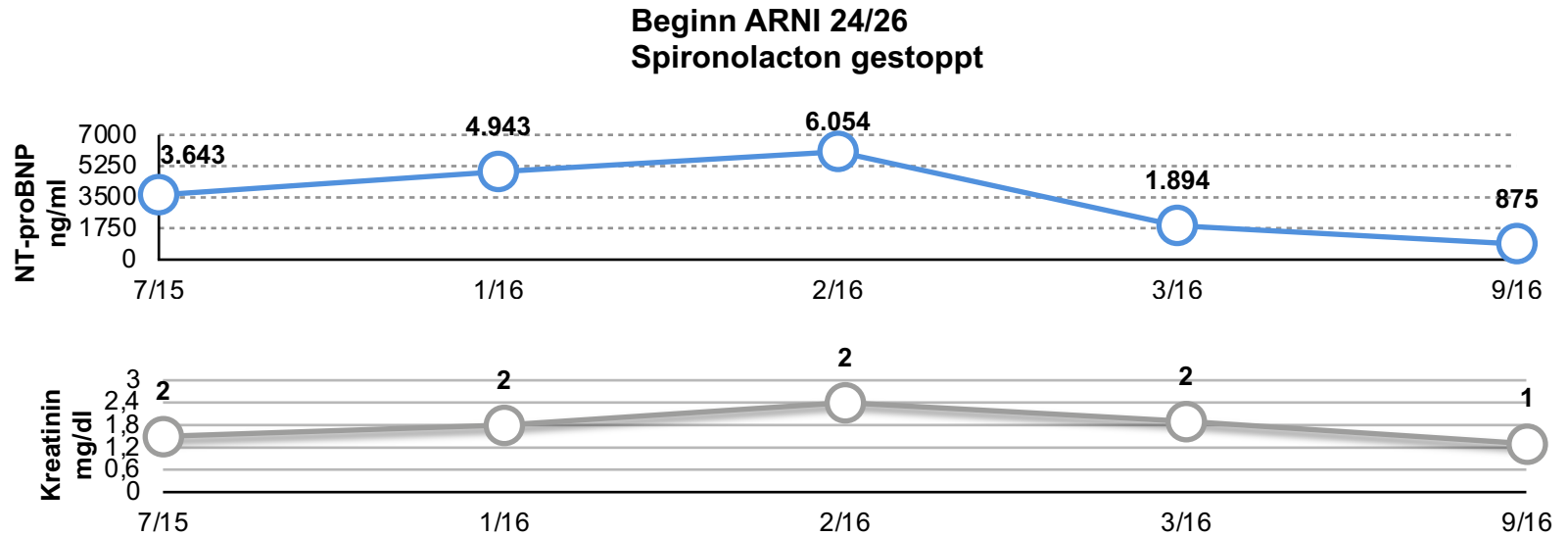
Patient verträgt die empfohlene Anfangsdosis:



Patient mit verringerter Anfangsdosis:



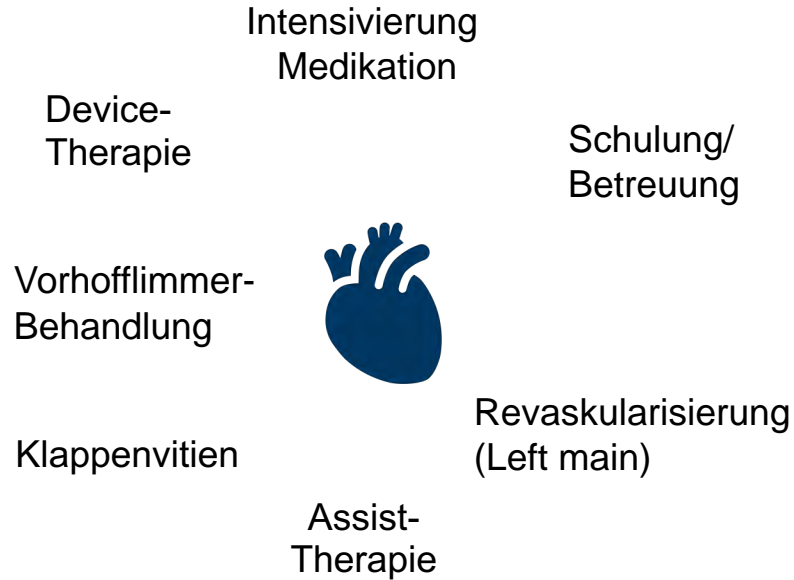
Fallbeispiel: Patient H.K., 64 Jahre



Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Bergmann

ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain Natriuretisches Peptid

Herzinsuffizienz: Lotsenterrain!





Strukturverbesserung direkt am Herzen

Dr. med. Christian Fechtrup
Facharzt für Innere Medizin – Kardiologie/Angiologie, FESC –

Kardiales 'remodeling' bei Herzinsuffizienz

Korrelation zwischen 'remodeling' und klinischen Endpunkten

CHARM Studie: Risiko für CV Tod und HF-Hospitalisierung steigen signifikant mit Abnahme der LVEF

Risiko für CV Tod und HF Hospitalisierung in der CHARM Studie (N=7.599)*

**LVEF
10 %**



CV Tod oder
HF Hospitalisierung

45 % ↑

HR 1,45 (1,39–1,50)



CV Tod

57 % ↑

HR 1,57 (1,49–1,65)

*HR pro 10% Reduktion in LVEF <45%

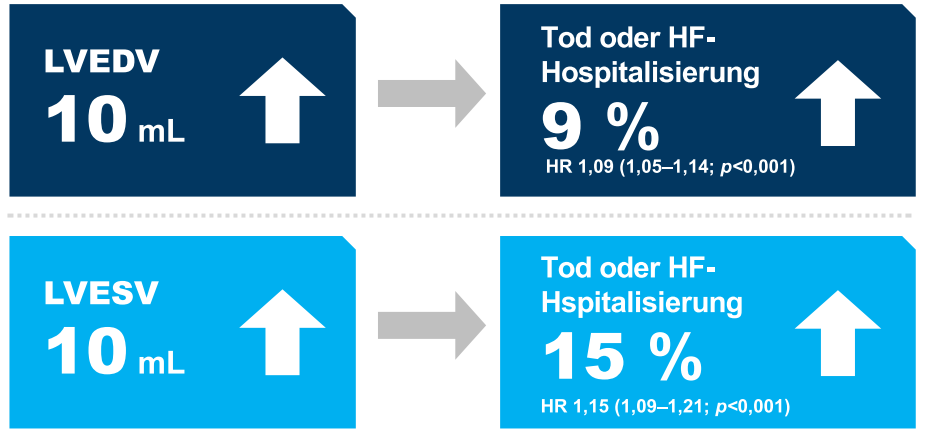
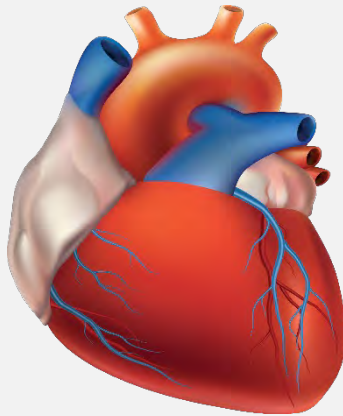
*Patienten-Population: 7.599 Patienten mit NYHA II–IV und chronischer HF wurden in das CHARM Programm eingeschlossen; 3 einzelne Studien wurden gleichzeitig durchgeführt: CHARM-Alternative: 2.028 Patienten mit LVEF ≤40%; wegen Intoleranz ohne ACE-Hemmer; CHARM-Added: 2.548 Patienten mit LVEF ≤40% und ACE-Hemmer. Davon Patienten mit NYHA II, die eine CV Hospitalisierung in den letzten 6 Monaten hatten, Effekt: Anstieg der Proportion von NYHA III/IV; CHARM-Preserved: 3.023 Patienten mit LVEF >40% (mit oder ohne gleichzeitigen Gebrauch von ACE-Hemmern)
CV: kardiovaskulär; HF: Herzinsuffizienz; HR: hazard ratio; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Solomon SD et al. Circulation 2005;112:3738-44.

Kardiales 'remodeling' bei Herzinsuffizienz

Korrelation zwischen 'remodeling' und klinischen Endpunkten

VALIANT ECHO Studie^a: Risiko für HF Hospitalisierung oder Tod stieg significant mit Anstieg von LVEDV und LVESV

Tod oder Hospitalisierung für HF sind assoziiert mit LVEDV und LVESV^b



^a Patienten Population: 610 post-MI Patienten aus der gesamten VALIANT Population (14,703) wurden in die VALIANT Echo-Substudie eingeschlossen

^b Sekundärer Endpunkt

HF: Herzinsuffizienz; HR: hazard ratio; LVEDV: linksventrikulär-enddiastolisches Volumen; LVESV: linksventrikulär-endsystolisches Volumen

Solomon SD et al. Circulation 2005;111:3411-9

PROVE-HF: Prospektive Studie zu Biomarkern, Symptomatik und ventrikulärem ‘Remodeling’ unter Sacubitril/Valsartan-Therapie

JAMA | **Original Investigation**

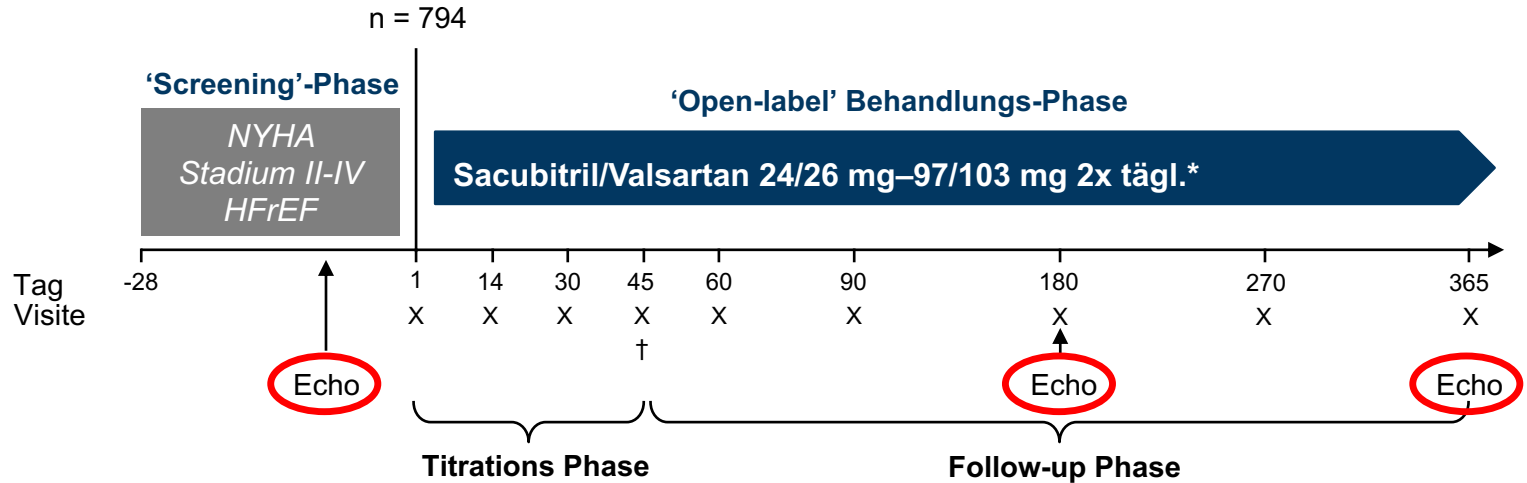
Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

James L. Januzzi Jr, MD; Margaret F. Prescott, PhD; Javed Butler, MD, MPH, MBA; G. Michael Felker, MD, MHS; Alan S. Maisel, MD; Kevin McCague, MA; Alexander Camacho, PhD; Ileana L. Piña, MD, MPH; Ricardo A. Rocha, MD; Amil M. Shah, MD, MPH; Kristin M. Williamson, PharmD; Scott D. Solomon, MD; for the PROVE-HF Investigators

PROVE-HF: Überblick und Studiendesign

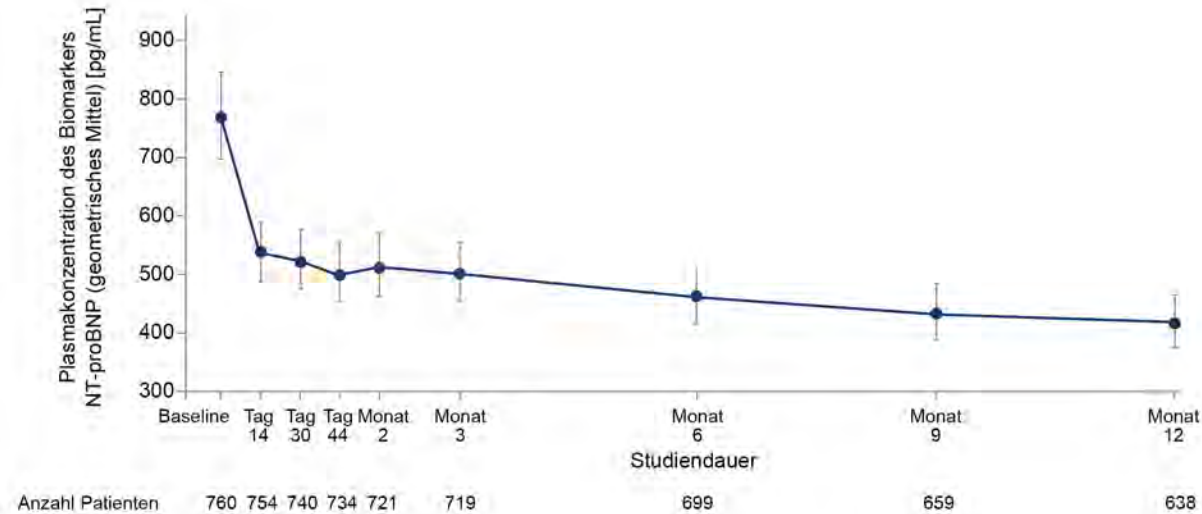
Studienziel: Assoziation zwischen Änderung von NT-proBNP und langfristigen Parametern des LV-'Remodeling' nach Initiierung einer Behandlung mit Sacubitril/Valsartan

Design: Phase IV, prospektiv, 52-Wochen, 'open-label', 'single-group'; mechanistisches Studiendesign; USA



PROVE-HF: Konzentration von N-terminalem pro-Brain Natriuretischen Peptid (NT-proBNP)

- Initiierung von Sacubitril/Valsartan war assoziiert mit einer signifikanten Reduktion von NT-proBNP
- Überwiegende Reduktion des NT-proBNP bei erster 'follow-up' Visite (Tag 14)^{1,2}

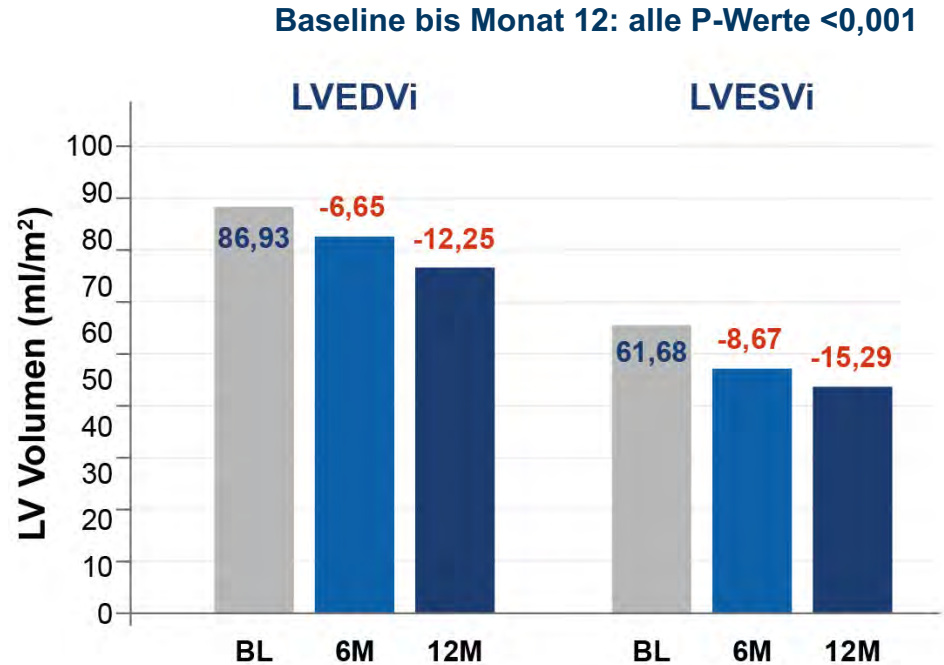
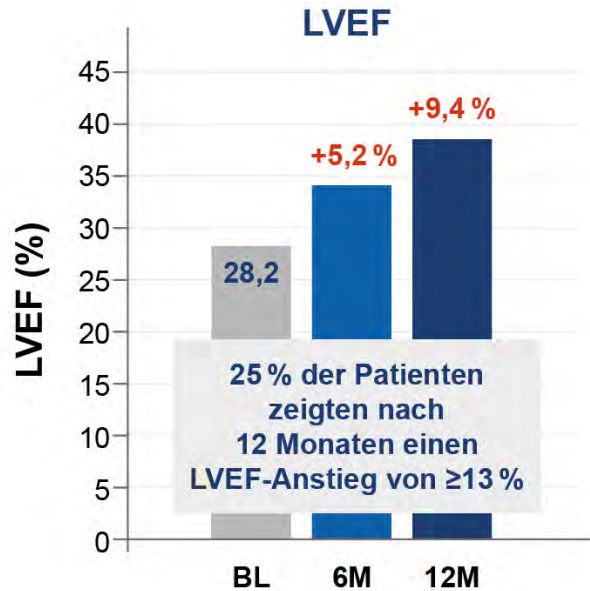


NT-proBNP: N-terminales pro-Brain Natriuretisches Peptid

1. Januzzi JL et al. JAMA 2019;322(11):1085-1095

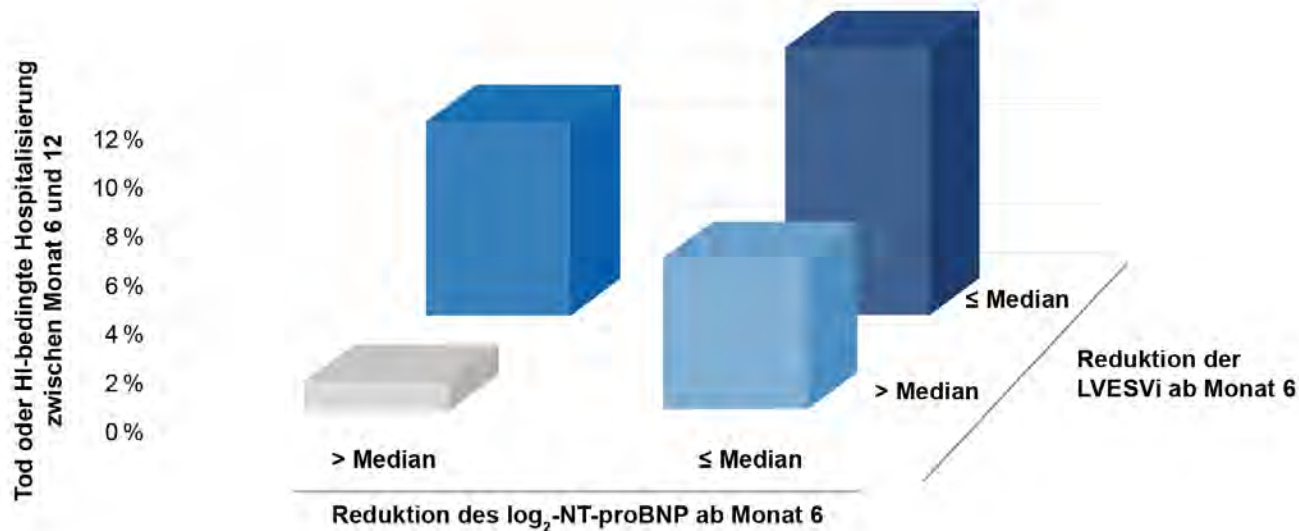
2. Januzzi JL et al. Late Breaker ESC 2019. Paris, France August 31-September 4, 2019

PROVE-HF: Reverse Rremodeling direkt am Herzen



PROVE-HF: Tod oder HI-bedingte Hospitalisierung nach 12 Monaten

Patienten mit der größten Reduktion von NT-proBNP und LVESVi nach 6 Monaten wiesen nach 12 Monaten die niedrigsten Raten nachfolgender Todesfälle oder HI-bedingter Krankenhausaufenthalte auf.



Kasuistik: Patient B.B., männlich, 57 Jahre

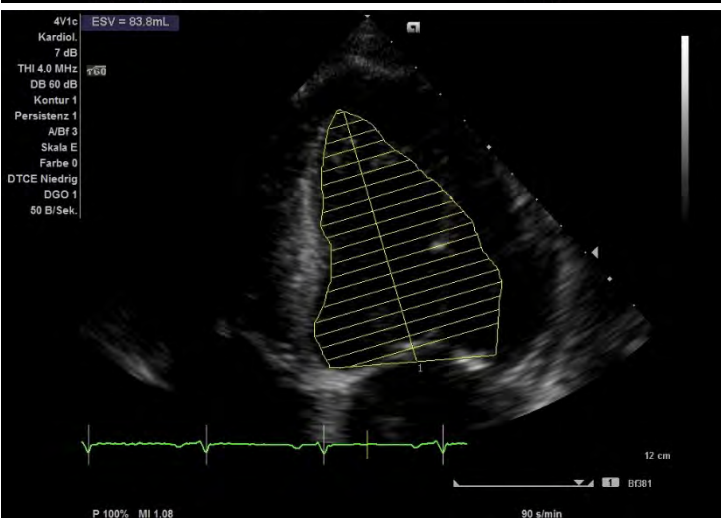
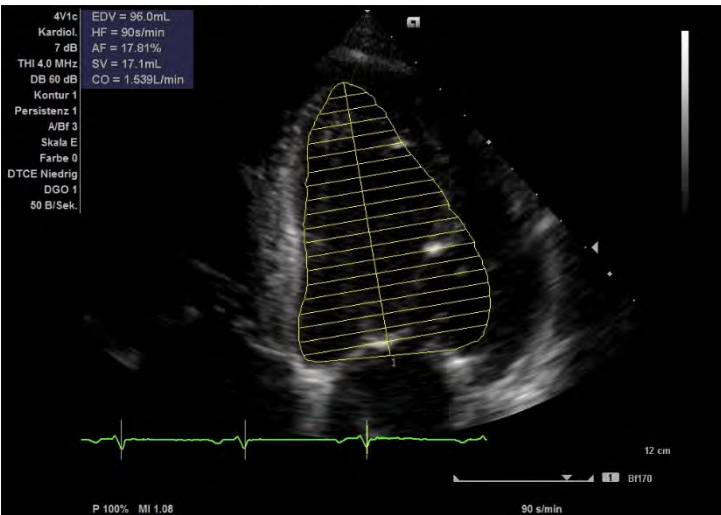
- Luftnot unter Belastung, z.B. bei 1 Etage Treppe
- Depression; Gewichtsverlust
- Langjährige arterielle Hypertonie
- 184 cm, 72 kg; Fr. 91/min; RR 140/110 mmHg
- Luftnot beim Sprechen; ausgeprägte periphere Ödeme
→ Herzinsuffizienz NYHA III - IV

Labor:

- NT-proBNP: 27.802 pg/ml < 210 pg/ml
- eGFR 83 ml/min/1,73m²

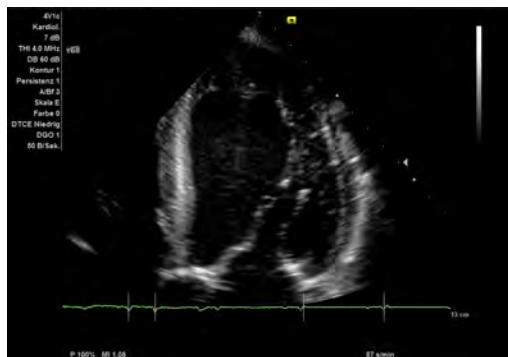
Medikation:

- Verapamil 40 1-1-0
- Chlortalidon 25 1-0-0
- Phenprocoumon

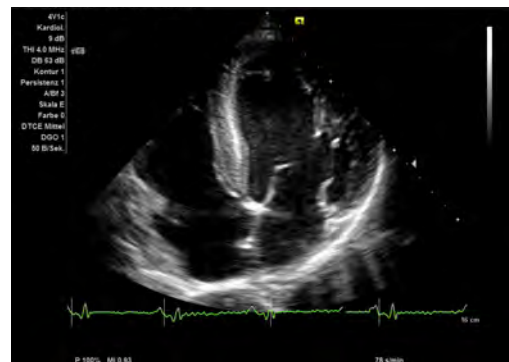


- Stationäre Einweisung
- Diagnosen:
 Koronare Herz Erkrankung &
 Dilatative Kardiomyopathie
- Angio:
 kleine RCA 100 %, kleiner RM 50 %
- EF 15-22 %
- Medikation bei Entlassung:
 - Bisoprolol 2,5 mg/d
 - Candesartan 8 mg/d
 - Eplerenon 25 mg/d
 - Torasemid 10 mg/d
 - Atorvastatin 20 mg/d
 - Phenprocumon (INR 2,0-3,0)

Echo: 11/2018 → 12/2018 → 01/2019 → 03/2019



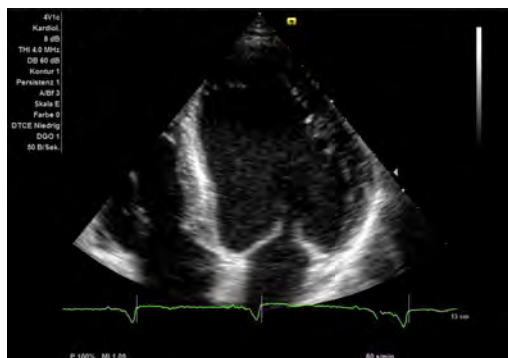
11/2018
EF 22 %
LVEDD 6,62 cm
LA 5,20 cm



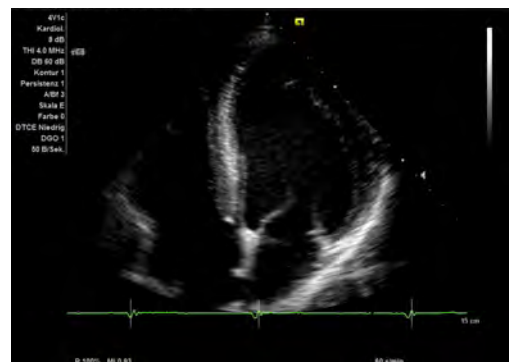
12/2018
EF 24 %
LVEDD 6,27 cm
LA 4,18 cm



Umstellung auf
Sacubitril/Valsartan



03/2019
EF 35 %
LVEDD 6,00 cm
LA 3,74 cm



01/2019
EF 28 %
LVEDD 6,30 cm
LA 3,63 cm



Hohe Lebensqualität trotz Herzinsuffizienz

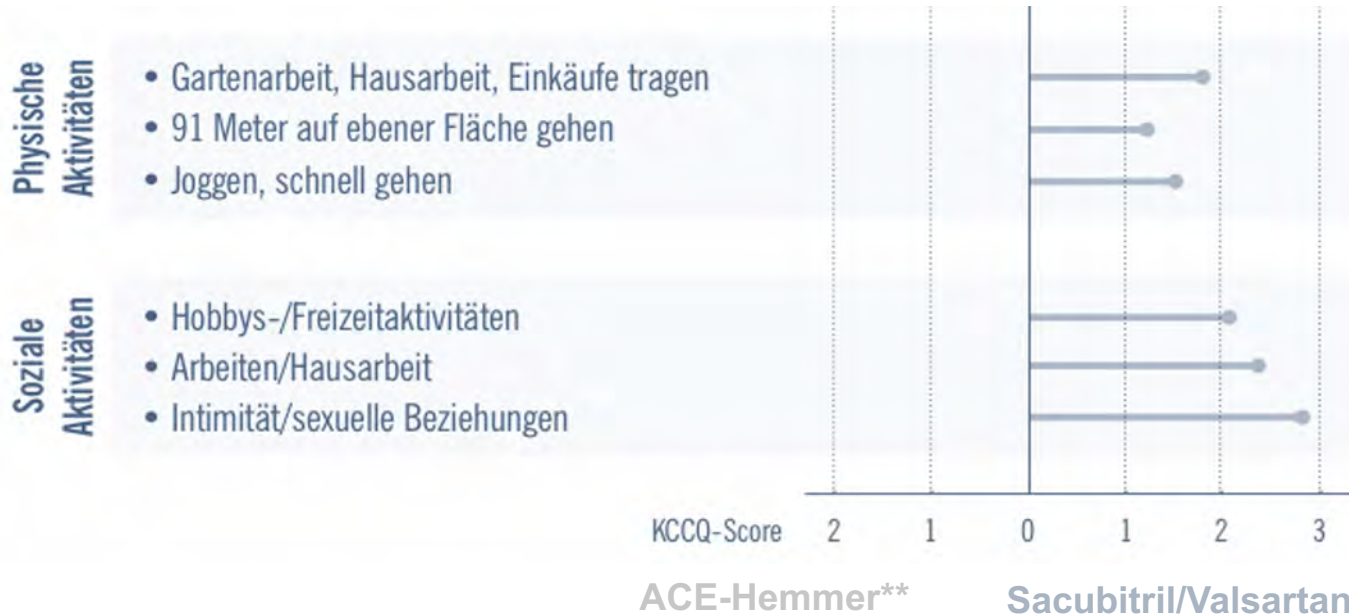
Prof. Dr. med. Till Neumann

Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie

Praxis für Herz- und Gefäßerkrankungen Bochum-Wattenscheid

Mehr Lebensqualität im Alltag

Lebensqualität unter Sacubitril/Valsartan vs. ACE-Hemmer*



*Nach 8 Monaten mit Sacubitril/Valsartan-Therapie gemessen; ** Enalapril 10 mg 2 x täglich als Vergleichsmedikation vs. Sacubitril/Valsartan 200 mg 2 x täglich in der PARADIGM-HF-Studie (zusätzlich zur Standardmedikation).

ACE: Angiotensin-converting enzyme; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (zur Erfassung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz).

Chandra A et al. JAMA Cardiol. 2018;3(6):498-505.



Training bei Herzinsuffizienz

Dr. med. Jeannette Hamadeh

Fachärztin für Kardiologie

Leitende Ärztin am Kardiologie Rehasentrum Junge in Göttingen

Ausdauertraining bei Herzinsuffizienz

Skelettmuskel

Ventilation

Gefäßsystem

Herzleistung

Verbesserung der maximalen Belastbarkeit



Steuerung der Trainingsintensität

Herzfrequenzreserve

Trainingsherzfrequenz*:

$$HF_{\text{Ruhe}} + (HF_{\text{max}} \text{ bei symptomlimitierter Leistung} - HF_{\text{Ruhe}}) \times 40\text{-}60\%$$

Beispiel

$$HF_{\text{Ruhe}} = 80/\text{min}; HF_{\text{max}} = 140/\text{min}$$

$$\rightarrow 140 - 80 = 60/\text{min}; 60 \times 0,5 = 30; 30 + 80 = 110 \text{ Trainingspuls}$$

Nur ungünstig bei
fehlendem Anstieg der
Herzfrequenz,
Vorhofflimmern,
eingeschränkter
Leistungsfähigkeit

HF: Herzfrequenz

*Karvonen-Formel nach S3 – Leitlinie zur kardiologischen Rehabilitation (LL-KardReha) im deutschsprachigen Raum Europas, Deutschland, Österreich, Schweiz (D-A-CH), Langversion - Teil 1, 2019 AWMF Registernummer: 133/001, Verfügbar unter www.awmf.org. Abgerufen am 05.11.2021

Körperliches Training ist Bestandteil der kardiologischen Rehabilitation

- **Individuell dosiertes und überwachtes körperliches Training ist ein zentraler Baustein der kardiologischen Rehabilitation in Phase II und III (Evidenz-Level A, Klasse I Empfehlung)**
- **Anschließend unbedingt Fortsetzung des Trainings**

Durch Training können blutdrucksenkende Mittel evtl. reduziert werden!

Diastolische Herzschwäche

- **Konsequente Senkung des Blutdrucks auf unter 140/90 mmHg z.B. mit ACE-Hemmern/Sartanen¹**
- **evtl. Beta-Blocker, um die Füllungszeit zu verlängern¹**
- **evtl. Diuretika – vorsichtig dosiert – bei Tendenz zur Wassereinlagerung in Lungen und Beinen¹**

Wichtig: körperliches Training²

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym

1. Ponikowski P et al. European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200; 2. S3 – Leitlinie zur kardiologischen Rehabilitation (LL-KardReha) im deutschsprachigen Raum Europas, Deutschland, Österreich, Schweiz (D-A-CH), Langversion - Teil 1, 2019 AWMF Registernummer: 133/001, Verfügbar unter www.awmf.org. Abgerufen am 05.11.2021

Ernährungsempfehlung bei kardiovaskulären Erkrankungen

Empfehlung zur Ernährung

- **Kochsalzaufnahme** zwischen 7-14 g/Tag
- **Alkoholkonsum** nicht regelmäßig und auf unter 20 bzw. 30 g/Tag für Frauen bzw. Männer beschränken
- **Omega-3-Fettsäuren** 1 g/Tag
- **Obst und Gemüse** 200g/Tag
- **Ballaststoffzufuhr** min. 30 g/Tag
- **Eiweißzufuhr** 0,8-1 g/kg Körpergewicht und Tag

Bekämpfung weiterer Risikofaktoren

- **Kalorienbilanz** ausgeglichen oder bei Bedarf negativ
- **Fette** sorgsam auswählen – **industriell produzierte Transfettsäuren meiden**
- **Rotes Fleisch** max. 2/Woche

Mediterrane Kost

- Olivenöl
- Obst
- Nüsse
- Fisch
- Hülsenfrüchte
- Weißes Fleisch
- Ein Glas Wein (wenn gewünscht)

Salz und Trinkmenge

Um Wassereinlagerungen (Ödeme) zu verhindern, muss die Zufuhr von Salz und Flüssigkeit verringert werden.



Salz:
Nicht weniger als 7 g/Tag und maximal 14 g/Tag

Trinkmenge (inkl. Suppen) 1,5 - 2 Liter



Verbesserung durch Training

- **Positiver Einfluss von körperlichem Training bei Patienten mit HFrEF:**
 - **Verbesserung der autonomen Funktion des Herzens mit Senkung der sympathischen Aktivierung**
 - **Verbesserung der Endothelfunktion und die dadurch bedingte Reduktion der Nachlast**
 - **Verbesserung der oxidativen Kapazität der Skelettmuskulatur**

Deutliche Verbesserung der Lebensqualität.