

HERZINSUFFIZIENZ MIT ERHALTENER UND REDUZierter LV-PUMPFUNKTION

Was der Hausarzt darüber wissen muss...



Markus Noveanu
Kardiologische Gemeinschaftspraxis
Biel/Bienne
Hirslanden Klinik Linde



FALLVORSTELLUNG



- 72-jährige Frau mit typischen Thoraxschmerzen und Dyspnoe bei Belastung (NYHA II), leichte Orthopnoe
- **Kardiovaskuläre RF:** art. Hypertonie, DM Typ II, Adipositas, Hypercholesterinämie
- **Medikamentöse Therapie:** Ramipril 5 mg/d, Simvastatin 20 mg/d, Metformin 2x500 mg/d, Aspirin cardio 100 mg/d
- **Status:** BMI 34 Kg/m², RR 165/89 mmHg, HF: 88/Min. reg., minim feuchte RGs bi-basal, kardiale Auskultation bland, HJR positiv, Beinödeme bds.

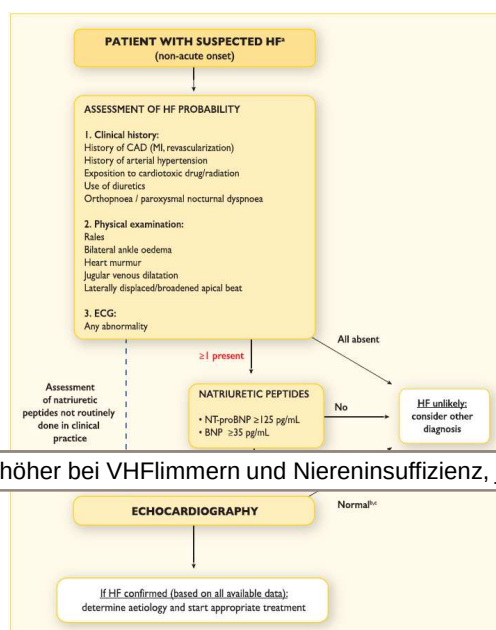


FALLVORSTELLUNG

- **EKG:** TKSr, normale De- und Repolarisation
- **Labor:** Hb: 12.8 g/dl, NTpro-BNP: 480 pg/ml, TC: 5.4 mmol/l, LDL: 3.6 mmol/l, HbA1c: 6.9%, Kreatinin 1.2 mg/dl
- **Ergometrie:** klinisch positiv, elektrisch grenzwertig (asz. ST-Senkung)
- **Koronarangiographie:** Koronarsklerose ohne signifikante Stenosen

Wie weiter ???

VORGEHEN BEI V. A. HERZINSUFFIZIENZ

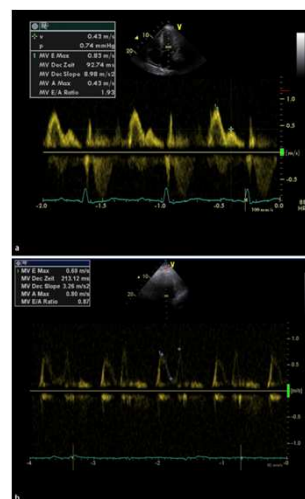


(NT-pro-) BNP cut-off höher bei VHF/Flimmern und Niereninsuffizienz, jedoch tiefer bei Adipositas

ECHOKARDIOGRAPHIE FALL 1

HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS

- Konzentrisches Remodeling des linken Ventrikels, LVEF: 60%
- Diastolische Dysfunktion Grad II
- Erhöhte LA Füllungsdrücke
- Linker Vorhof dilatiert
- Keine relevanten Klappenvitien
- Leicht erhöhter PAD



EINTEILUNG DER HERZINSUFFIZIENZ MIT HILFE VON ECHO PARAMETER

HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1 Symptoms ± Signs*	Symptoms ± Signs*	Symptoms ± Signs*
	2 LVEF <40%	LVEF 40–49%	LVEF ≥50%
	3 –	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

*Signs may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.

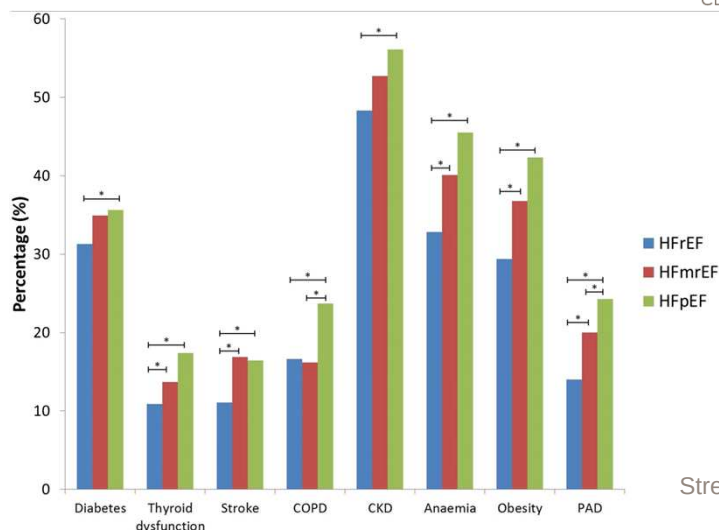
^bBNP > 35 pg/ml and/or NT-proBNP > 125 pg/mL.

Echokardiographische Kriterien für HFpEF:

- LAVI > 34 ml/m² (LA Dilatation)
- LVMI > 115 g/m² / > 95g/m² für Frauen (LV Hypertrophie)
- E/e' > 13 (erhöhte LA-Füllungsdrücke)
- E' septal < 9 cm/s (Relaxationsstörung)
- TK-Regurgitation > 2.8 m/s (PAHT)

TYPISCHE CO-MORBIDITÄTEN IN HFrEF HFmrEF und HFpEF

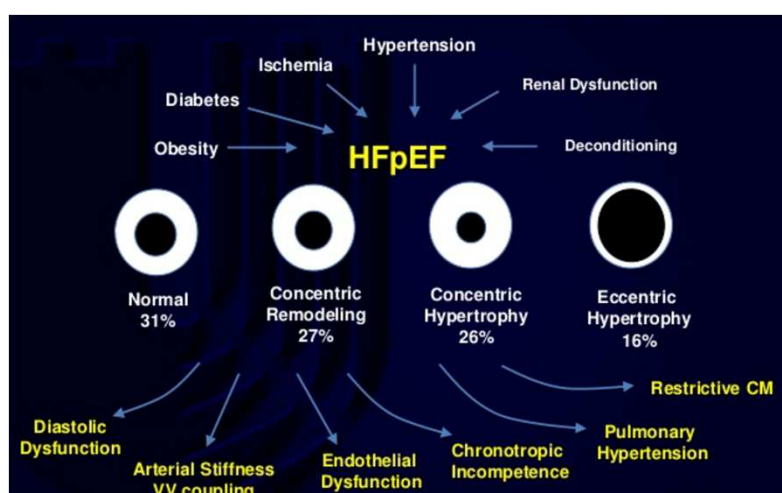
HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS



Streng KW; Int J Cardiol 2018

DAS PARADIGMA DER HFpEF

HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS



Mentz et al. JACC 2014

ABSCHÄTZUNG DER WAHRSCHEINLICHKEIT FÜR HFpEF

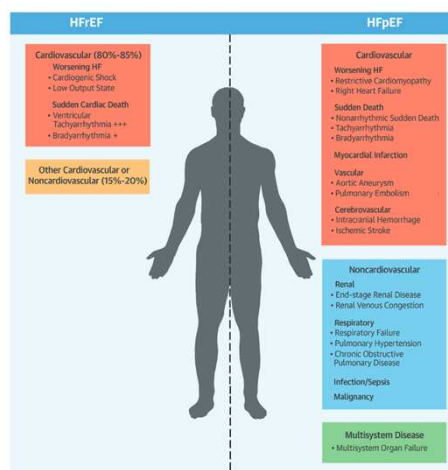
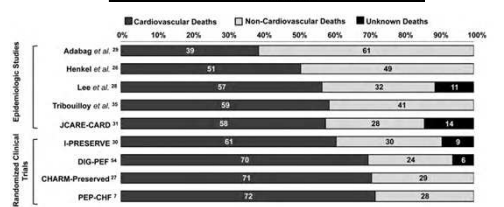
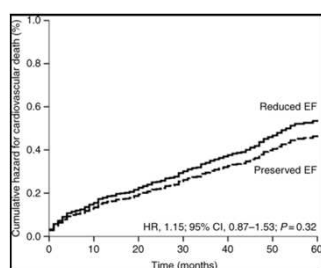
HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS

	Clinical Variable	Values	Points
H₂	H heavy	Body mass index > 30 kg/m ²	2
	H ypertensive	2 or more antihypertensive medicines	1
F	Atrial F ibrillation	Paroxysmal or Persistent	3
P	P ulmonary Hypertension	Doppler Echocardiographic estimated Pulmonary Artery Systolic Pressure > 35 mmHg	1
E	E lder	Age > 60 years	1
F	F illing Pressure	Doppler Echocardiographic E/e' > 9	1
H₂FPEF score			Sum (0-9)
Total Points			
Probability of HFpEF			

Reddy et al. Circulation 2018

HÄUFIGKEIT UND URSACHEN DER MORTALITÄT IN HFpEF

HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS



Tribouilloy C, Eur Heart J 2007; CChan MMY; Eur J Heart Fail 2013; Vaduganatham M, JACC 2017

THERAPIE DER HERZINSUFFIZIENZ MIT ERHALTENER LV-PUMPFUNKTION

HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
It is recommended to screen patients with HFpEF or HFmrEF for both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities, which, if present, should be treated provided safe and effective interventions exist to improve symptoms, well-being and/or prognosis.	I	C	
Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF or HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs.	I	B	178, 179

Ramipril 5 mg/d, Simvastatin 20 mg/d, Metformin 2x500 mg/d, Aspirin cardio 100 mg/d



Ramipril HCT 5/12.5 mg, im Verlauf Ausbau auf Ramipril HCT 10/25 mg, ev. Januvia oder Jardiance
Stop Aspirin Cardio

ZUSAMMENFASSUNG/TAKE HOME MESSAGE HFpEF

HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS

- Häufiges Krankheitsbild in der täglichen Routine (aber häufig übersehen), hohe Mortalität!
- H₂FPEF-Score und Echokardiographie notwendig zur Diagnosestellung
- Ausschluss KHK wichtig
- Aktuell limitierte medikamentöse Therapieoptionen (Diuretika +/- Spironolakton)
- Behandlung der Begleiterkrankungen! (AHT, Vorhofflimmern, Adipositas, Diabetes, KHK)
- Kein Benefit durch klassische HF-Medikation (aber gut zur Behandlung der Co-Morbiditäten)
- Sacubitril/Valsartan (Enresto®), Empagliflozin (Jardiance®), Dapagliflozin
Eisencarboxymaltose (Ferinject®) werden aktuell erforscht

FALLVORSTELLUNG 2

- 58-jähriger männlicher Patient mit Koronarer 2-Gefässerkrankung und St.n. anteriorem STEMI (PTCA/2xDES RIVA/DA1)
- **Kardiovaskuläre RF:** art. Hypertonie, aktiver Tabakkonsum, Adipositas, Hypercholesterinämie
- **Anamnese:** Belastungsdyspnoe, keine Orthopnoe, keine PND, keine AP
- **Status:** BMI 29 Kg/m², RR 155/85 mmHg, HF: 70/Min. reg., kardiopulmonale Auskultation bland, Halsvenen nicht gestaut, HJR negativ, keine Beinödeme
- **EKG:** NKSR, R-Verlust V2-V4, ansonsten normale De- und Repolarisation

Stabiler NYHA-Stadium II

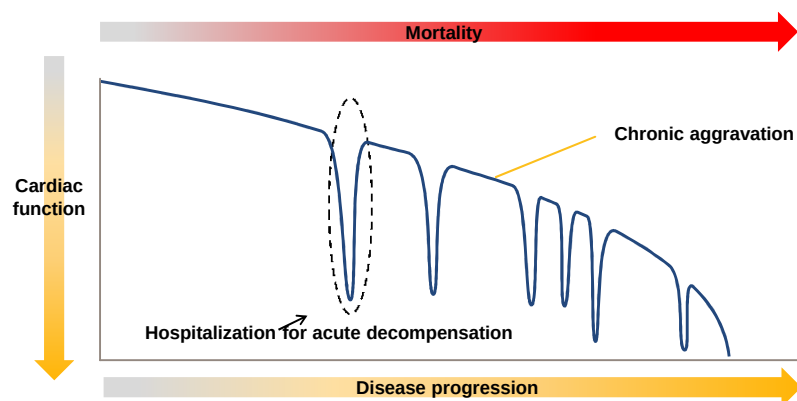
FALLVORSTELLUNG 2

- **Labor:**
 - Hb: 15.1 g/dL
 - NT-proBNP: 370 pg/mL
 - Kreatinin: 135 mg/dl
 - Kalium: 4.4 mmol/l
- **Echo:** EF 30%, anteroseptale Hypokinesie. Diastolische Dysfunktion I
- **Ergometrie:** klinisch und elektrisch negativ
- **Medikamentöse Therapie:**
 - Lisinopril 5 mg 1-0-1; Carvedilol 12.5 mg 1-0-1; Aspirin Cardio 100 mg 1-0-0; Atorvastatin 40 mg 0-0-1

Wie weiter ???

TYPISCHER KRANKHEITSVERLAUF BEI CHRONISCHER HERZINSUFFIZIENZ

HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS



Stabiler NYHA-Stadium II ???

Dickstein K Eur Heart J 2008

15

KGP
Biel / Bienne
Kardiologische Gemeinschaftspraxis AG
persönlich - erfahren - engagiert

LINDE
TILLEULS **ACADEMY**

FALLVORSTELLUNG 2

HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS

- Problem 1: der Blutdruck ist zu hoch!

	Nonpharmacologic Intervention	Approximate Impact	
		Hypertension, mm Hg	Normotension, mm Hg
Weight loss	Weight/body fat	-5	-2/3
Healthy diet	DASH dietary pattern	-11	-3
Reduced intake of dietary sodium	Dietary sodium	-5/6	-2/3
Enhanced intake of dietary potassium	Dietary potassium	-4/5	-2
Physical activity	Aerobic	-5/8	-2/4
	Dynamic resistance	-4	-2
	Isometric resistance	-5	-4

Whelton PC, JACC 2018

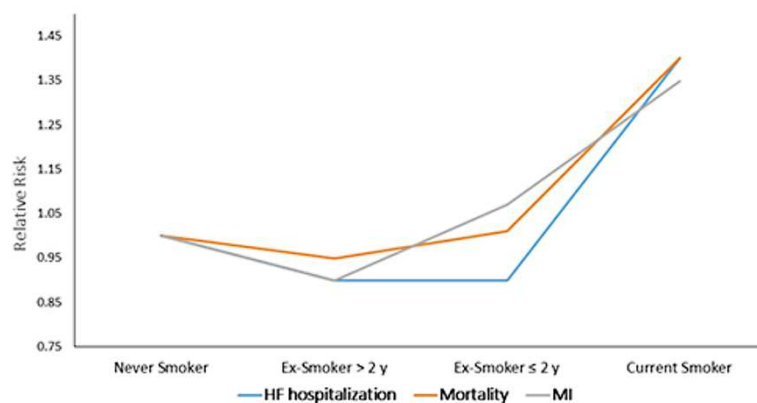
16

KGP
Biel / Bienne
Kardiologische Gemeinschaftspraxis AG
persönlich - erfahren - engagiert

LINDE
TILLEULS **ACADEMY**

FALLVORSTELLUNG 2

- Problem 2: der Patient raucht!



Suskin N, JACC 2001

17

FALLVORSTELLUNG 2

- Problem 3: Seine Herzinsuffizienz-Medikamente sind nicht im Zielbereich!

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
ACE-I		
Captopril	6.25 <i>t.i.d.</i>	50 <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 <i>b.i.d.</i>	10–20 <i>b.i.d.</i>
Lisinopril	2.5–5.0 <i>o.d.</i>	20–35 <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Trandolapril	0.5 <i>o.d.</i>	4 <i>o.d.</i>
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Carvedilol	3.125 <i>b.i.d.</i>	25 <i>b.i.d.</i>
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 <i>o.d.</i>	200 <i>o.d.</i>
Nebivolol	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
ARBs		
Candesartan	4–8 <i>o.d.</i>	32 <i>o.d.</i>
Valsartan	40 <i>b.i.d.</i>	160 <i>b.i.d.</i>
Losartan	50 <i>o.d.</i>	150 <i>o.d.</i>
MRAs		
Eplerenone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
Spironolactone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 <i>b.i.d.</i>	97/103 <i>b.i.d.</i>
If -channel blocker		
Ivabradine	5 <i>b.i.d.</i>	7.5 <i>b.i.d.</i>

18

ESC Guidelines 2016

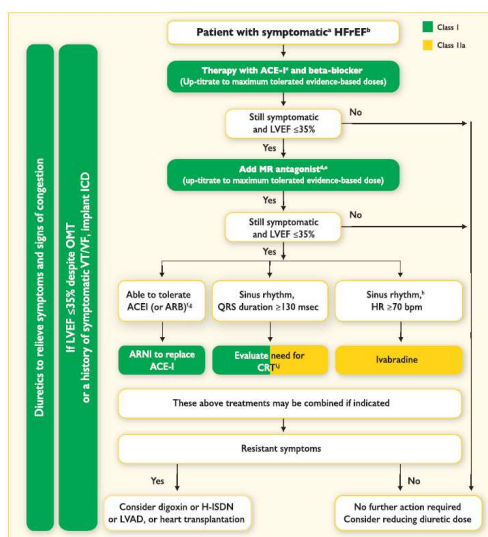
FALLVORSTELLUNG 2

- Verbesserung der Mortalität/Hospitalisationsrate abhängig von der ACE-Hemmer Dosis

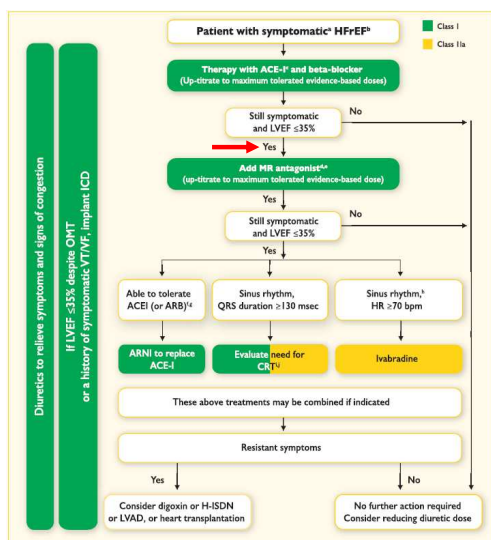
ATLAS Trial: Dose Response in HF

	Low-Dose	High-Dose	Hazard Ratio	P
All-cause mortality + hospitalization for cardiovascular reason	1182 (74.1)	1115 (71.1)	0.92 (0.84-0.99)	.036
All-cause mortality + hospitalization for any reason	1338 (83.8)	1250 (79.7)	0.88 (0.82-0.96)	.002

WAS SAGEN DIE GUIDELINES?

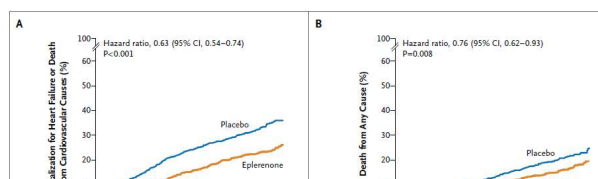


WAS SAGEN DIE GUIDELINES?

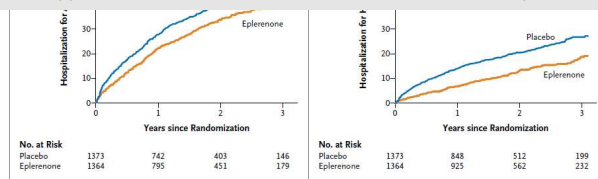


Würde der Patient von einem Aldosteron-Antagonisten profitieren?

ERGEBNISS DER EMPHASIS STUDIE

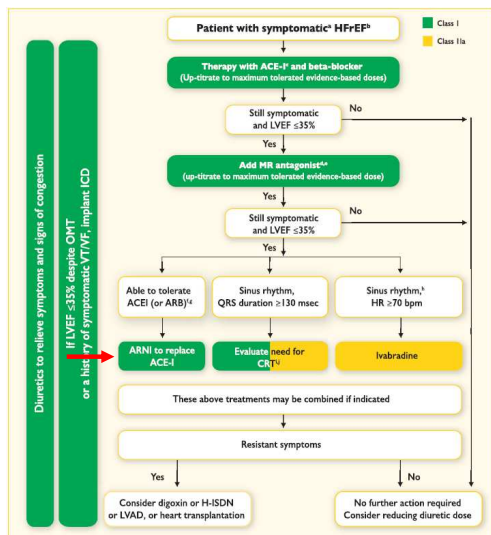


Outcome	Eplerenone (%)	Placebo (%)	Adjusted hazard ratio (95% CI)	p
Cardiovascular death/heart-failure hospitalization	18.3	25.9	0.63 (0.54–0.74)	<0.001
Cardiovascular death	10.8	13.5	0.76 (0.61–0.94)	0.01
Heart-failure hospitalization	12.0	18.4	0.58 (0.47–0.70)	<0.001
Hospitalization for hyperkalemia	0.3	0.2	1.15 (0.25–5.31)	0.85



Zannad F et al. NEJM 2011

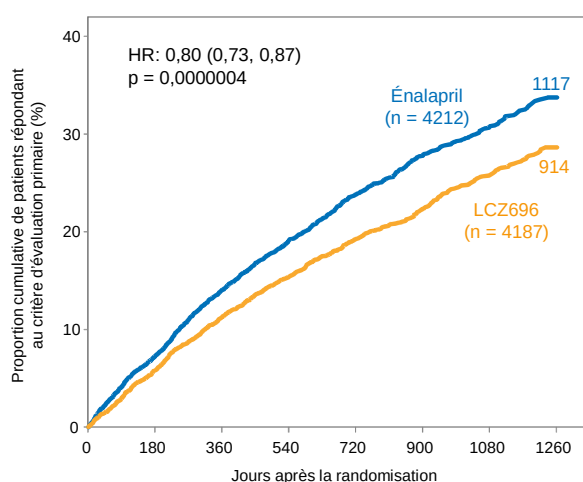
WAS SAGEN DIE GUIDELINES?



Würde der Patient von einem Wechsel auf Sacubitril/Valsartan profitieren?

HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS

ERGEBNISSE DER PARADIGM STUDIE

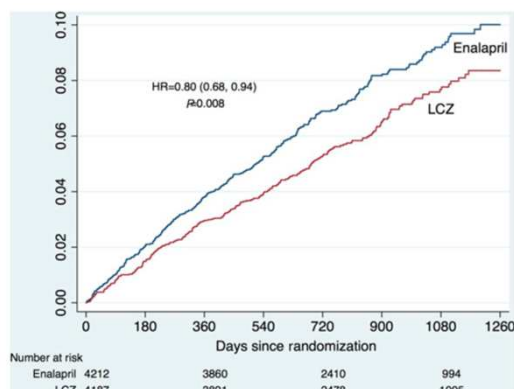


-20%
NNT = 21

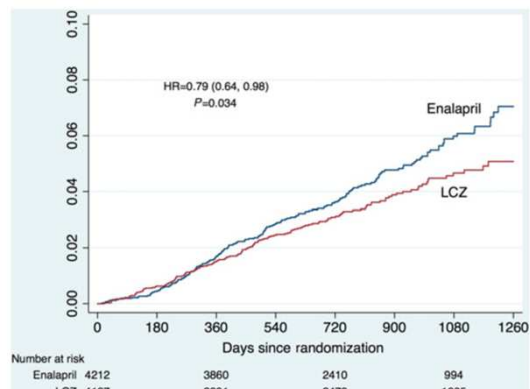
McMurray JJ. et al. N Engl J Med. 2014

ABNAHME DES PLÖTZLICHEN HERZTODES UND DER VERSCHLECHTERUNG DER HI DURCH SACUBITRIL/VALSARTAN

HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS



Mortalité durch plötzlichen Herztod



Mortalité durch Verschlechterung der HI

Desai AS et al. Eur Heart J 2015

SICHERHEITSPROFIL ENTRESTO®

HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS

Événement, n (%)	LCZ696 (n = 4187)	Énalapril (n = 4212)	Valeur P ⁺
Hypotension			
Symptomatique	588 (14,0)	388 (9,2)	< 0,001
Symptomatique avec TAS < 90 mm Hg	112 (2,7)	59 (1,4)	< 0,001
Créatinine sérique élevée			
≥ 2,5 mg/dl (221 µmoles/l)	139 (3,3)	188 (4,5)	0,007
≥ 3,0 mg/dl (265,2 µmoles/l)	63 (1,5)	83 (2,0)	0,10
Potassium sérique élevé			
> 5,5 mmol/l	674 (16,1)	727 (17,3)	0,15
> 6,0 mmol/l	181 (4,3)	236 (5,6)	0,007
Toux	474 (11,3)	601 (14,3)	< 0,001
Angioedème (adjuqué par un comité d'experts à l'aveugle)			
Hospitalisé sans compromis des voies respiratoires	3 (0,1)	1 (< 0,1)	0,31
Voies respiratoires compromises	0	0	---

ACE-Hemmer muss 36h gestoppt werden bevor Entresto begonnen wird!

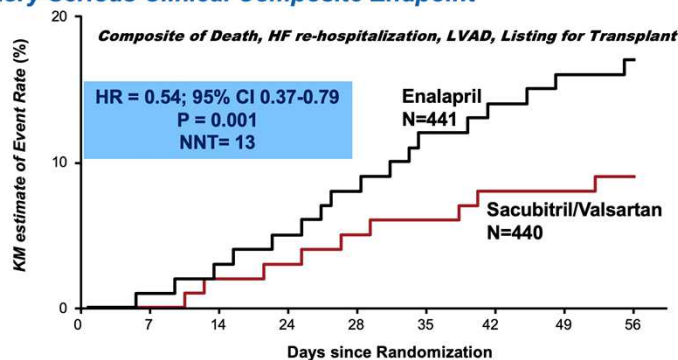
McMurray JJ. et al. N Engl J Med. 2014

BEGINN ENTRESTO® NACH AKUTER KARDIALER DEKOMPENSATION MÖGLICH

HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS

PIONEER-HF

Exploratory Serious Clinical Composite Endpoint



- Exploratory Serious Clinical Composite endpoint was driven by the reduction of risk of death and HF re-hospitalizations

KGP
Biel / Bienne
Kardiologische Gemeinschaftspraxis AG
persönlich - erfahren - engagiert

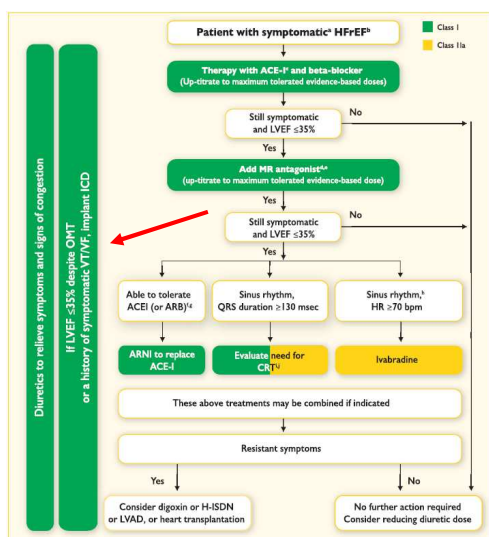
Velasquez EJ et al. NEJM 2018

27

LINDE
TILLEULS **ACADEMY**

WAS SAGEN DIE GUIDELINES?

HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS



Würde der Patient von einem ICD profitieren?

KGP
Biel / Bienne
Kardiologische Gemeinschaftspraxis AG
persönlich - erfahren - engagiert

ESC Guidelines 2016

28

LINDE
TILLEULS **ACADEMY**

NUTZEN EINER ICD IMPLANTATION BEI PATIENTEN MIT KHK UND HFREF

HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS

Study or subcategory	ICD Events Total	Control Events Total	Weight	Risk ratio IV, Random, 95% CI	Risk ratio IV, Random, 95% CI
2.1.1 Ischaemic cardiomyopathy					
01 - MADIT	15 95	39 101	5.5%	0.41 [0.24, 0.69]	
04 - MADIT II	105 742	97 490	24.1%	0.71 [0.56, 0.95]	

Primary prevention

An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA Class II–III), and an LVEF $\leq 35\%$ despite ≥ 3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than one year with good functional status, and they have:

- IHD (unless they have had an MI in the prior 40 days – see below).
- DCM.

I	A	149, 156, 227
I	B	156, 157, 227

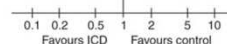
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.20$, $df = 1$ ($P = 0.50$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 2.61$ ($P = 0.009$)

Total (95% CI) 1996 1773 100.0% 0.73 [0.64, 0.82]

Total events: 350 446

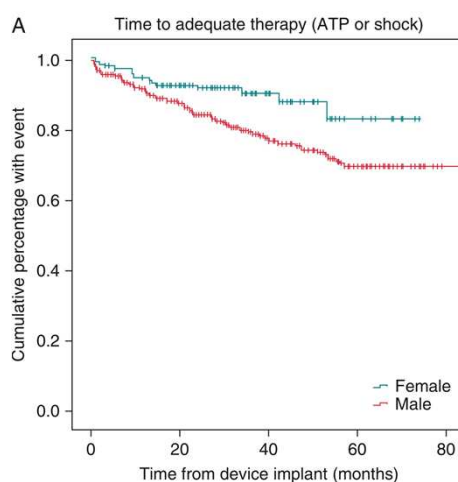
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 5.42$, $df = 6$ ($P = 0.49$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 5.05$ ($P < 0.00001$)



NUTZEN EINER ICD IMPLANTATION BEI PATIENTEN MIT KHK UND HFREF

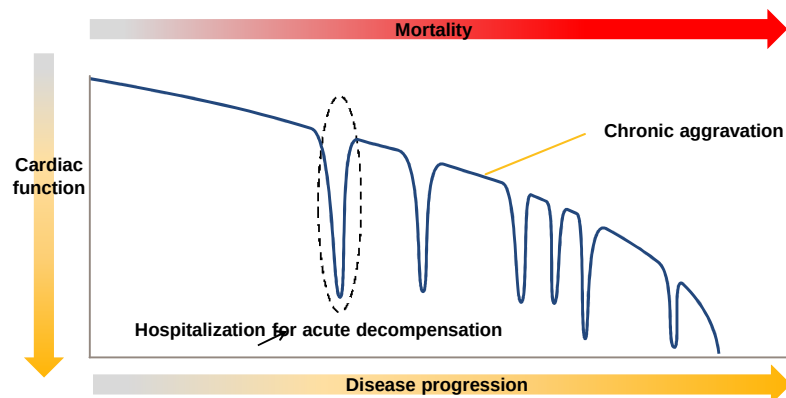
HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS



Sjöblom D et al. Europace 2015

EINE CHRONISCHE HERZINSUFFIZIENZ IST NIEMALS „STABIL“

HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS



SCHRITTWEISE THERAPIE-ANPASSUNG FÜR PATIENT 2

HIRSLANDEN
KLINIK LINDE
CLINIQUE DES TILLEULS

- Hinzufügen Aldosteron-Antagonist (reg. Kreatinin und Kalium Kontrollen!)
- Ausbau ACE-Hemmer/Betablockers bzw. Wechsel auf Sacubitril/Valsartan
- Wenn 3 Monaten nach optimaler medikamentöser Therapie immer noch LVEF < 35% bzw. symptomatisch (NYHA II oder III) – Implantation einer ICD
- Ausbau Statin bzw. Hinzufügen Ezetrol wenn LDL > 1.8 mmol/l
- Lifestyle Änderungen wie: Rauchstop, Salzrestriktion, ausreichend Bewegung

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

