

FORTBILDUNG

Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion

«Diastolische Herzinsuffizienz HFpEF»

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, welches durch eine typische Anamnese (unter anderem Atemnot, Beinödeme oder Müdigkeit) und Klinik (u. a. Halsvenenstauung, pulmonale Rasselgeräusche oder periphere Ödeme) gekennzeichnet ist und welche in ihrer Häufigkeit und Schwere meist deutlich unterschätzt wird.

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique qui est caractérisé par une histoire typique (y compris l'essoufflement, l'œdème des jambes ou la fatigue) et clinique (entre autres la congestion de la veine jugulaire, les râles pulmonaires ou l'œdème périphérique) et qui est nettement sous-estimé la plupart du temps dans sa fréquence et sa sévérité.

Ursache für die Herzinsuffizienz kann eine strukturelle und/oder funktionelle kardiale Abnormität sein, welche zu einer reduzierten Auswurfleistung und/oder zu erhöhten intrakardialen Füllungsdrücken in Ruhe oder bei Belastung führt (1). Diese Definition, welche anlässlich des europäischen Herzinsuffizienz Kongresses in Florenz 2016 vorgestellt wurde, hebt einerseits die Wichtigkeit der Anamnese, der klinischen Untersuchung und der echokardiographisch gemessenen Auswurfleistung (Ejektionsfraktion – EF) hervor. Andererseits weist sie auch darauf hin, dass alleine die Erhöhung der intrakardialen Druckwerte, welche zum Beispiel durch eine Versteifung der Herzkammern bedingt ist, zur Herzinsuffizienz führen kann.

Exemplarisch soll hier eine 65-jährige Patientin vorgestellt werden: Sie berichtet über Atemnot bei bereits geringer körperlicher Aktivität, über ein gelegentliches Herzrasen und vermehrten Beinödemen in den letzten Wochen. Eine Hypertonie und ein Diabetes Typ 2 sind aus der Vorgeschichte ebenfalls bekannt. In der klinischen Untersuchung zeigt sich eine leicht übergewichtige Patientin mit einem Blutdruck von 152/92 mmHg und einem rhythmischen Puls mit 90/min. Die Herztöne sind rein, Herzgeräusche finden sich nicht, jedoch Beinödeme, Rasselgeräusche über den basa-



PD Dr. med. Andreas J. Flammer
Zürich

len Lungenfeldern beidseits, sowie ein positiver hepatojugulärer Reflux. Somit besteht anamnestisch und klinisch der Verdacht auf eine Herzinsuffizienz. Betrachtet man die neuen Guidelines (siehe Abbildung 1) (1), ist der nächste Schritt zur Sicherung dieser Verdachtsdiagnose, eine Labor-Bestimmung von proBNP (bzw. BNP) oder direkt eine Echokardiographie. Bei unserer Patientin ist aufgrund eines proBNP von 1032 ng/l (ein deutlich erhöhter Wert), eine Herzinsuffizienz sehr wahrscheinlich (falls das proBNP unterhalb von 125 ng/l, bzw. das BNP unterhalb von 35 ng/l liegt kann eine Herzinsuffizienz mit grösster Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden).

Bei unserer Patientin mit Zeichen einer Herzinsuffizienz und einem erhöhtem proBNP sollte jetzt eine Echokardiographie zur Sicherung der Diagnose durchgeführt oder veranlasst werden. In der Echokardiographie zeigte sich schliesslich ein kleiner linker Ventrikel mit konzentrischem Remodeling und einer normalen Auswurfleistung (EF=67%). Zusätzlich ist der linke Vorhof vergrössert und die Doppler-Untersuchung zeigt ein restriktives Füllungsmuster (entspricht erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken und somit einer schweren diastolischen Dysfunktion), sowie eine leichte pulmonale Drucksteigerung.

ABB. 1 Algorithmus zur Abklärung der Herzinsuffizienz

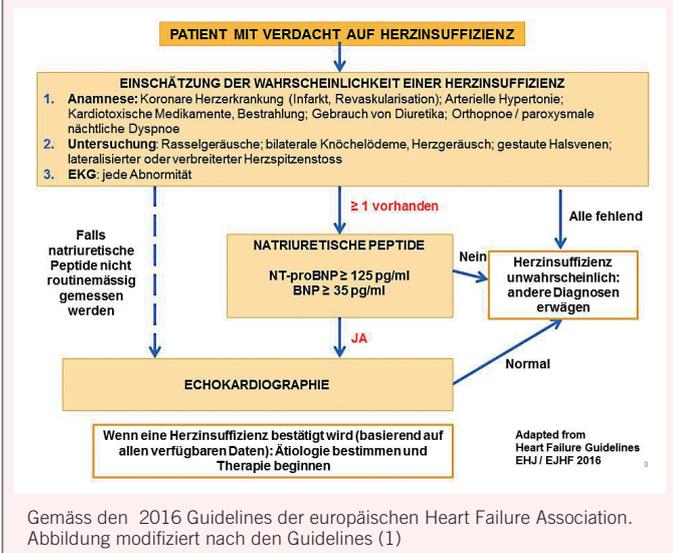
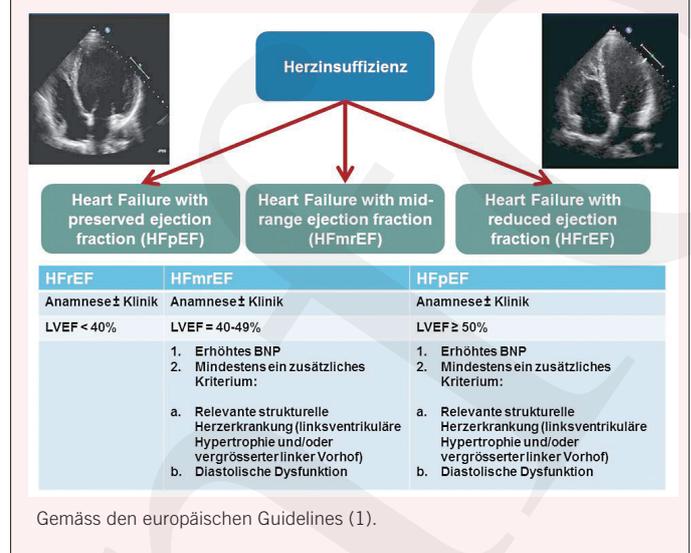


ABB. 2 Einteilung der Herzinsuffizienz und Kriterien für die Diagnose der verschiedenen Herzinsuffizienz-Typen



Können wir jetzt trotz der «guten» systolischen Funktion (EF = 67%) eine Herzinsuffizienz diagnostizieren? Ja, denn dieses Bild ist typisch für eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction (Heart Failure with preserved Ejection Fraction – HFpEF)! Gemäss den neuen Guidelines braucht es für die Diagnose HFpEF 1) eine passende Anamnese / Klinik, 2) eine Auswurfraction über 50% und 3) ein erhöhtes proBNP plus entweder eine strukturelle Veränderung (linksventrikuläre Hypertrophie und/oder vergrößerter linker Vorhof) oder eine diastolische Dysfunktion (siehe Abbildung 2) (1). All diese Merkmale sind bei unserer Patientin vorhanden. Die Diagnose Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (Heart Failure with reduced Ejection Fraction – HFrEF) ist viel einfacher zu stellen, es bedarf dafür neben der Klinik nur einer reduzierten EF (unter 40%) in der Echokardiographie. Da einige Patienten nicht in eine jener 2 Kategorien passen, hat man anlässlich der neuen Guidelines eine neue Gruppe kreiert (Heart Failure with mid-range Ejection Fraction – HFmrEF).

Bei unserer Patientin können wir also eine HFpEF diagnostizieren. HFpEF und HFrEF haben verschiedene epidemiologische und ätiologische Profile. HFpEF Patienten sind meist älter, häufiger Frauen und haben häufiger eine arterielle Hypertonie und Vorhofflimmern in der Anamnese (2). Somit passt unsere Patientin auch diesbezüglich gut in diese Kategorie. Leider wird insbesondere bei Patienten mit HFpEF die Häufigkeit und Prognose deutlich unterschätzt. Beide sind ungefähr gleich häufig und die Prognose ist ähnlich schlecht (3).

Wie kommt es zur Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction? HFpEF ist ein komplexes klinisches Syndrom, wobei nicht nur eine Fehlfunktion des Herzens sondern auch eine Fehlfunktion der Gefässe für die Pathophysiologie zentral ist. Dabei spielen 3 wesentliche Prinzipien eine Rolle: 1) die Versteifung der Gefässe (vaskuläre Dysfunktion), 2) die kardiale Fehlfunktion (insbesondere die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion, aber auch eine Fehlfunktion des rechten Ventrikels) und 3) Beeinträchtigung des Herzrhythmus (Vorhofflimmern, chronotrope Insuffizienz) (3). Zentral in der Erkrankungsentstehung ist die arterielle Hypertonie (4). Ini-

tial führt der Bluthochdruck zu einem zellulären Schaden (Remodelling, Fibrose, und endotheliale Dysfunktion). Schliesslich kommt es aufgrund einer Rarefizierung der kleinen Gefässe und der Versteifung der grossen Gefässe zu einem Anstieg des myokardialen Sauerstoff-Verbrauchs, einer eingeschränkten Relaxationsfähigkeit und zu einer Myokardischämie. Schlussendlich werden die Veränderungen makroskopisch sichtbar, insbesondere kann es zu einer linksventrikulären Hypertrophie kommen (hypertensive Kardiopathie) (4). Die arterielle Hypertonie ist in diesem Prozess zentral.

So erstaunt es nicht, dass die meisten Patienten mit HFpEF eine arterielle Hypertonie aufweisen. Wichtig ist aber auch die Tatsache, dass die Hypertonie nicht nur ein Risikofaktor für die Entstehung der HFpEF darstellt, sondern auch ein wichtiger Trigger für die Dekompensationen ist. Die Hälfte aller HFpEF Dekompensationen sind durch eine hypertensive Entgleisung ausgelöst, die meisten anderen durch ein Vorhofflimmern (wobei die arterielle Hypertonie auch hier zentral ist).

ABB. 3 Behandlung der HFpEF und HFmrEF

| Empfehlungen | I | C |
|---|---|---|
| Patienten mit HFpEF oder HFmrEF sollten für Komorbiditäten gescreent werden. | I | C |
| Falls Komorbiditäten vorhanden sind und sofern es sichere und effektive Therapiemöglichkeiten zur Verbesserung von Symptomen, und/oder Prognose gibt, sollten diese angewandt werden. | I | C |
| Falls der Patient „gestaut“ ist werden Diuretika um Symptome zu lindern und die Klinik zu verbessern. | I | B |

- **Komorbiditäten behandeln (insbesondere arterielle Hypertonie, Diabetes)**
- **Diuretika für die Symptome**

Heart Failure Guidelines EHJ / EJHF 2016

Guideline basierte Empfehlungen zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction.

Wie behandelt man nun Patienten mit einer HFpEF? (siehe Abbildung 3) Praktisch alle medikamentösen Therapien, welche bei HFpEF zu einer Reduktion der Sterblichkeit führen (ACE-Hemmer, Beta-Blocker und Aldosteron-Antagonisten) (5) wurden auch bei HFpEF untersucht. Leider konnte keine dieser Medikamente die Mortalität senken (6). Hier reiht sich auch eine kürzlich veröffentlichte Studie mit Aldactone (TOPCAT-Studie) (7) ein, welche über das Ganze gesehen keinen Benefit bei diesen Patienten zeigte. Auch andere Therapien (z.B. Digoxin, Sildenafil (8) oder Nitrate (9)) haben keinen Einfluss auf wichtige Krankheitsmarker oder Sterblichkeit. Somit bleibt die Verhinderung von Dekompensationen und die Behandlung des Blutdruckes und der anderen Komorbiditäten ein zentrales Ziel. Zur symptomatischen Therapie sind insbesondere die Diuretika von Bedeutung und sollten grosszügig verschrieben werden. Auch eine antihypertensive Therapie, insbesondere bei Anzeichen für eine hypertensive Kardiopathie, sollte konsequent durchgeführt werden. Jedoch muss dabei den veränderten Druck- Volumenverhältnissen Rechnung getragen werden, zumal es bei der gleichen Änderung der Nachlast (und Vorlast) zu einem überproportionalen Anstieg oder Abfall des Blutdruckes kommen kann(3). D.h. die Patienten haben per se ein viel grösseres Risiko für eine hypertensive Krise bei Anstieg der Nachlast (peri-

phäre Vasokonstriktion), bzw für ein Lungenödem bei Anstieg der linksventrikulären Füllungsdrücke. Gleichzeitig kann es durch zu forsche Reduktion des Blutdruckes (z. B. in der hypertensiven Entgleisung) oder einer Überdosierung der Diuretika schnell auch zu einer Hypotonie kommen. Diese Reaktion mit überproportionalem Blutdruckabfall beispielsweise bei Gabe eines ACE-Hemmers kann sehr gut bei der kardialen Amyloidose – einer Extremform der HFpEF mit schwerer diastolischer Dysfunktion – beobachtet werden (10). Insgesamt kann die Diagnostik und Behandlung der HFpEF äusserst herausfordernd sein, weswegen wir am Universitätsspital Zürich eine spezialisierte Sprechstunde sowohl für HFpEF im Allgemeinen, als auch für Amyloidose im Speziellen eingerichtet haben (Information unter www.herzzentrum.usz.ch).

PD Dr. med. Andreas J. Flammer

Universitäres Herzzentrum, Klinik für Kardiologie
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
andreas.flammer@usz.ch

+ **Interessenkonflikt:** Unterstützung für Forschung, Beratung oder Vorträge von Novartis, Bayer, Abbott, Bristol Myers Squibb und Mepha.

Take-Home Message

- ◆ Die Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion (HFpEF, früher diastolische Herzinsuffizienz genannt) ist ein sehr häufiges, aber heterogenes Krankheitsbild
- ◆ Die arterielle Hypertonie spielt nicht nur eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der Erkrankung, sondern auch als Trigger für Dekompensationen
- ◆ Eine universelle HFpEF Behandlung, welche die Prognose der Erkrankung beeinflusst gibt es bisher nicht
- ◆ Entscheidend für die Lebensqualität sind die symptomatische Behandlung mit Diuretika (Cave Überdosierung) und die Einstellung des Blutdruckes zur Verhinderung von Dekompensationen

Messages à retenir

- ◆ L'insuffisance cardiaque avec fonction systolique préservée (HFpEF) précédemment appelée insuffisance cardiaque diastolique est une maladie très commune, mais hétérogène
- ◆ L'hypertension artérielle ne joue pas seulement un rôle crucial dans la physiopathologie de la maladie, mais aussi comme un déclencheur pour la décompensation
- ◆ Un traitement de la HFpEF universel, qui influe sur le pronostic de la maladie n'existe pas à ce jour
- ◆ Décisif pour la qualité de vie sont le traitement symptomatique avec des diurétiques (Cave le surdosage) et le contrôle de la pression artérielle pour prévenir la décompensation

Literatur:

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyanopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force M and Document R. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2016.
2. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y and Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *The New England journal of medicine*. 2006;355:260-9.
3. Borlaug BA and Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European heart journal*. 2011;32:670-9.
4. Volpe M, McKelvie R and Drexler H. Hypertension as an underlying factor in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2010;12:277-83.
5. Naegle M, Flammer AJ, Enseleit F and Ruschitzka F. Medical therapy of heart failure with reduced ejection fraction: current evidence and new developments. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14295.
6. Borlaug BA and Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*. 2011;123:2006-13; discussion 2014.
7. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM and Investigators T. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2014;370:1383-92.
8. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RM, van Veldhuisen DJ and Voors AA. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *European heart journal*. 2015;36:2565-73.
9. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepf GA, Borlaug BA, Chen HH, LeWinter MM, Joseph SM, Shah SJ, Semigran MJ, Felker GM, Cole RT, Reeves GR, Tedford RJ, Tang WH, McNulty SE, Velazquez EJ, Shah MR, Braunwald E and Network NHFCR. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2015;373:2314-24.
10. Rauch P, Müllhaupt B, Biedermann L, Manz M, Ruschitzka F, Flammer A, Seeger S, Mohebbi N, Jung H, Moch H, Ikenberg K, Aguzzi A, Nuvolone M, Distler O, Rauch A, Fehr T and Gerber B. Systemische Amyloidosen. *Swiss Medical Forum*. 2014;14:943-948.