

FORTBILDUNG

Diagnose und Therapie

Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion (HFpEF)

Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Auswurf-fraktion (*left ventricular ejection fraction; LVEF; heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF*) ist ein häufiges und klinisch relevantes Krankheitsbild bei älteren Patienten, welches mit einer ähnlich schlechten Prognose assoziiert ist wie die Herzinsuffizienz mit eingeschränkter LVEF (*heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF*).

L'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche conservée (*left ventricular ejection fraction; LVEF; heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF*) est une maladie commune et cliniquement significative chez les personnes âgées, qui est associée à un pronostic aussi pauvre que l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (FEVG, LVEF) (*heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF*).

Pathophysiologie

Patienten mit HFpEF sind charakterisiert durch einen konzentrisch remodelierten / hypertrophen linken Ventrikel mit erhaltener LVEF (Cut-off 50%; nicht synonym mit normaler systolischer Funktion) aber gestörter diastolischer Funktion (aktive Relaxation und passive Steifigkeit). Aufgrund der abnormen Compliance kommt es bei erhöhtem venösem Rückfluss (körperliche Belastung, Volumenzufuhr) zu einem steilen Anstieg des linksventrikulären Füllungsdrucks, aber nur geringer Steigerung von end-diastolischem Volumen und Schlagvolumen, was Belastungs-dyspnoe und Leistungsintoleranz, aber auch das akute Auftreten eines Lungenödems bei Volumenüberladung, hypertensiver Entgleisung oder Tachykardie erklärt (1, 2). Neben der diastolischen linksventrikulären Dysfunktion sind weitere kardiovaskuläre Mechanismen von Bedeutung, welche in Abbildung 1 schematisch zusammengefasst sind. Zusätzlich haben Komorbiditäten (z. B. Diabetes, Niereninsuffizienz, Schlafapnoe) einen wichtigen Einfluss auf Symptomatik und Prognose. Man geht zudem von einer «phänotypischen Diversität» aus, also der Existenz von verschiedenen HFpEF-Phänotypen, welche durch unterschiedliche im Vordergrund stehende kardiovaskuläre Mechanismen und asso-



PD Dr. med.
Micha T. Maeder
St. Gallen

Dr. med.
Marc Buser
St. Gallen

Prof. Dr. med.
Hans Rickli
St. Gallen

ziierte nicht-kardiale Komorbiditäten charakterisiert sind. Dieses Konzept würde einen individualisierten Behandlungsansatz implizieren, wie kürzlich in einem Expertenkonsensus zusammengefasst wurde (3).

Klassifikation und Diagnose

Die Herzinsuffizienz-Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) 2016 (4) haben neu die Entität der Herzinsuffizienz mit LVEF «im mittleren Bereich» (*heart failure with midrange ejection fraction; HFmrEF*) vorgeschlagen (Abbildung 2), da einerseits die klassische HFrEF-Therapie nur für Patienten mit LVEF < 40% evidenzbasiert ist, und andererseits die HFmrEF-Patienten in den grossen für HFpEF angelegten Studien (Patienten mit bis zu einer LVEF von 40–45% eingeschlossen) anders auf die medikamentöse Therapie reagiert haben als Patienten mit LVEF von 50% oder mehr. Die praktische Relevanz dieser HFmrEF-Kategorie ist umstritten. Wesentlich ist aber, dass der Cut-off für HFpEF aufgrund der obigen Ausführungen bei einer LVEF von 50% und sicher nicht tiefer liegt.

Die Diagnose einer HFpEF ist komplex, da der Nachweis einer die Symptomatik erklärenden kardialen Dysfunktion bei Vorliegen einer LVEF $\geq 50\%$ anspruchsvoll ist. Zunächst müssen nicht-kardiale Ursachen der Dyspnoe (z. B. Lungenerkrankung, Anämie) und spezifische kardiale Entitäten, welche mit erhaltener LVEF einhergehen (z. B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, Aortenklappenstenose) von HFpEF abgegrenzt werden. Dann muss der Nachweis einer relevanten diastolischen linksventrikulären Dys-

Zusammenfassung der wichtigsten Interventionsstudien bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion (HFpEF)	
Intervention	Resultate
Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren/ Angiotensin-Rezeptor-Blocker	<ul style="list-style-type: none"> • Candesartan, Perindopril, Irbesartan: kein Effekt auf Mortalität bei medianem/mittlerem FU von 2.1, 3.1 und 4.2 Jahren • Candesartan: Trend bezüglich Reduktion der Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz, dies kommt aber durch die HFmrEF-Population (LVEF 40–49%) der Studie zustande, kein Effekt für LVEF ≥ 50%
Angiotensin Rezeptor Neprilysin Inhibitor (Sacubitril/Valsartan)	Stärkere Reduktion des NT-proBNP nach 12 Wochen unter Sacubitril/Valsartan versus Valsartan allein
Diuretika	Keine Daten
Betablocker	<ul style="list-style-type: none"> • Propranolol: Reduktion Mortalität, allerdings im Post-Infarkt-Setting • Carvedilol: günstige Effekte auf Echo-Parameter (allerdings kein Tissue-Doppler) • Nebivolol: ähnliche Effekte für Patienten mit LVEF ≤ 35% und LVEF > 35% in post hoc-Studie der SENIORS-Studie, aber keine Analyse für LVEF > 50%
Spironolacton	<ul style="list-style-type: none"> • randomisierte Studie mit E/e' und peak VO₂ als Endpunkten: Verbesserung von E/e', keine Effekt auf peak VO₂ nach 12 Monaten • randomisierte Studie mit peak VO₂ und E/e' unter Belastung als Endpunkten: Verbesserung peak VO₂ und Reduktion E/e' nach 6 Monaten • randomisierte Studie mit klinischen Endpunkten: insgesamt kein Effekt auf primären kombinierten Endpunkt oder Mortalität, aber weniger Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz (mittlerer FU 3.3 Jahre); allerdings: Hinweise, dass ein Teil der Studienpopulation möglicherweise keine HFpEF hatte und keine Studienmedikation bekam
Digoxin	Kein Effekt auf Mortalität/Hospitalisationen bei HFpEF-Patienten im Sinusrhythmus nach medianem FU von 3.1 Jahren
Sildenafil (Phosphodiesterase-5-Inhibitor)	<ul style="list-style-type: none"> • randomisierte Studie mit hämodynamischen und echokardiografischen Endpunkten: Reduktion pulmonaler Druck und PAWP, Verbesserung rechtsventrikuläre Funktion nach 12 Monaten • randomisierte Studie bei Patienten mit HFpEF und postkapillärer pulmonaler Hypertonie mit hämodynamischen Endpunkten: keine Effekte auf pulmonalen Druck und PAWP • randomisierte Studie mit peak VO₂ als primärem Endpunkt: Keine Verbesserung nach 24 Wochen
Milrinone (Phosphodiesterase-3-Inhibitor)	Randomisierte Studie mit akuten hämodynamischen Veränderungen als Endpunkten: Reduktion pulmonaler Druck und PAWP durch Milrinone-Kurzinfusion
Riociguat (Guanylatzyklase-Stimulator)	Randomisierte Studie mit akuten hämodynamischen Veränderungen als Endpunkten: kein Effekt auf mittleren pulmonalen Druck (primärer Endpunkt) und PAWP, Zunahme Schlagvolumen (sekundärer Endpunkt) innerhalb von 6 Stunden
Vericiguat (Guanylatzyklase-Stimulator)	Randomisierte Studie mit NT-proBNP und linksatrialem Volumen als Endpunkten: kein Effekt nach 12 Wochen
Isosorbid-Mononitrat	Randomisierte Studie mit täglicher Aktivität (Akzelerometer) als Endpunkt: negativer Effekt (Reduktion Aktivität)
Nitrit/Nitrat	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte Studie mit akutem Effekt auf PAWP als Endpunkt: Reduktion PAWP nach Nitrit-Infusion • Randomisierte Studie mit akutem Effekt auf PAWP als Endpunkt: Reduktion PAWP nach Nitrit-Inhalation • Randomisierte Studie mit peak VO₂ als Endpunkt: Verbesserung peak VO₂ nach einmaliger Einnahme von Rote Bete-Saft (reich an Nitrat, Umwandlung in Nitrit)
Ivabradin (selektiver If-Inhibitor)	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte Studie mit peak VO₂ und E/e' als Endpunkten: Verbesserung peak VO₂, Reduktion des Anstiegs von E/e' unter Belastung nach 7 Tagen • Randomisierte Studie mit peak VO₂ als Endpunkt: negativer Effekt auf peak VO₂ nach zwei Wochen • Randomisierte Studie mit 6-Minuten-Gehdistanz, E/e' und NT-proBNP als Endpunkten: kein Effekt auf alle Endpunkte nach 8 Monaten
Ranolazin (Natriumkanalblocker)	Randomisierte Studie mit akuten hämodynamischen Veränderungen als Endpunkten: (geringe) Reduktion von LVEDP und PAWP nach 30 Minuten
NT-proBNP-gesteuerte Therapie	Randomisierte Studie mit klinischen Endpunkten: kein Effekt bzw. gegenteilige Effekte zu HFrEF-Patienten und damit potentiell negative Effekte auf 18-Monate Mortalität/Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz
Training	Eine randomisierte Studie: Verbesserung peak VO ₂ und E/e' nach 3 Monaten
«Neo-Vorhofseptumdefekt» (perkutan implantierbar)	Eine unkontrollierte Studie: Reduktion PAWP, Verbesserung 6-Minuten-Gehstrecke nach 6 Monaten, anhaltender Effekt bezüglich 6-Minuten-Gehstrecke nach einem Jahr
Epoetin alfa	Randomisierte Studie mit LVEDV, 6-Minuten-Gehstrecke und Lebensqualität als Endpunkten: Kein Effekt auf LVEDV, 6-Minuten-Gehstrecke und Lebensqualität nach 24 Wochen

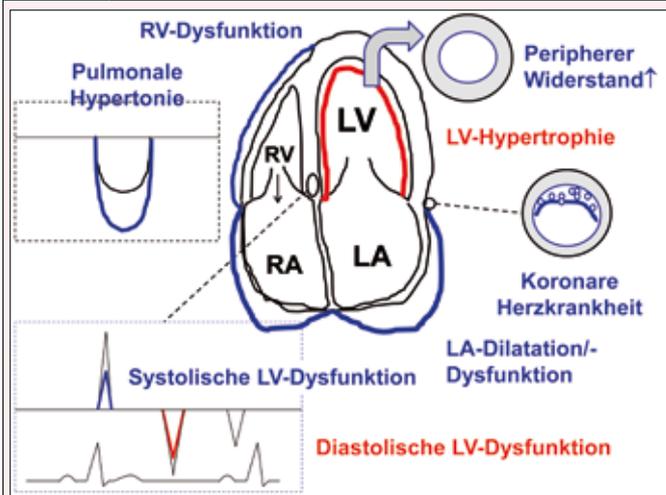
Abkürzungen: E/e': Verhältnis maximale frühdiastolische transmitrale Einstromgeschwindigkeit (E) zu frühdiastolischer Gewebeschwindigkeit am Mitralklappenannulus (e'), FU: Follow-up, LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure, linksventrikulärer end-diastolischer Druck, LVEDV: linksventrikuläres end-diastolisches Volumen, NT-proBNP: N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide, PAWP: pulmonary artery wedge pressure, pulmonalarterieller Verschlussdruck, peak VO₂: peak oxygen consumption, maximale Sauerstoffaufnahme.

funktion erbracht werden. Abbildung 3 ist ein inoffizielles Update des bisher akzeptierten, wenn auch partiell arbiträren Diagnose-Algorithmus aus dem Jahr 2008 (sogenannte «Paulus-Kriterien» [5]) basierend auf den Aussagen der ESC-Guidelines 2016 (4). Dabei hat der Stellenwert der natriuretischen Peptide zugenommen (nun *conditio sine qua non* für die Diagnose, vorher eine von mehreren Optionen) und die Cut-off-Werte für die echokardiografischen Schlüsselparameter sowie den *pulmonary artery wedge pressure* (PAWP) sind modifiziert worden. Für Ende 2017 wird eine Neuauflage des Positionspapiers der Arbeitsgruppe HFpEF der ESC mit einem offiziellen Update des Diagnose-Algorithmus erwartet.

Therapie

Nach wie vor existiert keine Therapie, welche das Überleben von Patienten mit HFpEF nachweislich verbessert, und die ESC-Guidelines 2016 halten als einzige klare Therapie-Empfehlung neben der Suche und Behandlung von Komorbiditäten die Behandlung von gestauten HFpEF-Patienten mit Diuretika fest (4). Dies täuscht etwas darüber hinweg, dass in den letzten Jahren diverse Therapie-Studien durchgeführt worden sind, welche unser Wissen zu HFpEF deutlich erweitert haben. Die aktuelle Datenlage ist in Tabelle 1 zusammengefasst und wird nachfolgend fokussiert diskutiert.

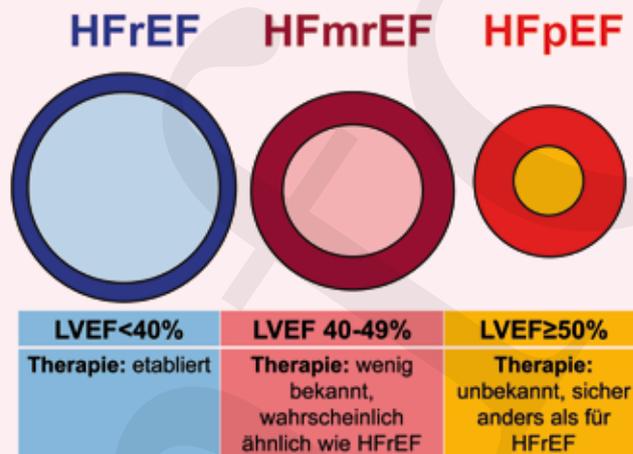
ABB. 1 Schematische Darstellung des pathophysiologischen Konzepts von HFpEF



Neben linksventrikulärer (LV) Hypertrophie und diastolischer Dysfunktion (rot, traditionelles Konzept) spielen verschiedene weitere Mechanismen (blau, aktuelles Konzept) eine Rolle. LA: linksatrial/linker Vorhof, RA: rechtsatrial, RV: rechtsventrikulär/rechter Ventrikel.

ABB. 2 Schematischer Vergleich der Struktur des linken Ventrikels bei Herzinsuffizienzpatienten und generelles Therapiekonzept

Patienten mit Herzinsuffizienz mit eingeschränkter (HFrEF), «midrange» (HFmrEF) und erhaltener (HFpEF) linksventrikulärer Auswurffraktion (LVEF)



Diuretika

Aufgrund der steilen diastolischen Druck-Volumen-Beziehung des kleinen und steifen linken Ventrikels bei HFpEF ist eine kleine Dosis eines Schleifendiuretikums symptomatisch oft sehr effektiv. Diese Pathophysiologie birgt gleichzeitig aber die Gefahr der Überbehandlung. Entsprechend sollen Diuretika so kurz wie möglich entsprechend dem Volumenstatus eingesetzt werden. Obschon es sich um eine Klasse I-Indikation handelt, gibt es für den Einsatz von Diuretika keine Evidenz aus randomisierten Studien.

Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibition

Die Daten der beiden grossen Studien zu den Angiotensin-Rezeptor-Blockern Candesartan und Irbesartan lassen den Schluss zu, dass diese Substanzen Mortalität und Re-Hospitalisationen bei HFpEF nicht reduzieren bzw. verhindern. Die PEP-Studie (Perindopril versus Placebo) ist limitiert aussagekräftig, da initial ein Vorteil des ACE-Hemmers vorhanden zu sein schien, es dann aber viele Cross-overs von Placebo zum ACE-Hemmer gab. Der Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor Sacubtril/Valsartan führte bei HFpEF-Patienten zu einer stärkeren Reduktion des *N-terminal-pro-B type natriuretic peptide* (NT-proBNP) als Valsartan allein. Die Resultate einer grossen klinischen Studie zum Effekt von Sacubtril/Valsartan bei HFpEF werden in ein bis zwei Jahren erwartet.

Betablocker

Betablocker sind theoretisch durch Verlängerung der Diastolendauer günstig für Patienten mit HFpEF. Allerdings gibt es keine überzeugenden Daten zur Betablocker-Therapie bei HFpEF.

Mineralokortikoid-Antagonisten

Analog zur Situation bei Patienten mit HFrEF wird Aldosteron eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie von HFpEF zugeschrieben. Zwei mechanistische Studien haben konsistente Effekte von Spironolacton auf die diastolischen Eigenschaften des linken Ventrikels

(E/e') in Ruhe nachgewiesen. Bezüglich Effekt auf die Leistungsfähigkeit (*peak oxygen consumption*; *peak VO₂*) haben diese Studien divergente Resultate erbracht. Eine Verbesserung konnte aber in der pathophysiologisch besser selektionierten Population (alle mit hohem E/e' unter Belastung) gezeigt werden. Die randomisierte internationale TOPCAT-Studie war bezüglich des primären kombinierten Endpunkts und Mortalität neutral, zeigte aber eine Reduktion der Hospitalisationen infolge Herzinsuffizienz bei der Verum-Gruppe. Diese Resultate wurden initial als weitere Enttäuschung bei den HFpEF-Trials gewertet. Auffallend waren aber erhebliche Unterschiede von Ereignisraten und Therapie-Effekten bei den in US/Kanada versus Russland eingeschlossenen Patienten. Aufgrund einer kürzlich publizierten Analyse zu Messungen von Metaboliten von Spironolacton und dem Verlauf des Kaliums unter Therapie geht nun hervor, dass ein relevanter Prozentsatz der in Russland eingeschlossenen Patienten kein Spironolacton bekam. Somit sind vor allem die Resultate aus US/Kanada von klinischer Bedeutung, und diese sind positiv.

Kalziumkanalblocker

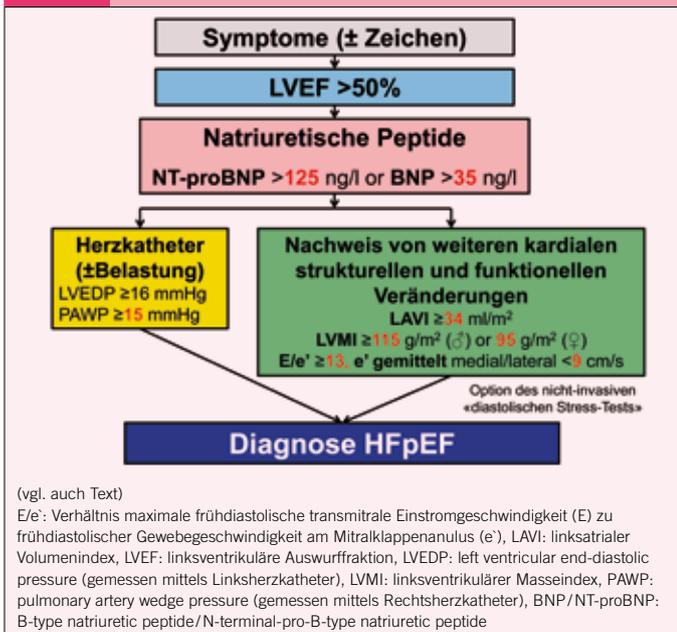
Kalziumkanalblocker vom Nicht-Dihydropyridin-Typ (Verapamil und Diltiazem) sind theoretisch durch Verlängerung der Diastolendauer und zusätzlich durch lusitrope Effekte ideal geeignet für Patienten mit HFpEF. Klinische Evidenz dafür fehlt aber bisher.

Ivabradin

Der selektive Inhibitor des If-Kanals (rein bradykardisierender Effekt) ist theoretisch ideal geeignet, um die Hypothese des Nutzens einer reinen Herzfrequenz-Reduktion bei Patienten mit HFpEF zu untersuchen. Der relativ kurzfristige Effekt (Dauer 7 bzw. 14 Tage) von Ivabradin versus Placebo auf die Leistungsfähigkeit (*peak VO₂*) wurde in zwei kontrollierten Studien untersucht, welche widersprüchliche Resultate ergeben haben. Die grössere und über einen deutlich längeren Zeitraum durchgeführte EDIFY-Studie ergab aber keinen Effekt auf 6-Minuten-Gehstrecke, E/e' und NT-proBNP. Somit scheint Ivabradin auch keine Rolle in der Therapie von HFpEF zu spielen, zumal gewisse Bedenken bei Patienten

ABB. 3

Möglicher Algorithmus zur Etablierung der Diagnose HFpEF



mit fortgeschrittener Koronarer Herzkrankheit und bezüglich einer erhöhten Inzidenz von Vorhofflimmern bestehen.

Andere medikamentöse Optionen

Mehrere Studien haben das Prinzip einer Erhöhung der NO-Verfügbarkeit durch unterschiedliche medikamentöse Ansätze untersucht. Trotz plausiblen pathophysiologischem Hintergrund und vielversprechenden Resultaten einer invasiven hämodynamischen Studie in einer hochselektionierten HFpEF-Population waren die weiteren Daten zum Phosphodiesterase-Hemmer Sildenafil bei HFpEF ernüchternd. Der für die Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie zugelassene zyklische Guanylylzyklase-Stimulator Riociguat ergab in einer Dosisfindungsstudie bei HFpEF (akuter Effekt einer Einzeldosis) zwar keine Reduktion des mittleren pulmonalen Drucks (primärer Endpunkt) aber eine Zunahme des Schlagvolumens. Weitere Daten für Riociguat liegen nicht vor. Eine kürzlich publizierte Studie konnte für Vericiguat keine Effekte auf NT-proBNP und linksatriales Volumen nach 12 Wochen nachweisen. Isosorbid-Mononitrat bewirkte bei HFpEF-Patienten im Vergleich zu Placebo eine Reduktion (statt Zunahme) der körperlichen Aktivität und der Leistungsfähigkeit. Vielversprechende akute hämodynamische Effekte wurden hingegen für die Gabe von Nitrit (peroral, inhalativ) bei HFpEF gefunden. Nur präliminäre Daten liegen für den Natriumkanalblocker Ranolazin vor. Da Eisenmangel auch bei HFpEF häufig ist, wird aktuell eine Studie zum Effekt von Eisen-Carbomaltose bei HFpEF durchgeführt. Eine frühere Untersuchung zu Erythropoetin bei HFpEF war neutral ausgefallen.

Therapie-Steuerung durch natriuretische Peptide

Im Gegensatz zu den Vorteilen einer NT-proBNP-gesteuerten Therapie bei Patienten mit HFrEF (insbesondere bei Patienten < 75 Jahre), zeigten sich bei den HFpEF-Patienten in TIME-CHF gegenteilige Effekte bezüglich klinischer Endpunkte. Dies scheint zu bedeuten, dass bei den älteren Patienten mit HFpEF trotz intensiver Therapie das NT-proBNP nur bedingt/nicht modifiziert werden kann und dass intensivierete medikamentöse Therapie-Massnahmen kontraproduktiv sein können.

Training

Wie in anderen Settings können Patienten mit HFpEF durch körperliches Training ihre Leistungsfähigkeit verbessern. Entsprechend sollte Training/Rehabilitation immer Teil des Behandlungskonzepts bei HFpEF sein.

Device-Therapie

Eine unkontrollierte Pilotstudie hat den Effekt der Kreation eines 8 mm messenden Vorhofseptumdefekts durch ein perkutan implantierbares Device auf die Hämodynamik und Leistungsfähigkeit bei HFpEF-Patienten untersucht. Dabei wurde wie postuliert eine signifikante Reduktion des PAWP unter Belastung und eine Zunahme der Gehstrecke nach 6 Monaten beobachtet. Weitere Daten (kontrollierte Studie) sind notwendig, bevor dieser vielversprechende Ansatz implementiert werden kann.

PDDr. med. Micha T. Maeder

Dr. med. Marc Buser

Prof. Dr. med. Hans Rickli

Klinik für Kardiologie, Kantonsspital St. Gallen

Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen

Micha.maeder@kssg.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Neben einer linksventrikulären diastolischen Störung spielen zusätzliche Mechanismen eine Rolle, einschliesslich linksventrikulärer systolischer, linksatrialer und rechtsventrikulärer Dysfunktion; zudem beeinflussen Komorbiditäten die Symptomatik.
- ◆ Die Diagnose von HFpEF ist komplex und erfordert eine Kombination von Klinik, natriuretischen Peptiden, Echokardiografie und unter Umständen invasiver Hämodynamik.
- ◆ Für kein Medikament wurde bei HFpEF-Patienten eine Mortalitätsreduktion nachgewiesen.
- ◆ Die vielversprechendste Substanz für die Behandlung von Patienten mit HFpEF ist aktuell Spironolacton mit günstigen Effekten auf diastolische linksventrikuläre Funktion, Leistungsfähigkeit und klinische Endpunkte.

Messages à retenir

- ◆ En plus d'une insuffisance ventriculaire gauche diastolique des mécanismes supplémentaires jouent un rôle, y compris une dysfonction auriculaire systolique gauche et ventriculaire droite ; de plus, il y a des comorbidités qui influencent les symptômes.
- ◆ Le diagnostic de la HFpEF est complexe et exige une combinaison des données cliniques, des peptides natriurétiques, de l'échocardiographie et, le cas échéant, de l'hémodynamique invasive.
- ◆ Pour aucun médicament une réduction de la mortalité a été attestée chez les patients avec HFpEF.
- ◆ La substance la plus prometteuse pour le traitement des patients atteints de HFpEF est actuellement le spironolactone avec des effets favorables sur la fonction diastolique ventriculaire gauche, la performance et les résultats cliniques

Literatur:

1. Maeder MT, Rickli H. (Heart failure with preserved ejection fraction). Praxis 2013;102:1299-1307.
2. Maeder MT, Rickli H. Up-date: Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Auswurffraktion. Info@herz+gefäss 02/2015.
3. Shah SJ et al. Circulation 2016;134 :73-90.
4. Ponikowski P et al. Eur Heart J 2016;37:2129-2200.
5. Paulus WJ et al. Eur Heart J 2007;28 :2539-50.

Weitere Literatur bei den Autoren erhältlich.