

Update

Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Auswurf-fraktion

Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Auswurf-fraktion (left ventricular ejection fraction LVEF; heart failure with preserved ejection fraction HFpEF) ist ungefähr gleich häufig wie Herzinsuffizienz mit eingeschränkter LVEF (heart failure with reduced ejection fraction HFrEF). Sie betrifft mehrheitlich ältere Frauen und ist trotz erhaltener LVEF mit einer ähnlich schlechten Prognose wie HFrEF assoziiert (1). Der vorliegende Artikel vermittelt einen kurzen Überblick über das aktuelle pathophysiologische Verständnis von HFpEF, den diagnostischen Ansatz und den Stand der klinischen Forschung im Hinblick auf die Therapie.

L'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (left ventricular ejection fraction LVEF; heart failure with preserved ejection fraction HFpEF) est approximativement aussi fréquente que l'insuffisance cardiaque avec une LVEF réduite (heart failure with reduced ejection fraction HFrEF). Elle touche majoritairement des femmes âgées et, malgré la LVEF préservée, est associée à un pronostic pratiquement aussi défavorable que celui de la HFrEF (1). Le présent article donne un bref aperçu de la compréhension physiopathologique de la HFpEF, de l'approche diagnostique et de l'état de la recherche clinique en vue d'un traitement.

Phänotyp und Pathophysiologie

Im Gegensatz zur Situation bei Patienten mit HFrEF ist der linke Ventrikel bei Patienten mit HFpEF nicht dilatiert und weist ein konzentrisches Remodeling und eine normale LVEF auf (Abb. 1). Das konzentrische Remodeling resultiert in einem kleinen linksventrikulären enddiastolischen Volumen und Schlagvolumen, die Verdickung und Fibrosierung der linksventrikulären Wand in einer gestörten diastolischen Funktion (aktive Relaxation und passive Steifigkeit) (1,2). Das klassische Verständnis der Pathophysiologie von HFpEF besteht darin, dass der kleine, steife linke Ventrikel eine Füllungsbehinderung aufweist, was bei erhöhtem venösem Rückfluss zu einem schnellen Anstieg des Füllungsdrucks, aber praktisch fehlender Steigerbarkeit des Schlagvolumens führt (3). Dies erklärt wiederum die Belastungsdyspnoe und Leistungsintoleranz oder auch das akute Auftreten eines Lungenödems als Folge einer Volumenüberladung, einer deutlichen Steigerung des Afterloads oder einer Tachykardie.

Die diastolische linksventrikuläre Dysfunktion (4) ist aber nicht das einzige pathophysiologische Problem bei Patienten mit HFpEF, sondern es finden sich auch Störungen der systolischen linksventrikulären (vor allem eingeschränkte Längsverkürzung) (5), der linksatrialen (6) und der rechtsventrikulären (7) Funktion. Aufgrund der heterogenen Resultate der pathophysiologischen Studien bei Patienten mit HFpEF wurde kürzlich eine „phänotypische Diversität“ postuliert, also die Existenz von verschiedenen HFpEF-Subklassen,



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



Prof. Dr. med. Hans Rickli
St. Gallen

die durch unterschiedliche im Vordergrund stehende pathophysiologische Mechanismen charakterisiert sind (8) (Abb. 2). Kürzlich wurde zudem postuliert, dass die gesamte kardiale Dysfunktion von HFpEF-Patienten auf eine koronare mikrovaskuläre Störung zurückzuführen ist, die unter dem Einfluss verschiedener Komorbiditäten zustande kommt (Diabetes, arterielle Hypertonie, COPD u.a.) (9). Inwieweit dies Konsequenzen für Diagnose und Therapie hat, ist zurzeit offen.

Diagnose

Für die Diagnose einer Herzinsuffizienz ist neben dem Vorliegen von Symptomen und klinischen Befunden der Nachweis eines zugrundeliegenden kardialen Substrats erforderlich, was bei Patienten

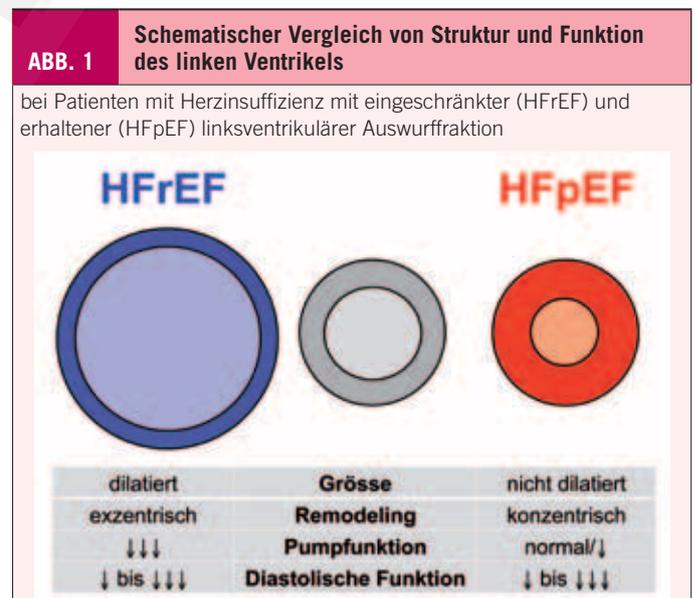


ABB. 2 Schematische Darstellung des pathophysiologischen Konzepts von HFpEF

Verschiedene Aspekte der kardiovaskulären Dysfunktion sind bei HFpEF-Patienten vorhanden, die Klinik wird auch stark durch Zusatzkrankungen beeinflusst. Abkürzungen: LA: left atrial, linksatrial, RV: rechtsventrikulär, LV: linksventrikulär.

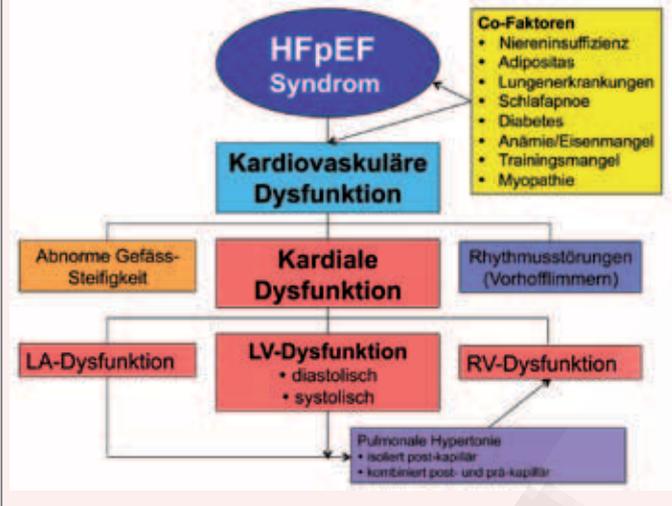
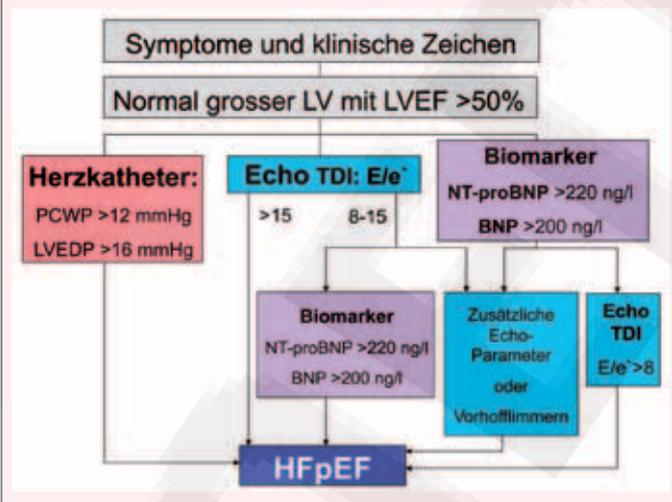


Abbildung basierend auf Semml et al. (8) und Shah et al. (35)

ABB. 3 Algorithmus zur Etablierung der Diagnose HFpEF (vgl. auch Text)

LV: linksventrikulär, LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure (gemessen mittels Rechtsherzkatheter) und LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure (gemessen mittels Linksherzkatheter), beides Messwerte für den linksventrikulären Füllungsdruck, TDI: tissue Doppler imaging, E/e': Verhältnis maximale frühdiastolische transmitrale Einstromgeschwindigkeit (E) zu frühdiastolischer Gewebesgeschwindigkeit am Mitralklappenannulus (e'), BNP/NT-proBNP: B-type natriuretic peptide/N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide



ten mit HFpEF durch die echokardiografische Darstellung einer eingeschränkten LVEF in der Regel einfach möglich ist. Die Diagnose von HFpEF ist schwieriger, da bei Anstrengungsdyspnoe und normaler LVEF eine breite Palette von kardialen und nicht-kardialen Ursachen in Frage kommt (z.B. Lungenerkrankung, Anämie, Hyperventilation, myokardiale Ischämie). Wichtig ist es zu beachten, dass spezifische kardiale Krankheitsentitäten, in denen die LVEF normal/erhalten ist (z.B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, Aortenstenose, kardiale Amyloidose) nicht als „HFpEF“ im enge-

ren Sinne gelten. Somit müssen für die Diagnose von HFpEF zum einen diverse Entitäten ausgeschlossen werden, welche die Symptome des Patienten alternativ erklären könnten, und andererseits muss der Nachweis von HFpEF-spezifischen Befunden erbracht werden (2). Laut aktuellen Empfehlungen (10) müssen drei Kriterien für die Diagnose HFpEF erfüllt sein (Abb. 3): 1. ein nicht-dilatierter linker Ventrikel, 2. eine LVEF > 50%, und 3. eine signifikante Störung der diastolischen LV-Funktion.

Letztere kann gemäss eines Expertenkonsenses mit drei Methoden erfasst werden: 1. invasive Messung des linksventrikulären Füllungsdrucks in Ruhe, 2. echokardiografische Abschätzung der Relaxationsfähigkeit bzw. des Füllungsdrucks des linken Ventrikels durch Bestimmung der frühdiastolischen Gewebesgeschwindigkeit mittels Tissue-Doppler am Mitralklappenannulus (peak early annular mitral velocity; e') bzw. das Verhältnis aus maximaler frühdiastolischer transmitraler Einstromgeschwindigkeit (peak early transmitral velocity; E) und e' (E/e') und 3. natriuretische Peptide (B-type natriuretic peptide, BNP, N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) in Kombination mit echokardiografischen Parametern. Eine Diskussion über Hintergrund und Limitationen dieses Ansatzes sprengt den Rahmen dieses Artikels, kann aber anderswo nachgelesen werden (11).

Therapie

Nach wie vor gibt es keine Therapie, die das Überleben von Patienten mit HFpEF nachweislich verbessert. Die aktuelle Datenlage ist in Tabelle 1 zusammengefasst und wird nachfolgend diskutiert.

Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Blocker

Während die CHARM-Studie (Candesartan versus Placebo; Cut-off für LVEF mit 40% tiefer als in aktuellen Studien) einen Trend zu weniger Hospitalisationen unter Candesartan zeigte (12), waren die Resultate der PEP-Studie (Perindopril versus Placebo) (13) und der I-PRESERVE-Studie (Irbesartan versus Placebo) (14) neutral. Eine optimale Behandlung der arteriellen Hypertonie wird aber nach wie vor als Behandlung von HFpEF empfohlen (15). Der Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor LCZ696 (kombiniert die Eigenschaften eines Angiotensin-Rezeptor-Blockers und eines Inhibitors des Abbaus natriuretischer Peptide) führte bei HFpEF-Patienten zu einer stärkeren Reduktion des NT-proBNP als Valsartan (16). Die Bedeutung dieses Resultats bleibt vorderhand aber offen, da Valsartan in der Behandlung von HFpEF nicht etabliert ist, und es unklar ist, was die Reduktion des NT-proBNP in diesem Kontext bedeutet.

Diuretika

Aufgrund der steilen diastolischen Druck-Volumen-Beziehung des kleinen und steifen linken Ventrikels ist eine kleine Dosis eines Diuretikums symptomatisch oft sehr effektiv. Bei langfristiger Behandlung besteht aufgrund der Pathophysiologie der steilen diastolischen Druck-Volumen-Beziehung aber auch die Gefahr der Überbehandlung mit konsekutiver Orthostase-Intoleranz und Niereninsuffizienz. Es gibt keine Daten zum mittel- und langfristigen Effekt von Diuretika auf die Prognose bei Patienten mit HFpEF.

Betablocker

Seit langem wird postuliert, dass eine ausreichend lange Diastolendauer und somit tiefe Herzfrequenz für Patienten mit HFpEF wichtig sind, und dass daher Betablocker für die Behandlung von Patienten mit HFpEF günstig sind. Alle Studien zur Betablocker-Therapie bei HFpEF haben aber relevante methodische

Limitationen (17–19) (Tab. 1). Unklar ist auch, ob der Effekt der Betablocker-Therapie bei HFpEF davon abhängt, ob Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern (ist bei HFpEF-Patienten sehr häufig) vorliegt. Dies ist insofern interessant, als kürzlich gezeigt wurde, dass Patienten mit HFrEF und Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten mit HFrEF und Sinusrhythmus weniger/nicht von Betablockern profitieren (20).

Kalziumkanalblocker

Die Kalziumkanalblocker vom Nicht-Dihydropyridin-Typ (Verapamil und Diltiazem) sind analog den Betablockern zur Herzfrequenzkontrolle vorgeschlagen worden. Zudem werden den Kalziumkanalblockern lusitrope Effekte (Verbesserung der Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels) zugeschrieben. Die dieser Zuschreibung zugrunde liegende Evidenz beschränkt sich aber auf

TAB. 1 Zusammenfassung der wichtigsten Interventionsstudien bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion (HFpEF)

Intervention	Evidenz	Resultate
Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren/Angiotensin-Rezeptor-Blocker	• Drei grosse randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten [Candesartan (12), Perindopril (13), Irbesartan (14)]	• Alle: kein Effekt auf Mortalität nach medianen/mittleren FU von 2.1, 3.1 und 4.2 Jahren • Candesartan: weniger Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (LCZ696)	Eine randomisierte Studie mit Veränderung des NT-proBNP als primärem Endpunkt (16)	Stärkere Reduktion des NT-proBNP und der Grösse des linken Vorhofs durch LCZ696 als durch Valsartan nach 12 Wochen
Diuretika	Keine Daten	–
Betablocker	Drei kleinere randomisierte Studien mit Limitationen (eine Studie mit Echo-Endpunkten, eine Substudie einer grösseren Betablocker-Studie, eine Studie bei Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt) mit Propranolol (17), Nebivolol (18) und Carvedilol (19)	• 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%, aber keine Analyse für LVEF >50%
Spirolacton	• Eine randomisierte Studie mit diastolischer Funktion (E/e') und Leistungsfähigkeit (peak VO ₂) als Endpunkte (22) • Eine randomisierte Studie mit klinischen Endpunkten (23)	• Verbesserung von E/e', keine Effekt auf peak VO ₂ nach 12 Monaten • Kein Effekt auf primären kombinierten Endpunkt oder Mortalität, weniger Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz nach mittlerem FU von 3.3 Jahren
Digoxin	Eine randomisierte Studie mit klinischen Endpunkten (nur Patienten im Sinusrhythmus) (24)	Kein Effekt auf Mortalität/Hospitalisationen bei Patienten nach medianem FU von 3.1 Jahren
Sildenafil (Phosphodiesterase-5-Inhibitor)	• Eine randomisierte Studie mit hämodynamischen und echokardiografischen Endpunkten (25) • Eine randomisierte Studie mit Leistungsfähigkeit (peak VO ₂) als primärem Endpunkt (26)	• Reduktion pulmonaler Druck und PCWP, Verbesserung rechtsventrikuläre Funktion nach 12 Monaten • Keine Verbesserung des peak VO ₂ nach 24 Wochen
Riociguat (Guanylatzyklase-Stimulator)	Eine randomisierte Studie mit akuten hämodynamischen Veränderungen als Endpunkte (28)	Kein Effekt auf mittleren pulmonalen Druck (primärer Endpunkt) und PCWP, Zunahme Schlagvolumen (sekundärer Endpunkt) innerhalb von 6 Stunden
Ivabradin (selektiver If-Inhibitor)	Eine randomisierte Studie mit peak VO ₂ und E/e' als Endpunkte (29)	Verbesserung peak VO ₂ , Reduktion des Anstiegs von E/e' unter Belastung nach 7 Tagen
Ranolazin (Natriumkanalblocker)	Eine randomisierte Studie mit akuten hämodynamischen Veränderungen als Endpunkte (30)	(geringe) Reduktion von LVEDP und PCWP nach 30 Minuten
NT-proBNP-gesteuerte Therapie	Eine randomisierte Studie mit klinischen Endpunkten (31)	Kein Effekt bzw. gegenteiliger Effekt zu HFrEF-Patienten und damit potenziell negative Effekte auf 18-Monate Mortalität/Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz
Training	Eine randomisierte Studie (32)	Verbesserung peak VO ₂ und E/e' nach 3 Monaten
„Neo-Vorhofseptumdefekt“ (perkutan implantierbar)	Eine unkontrollierte Studie (33)	Reduktion PCWP, Verbesserung 6-Minuten-Gehstrecke nach 30 Tagen
Epoetin alfa	Eine randomisierte Studie mit LVEDV, 6-Minuten-Gehstrecke und Lebensqualität als Endpunkte (34)	Kein Effekt auf LVEDV, 6-Minuten-Gehstrecke und Lebensqualität nach 24 Wochen

Abkürzungen: E/e': Verhältnis maximale frühdiaastolische transmitrale Einstromgeschwindigkeit (E) zu frühdiaastolischer Gewebesgeschwindigkeit am Mitralklappenannulus (e'), FU: Follow-up, HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction, Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Auswurfraction, LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure, linksventrikulärer end-diastolischer Druck, LVEDV: linksventrikuläres end-diastolisches Volumen, NT-proBNP: N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure, pulmonaler Verschlussdruck, peak VO₂: peak oxygen consumption, maximale Sauerstoffaufnahme.

Studien, die eine Verlängerung der Belastungsdauer auf dem Ergometer und eine Verbesserung von Parametern der diastolischen Funktion unter Verapamil zeigten (21). Grössere Studien zum längerfristigen Effekt der Kalziumkanalblocker bei HFpEF-Patienten sind nicht durchgeführt worden, so dass deren Effekt in diesem Setting nicht gut definiert ist.

Mineralokortikoid-Antagonisten

Analog zur Situation bei Patienten mit HFrEF wird Aldosteron auch eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie von HFpEF zugeschrie-

ben. In einer mechanistischen und nicht für Endpunkte gepowerten Studie (ALDO-DHF) konnte gezeigt werden, dass Spironolactone gegenüber Placebo zu einer Verbesserung der diastolischen Eigenschaften des linken Ventrikels (E/e') und zu einer Reduktion des NT-proBNP führte, dass die Leistungsfähigkeit (maximale Sauerstoffaufnahme; peak oxygen consumption; peak VO_2) und die Symptome sich aber nicht verbesserten (22). Die randomisierte internationale TOPCAT-Studie war bezüglich des primären kombinierten Endpunkts und der Mortalität neutral, zeigte aber eine Reduktion der Hospitalisationen infolge Herzinsuffizienz bei der Verum-Gruppe (23).

Digoxin

In der DIG-Studie zeigte Digoxin in der HFpEF-Population bezüglich Überleben insgesamt keinen Vorteil. Ein Trend bezüglich Reduktion des Risikos von Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz wurde aber beobachtet (24). Der Stellenwert von Digoxin bei Patienten mit HFpEF im Sinusrhythmus bleibt somit unklar. Digoxin bleibt aber eine Option für die Frequenzkontrolle bei Patienten mit HFpEF und Vorhofflimmern. Generell ist die Frequenz- oder Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern ein sehr wichtiger Aspekt des Therapiekonzepts bei Patienten mit HFpEF.

Sildenafil

Der Einsatz eines Phosphodiesterase-Hemmers bei HFpEF hat theoretisch mindestens zwei Vorteile: Verbesserung der linksventrikulären Relaxation und Reduktion einer allfälligen pulmonalen Drucksteigerung. Eine invasive hämodynamische Studie in einer hochselektionierten HFpEF-Population, nämlich Patienten mit pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzinsuffizienz, zeigte eindruckliche Effekte von Sildenafil gegenüber Placebo (25). Eine kürzlich publizierte, grössere randomisierte Studie bei einer weniger selektionierten HFpEF-Population ergab aber keinen Effekt auf die Leistungsfähigkeit (peak VO_2 ; primärer Endpunkt) (26).

Riociguat

Der zyklische Guanylzyklase-Stimulator Riociguat, der inzwischen für die Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie zugelassen ist, wurde sowohl bei Patienten mit HFrEF (16-Wochen-Effekt) (27) als auch mit HFpEF (akuter Effekt einer Einzeldosis) (28) in randomisierten hämodynamischen Studien untersucht. Bei HFpEF-Patienten resultierte die Gabe von Riociguat akut in einer kleinen Pilotstudie nicht in einer Reduktion des mittleren pulmonalen Drucks (primärer Endpunkt) aber in einer Zunahme des Schlagvolumens (28).

Ivabradin

Der selektive Inhibitor des If-Kanals ist theoretisch ideal geeignet, um die Hypothese des Nutzens der reinen Herzfrequenzreduktion bei Patienten mit HFpEF zu untersuchen, da Ivabradin im Gegensatz zu Betablocker und Nicht-Dihydropyridin-Kalziumkanalblockern keine negativ inotropen und dromotropen Effekte aufweist. In einer randomisierten Studie (Ivabradin 2 x 5 mg vs. Placebo über 7 Tage) resultierte Ivabradin in einer Verbesserung des Peak VO_2 und einer Reduktion des E/e' unter Belastung (29).

Ranolazin

Der Natriumkanalblocker wird primär als Second-line-Antianginosum bei stabiler koronarer Herzkrankheit verwendet und eignet sich aufgrund des günstigen Effekts auf die myokardiale Relaxation theoretisch auch für die Behandlung von Patienten mit HFpEF. In einer kleinen Pilotstudie resultierte die Infusion einer Einzeldosis

Take-Home Message

- ◆ HFpEF ist eine häufige und klinisch relevante Entität
- ◆ Neben einer linksventrikulären diastolischen Störung spielen zusätzliche Mechanismen eine Rolle einschliesslich linksventrikulärer systolischer, linksatrialer und rechtsventrikulärer Dysfunktion; zudem beeinflussen Komorbiditäten die Symptomatik
- ◆ Für die Diagnose von HFpEF existiert ein Algorithmus, der einem Expertenkonsensus entspricht, aber bisher als Kriterium für den Einschluss in Studien kaum verwendet wurde
- ◆ Grosse randomisierte Studien haben keinen Effekt von Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor-Blockern und Spironolactone auf das Überleben gezeigt. Für Betablocker sind keine grossen Endpunkt-Studien verfügbar
- ◆ Therapieziele: Behandlung der Grundkrankheit (hypertensive Herzkrankheit, koronare Herzkrankheit) und von Tachyarrhythmien (primär Vorhofflimmern) sowie Vermeiden von Volumenüberlastung und -depletion
- ◆ Interessante Optionen für die Behandlung von HFpEF-Patienten umfassen den Guanylatzyklase-Stimulator Riociguat, den Natriumkanalblocker Ranolazin sowie den If-Inhibitor Ivabradin und eine Senkung des linksatrialen Drucks durch einen interventionell kreiertein Vorhofseptumdefekt. Diese Ansätze sind Gegenstand der aktuellen Forschung

Message à retenir

- ◆ a HFpEF est une entité fréquente et cliniquement pertinente
- ◆ Outre un dysfonctionnement diastolique du ventricule gauche, des mécanismes supplémentaires jouent un rôle, y compris des dysfonctionnements systoliques du ventricule gauche et des dysfonctionnements de l'atrium gauche et du ventricule droit ; de plus, des comorbidités influencent la symptomatologie
- ◆ Il existe pour le diagnostic de la HFpEF un algorithme qui correspond à un consensus d'experts mais qui n'a guère été utilisé jusqu'à présent comme critère pour l'inclusion dans des études
- ◆ Des études randomisées de grande ampleur n'ont pas mis en évidence un quelconque effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la spironolactone sur la survie. Aucune grande étude de résultat sur les bêtabloquants n'est disponible
- ◆ Objectifs thérapeutiques: traitement de la maladie d'origine (cardiopathie hypertensive, maladie coronarienne) et des tachyarythmies (principalement fibrillation atriale) et prévention de la surcharge volémique et de l'hypovolémie
- ◆ Des options intéressantes pour le traitement de la HFpEF comprennent le riociguat, un stimulateur de la guanylate cyclase, la ranolazine, un inhibiteur du courant sodique et l'ivabradine, un inhibiteur du courant If, ainsi qu'une diminution de la pression atriale gauche par une communication interauriculaire créée de façon interventionnelle. Ces approches sont actuellement à l'étude

von Ranolozin in einer Abnahme von LVEDP und PCWP gegenüber Placebo, während nach 14-tägiger fortgeführter oraler Therapie kein Effekt auf Leistungsfähigkeit und echokardiografische Parameter gesehen wurde (30).

Therapiesteuerung durch natriuretische Peptide

Aufgrund positiver Signale bezüglich der BNP-gesteuerten Therapie bei Patienten mit HFrEF wurde der Trial of Intensified Medical Treatment in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) mit einem HFpEF-Arm konzipiert. 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 gegenteilige Effekte bezüglich klinischer Endpunkte (31). Dies scheint zu bedeuten, dass bei älteren Patienten mit HFpEF trotz intensiver Therapie das NT-proBNP nur bedingt/nicht modifiziert werden kann, und intensivierete medikamentöse Therapiemassnahmen kontraproduktiv sein können.

Training

Wie in verschiedenen anderen Settings (Koronare Herzkrankheit, HFrEF) führt körperliches Training auch bei HFpEF-Patienten zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit (32). Somit sollte körperliches Training immer ein Teil des Behandlungskonzepts bei Patienten mit HFpEF sein.

Devices

Eine Pilotstudie hat den 30-Tage-Effekt der Kreation eines 8-mm-Vorhofseptumdefekts durch ein perkutan implantierbares Device auf die Hämodynamik und Leistungsfähigkeit bei HFpEF-Patienten untersucht. Dabei wurde eine signifikante Reduktion des PCWP und eine Zunahme der Gehstrecke nach 30 Tagen beobachtet (33).

Eisen/Erythropoese-stimulierende Substanzen

Im Gegensatz zur vielsprechenden Datenlage bei HFrEF ist für HFpEF-Patienten bisher nur eine Studie durchgeführt worden (mit Erythropoetin, nicht mit Eisen), die neutral ausfiel (34).

PD Dr. med. Micha T. Maeder

Prof. Dr. med. Hans Rickli

Klinik für Kardiologie

Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen

micha.maeder@kssg.ch

Literatur:

1. Maeder MT, et al. [Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. *Praxis*. 2013;102(21):1299–307.
2. Maeder MT, et al. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):905–18.
3. Maeder MT, et al. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):855–63.
4. Zile MR, et al. Diastolic heart failure: abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1953–9.
5. Yip G, et al. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart*. 2002;87(2):121–5.
6. Melenovsky V, et al. Left Atrial Remodeling and Function in Advanced Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2015. Epub 2015/01/17.
7. Melenovsky V, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35(48):3452–62.
8. Senni M, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 2014;35(40):2797–815.
9. Paulus WJ, et al. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263–71.
10. Paulus WJ, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539–50.
11. Maeder MT, et al. The diagnosis of heart failure with normal ejection fraction – a demanding task! *Swiss Med Wkly*. 2010;140(21–22):323.
12. Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777–81.
13. Cleland JG, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338–45.
14. Massie BM, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456–67.
15. McMurray JJ, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787–847.
16. Solomon SD, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387–95.
17. Aronow WS, et al. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction > or = 40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):207–9.
18. van Veldhuisen DJ, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(23):2150–8.
19. Bergstrom A, et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail*. 2004;6(4):453–61.
20. Kotecha D, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235–43.
21. Setaro JF, et al. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol*. 1990;66(12):981–6.
22. Edelmann F, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(8):781–91.
23. Pitt B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383–92.
24. Ahmed A, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006;114(5):397–403.
25. Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation*. 2011;124(2):164–74.
26. Redfield MM, et al. Effect of Phosphodiesterase-5 Inhibition on Exercise Capacity and Clinical Status in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013:1–10.
27. Bonderman D, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*. 2013;128(5):502–11.
28. Bonderman D, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Chest*. 2014;146(5):1274–85.
29. Kosmala W, et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1330–8.
30. Maier LS, et al. RAnoLazIne for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study. *JACC Heart Fail*. 2013;1(2):115–22.
31. Maeder MT, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the Trial of Intensified versus standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1148–56.
32. Edelmann F, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1780–91.
33. Sondergaard L, et al. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(7):796–801.
34. Maurer MS, et al. Treating anemia in older adults with heart failure with a preserved ejection fraction with epoetin alfa: single-blind randomized clinical trial of safety and efficacy. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):254–63.
35. Shah AM, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: a forest of a variety of trees. *Eur Heart J*. 2014;35(48):3410–2.