

# Pharmakologische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

Prof. Dr. med. Gunnar Henrik Heine<sup>1, 2, 3</sup>, PD Dr. med. Kyrill Sebastian Rogacev<sup>2, 4</sup>

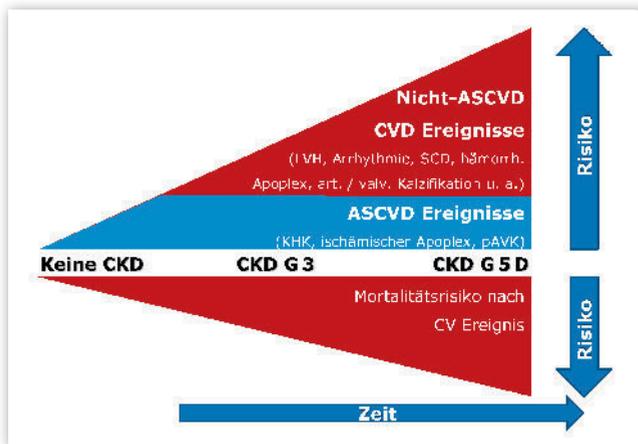


Abb. 1: Kardiovaskuläre Ereignisse im Spektrum der chronischen Nierenerkrankung („chronic kidney disease“; CKD). Mit voranschreitender CKD nehmen insbesondere nicht-atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen zu.

Abkürzungen: art./valv.: arteriell/valvulär; ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (atherosclerotic cardiovascular disease); CV: kardiovaskulär; CVD: kardiovaskuläre Erkrankung (cardiovascular disease); KHK: koronare Herzerkrankung; LVH: linksventrikuläre Hypertrophie; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankung; SCD: plötzlicher Herztod (sudden cardiac death).

## Einleitung

In Deutschland leben laut Schätzung aus der bundesweiten „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008–2011“ (DEGS1) mehr als 10 Millionen Menschen mit chronischer Nierenerkrankung [1]. Davon weisen mindestens zwei Millionen eine eingeschränkte exkretorische Nierenfunktion auf, definiert als glomeruläre Filtrationsrate (GFR)  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  [1]. Die meisten Patienten mit chronischer Nierenerkrankung sind nicht durch renale Ereignisse wie einer Progredienz bis zur Dialysepflichtigkeit, sondern durch extrarenale Komorbiditäten gefährdet, von denen kardiovaskuläre Erkran-

(Abb. 1). Daher erreichen Therapiestrategien, die vor allem auf die Prävention und Therapie von ASCVD zielen, zumindest bei weit fortgeschrittener CKD einen geringeren relativen Benefit; als klassisches Beispiel hierfür gelten Statine, die mit weiter fortgeschrittener CKD eine geringere relative Risikoreduktion für ASCVD als bei nierengesunden Menschen erlauben [2]. Trotz der relativen Verschiebung zu nicht-atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen weisen Patienten mit fortgeschrittener CKD gegenüber nierengesunden Menschen jedoch in absoluten Zahlen ein erhöhtes Risiko auch für ASCVD auf, weshalb aktuelle Leitlinien bewusst mit Blick auf die absolute Risikoreduktion für die Mehrzahl der Patienten

kungen eine besondere Bedeutung aufweisen.

Anders als in der nierengesunden Allgemeinbevölkerung, bei welcher atherosklerotische Gefäßerkrankungen (atherosclerotic cardiovascular disease; ASCVD) als dominierendes kardiovaskuläres Krankheitsbild erscheinen, rücken bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease; CKD) nicht-atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen in den Vordergrund

mit fortgeschrittener CKD ebenso eine Statintherapie empfehlen [3].

Im Fokus der nicht-atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen steht initial eine linksventrikuläre Hypertrophie, die pathophysiologisch zum nachfolgenden Auftreten einer chronischen Herzinsuffizienz und maligner Arrhythmien prädisponiert. Mehr als ein Viertel aller CKD-Patienten hat eine eingeschränkte systolische linksventrikuläre Funktion [4]. Typische Komplikationen der HFrEF – terminales Herzversagen und maligne Arrhythmien – stellen daher die häufigste Todesursache von Patienten mit fortgeschrittener CKD dar [5]. Hierbei ist eine CKD nicht zwingend Ursache, sondern häufig auch Folge einer Herzinsuffizienz, welche hämodynamisch durch verminderte kardielle Ejektionsleistung, erhöhte kardielle Vorlast mit renaler Kongestion und Aktivierung endokriner Signalkaskaden eine Nierenfunktionseinschränkung auslösen kann. So zeigt etwa jeder zweite Patient mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate und weist somit definitionsgemäß eine chronische Nierenerkrankung auf (siehe [www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de](http://www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de)). Trotz der hohen medizinischen und gesundheitsökonomischen Bedeutung der HFrEF bei CKD-Patienten liegen leider nur wenige spezifische Daten zur evidenzbasierten Therapie dieser Patienten vor. Große kardiologische Interventionsstudien haben in der Vergangenheit und Gegenwart Patienten mit fortgeschrittener CKD (insbesondere in den CKD-Stadien G 4–5, also mit einer glomerulären Filtrationsrate  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) zumeist ausgeschlossen. Auch für Patienten mit mäßiggradiger Nierenfunktionseinschrän-

<sup>1</sup> Agaplesion Markus Krankenhaus Medizinische Klinik II, Frankfurt am Main | <sup>2</sup> Universität des Saarlandes, Saarbrücken/Homburg | <sup>3</sup> Kuratorium für Heimdialyse, Neu-Isenburg | <sup>4</sup> Sana-Hanse Klinikum, Wismar

kung (CKD G 3, GFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) liegen kaum eigenständige (CKD-spezifische) Interventionsstudien vor. Allerdings waren diese Patienten zumeist in große Herzinsuffizienzstudien eingeschlossen worden, so dass aus diesen Studien zumeist Subgruppenanalysen für CKD G 3-Patienten vorliegen. Diese Subgruppenanalysen zeigen zusammenfassend, dass Patienten mit CKD G 3 und HFrEF mindestens genauso von medikamentösen Interventionen profitieren wie herzinsuffiziente Patienten mit erhaltener glomerulärer Filtrationsrate.

Allerdings können diese Daten nicht unkritisch auf CKD G 4–5-Patienten übertragen werden:

1. Die Mehrzahl der traditionellen prognoseverbessernden Herzinsuffizienzmedikamente hemmt direkt (ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker [ARB] und Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten [MRA]) oder indirekt (Betablocker) das Renin-Aldosteron-System (RAAS). Typische Komplikationen einer RAAS-Hemmung wie eine Hyperkaliämie und eine Nierenfunktionsverschlechterung treten bei fortgeschrittener CKD häufiger auf.
2. Manche Medikamente akkumulieren bei fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung, insbesondere einzelne

kardiospezifische Betablocker und wirksame Metabolite von Sacubitril.

3. Die pharmakodynamischen Effekte mancher Wirksubstanzen – insbesondere von Hemmern des „Sodium-dependent glucose transporters“ (SGLT-2-Inhibitoren) – setzen wahrscheinlich eine ausreichende Nierenfunktion voraus, obgleich zunehmend auch direkte kardiovaskuläre Effekte von SGLT-2-Inhibitoren diskutiert werden.
4. Die Wirkung von Sacubitril umfasst insbesondere auch eine Akkumulation von natriuretischen Peptiden, welche bei fortgeschrittener CKD bereits ohne medikamentöse Intervention massiv erhöht sind. Inwieweit eine weitere, pharmakologisch bedingte Akkumulation von natriuretischen Peptiden vorteilhaft ist, bleibt unklar.

Diese Erwägungen und die fehlende Evidenz aus randomisierten Studien bedingen leider einen therapeutischen Neglect: Zwar gelten Patienten mit fortgeschrittener CKD und HFrEF als kardiovaskuläre Hochrisikopatienten, erhalten aber dennoch sehr viel seltener kardioprotektive Medikamente als HFrEF-Patienten mit normaler oder geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion. Epidemiologische Studien suggerieren, dass dieser Ne-

glect die Patienten schädigt. So erweist sich die Nicht-Verordnung kardioprotektiver Medikamente neben der chronischen Nierenerkrankung per se als eigenständiger und unabhängiger negativer Prognosefaktor bei herzinsuffizienten Menschen [6].

Inzwischen erkennen Leitlinien (siehe erneut [www.herzinsuffizienz-versorgungsleitlinien.de](http://www.herzinsuffizienz-versorgungsleitlinien.de)) zunehmend an, dass ein solcher therapeutischer Neglect Patienten mit fortgeschrittener CKD und HFrEF eher gefährdet als schützt, und raten auch in Abwesenheit von klarer Evidenz zum Einsatz kardioprotektiver Pharmaka – allerdings unter recht engmaschiger klinischer und laborchemischer Kontrolle der betroffenen Patienten.

Im Folgenden sollen Pharmaka, die in der HFrEF-Therapie mit dem Ziel einer Prognoseverbesserung eingesetzt werden, im Kontext der CKD kurz skizziert werden. Der Einsatz dieser Substanzen wird klassischerweise begleitet von nicht-pharmakologischen Maßnahmen (Flüssigkeits- und Kochsalzrestriktion, regelmäßige körperliche Aktivität), von Pharmaka, die vor allem zur Symptomkontrolle erforderlich sind – insbesondere Schleifen- und Thiazid(-ähnliche) Diuretika, aber auch Digitalispräparate –, und von Interventionen wie der Implantation von Defibrillatoren und kardialen Resynchronisationstherapien (Cardiac Resynchronization Therapy, CRT). Leider gilt auch für die meisten dieser nicht-pharmakologischen, symptomfokussierten pharmakologischen und interventionellen Maßnahmen, dass kaum Evidenz für Patienten mit fortgeschrittener CKD vorliegt: So wird insbesondere das Ausmaß der Kochsalzrestriktion bei HFrEF kontrovers diskutiert.

## Etablierte Therapiestrategien

### ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker

Basis der HFrEF-Therapie sind neben kardi selektiven Betablockern ACE-Hemmer und ARB. Beide Substanzgruppen verhinderten in großen randomisierten Interventionsstudien stationäre Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz und kardiale Todesfälle: Dies gilt auch für Subgruppenanalysen von Patienten mit leichtgradig

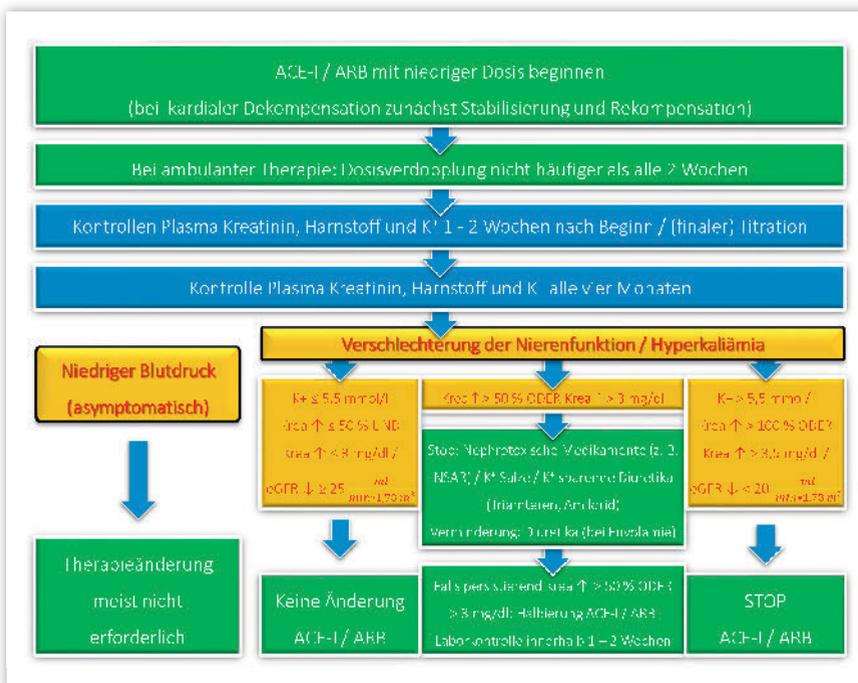


Abb. 2: Empfehlungen der European Society of Cardiology zur Überwachung von Nierenfunktion und Elektrolyten bei Einsatz von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB).

eingeschränkter Nierenfunktion (CKD 3a–3b), während Patienten mit Herzinsuffizienz und fortgeschrittener CKD (CKD 4–5) in den großen Interventionsstudien zumeist ausgeschlossen waren. Da ACE-Hemmer und ARB jedoch Basis der antihypertensiven Therapie sind und zumindest bei Patienten mit höhergradiger Albuminurie nephroprotektive Effekte aufweisen, ergibt sich für die meisten Patienten mit fortgeschrittener CKD bereits unabhängig von der Herzinsuffizienz eine Indikation zur Therapie mit diesen Wirksubstanzen. Eine Kombination von ACE-Hemmern und ARB ist obsolet, da diese in keiner bislang untersuchten Indikation einen eindeutigen prognostischen Benefit aufweist, während die Nebenwirkungsgefahr (erhöhte Hyperkaliämieraten und Verschlechterungen der Nierenfunktion) gegenüber einer Monotherapie aus ACE-Hemmer oder ARB ansteigt.

Die Initiierung von ACE-Hemmern oder ARB bei CKD-Patienten kann aufgrund Vasodilatation der Vasa efferentia mit glomerulärer Druckreduktion in einer hämodynamisch bedingten diskreten Verminderung der glomerulären Filtration mit ebenfalls diskretem Kreatininanstieg münden. Dieser sollte nicht als „Nephrotoxizität“ interpretiert werden; vielmehr ist diese glomeruläre Druckreduktion langfristig eher nephroprotektiv als nephrotoxisch. Daher sollte auch bei mäßigem Kreatininanstieg eine (kardioprotektive) Auftitrierung von ACE-Hemmern oder ARB erfolgen, anstelle die RAAS-Inhibition abzusetzen. Es wird vorgeschlagen, eine hämodynamisch bedingte Verminderung der GFR nach Initiierung von ACE-Hemmern oder ARB als „Verschlechterung der Nierenfunktion“ (Worsening of Renal Function; WRF) und nicht als „akute Nierenschädigung“ zu bezeichnen. Auch eine moderate Hyperkaliämie sollte nicht direkt zur Beendigung der RAAS-Inhibition führen.

Die European Society of Cardiology (Abb. 2) schlägt vor, einen Kreatininanstieg von  $\leq 50\%$  gegenüber Ausgangswerten und einen Kaliumanstieg bis  $5,5 \text{ mmol/l}$  unter ACE-Hemmern und ARB zumeist zu tolerieren. Selbst bei weiteren Anstiegen sollten nicht zwingend ACE-Hemmer oder ARB reduziert oder pausiert, sondern eher alternative Ursachen für eine Verschlechterung der Nierenfunk-

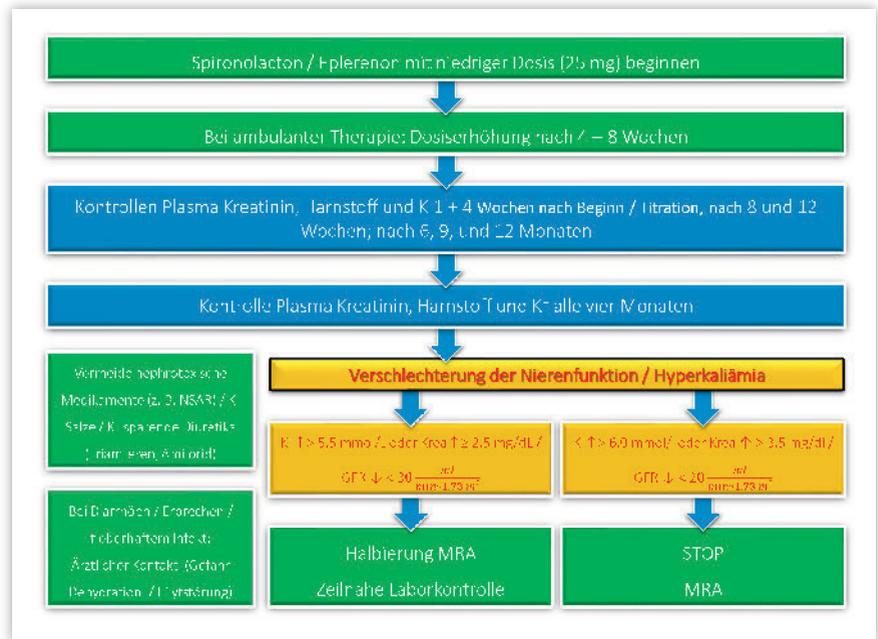


Abb. 3: Empfehlungen der European Society of Cardiology zur Überwachung von Nierenfunktion und Elektrolyten bei Einsatz von Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA).

tion oder eine Hyperkaliämie identifiziert und behandelt werden.

### Betablockertherapie

Ähnlich wie ACE-Hemmer und ARB vermindern kardioselektive Betablocker als zweite Säule der initialen HFrEF-Therapie in großen randomisierten Interventionsstudien stationäre Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz und kardiale Todesfälle. Auch hier haben Interventionsstudien Patienten mit moderater (insbesondere CKD G 3a–3b) eingeschlossen, die in der Regel mindestens so sehr von der Betablocker-Therapie profitierten wie nierengesunde Patienten. Ähnlich wie für ACE-Hemmer und ARB fehlen allerdings auch für Betablocker größere und solide Interventionsstudien, die Patienten mit weit fortgeschrittener CKD (insbesondere CKD G 4–5) in ausreichender Zahl einschlossen.

Es wird kontrovers diskutiert, inwieweit einzelne Betablocker bei fortgeschrittener CKD akkumulieren. Auch ein substanzspezifisches „Auswaschen“ einzelner Betablocker während der Nierenersatztherapie wird diskutiert. Leider sind die Daten zu der Frage, welche Betablocker besonders betroffen sind, teilweise widersprüchlich, so dass keine eindeutige Präferenz für eine einzelne Wirksubstanz gemacht werden kann.

### Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten

Wenn Patienten mit HFrEF unter Einsatz von Betablockern und entweder ACE-Hemmern oder ARB persistierend eine Herzinsuffizienzsymptomatik und Ejektionsfraktion  $\leq 35\%$  aufweisen, so sehen die ESC-Leitlinien als nächstes die Hinzunahme von Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) vor. Dies folgt den RALES (Spironolactone), EPHEsus (Eplerenone; Post-Infarkt-Patienten) und EMPHASIS-HF (Eplerenone; geringgradig symptomatische Patienten)-Studien, in welchen MRA jeweils Endpunkte von stationären Aufnahmen wegen kardialer Dekompensationen und kardiale Todesfälle verminderten. Subgruppenanalysen dieser Studien, die Patienten mit CKD G 3a–3b eingeschlossen hatten, zeigen einen mindestens ebenso großen Benefit für diese wie für nierengesunde Patienten. Auch hier waren Patienten mit CKD G 4–5 von der Studienteilnahme weitgehend ausgeschlossen.

MRA sollten in der Herzinsuffizienztherapie immer in Kombination mit ACE-Hemmern oder ARB eingesetzt werden. Nebenwirkungen von MRA, ACE-Hemmern und ARB auf Nierenfunktion und Kaliumhaushalt überschneiden sich aufgrund der gemeinsamen Hemmung des RAAS. Daher sind insbesondere bei CKD-Patienten

regelmäßige Kontrollen von Kreatinin, Harnstoff und Kalium erforderlich (vgl. erneut die ESC-Empfehlungen, Abb. 3).

Sinnvoll ist weiterhin, Patienten zur MRA-Pausierung bei akuten fieberhaften Infekten und stärkeren Magen-Darm-Erkrankungen mit überproportionalen Flüssigkeitsverlusten zu raten, da diese Erkrankungen aufgrund kutaner respektive gastroenteraler Flüssigkeitsverluste und Hypotonie zur akuten Nierenschädigung und konsekutiver Hyperkaliämie prädisponieren. Die Patienten sollten bei Pausierung der MRA rasch ihren Hausarzt zur Laborkontrolle aufsuchen und nach Ausschluss oder Ausheilung einer akuten Nierenschädigung MRA re-initiieren.

Von regelmäßigem Einsatz von Poly(styrol-codivinylbenzol)sulfonsäure Natriumsalz (in Deutschland zumeist als Resonium® bekannt) zum Schutz vor Hyperkaliämien wird inzwischen abgeraten: Die kaliumsenkende Wirkung von Resonium® ist kaum in längeren prospektiven Studien untersucht worden, und es ist völlig unklar, ob Resonium® Komplikationen aufgrund von Hyperkaliämien verhindert. In jedem Falle interagiert Resonium® mit der Resorption anderer oraler Pharmaka, verursacht eine (insbesondere bei HFrEF und CKD unerwünschte) Natriumlast und kann potentiell lebensbedrohliche gastroenterale Nebenwirkungen verursachen [7]. Weitgehend unbeachtet bleibt zudem, dass der Einsatz von Resonium® laut Fachinformation tägliche Kontrollen des Plasma-Kaliums erfordert.

In der DIAMOND-Studie (NCT03888066) wird aktuell untersucht, ob die regelmäßige Einnahme des neueren Kaliumbinders Patiomer durch Verhinderung von Hyperkaliämien eine sicherere (und/oder intensivere) RAAS-Blockade erlaubt und dadurch kardiale Ereignisse reduzieren wird. Diese Studie ist beachtenswert, da die Rezeptierung von oralen Kaliumbindern die Tablettenlast für die Patienten und Therapiekosten für die Solidargemeinschaft weiter erhöht.

Innerhalb der nächsten Monate wird mit Finerenon ein neuer MRA zugelassen, der in einigen frühen klinischen Studien mit einer geringeren Gefahr von Hyperkaliämien als Spironolacton oder Eplerenon assoziiert war. Die FIGARO- und FIDELIO-Studien untersuchen momentan den re-

noprotektiven Effekt von Finerenon bei nicht-dialysepflichtiger CKD und erfassen kardiale Ereignisse als sekundäre Endpunkte. Große eigenständige Herzinsuffizienzstudien zum Einsatz von Finerenon sind aktuell nicht geplant.

### Ivabradin

Als Inhibitor des If-Kanals erlaubt Ivabradin bei Sinusrhythmus eine selektive Herzfrequenz-Reduktion. Ob Ivabradin kardioprotektiv ist, wird kontrovers beurteilt. In der BEAUTIFUL-Studie erbrachte Ivabradin keine Prognoseverbesserung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, die nicht alle typischen Symptome einer Herzinsuffizienz zeigten.

Die SHIFT-Studie bei HFrEF-Patienten suggeriert hingegen einen potenziellen prognostischen Benefit. Leider erscheinen jedoch aus methodischen Gründen wie einer Unterdosierung mit Betablockern die Ergebnisse der SHIFT-Studie in ihrer klinischen Relevanz fraglich [8]. Patienten mit einem Kreatinin > 220 µmol/l waren in SHIFT ausgeschlossen; andere größeren Studien zum Einsatz von Ivabradin bei höhergradiger Nierenfunktionseinschränkung fehlen, so dass keinerlei Evidenz für den Einsatz von Ivabradin bei Patienten

mit fortgeschrittener CKD und HFrEF besteht.

### Sacubitril/Valsartan

In der PARADIGM HF-Studie war Sacubitril/Valsartan gegenüber dem ACE-Hemmer Enalapril (welcher allerdings nicht komplett ausdosiert wurde) bei HFrEF-Patienten prognostisch überlegen [11]. Dies mündet in den aktuellen europäischen Herzinsuffizienzleitlinien in der Empfehlung, Sacubitril/Valsartan anstelle von ACE-Hemmern einzusetzen, wenn HFrEF-Patienten unter Standardtherapie mit ACE-Hemmer (oder ARB), Beta-Blocker und MRA noch symptomatisch sind und eine Ejektionsfraktion ≤ 35 % aufweisen [10]. Patienten mit bei Studienbeginn eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR 30 – 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) profitierten in gleichem Maße von Sacubitril/Valsartan wie Patienten mit erhaltener Nierenfunktion. Auch für Sacubitril/Valsartan fehlen Herzinsuffizienzstudien bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Wie oben bereits aufgeführt, muss aufgrund Akkumulation eines aktiven Metaboliten von Sacubitril bei fortgeschrittener CKD eine deutlich stärkere Wirkung als bei Menschen mit normaler oder leichtgradig eingeschränkter Nierenfunktion erwartet werden [15]. Wie ebenfalls

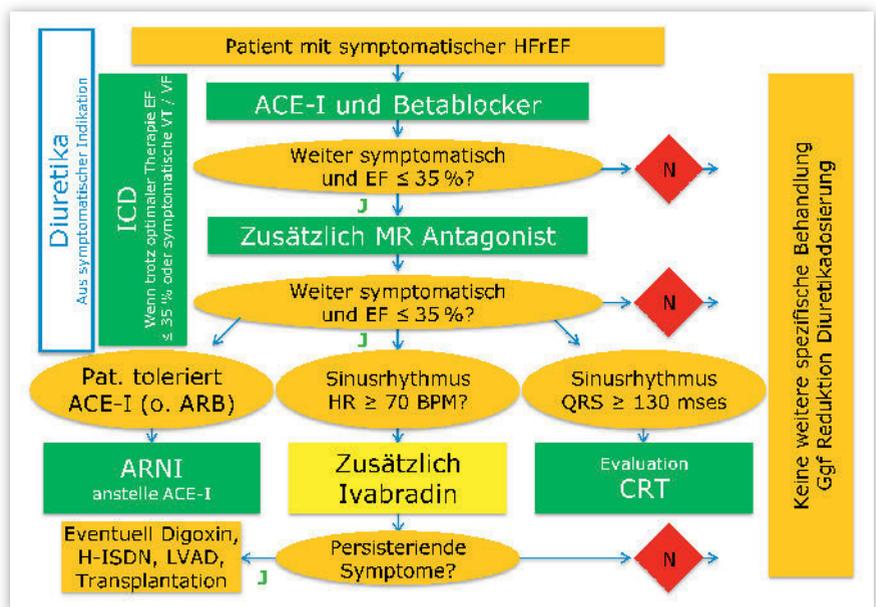


Abb. 4: Therapie der HFrEF bei Patienten mit leicht- bis mittelgradiger CKD (CKD G 1–3) gemäß Scientific Statement der American Heart Association. Grün: hohe Evidenz für prognostischen Benefit; gelb: moderate bis schwache Evidenz für prognostischen Benefit; weiß: keine Evidenz für prognostischen Benefit.

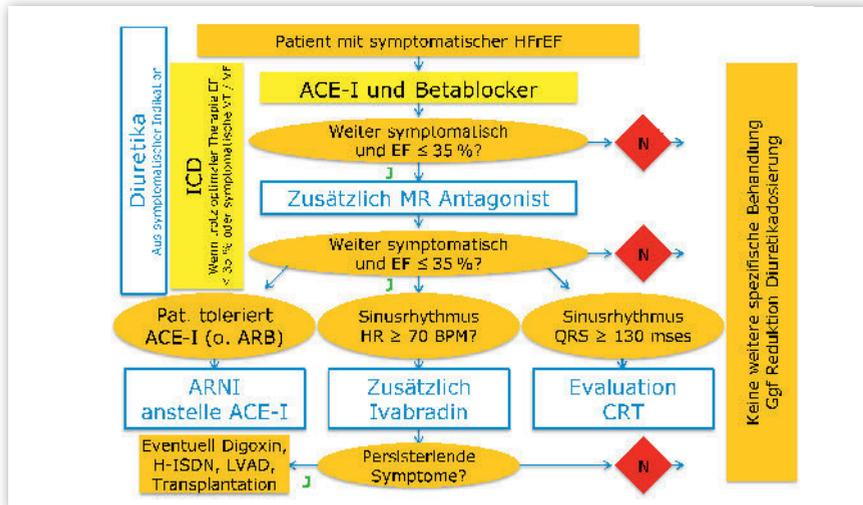


Abb. 5: Therapie der HFrEF bei Patienten mit schwergradiger CKD (CKD G 4–5) gemäß Scientific Statement der American Heart Association. Grün: hohe Evidenz für prognostischen Benefit; gelb: moderate bis schwache Evidenz für prognostischen Benefit; weiß: keine Evidenz für prognostischen Benefit.

bereits aufgeführt, muss beachtet werden, dass Patienten mit weit fortgeschrittener CKD gegenüber nierengesunden Menschen bereits ohne pharmakologische Interventionen eine deutliche Erhöhung natriuretischer Peptide im Serum aufweisen [14]. Die Zunahme von Sacubitril (welches den Abbau natriuretischer Peptide inhibiert) bewirkt eine weitere Akkumulation dieser Peptide, deren physiologische Konsequenz bei fehlenden klinischen Studien unklar bleibt.

**SGLT-2-Inhibitoren**

Die drei SGLT-2-Inhibitoren Empagliflozin (EMPA-REG Outcome-Studie), Dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58-Studie) und Canagliflozin (CANVAS-Studie) haben in großen kardiovaskulären Sicherheitsstudien einerseits das Risiko stationärer Krankenhausaufnahmen aufgrund Herzinsuffizienz und andererseits das Risiko für die Entstehung oder Progression einer chronischen Nierenerkrankung deutlich verringert. Allerdings haben EMPA-REG Outcome, DECLARE-TIMI 58 und CANVAS zwar kardiovaskuläre Risikopatienten, aber nicht spezifisch Patienten mit HFrEF oder CKD rekrutiert. Daher wurde auch – anders als in eigenständigen Herzinsuffizienz-Studien – die linksventrikuläre Funktion bei Studienbeginn nicht systematisch dokumentiert. Alle drei Studien untersuchten die kardiovaskuläre Sicherheit (mit besonderer Beachtung atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse)

und nicht spezifisch renale oder myokardiale Effekte, so dass der kombinierte primäre kardiovaskuläre Endpunkt von EMPA-REG Outcome, DECLARE-TIMI 58 und CANVAS jeweils auf Myokardinfarkte und Schlaganfälle fokussierte.

Nachfolgend wurden Phase 3-Studien initiiert, die bei chronisch nierenkranken Menschen spezifisch den renalen Benefit und bei Patienten mit Herzinsuffizienz spezifisch den myokardialen Benefit von SGLT-2-Inhibitoren überprüfen. Teilweise rekrutieren diese Studie neben Diabetikern auch Nicht-Diabetiker.

Im Vorjahr wurde CREDENCE als erste große primär renale SGLT-2-Inhibitor-Studie publiziert. In CREDENCE gelang Canagliflozin eine deutliche Verlangsamung der CKD-Progression bis zur Dialysepflichtigkeit bei Typ 2-Diabetikern mit CKD G 2–3b A 3 (GFR 30–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Albuminurie > 300 mg/g Kreatinin). Als sekundärer Endpunkt wurden stationäre Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz untersucht, die ebenfalls reduziert wurden. Zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit (Frühjahr 2020) erfolgte eine Pressemitteilung, dass in DAPA-CKD als zweiter großer Studie zur Nephroprotektion durch SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin eine Reduktion der CKD-Progression erreichte; die Studienpublikation ist für Herbst 2020 geplant. Anders als in der CREDENCE-Studie hat DAPA-CKD auch Nicht-Diabetiker eingeschlossen. Schließlich hat in der DAPA-HF-Stu-

die (als erster großer Herzinsuffizienzstudie für SGLT-2-Inhibitoren) Dapagliflozin die Gefahr einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Todesfälle bei HFrEF signifikant vermindert; auch die Gesamtmortalität konnte reduziert werden. Dapagliflozin war bei Patienten mit eingeschränkter eGFR (bis minimal 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bei Studienbeginn) und bei Patienten ohne Diabetes mellitus gleichermaßen protektiv wie bei Patienten mit normaler eGFR und mit Diabetes mellitus.

Auch wenn SGLT-2-Inhibitoren in Europa zum aktuellen Zeitpunkt noch allein als antidiabetische Medikamente zugelassen sind, deren Einsatz bei Diabetikern mit renalen, myokardialen oder kardiovaskulären Komorbiditäten allerdings frühzeitig erfolgen sollte [9], ist in den nächsten Monaten eine Zulassungserweiterung zu erwarten, so dass diese Medikamente auch in der spezifischen Herzinsuffizienzmedikation bei HFrEF-Patienten und zur Nephroprotektion bei CKD einen festen Platz finden werden.

**Eisen/Erythropoese-stimulierende Agenzien**

Chronisch nierenkranke HFrEF-Patienten weisen nahezu häufig eine Anämie auf, die in der Regel vor allem auf Eisenmangel und inadäquate Erythropoetinbildung zurückgeführt werden kann. Auch chronisch nierenkranke HFrEF-Patienten ohne manifeste Anämie haben häufig einen funktionellen oder absoluten Eisenmangel. Bislang gelang es weder in der Nephrologie noch in der Kardiologie, durch Gabe von Erythropoetin oder anderer Erythropoese-stimulierender Agenzien (ESA) eine Prognoseverbesserung von CKD und/oder HFrEF-Patienten zu erreichen. Daher sehen die Herzinsuffizienzleitlinien den Einsatz von ESA höchst zurückhaltend [10] – wobei spätestens nach Erreichen der Dialysepflicht eine ESA-Therapie oft erforderlich ist, um Transfusionen zu vermeiden.

Prognostisch vorteilhafter könnte eine hochdosierte intravenöse Eisentherapie sein, welche in der PIVOTAL-Studie bei Hämodialysepatienten gegenüber einer restriktiveren Eisentherapie stationäre Aufnahmen aufgrund Herzinsuffizienz verminderte [16]. Zwar schloss PIVOTAL

nicht nur kardial manifest vorerkrankte Patienten ein, weshalb sie nicht als reine Herzinsuffizienzstudie gelten kann. Allerdings suggerieren bei HFrEF-Patienten außerhalb der Nephrologie randomisierte Studien [17] positive Effekte einer intravenösen Eisengabe auf die Belastbarkeit und Lebensqualität von herzinsuffizienten Patienten. Daher wurden größere Interventionsstudien initiiert, die bei HFrEF eine mögliche Reduktion stationärer Aufnahmen wegen kardialer Dekompensation und kardialer Todesfälle durch intravenöse Eisentherapie untersuchen.

### Zusammenfassung

Obleich Patienten mit chronischer Nierenerkrankung kardiovaskuläre Hochrisikopatienten sind, die häufig an chroni-

scher Herzinsuffizienz leiden, liegen nur sehr wenige spezifische Studien zur kardialen Therapie dieser Patienten vor. Bei Patienten mit gering- und mittelgradiger CKD (CKD G 1–3) können Therapiealgorithmen der kardiologischen Fachgesellschaften zur HFrEF unkritisch übernommen werden (Abb. 4), da bei diesen Patienten Subgruppenanalysen großer Interventionsstudien zumeist einen mindestens ähnlich großen prognostischen Benefit wie bei HFrEF-Patienten mit normaler Nierenfunktion aufzeigen. Bei Patienten mit fortgeschritten CKD (CKD G 4–5) ist die Evidenzbasis deutlich geringer (Abb. 5). Dies sollte nicht Anlass zum Neglect geben, sondern eine enge und kollegiale Zusammenarbeit von Kardiologen und Nephrologen stimulieren.

**Prof. Dr. med.  
Gunnar Henrik  
Heine**

Agaplesion Markus  
Krankenhaus  
Medizinische Klinik II  
Wilhelm-Epstein-  
Straße 4



60431 Frankfurt/M.

E-Mail: [gunnar.heine@fdk.info](mailto:gunnar.heine@fdk.info)

**PD Dr. med.  
Kyrill Rogacev**

Innere Medizin II –  
Kardiologie  
Sana Hanse-Klini-  
kum Wismar  
Störtebekerstraße 6,  
23966 Wismar



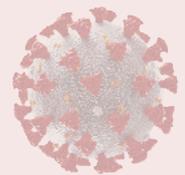
E-Mail: [kyrill.rogacev@sana.de](mailto:kyrill.rogacev@sana.de)

## Junge Ärzte und Medizinstudierende



## Offener Brief des Bündnis Junge Ärzte

### Medizin für den Menschen: Gesundheit vor Gewinn



Unter dem Hashtag #MedizinfürMenschen fordert das Bündnis Junge Ärzte eine zukunftsfähige medizinische Versorgung in Deutschland und hat sich mit Unterstützung weiterer junger Verbände in einem Offenen Brief an Bundeskanzlerin Merkel und Bundesgesundheitsminister Spahn gewandt. Der Offene Brief wird nachfolgend im Wortlaut abgedruckt. Ein Interview dazu schließt an.

Sehr geehrte Frau Bundeskanzlerin Dr. Merkel,  
sehr geehrter Herr Bundesminister Spahn,  
sehr geehrte Landesministerinnen und -minister sowie Senatorinnen,

wir, das Bündnis Junge Ärzte, sind in tiefer Sorge um das deutsche Gesundheitssystem. In der Corona-Krise sehen wir mehr denn je, dass es dringenden Handlungsbedarf gibt, wenn die medizinische Versorgung in Deutschland im Sinne aller zukunftsfähig bleiben soll.

Momentan können wir beobachten, wozu unsere Medizin fähig ist: Wir haben Notfallkapazitäten geschaffen, viele zusätzliche Beatmungsplätze eingerichtet und planbare Untersuchungen und Eingriffe, ambulant wie stationär, verschoben. Auf den Intensivstationen kämpfen wir jungen Ärztinnen und Ärzte für das Wohl der Menschen – Seite an Seite mit erfahrenen Ärzten und Pflegenden. Alle helfen allen – warum? Weil es um uns alle geht. Dabei wird vor allem eines deutlich: Eine Medizin, die sich am Wohle des Menschen ori-

entiert, wird besonderen Herausforderungen weit besser gerecht als die bisherige Medizin, die immer stärker von Kommerzialisierung und bürokratischen Hindernissen geprägt ist. Für uns junge Ärztinnen und Ärzte ist klar: Nach der Krise kann es kein „Weiter so!“ geben. Die Patientinnen und Patienten müssen – wie es in der derzeitigen Ausnahmesituation bereits geschieht – wieder konsequent vor der Profitorientierung rangieren.

### Literatur zum Artikel:

# Pharmakologische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

von Prof. Dr. med. Gunnar Henrik Heine und PD Dr. med. Kyrill Sebastian Rogacev

- [1] Trocchi P, Scheidt-Nave C, Stang A, et al. The Prevalence of Renal Failure. *Dtsch Arzteblatt Online*. 2018;113(6):85–91. doi:10.3238/arztebl.2016.0085
- [2] Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(10):829–839. doi:10.1016/S2213-8587(16)30156-5
- [3] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. Vol 41. Oxford University Press; 2020:111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
- [4] Hickson LJ, Negrotto SM, Onuigbo M, et al. Echocardiography Criteria for Structural Heart Disease in Patients With End-Stage Renal Disease Initiating Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(10):1173–1182. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.052
- [5] Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3):A7–A8. doi:10.1053/j.ajkd.2019.01.001
- [6] McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal Insufficiency and Heart Failure: Prognostic and Therapeutic Implications from a Prospective Cohort Study. *Circulation*. 2004;109(8):1004–1009. doi:10.1161/01.CIR.0000116764.53225.A9
- [7] Noel JA, Bota SE, Petrcich W, et al. Risk of Hospitalization for Serious Adverse Gastrointestinal Events Associated With Sodium Polystyrene Sulfonate Use in Patients of Advanced Age. *JAMA Intern Med*. 2019;179(8):1025. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0631
- [8] Psotka MA, Teerlink JR. Ivabradine: Role in the Chronic Heart Failure Armamentarium. *Circulation*. 2016;133(21):2066–2075. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018094
- [9] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–2701. doi:10.2337/dci18-0033
- [10] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
- [11] McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
- [12] Prescott MF, Senni M, Rouleau JL, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2018;6(6): 489–498. doi:10.1016/j.jchf.2018.02.004
- [13] Haynes R, Judge PK, Staplin N, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;138(15):1505–1514. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034818
- [14] Untersteller K, Girerd N, Duarte K, et al. NT-proBNP and Echocardiographic Parameters for Prediction of Cardiovascular Outcomes in Patients with CKD Stages G2–G4. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(11):1978–1988. doi:10.2215/CJN.01660216
- [15] Ayalasomayajula SP, Langenickel TH, Jordaan P, et al. Effect of renal function on the pharmacokinetics of LCZ696 (sacubitril/valsartan), an angiotensin receptor neprilysin inhibitor. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(9):1065–1073. doi:10.1007/s00228-016-2072-7
- [16] Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2019;380(5):447–458. doi:10.1056/NEJMoa1810742
- [17] von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2019;7(1):36–46. doi:10.1016/j.jchf.2018.07.015