

# Akute Luftnot

Prof. Dr. Birgit Aßmus  
Schwerpunktleitung Herzinsuffizienz  
Med. Klinik I Kardiologie & Angiologie,  
Universitätsklinikum Giessen

# DISCLOSURES

Honoraria/Consultancy Fees: Abbott / StJude Medical, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, Novartis, Vifor

# Definition Dyspnoe

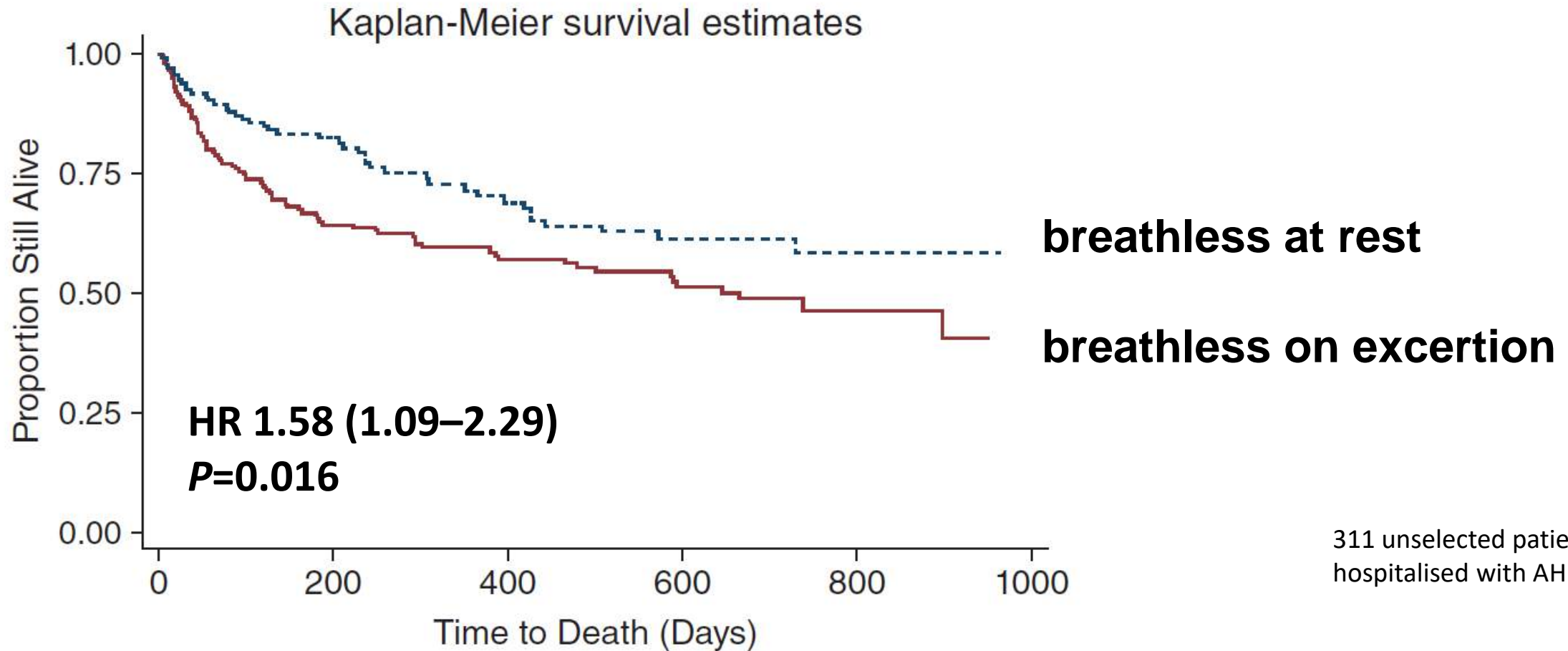
Dyspnoe ist ein Begriff für die Beschreibung der subjektiven Wahrnehmung von Atembeschwerden, die sich zusammensetzt aus qualitativ verschiedenen Empfindungen unterschiedlicher Intensität. Die Wahrnehmung hängt ab von Interaktionen zwischen verschiedenen physiologischen, psychologischen, sozialen und Umgebungsfaktoren und kann zu sekundären physiologischen Antworten und Verhaltensänderungen führen (1).

**Akute Dyspnoe kann Ausdruck einer lebensbedrohlichen Erkrankung sein und erfordert eine zeitnahe Diagnostik.**

# Häufigkeit Dyspnoe

- **betrifft bis zu 25 % der Patienten im ambulanten Bereich**
- **Notaufnahme: 7,4 % aller Patienten**
- **Allgemeinarztpraxis: 10 % der Patienten Luftnot beim Gehen in der Ebene, 25 % Dyspnoe bei stärkerer Belastung**
- **Hausarzt: 1–4 % führender Grund für die Vorstellung**
- **Kardiologie FA: 15–50 %, Pneumologie FA: 60 %**
- **Rettungsdienst: 12 % , davon müssen 50% stationär aufgenommen werden (Krankenhausmortalität 10 %)**

# Survival according to presentation



311 unselected patients  
hospitalised with AHF

# Ursachen von Dyspnoe im Rettungsdienst, in der Notaufnahme und in der hausärztlichen Praxis

Rettungsdienst	Notaufnahme	Hausarztpraxis
Herzinsuffizienz (15–16 %)	COPD (16,5 %)	akute Bronchitis (24,7 %)
Pneumonie (10–18 %)	Herzinsuffizienz (16,1 %)	akute Infektion des oberen Respirationstraktes (9,7 %)
COPD (13 %)	Pneumonie (8,8 %)	sonstiger Atemwegsinfekt (6,5 %)
Asthma bronchiale (5–6 %)	Myokardinfarkt (5,3 %)	Asthma bronchiale (5,4 %)
akutes Koronarsyndrom (3–4 %)	Vorhofflimmern/-flattern (4,9 %)	COPD (5,4 %)
Lungenembolie (2 %)	maligne Tumorerkrankung (3,3 %)	Herzinsuffizienz (5,4 %)
Bronchialkarzinom (1–2 %)	Lungenembolie (3,3 %)	Hypertonie (4,3 %)

Hilfreich für die Differentialdiagnose

- Zeitlicher Verlauf
- Situative Aspekte
- Ursächliche Faktoren

# Akute Dyspnoe – was ist zu tun

- **Vitalparameter (Puls, Blutdruck, O<sub>2</sub>-Sättigung), Atemfrequenz**
- **Klinische Untersuchung**

## Alarmzeichen

- **Verwirrheitszustände**
- **(neu aufgetretene) schwere Zyanose**
- **Sprechdyspnoe und unzureichende Atembemühungen**
- **respiratorische Erschöpfung**
- **Dyspnoe = Angst! Emotionale Faktoren wirken aggravierend**

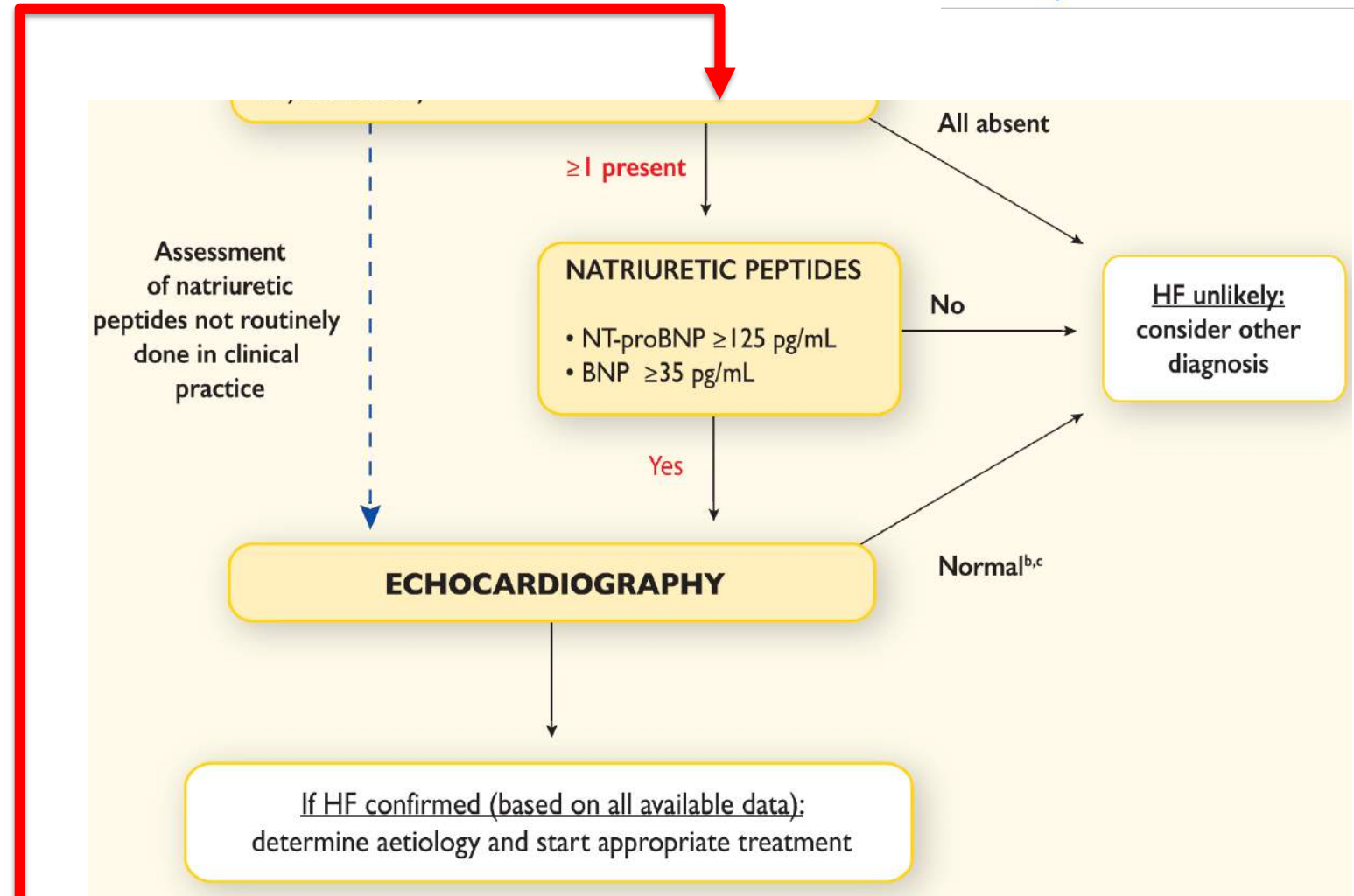
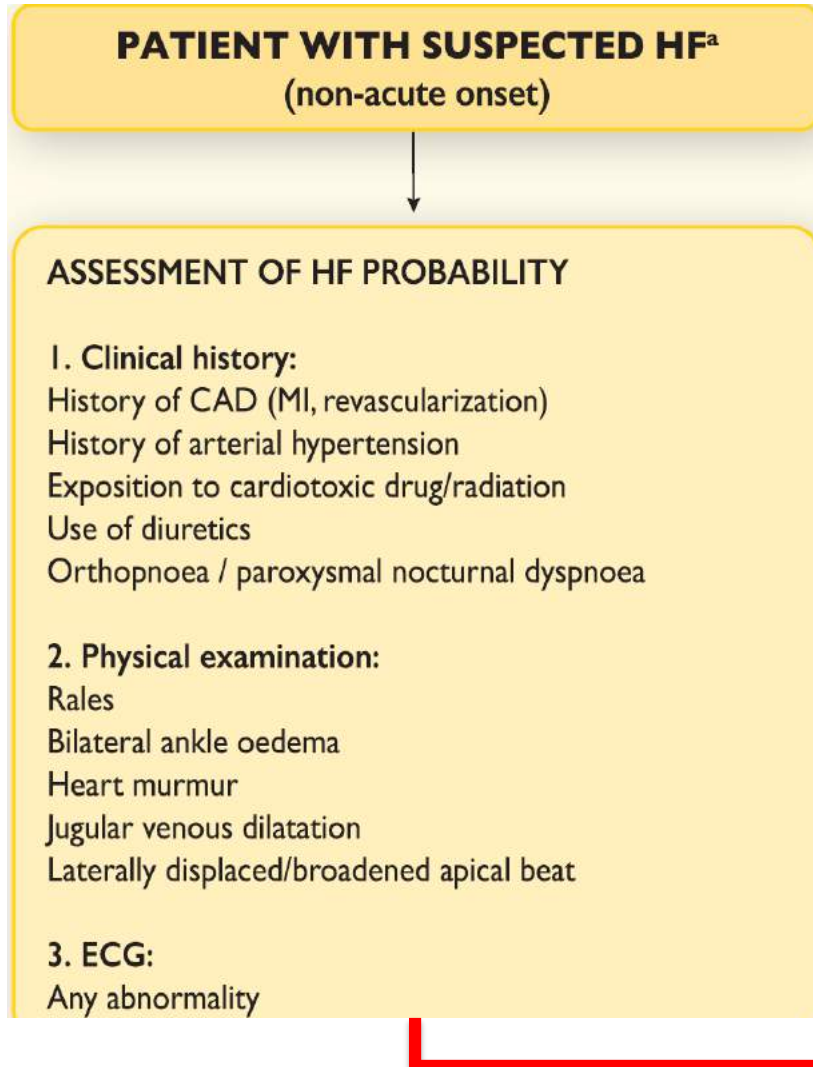
## Begleitsymptome, die in der Differenzialdiagnose richtungweisend sein können\*

Zusätzliche Symptome	Differenzialdiagnostische Überlegungen
Atemgeräusche vermindert oder fehlend	COPD, schweres Asthma, (Spannungs-)Pneumothorax, Pleuraerguss, Hämatothorax
Bewusstseinsstörung	psychogene Hyperventilation, zerebrale oder metabolische Störungen, Pneumonie
Blässe	ausgeprägte Anämie
Einsatz der Atemhilfsmuskulatur	Lungenversagen/ARDS, schwere COPD, schweres Asthma
Giemen	(exazerbiertes) Asthma bronchiale, COPD, ADHF, Fremdkörper
Halsvenenstauung	
mit pulmonalen Rasselgeräuschen	ADHF, ARDS
ohne auskultatorischen Lungenbefund	Perikardtamponade, Lungenarterienembolie
Hämoptoe	Bronchialkarzinom, Lungenembolie, Bronchiektasen, chronische Bronchitis, Tuberkulose
Hyperventilation	Azidose, Sepsis, Salicylatvergiftung, Angst, psychogen

Ödeme	Herzinsuffizienz
Orthopnoe	akute Herzinsuffizienz, toxisches Lungenödem
pathologische Kreislaufsituation	
hyperton	hypertensive Krise, Panikattacke, akutes Koronarsyndrom
hypoton	Herzinsuffizienz mit Vorwärtsversagen, metabolische Störungen, septische Zustände, Lungenarterienembolie
Pulsus paradoxus	Rechtsherzversagen, Lungenarterienembolie, kardiogener Schock, Perikardtamponade, exazerbiertes Asthma bronchiale
Rasselgeräusche	ADHF, ARDS, Pneumonie
Schmerzen	
atemabhängig	Pneumothorax, Pleuritis/Pleuropneumonie, Lungenembolie
atemunabhängig	Myokardinfarkt, Aortenaneurysma, Roemheld-Syndrom, Nieren- oder Gallenkolik, akute Gastritis
Schwindel, Synkopen	Vitien (zum Beispiel Aortenklappenstenose), hypertrophe und dilatative Kardiomyopathien, ausgeprägte Anämie, Angststörung, Hyperventilation



# Luftnot - Herzinsuffizienz



# Behandlungs-Ziele bei Verschlechterung / Auftreten von akuter Herzinsuffizienz

- Symptome (Luftnot!) und Ödeme so schnell wie möglich lindern
- i.v. Therapie so kurz wie nötig, Patient frühzeitig mobilisieren, Reha ?, Entlassung mit weiterem Behandlungsplan.
- Co-Morbiditäten behandeln
- Optimierung der langfristigen HI-Therapie vor Entlassung (ACE-I/ARNI, BB, MRA)
- Nierendysfunktion, Thromboembolie, Infektion sind die wichtigen Krankenhaus-Komplikationen
- Frühzeitige Wiederaufnahme (ca. 25%!) durch Organisation der poststationären Behandlung (Termin Kardiologe / Hausarzt / Telemedizin) verhindern

Symptome einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz

Oberkörper hoch und Beine tief lagern, i.v. Verweilkanüle legen

hämodynamische Instabilität  
 (Tabelle 25, 26)

Stauung  
 (Tabelle 25, 26)

Angst, Unruhe,  
 schwere Dyspnoe

Hypoxämie

Hypotonie

Normo-/Hypertension

ggf. Inotropika,  
Vasopressoren

ggf. Vasodilatoren

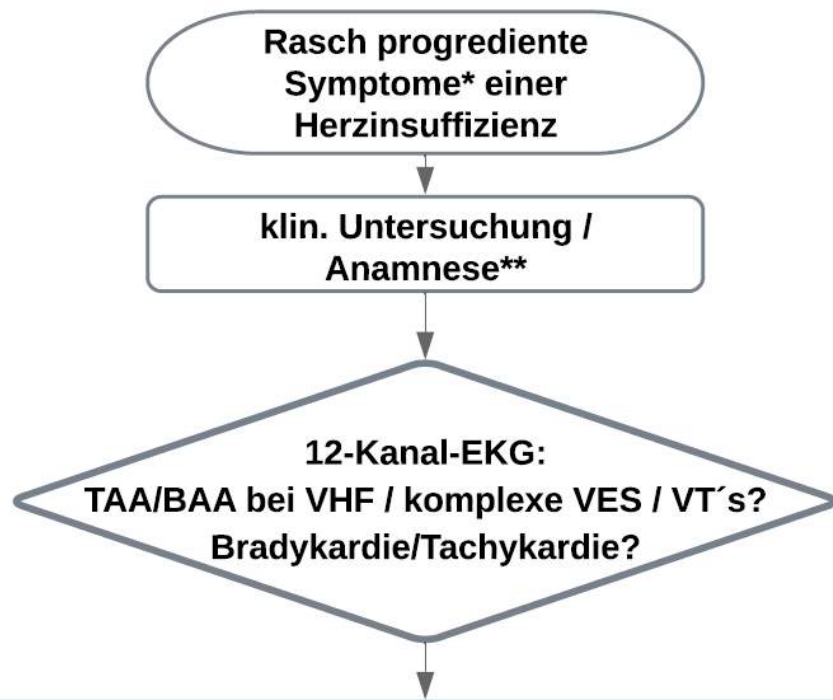
i. v. Diuretika

ggf. Opioide

Sauerstoff;  
ggf. Beatmung

Transfer in Notaufnahme

prästationäre Erstversorgung



**\* Symptome:**  
Progress d. Dyspnoe (z.B. von NYHA II zu NYHA III o. NYHA IV), Leistungsminderung / Müdigkeit, therapierefraktäre Ödeme, Nykturie, Gewichtszunahme, Hypotonie (RRsyst. < 90 mmHg), Hypertonie (RRsyst. > 180 mmHg)?

**\*\* Anamnese:**  
Neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen? ICD-Schocks? Hospitalisation? Ansteigende BNP-Werte? Progrediente Niereninsuffizienz / Hyperkaliämie?  
Anamnese / klinische Diagnosen)

**Klinische Symptome:**

- starke Dyspnoe / Thoraxschmerz / Synkope
- Tachypnoe (> 25 Atemzüge/min.) / pulmonale Stauungszeichen / deutl. Ödeme
- Blutdruck syst. < 90 mmHg oder > 180 mmHg
- Herzfrequenz > 90 bpm oder < 50 bpm
- Sauerstoffsättigung < 90%

**Stationäre Einweisung  
Rettungsdienst / Notarzt  
112**

## Therapie bis Rettungsdienst / Notarzt eintrifft:

- Anlage von ein bis zwei großlumigen i.v.-Zugängen (z.B. grüne Braunüle (G18) oder graue Braunüle (G16))
- Sauerstoffgabe bis zur Ziel-Sauerstoffsättigung > 90% / ggf. Intubation u./o. Beatmung (CPAP / BIPAP)
- strenge Indikationsstellung zur Katecholamingabe (z.B. Adrenalin 1-10 µgr. i.v.)
- ggf. Blutdrucksenkung (z.B. Nitro. 1-2 Hub (Metoprolol 2,5 mg i.v.))
- ggf. Diuretika i.v. (z.B. Furosemid 40 mg i.v.)

## Ätiologie / reversible Ursachen identifizieren und bis zum Eintreffen NEF / RTW bereits gezielte Therapie einleiten:

- Akutes Koronarsyndrom? Hypertensiver Notfall? Herzrhythmusstörungen (z.B. VHF o. VT)? Lungenembolie? Infektion (z.B. Pneumonie, Endokarditis, Sepsis)? Incompliance bzgl. Flüssigkeits-/Medikamenten-Einnahme? Exazerbierte COPD? Mechanische Ursache (Myokardruptur bei ACS/ kard. Intervention (akute Nativ- o. Prothesen-Klappeninsuffizienz)/ Aortendissektion)?
- Vitalzeichen überwachen, 12-Kanal-EKG, (Echo)

Transfer in Notaufnahme

Anamnese; Labor inkl. BNP/NT-pro-BNP und Blutgasanalyse; 12-Kanal-EKG, Echokardiographie

Spezifische Ursache identifiziert?

(Akutes Koronarsyndrom, hypertensiver Notfall, Rhythmusstörung, akute mechanische Ursache, Lungenembolie ...)

ja

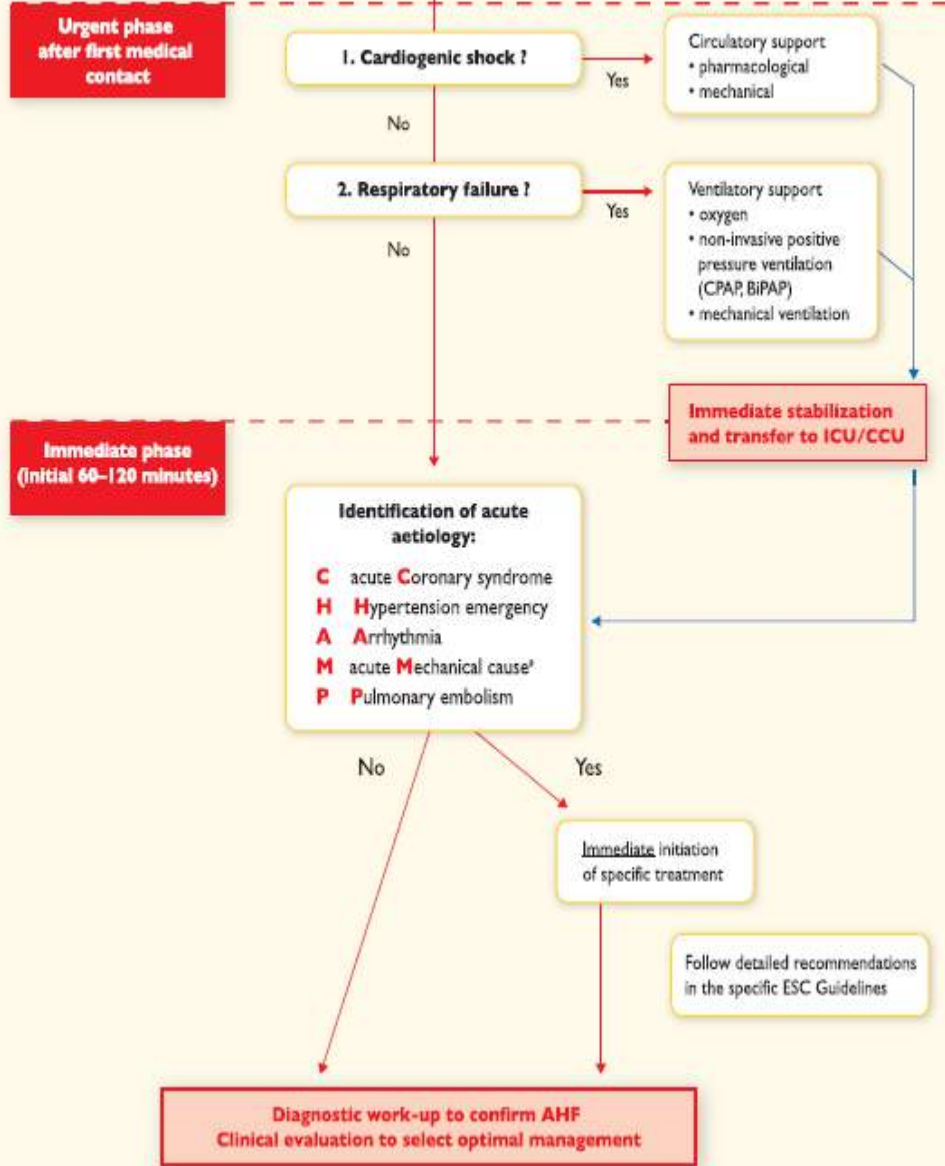
sofortige spezifische Behandlung  
(z. B. PCI, Bypass-Operation,  
Klappenchirurgie ...)

nein

- weitere Differentialdiagnostik
- Anpassung der medikamentösen Dauertherapie
- bei fehlender Stabilisierung: Prüfung der Indikation für weiterführende Maßnahmen (mechanische Kreislaufunterstützung, Nierenersatzverfahren)

(akut-)stationäre Versorgung

**Patient with suspected AHF**



## Acute stabilization

- Mechanical circulatory support: Impella / ECMO / LVAD
- Rescue structural interventions
- Pharmacological treatment: vasopressors, vasodilators, diuretics
- Ventilatory support: O2, invasive ventilation, non-invasive ventilation, high-flow oxygen
- Renal replacement: Dialysis, Ultrafiltration
- Specific treatment (CHAMP)

**Initiation of disease-modifying (long-term) treatment**

# Behandelbare Ursachen bei akuter Herzinsuffizienz

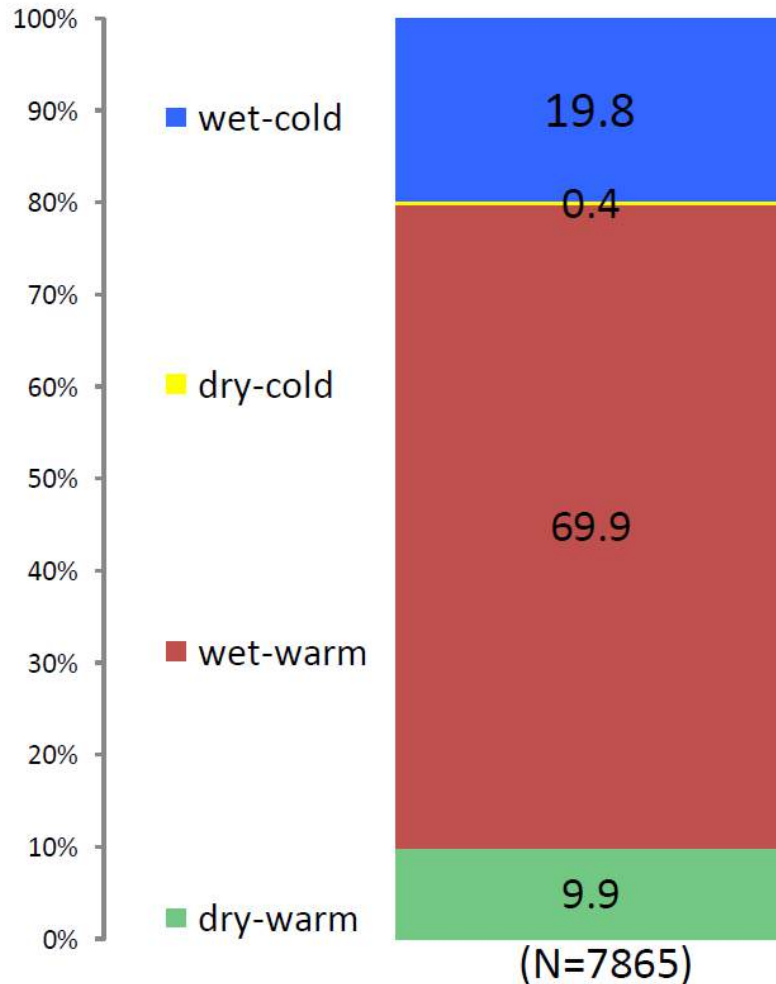
<b>C</b>	akutes <u>C</u> oronarsyndrom	Revaskularisation (PCI / Bypass)
<b>H</b>	<u>H</u> ypertensive Entgleisung / Notfall	Blutdruckeinstellung (Medikamente)
<b>A</b>	<u>A</u> rrhythmie (EKG, Device-Speicher)	Frequenz- und Rhythmuskontrolle / Ablation bei Vorhofflimmern / ventrikuläre Tachykardie Schrittmacher / ICD
<b>M</b>	akute <u>m</u> echanische Ursache (Echo)	Aortenstenose (OP / TAVI) Mitralklappeninsuffizienz (OP / perkutanes Verfahren)
<b>P</b>	Lungenembolie ( <u>p</u> ulmonary embolism)	(lokale) Lyse / Antikoagulation

## Bei Herzinsuffizienz (HFrEF / HFpEF) ohne eindeutige behandelbare Ursache

- Optimierung der Therapie
- Optimierung Risikofaktoren / Lebensstil
- Schulung des Patienten

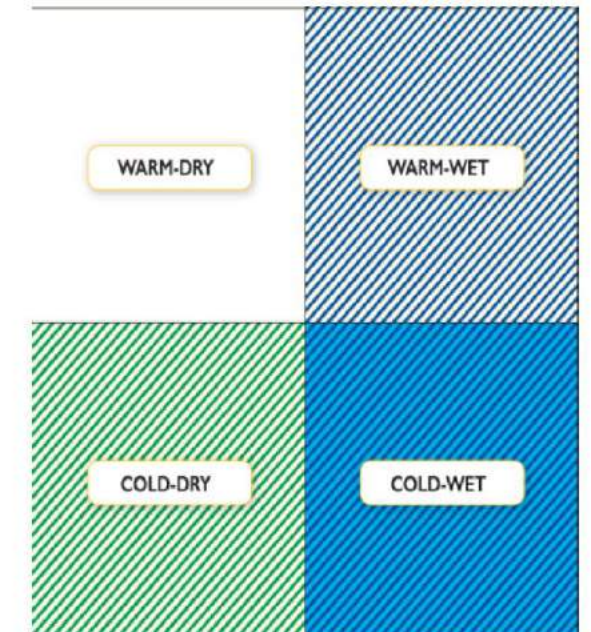


# Prognose bei akuter Herzinsuffizienz – nach klinischem Phänotyp



Based on the findings from clinical examination at admission, patients were retrospectively classified into four profiles according to the 2016 Guidelines :

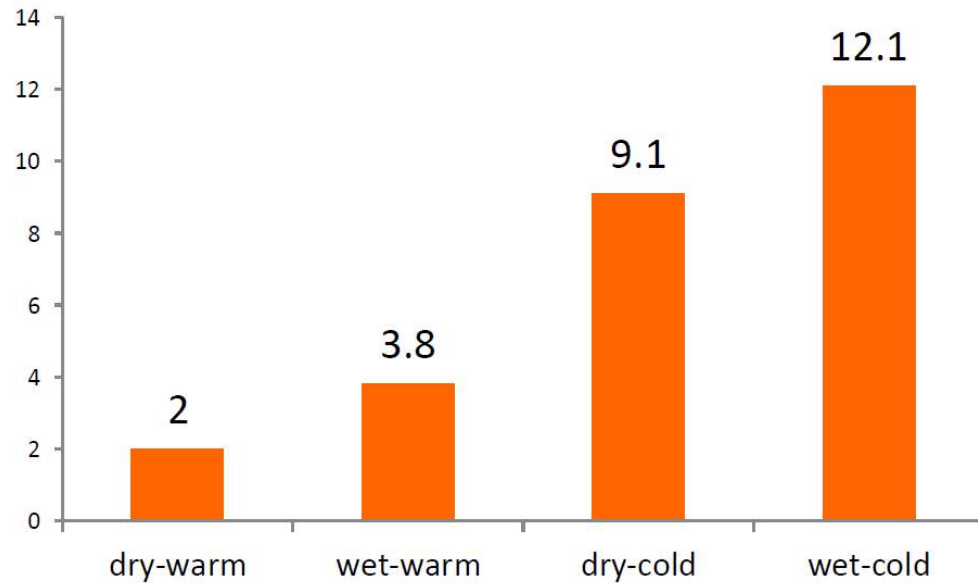
- no congestion and no hypoperfusion (“**dry-warm**”),
- congestion without hypoperfusion (“**wet-warm**”),
- hypoperfusion without congestion (“**dry-cold**”) and
- congestion and hypoperfusion (“**wet-cold**”).



*To categorize as congestion, at least one of the following clinical signs collected in CRF should be present: pulmonary rales, peripheral bilateral edema, JVD>6cm, hepatomegaly, hepato-jugular reflux. Hypoperfusion was defined by the presence of either cold extremities or other peripheral hypoperfusion signs (oliguria or mental confusion).*

# Prognose bei akuter Herzinsuffizienz – nach klinischem Phänotyp

	Overall (N=7865)	Dry and warm (N=785)	Wet and warm (N=5492)	Dry and cold (N=33)	Wet and cold (N=1555)	P value
<b>In-hospital outcomes</b>						
All causes of death (%)	5.3	2.0	3.8	9.1	12.1	<0.001
Time in hospital (days) Mean±SD	10.7 ± 25.4	8.6 ± 17.9	10.6 ± 26.5	8.2 ± 4.1	12.0 ± 24.6	<0.001
Admitted in ICCU (%)	47.7	38.5	45.4	45.5	60.0	<0.001
Time in ICCU (days) Mean±SD	2.6 ± 4.6	2.0 ± 4.4	2.5 ± 4.6	3.0 ± 4.3	3.2 ± 4.4	<0.001



## One year Outcomes

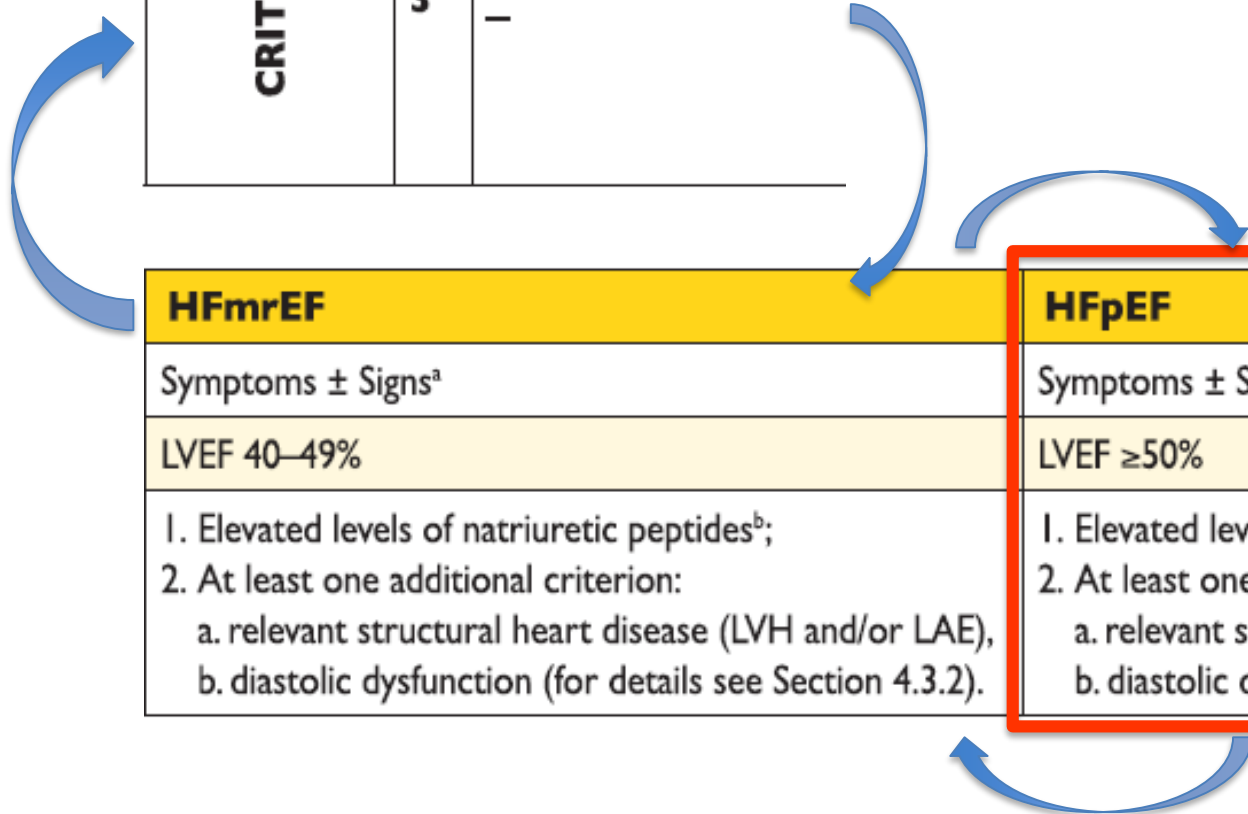
	Overall (N=7865)	Dry and warm (N=785)	Wet and warm (N=5492)	Dry and cold (N=33)	Wet and cold (N=1555)	P value
<b>1-year outcomes</b>						
1 year all causes of death (%)	22.2	12.1	22.6	28.0	26.4	<0.001
1-year all-causes hospitalization (%)	43.6	37.0	43.6	41.7	47.2	<0.001
1-year HF-hospitalization (%)	25.6	14.2	26.3	16.7	29.4	<0.001
1-year all-causes of death and/or HF-hospitalization (%)	44.7	26.2	44.7	48.1	54.1	<0.001

# Einteilung in 3 Typen der Herzinsuffizienz

Type of HF	HFrEF	
<b>CRITERIA</b>	<b>1</b>	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>
	<b>2</b>	LVEF <40%
	<b>3</b>	—

HFmrEF	
Symptoms ± Signs <sup>a</sup>	
LVEF 40–49%	
1. Elevated levels of natriuretic peptides <sup>b</sup> ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).	

HFpEF	
Symptoms ± Signs <sup>a</sup>	
LVEF ≥50%	
1. Elevated levels of natriuretic peptides <sup>b</sup> ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).	



# Behandlung von Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Pumpfunktion (HFmrEF / HFpEF)

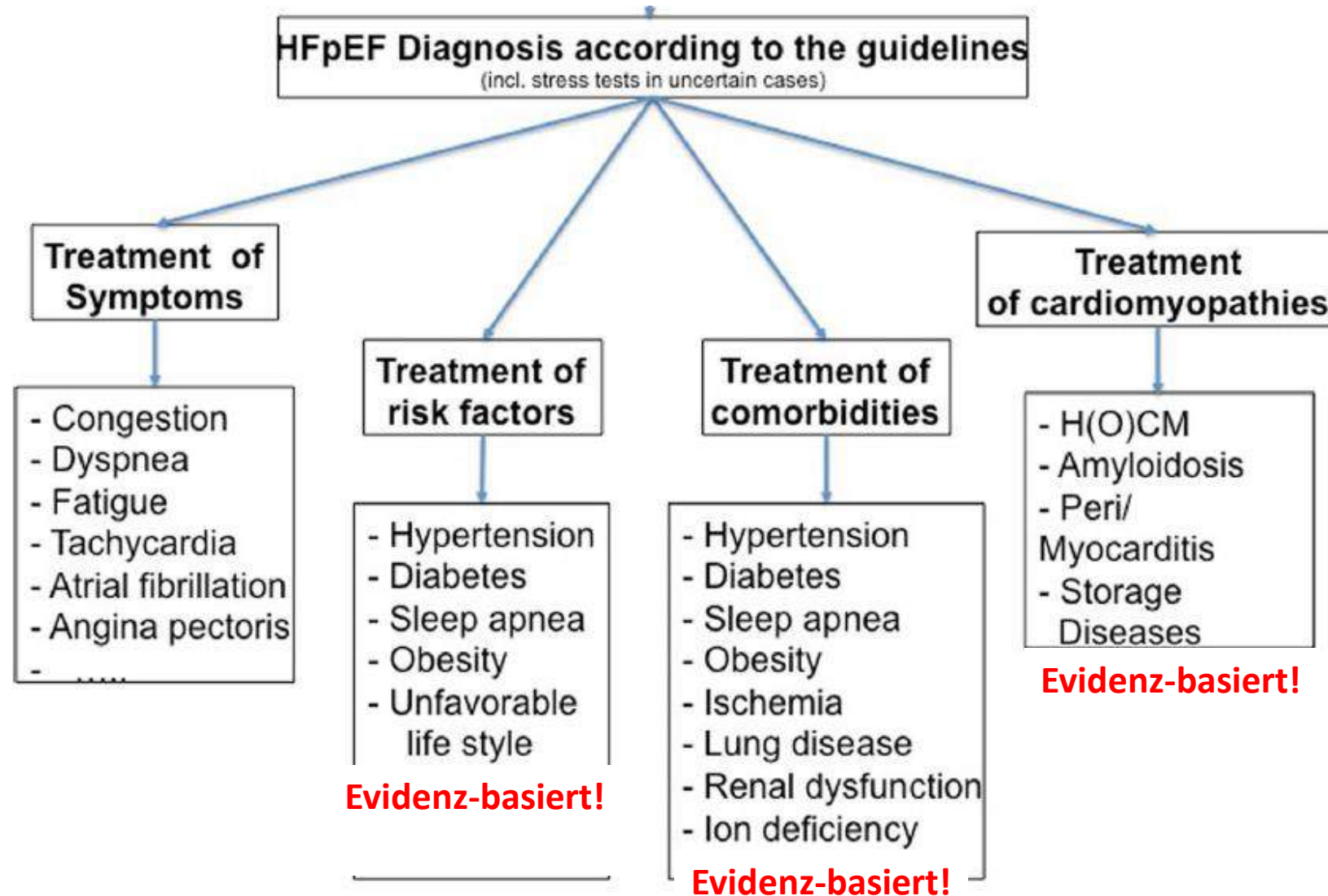
“No treatment has yet been shown, convincingly, to reduce morbidity or mortality in patients with HFpEF or HFmrEF.

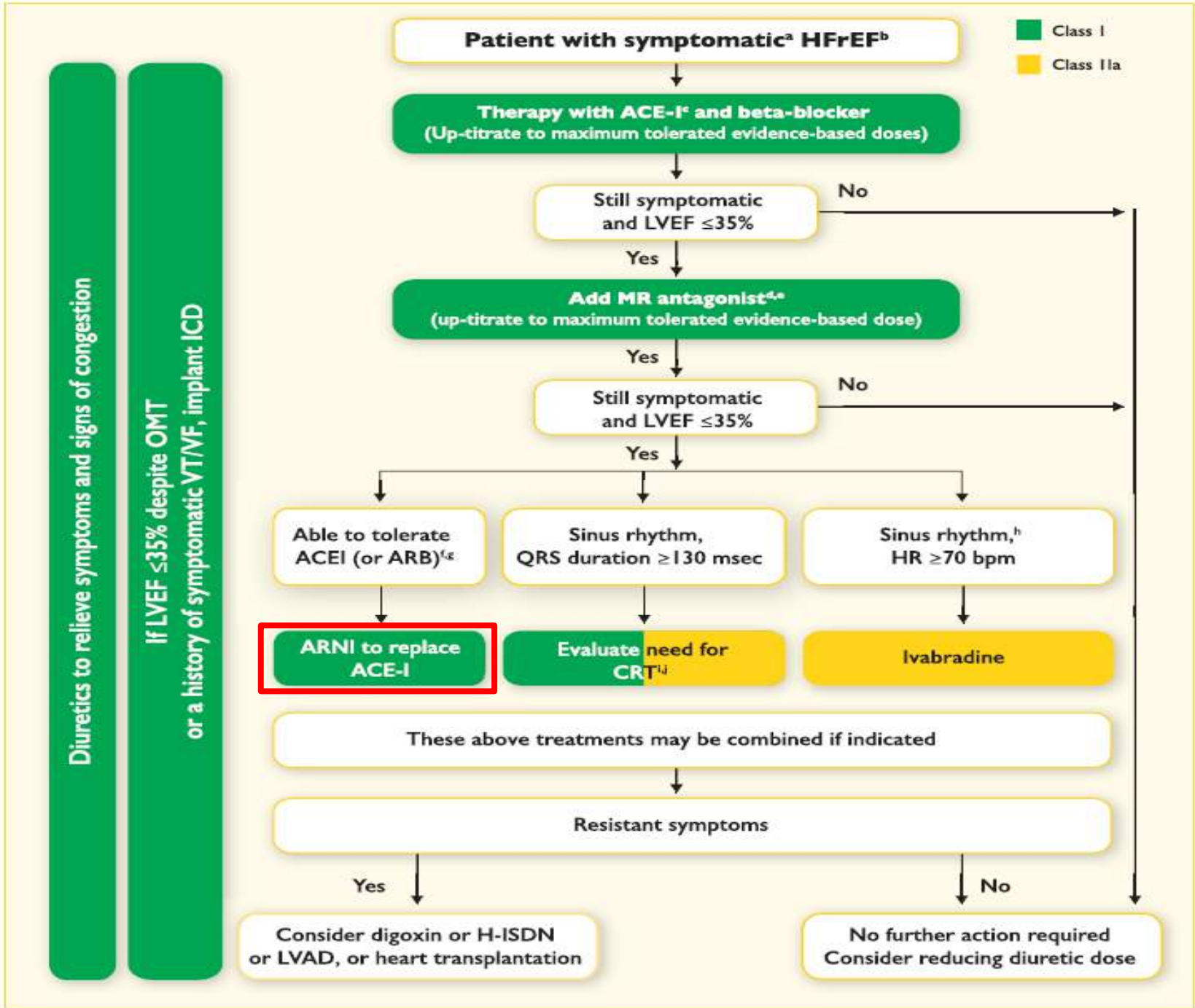
However, since these patients are often elderly and highly symptomatic, and often have a poor quality of life, an important aim of therapy may be to alleviate symptoms and improve well-being.”

## Recommendations for treatment of patients with heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with mid-range ejection fraction

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

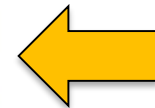
# Behandlung bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF)





**Table 7.2 Evidence-based doses of disease-modifying drugs in key randomized trials in heart failure with reduced ejection fraction (or after myocardial infarction)**

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



### Wie Dosis auftitrieren?

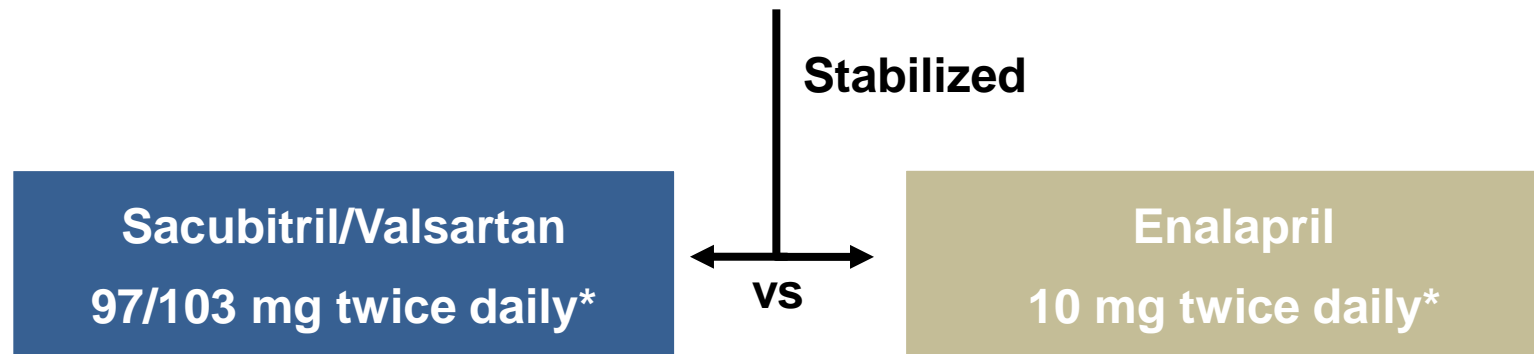
Bei Beginn Plan entwerfen und Patienten erklären

- Beste Verträglichkeit bei Steigerung alle 4 Wochen um 25% (abends vor morgens)
- Bei Hypotonie prüfen ob Hypertonie-Medikamente eingenommen werden (z.B. Amlodipin, HCT)
- Diuretika vorsichtig reduzieren
- E'lyte, Nierenwerte jeweils 7-10 Tage nach Dosisanpassung prüfen

## Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure

Eric J. Velazquez, M.D., David A. Morrow, M.D., M.P.H.,  
Adam D. DeVore, M.D., M.H.S., Carol I. Duffy, D.O., Andrew P. Ambrosy, M.D.,  
Kevin McCague, M.A., Ricardo Rocha, M.D., and Eugene Braunwald, M.D.,  
for the PIONEER-HF Investigators\*

### Study Design: Hospitalized with Acute Decompensated HFrEF



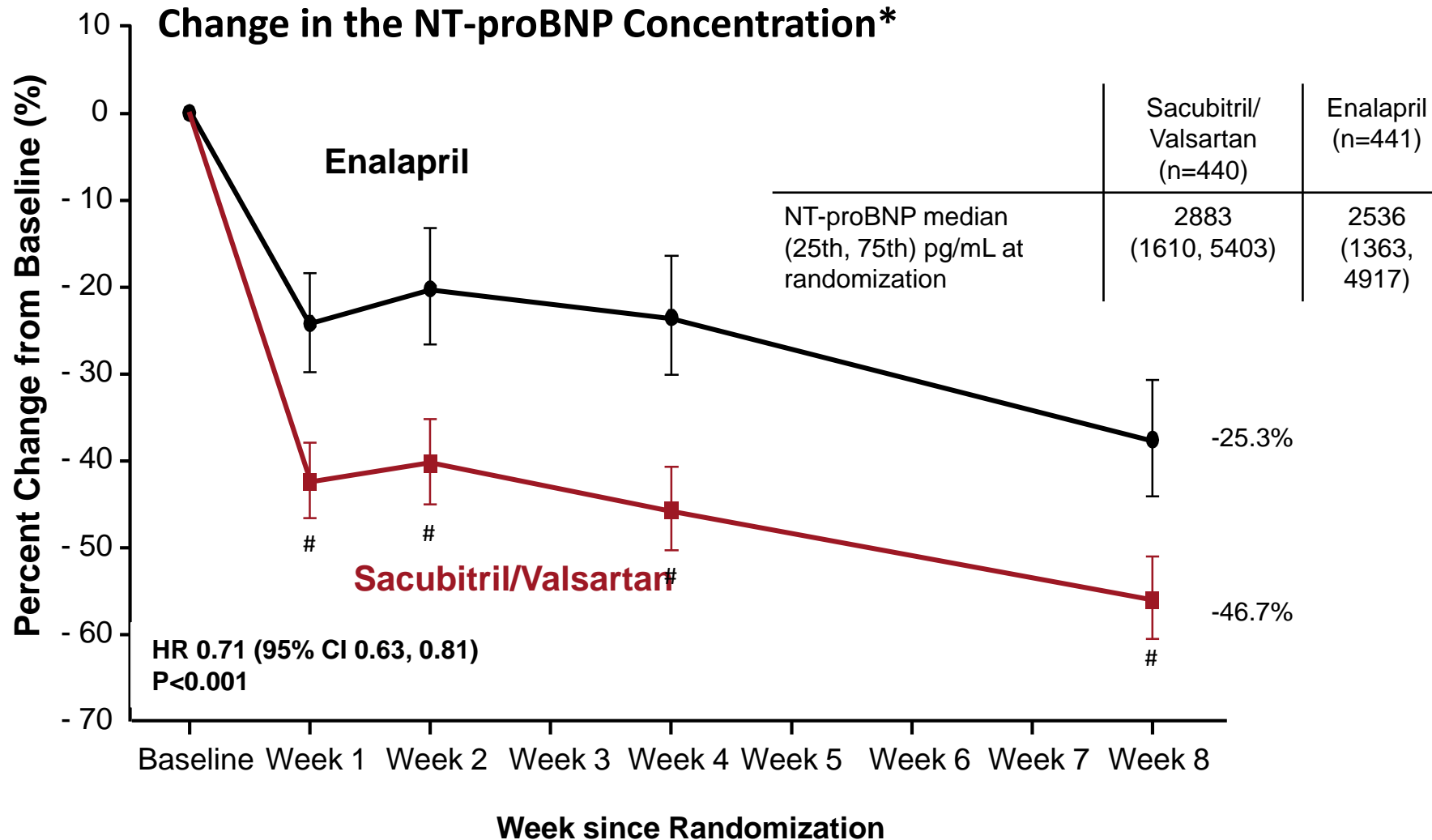
In-hospital initiation

Study Drug for 8 weeks

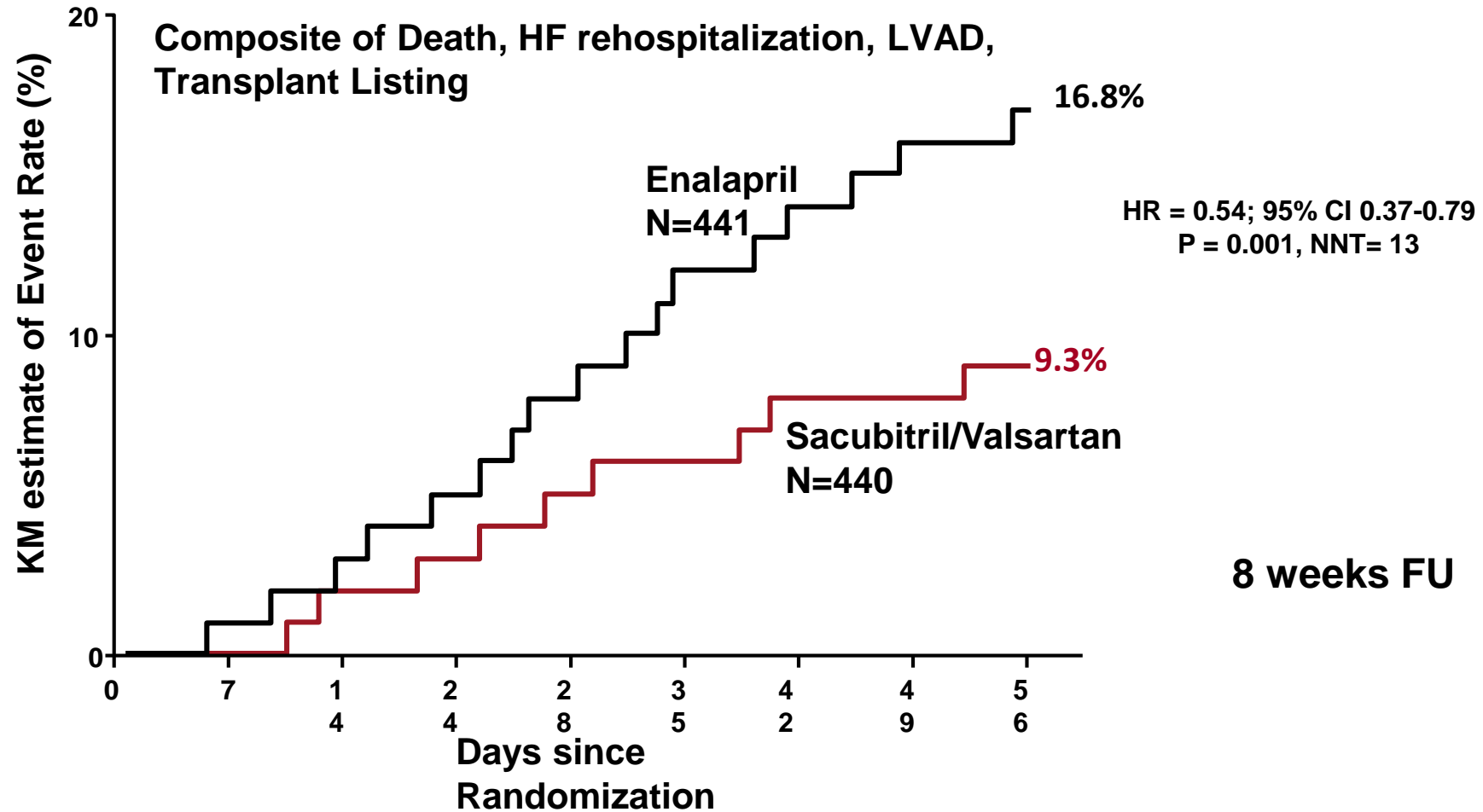
- Evaluate biomarker surrogates of efficacy (NT-proBNP)
- Evaluate safety and tolerability
- Explore clinical outcomes



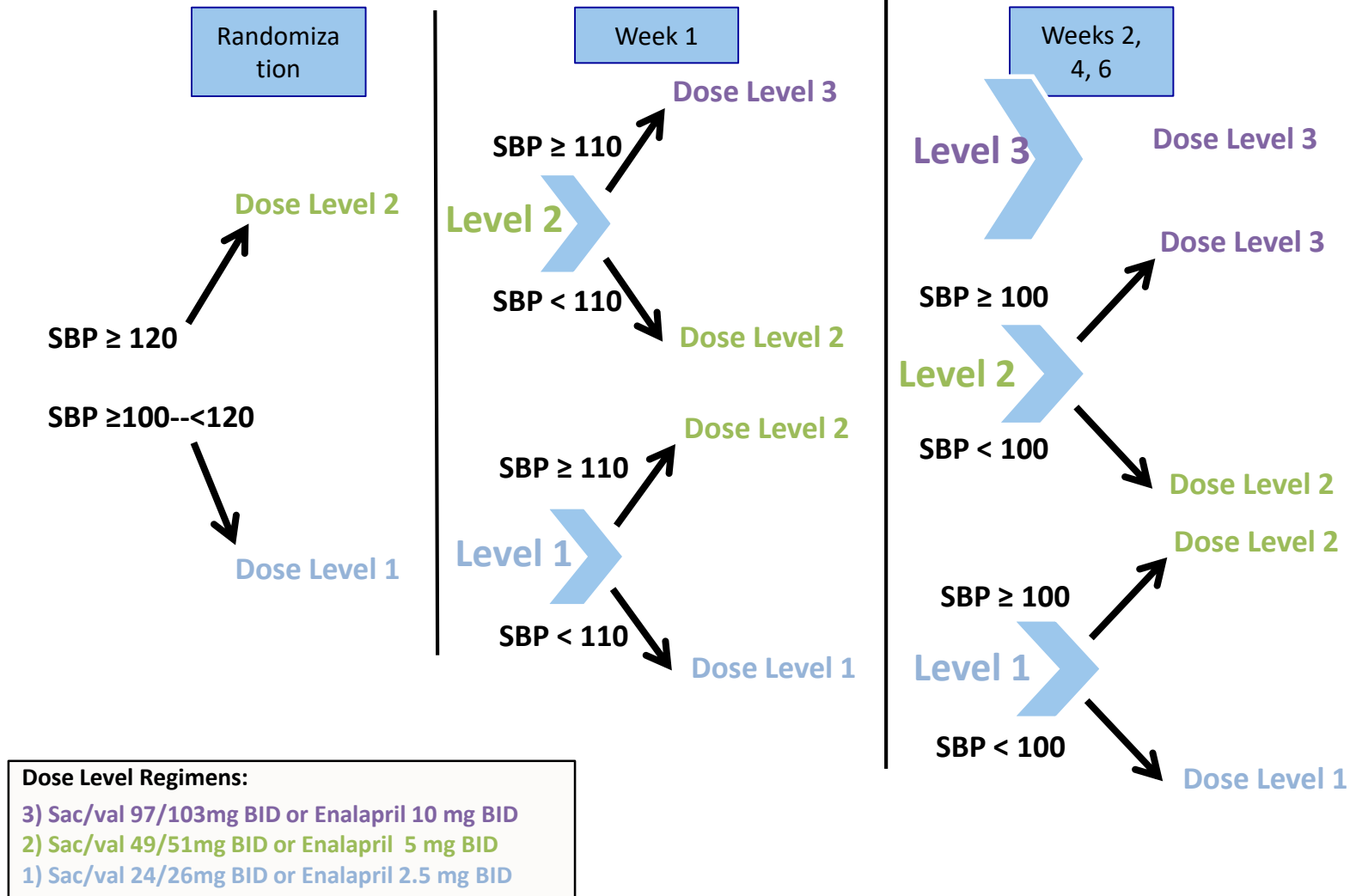
# Primary Endpoint: $\Delta$ NT-proBNP



# Exploratorischer klinischer kombinierter Endpunkt



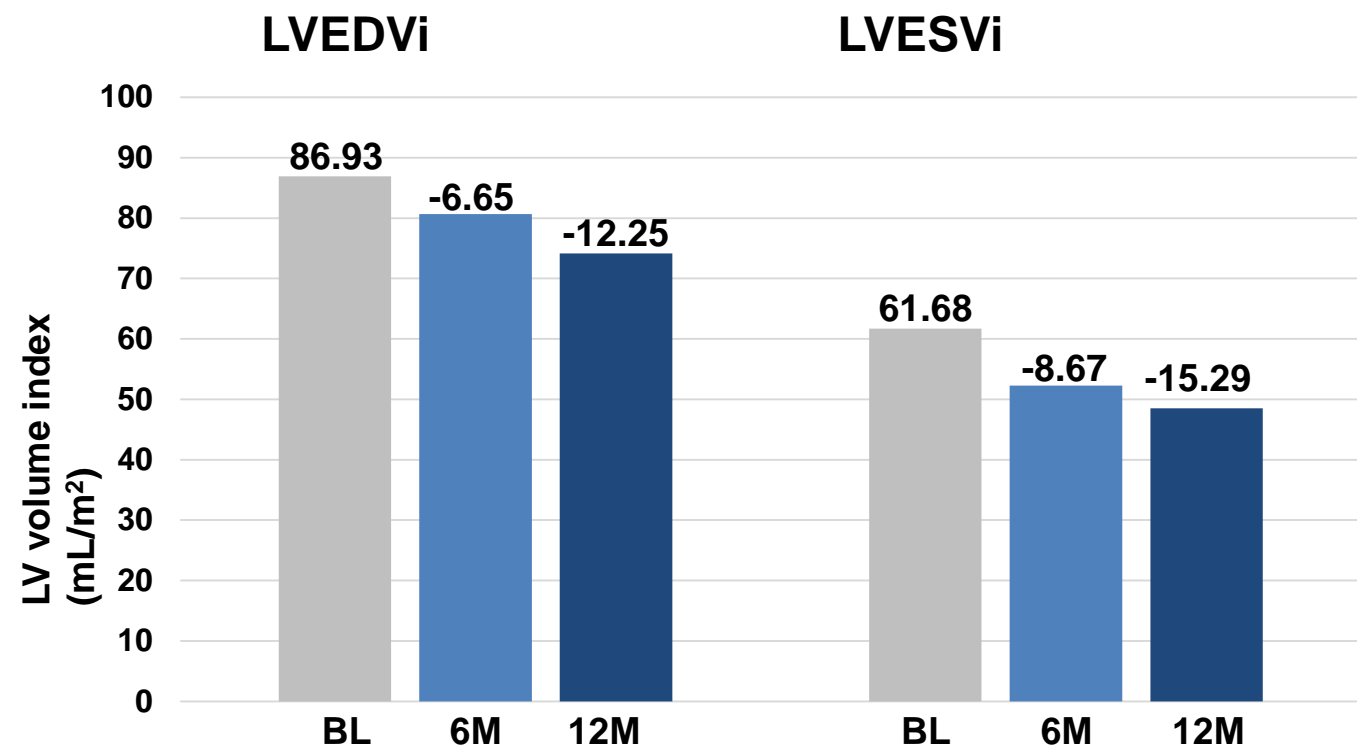
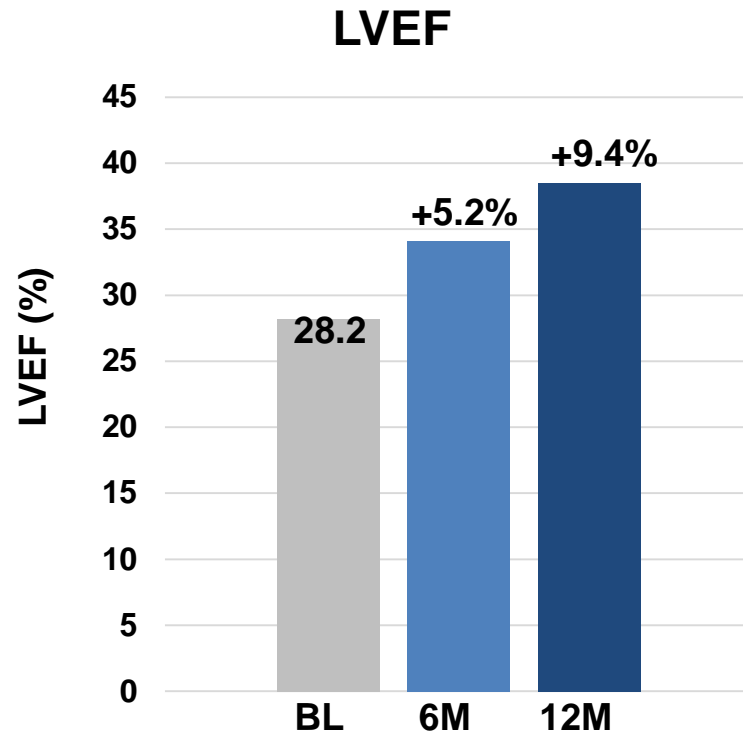
# Schema der Dosis-Titration nach Blutdruckwerten



# PROVE-HF: Evidence of reverse cardiac remodeling

**Purpose:** To examine the association of the change in NT-proBNP after initiation of Sacubitril/Valsartan with **long-term changes in measures of cardiac remodeling**

**Design:** Phase IV, prospective, 52-week, open-label, single-group mechanistic study conducted in the United States



25% of subjects experienced an LVEF increase of  $\geq 13\%$  at 12 months

Baseline to 12 months: all  $p < 0.001$

## ORIGINAL ARTICLE

## Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

J.J.V. McMurray, S.D. Solomon, S.E. Inzucchi, L. Køber, M.N. Kosiborod, F.A. Martinez, P. Ponikowski, M.S. Sabatine, I.S. Anand, J. Böhlhávek, M. Böhm, C.-E. Chiang, V.K. Chopra, R.A. de Boer, A.S. Desai, M. Diez, J. Drozd, A. Dukát, J. Ge, J.G. Howlett, T. Katova, M. Kitakaze, C.E.A. Ljungman, B. Merkely, J.C. Nicolau, E. O'Meara, M.C. Petrie, P.N. Vinh, M. Schou, S. Tereshchenko, S. Verma, C. Held, D.L. DeMets, K.F. Docherty, P.S. Jhund, O. Bengtsson, M. Sjöstrand, and A.-M. Langkilde, for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators\*

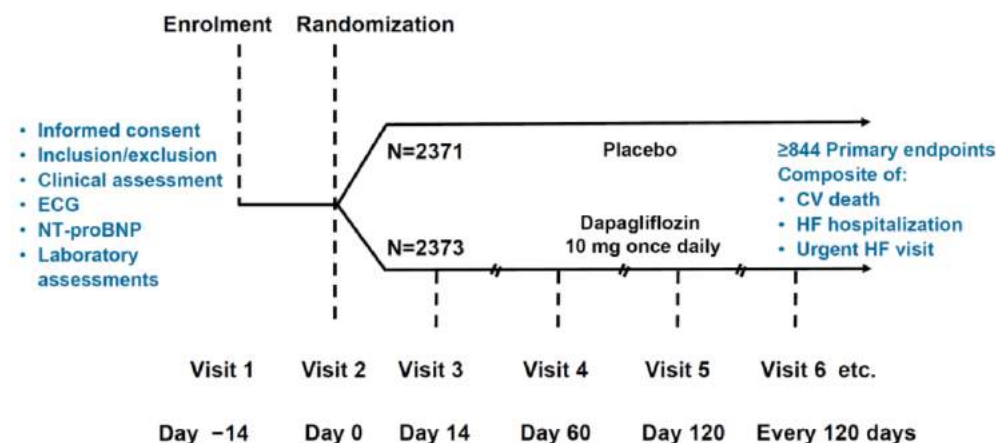
### Trial Design

- **Key inclusion criteria:** Symptomatic HF; EF  $\leq 40\%$ ; NT-proBNP  $\geq 600$  pg/ml (if hospitalized for HF within last 12 months  $\geq 400$  pg/mL; if atrial fibrillation/flutter  $\geq 900$  pg/mL)
- **Key exclusion criteria:** eGFR  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; symptomatic hypotension or SBP  $< 95$  mmHg; type 1 diabetes mellitus
- **Primary endpoint:** Worsening HF event or cardiovascular death (worsening HF event = unplanned HF hospitalization or an urgent heart failure visit requiring intravenous therapy)

For full details see McMurray JJV et al Eur J Heart Fail. 2019;21:665-675

- **N = 4744, NYHA II-IV CHF, LVEF  $\leq 40\%$**
- **Double-blind RCT, Dapagliflozin 10 mg vs. Placebo**
- **(diabetes & non-diabetes patients)**

### DAPA-HF Design



# Key baseline characteristics

Characteristic	Dapagliflozin (n=2373)	Placebo (n=2371)
Mean age (yr)	66	67
Male (%)	76	77
NYHA class II/III/IV (%)	68/31/1	67/32/1
Mean LVEF (%)	31	31
Median NT pro BNP (pg/ml)	1428	1446
Mean systolic BP (mmHg)	122	122
Ischaemic aetiology (%)	55	57
Mean eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	66	66
Prior diagnosis T2D (%)	42	42
Any baseline T2D (%)*	45	45

\*includes 82 dapagliflozin and 74 placebo patients with previously undiagnosed diabetes i.e. two HbA1c  $\geq 6.5\%$  ( $\geq 48$  mmol/m

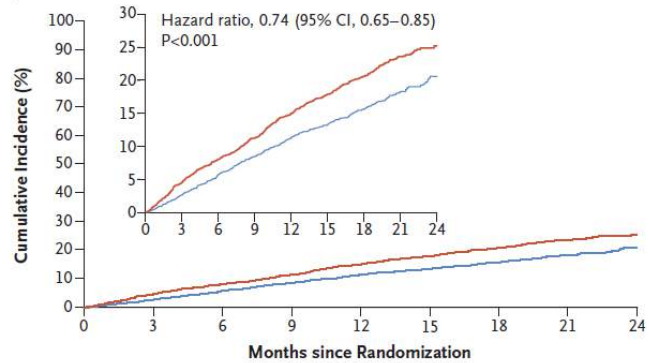
## Baseline treatment

Treatment (%)	Dapagliflozin (n=2373)	Placebo (n=2371)
Diuretic	93	94
ACE-inhibitor/ARB/ARNI <sup>+</sup>	94	93
ACE inhibitor	56	56
ARB	28	27
Sacubitril/valsartan	11	11
Beta-blocker	96	96
MRA	71	71
ICD*	26	26
CRT**	8	7

# Klinische Endpunkte in DAPA-HF

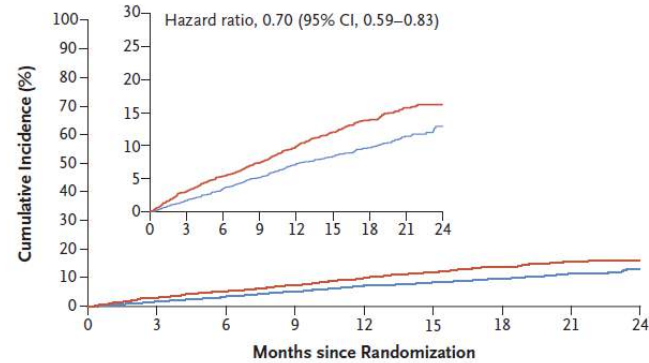
— Placebo — Dapagliflozin

**A Primary Outcome**



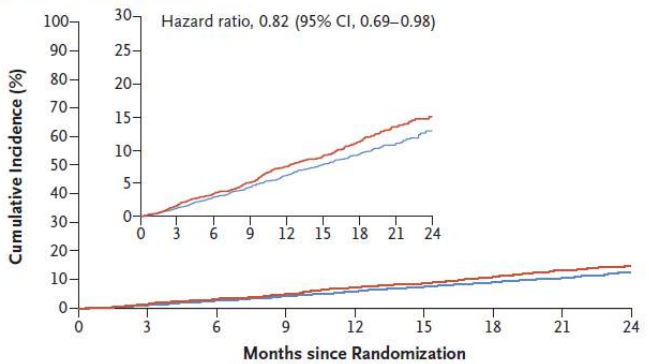
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210
Dapagliflozin	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210

**B Hospitalization for Heart Failure**



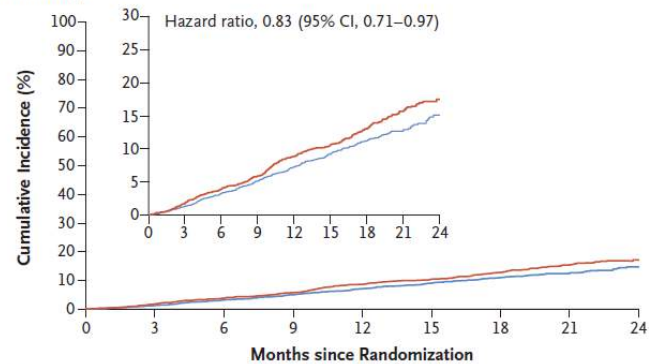
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo	2371	2264	2168	2082	1924	1483	1101	596	212
Dapagliflozin	2373	2306	2223	2153	2007	1563	1147	613	210

**C Death from Cardiovascular Causes**



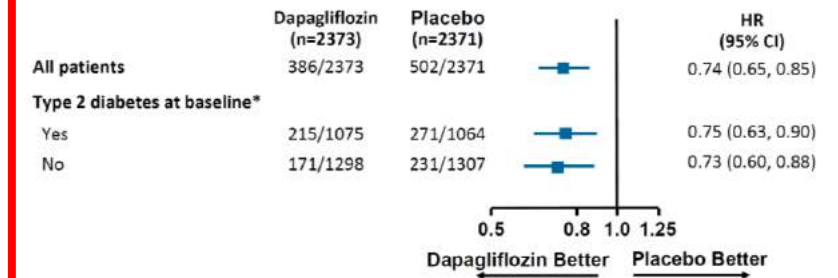
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo	2371	2330	2279	2230	2091	1636	1219	664	234
Dapagliflozin	2373	2339	2293	2248	2127	1664	1242	671	232

**D Death from Any Cause**



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo	2371	2330	2279	2231	2092	1638	1221	665	235
Dapagliflozin	2373	2342	2296	2251	2130	1666	1243	672	233

## No diabetes/diabetes subgroup: Primary endpoint



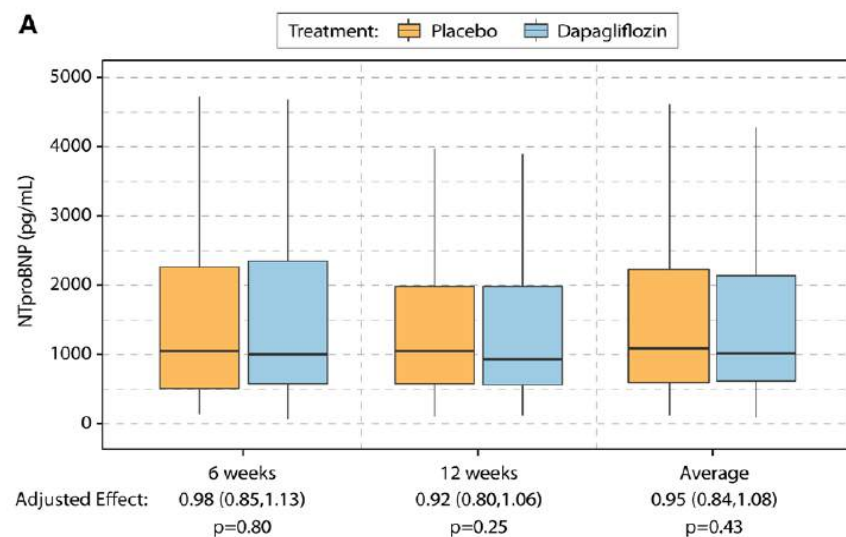
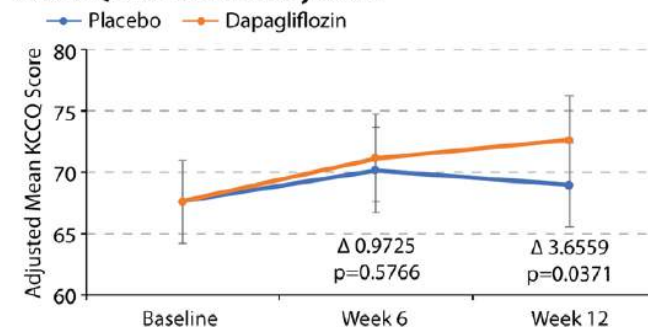
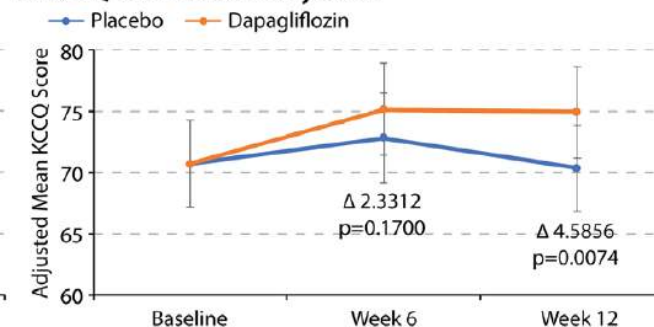
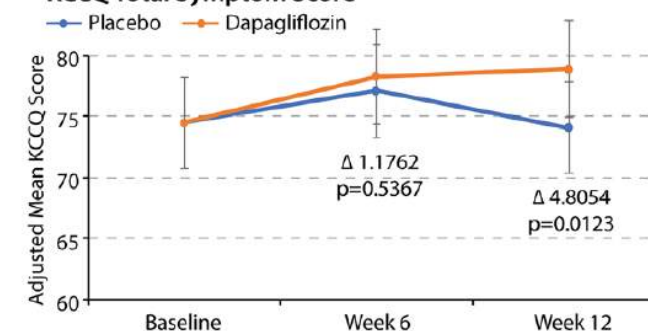
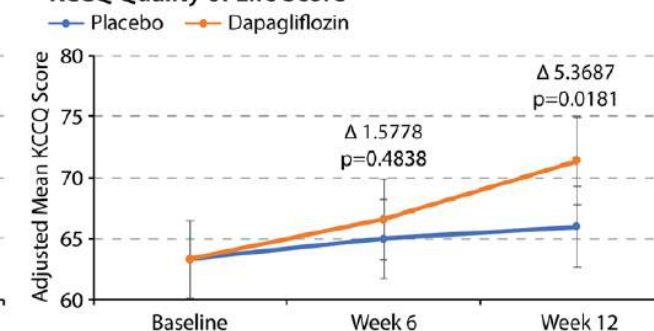
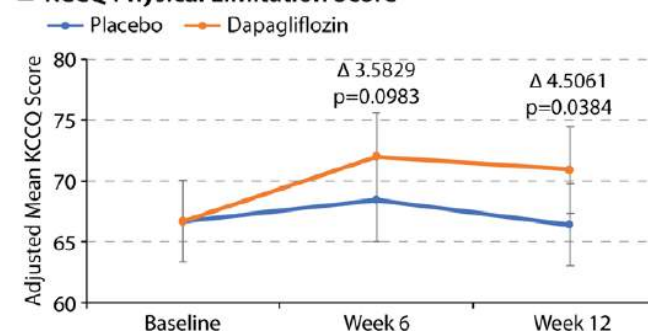
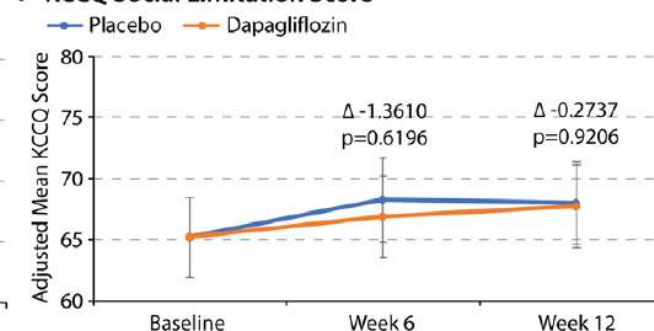
\*Defined as history of type 2 diabetes or HbA1c  $\geq 6.5\%$  at both enrollment and randomization visits.

## ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

# Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

The DEFINE-HF Trial

- N = 263 patients, LVEF ≤ 40%, NYHA II-III, eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, elevate NPs, ca. 63% with diabetes
- Double-blind RCT: dapagliflozin 10 mg daily or placebo for 12 weeks.
- **Dual prim. EP:** (1) mean NT-proBNP and (2) proportion of patients with ≥5-point increase in HF disease-specific health status on the KCCQ, or a ≥20% decrease in NT-proBNP

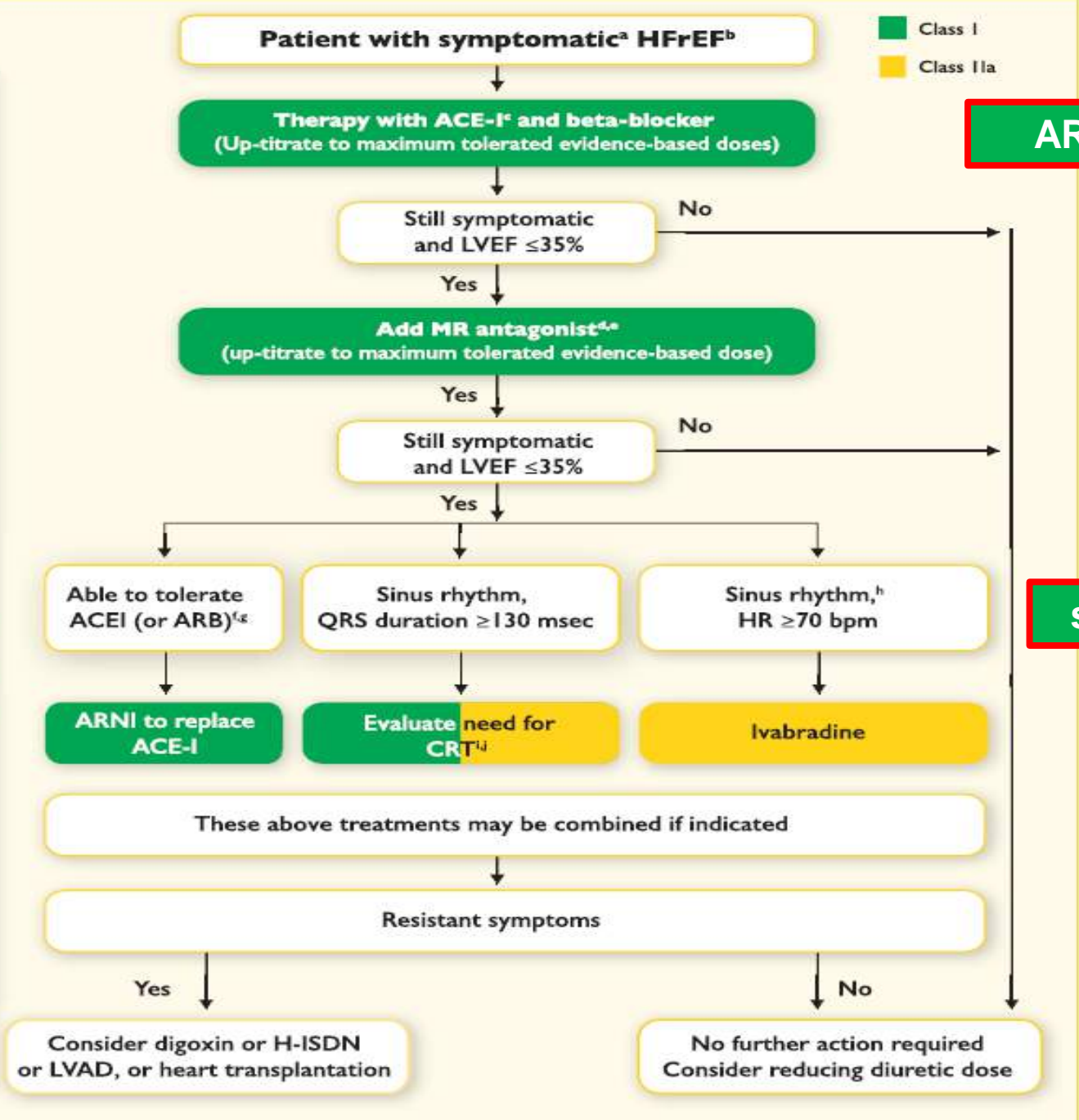
**A KCCQ Overall Summary Score****B KCCQ Clinical Summary Score****C KCCQ Total Symptom Score****D KCCQ Quality of Life Score****E KCCQ Physical Limitation Score****F KCCQ Social Limitation Score**



**Evaluation Mitralklappen-Repair (Clip/Pascal)**

Diuretics to relieve symptoms and signs of congestion

If LVEF  $\leq 35\%$  despite OMT or a history of symptomatic VT/VF, implant ICD



■ Class I  
■ Class IIa

**ARNI ?**

**Update ESC-HF Guidelines 2021**

**sGLT2-Inh. ?**

# Zusammenfassung

- 7 % der Patienten in Notaufnahmen und bis zu 60 % der Patienten beim Pneumologen geben Dyspnoe an.
- Die Diagnostik der Dyspnoe ist eine Herausforderung im klinischen Alltag
- Biomarker (Ntpro-BNP/BNP) können eine kardiale Ursache bei akuter Dyspnoe zuverlässig ausschließen (rule-out)
- Vitalparameter und EKG sind essentiell zur Erste-Einschätzung (Echokardiographie spätestens in der Notaufnahme)

## Akute Herzinsuffizienz

- Initial Hämodynamische / respiratorische Stabilisierung, Zeit-kritische Abklärung der Ursachen (=> CHAMP)
- Anpassung der medikamentösen Dauertherapie (Auftitrieren, ARNI, sGLT-2 Inhibitor)
- Evaluation weiterer Verfahren (Mitralklappe, Herzrhythmus, Telemedizin)
- Patientenschulung
- Versorgung im Herzinsuffizienz-Netzwerk

# Danke!

[birgit.assmus@innere.med.uni-giessen.de](mailto:birgit.assmus@innere.med.uni-giessen.de)

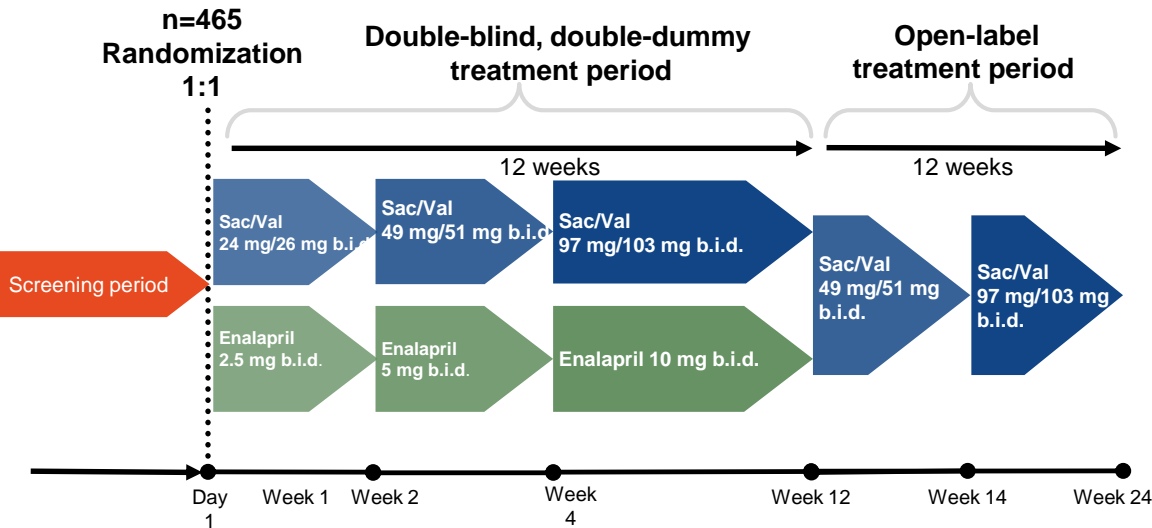
Heart Failure Unit: 0641-985-42637



# ESC 2019: 2 mechanistische Studien zur Wirkung von Sacubitril/Valsartan bei HFrEF

## EVALUATE-HF

### Study Design

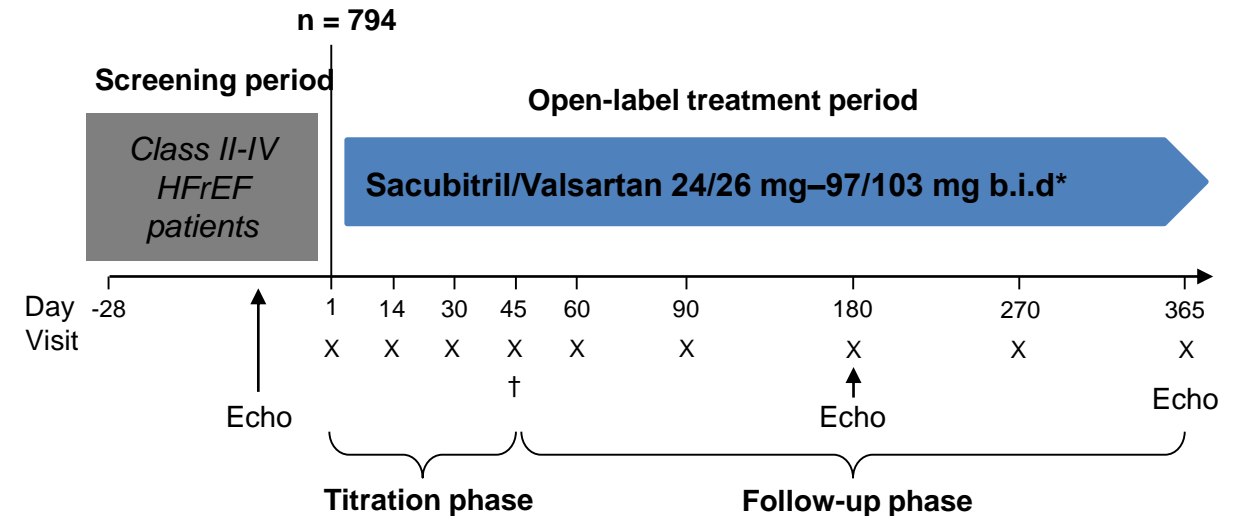


**Purpose:** To determine whether heart failure with reduced ejection fraction treatment with Sacubitril/Valsartan **improves central aortic stiffness and cardiac remodeling** compared to Enalapril

**Design:** Phase IV, 12-week, randomized, double-blind, active-controlled mechanistic study conducted in the United States

## PROVE-HF

### Overview and Study Design

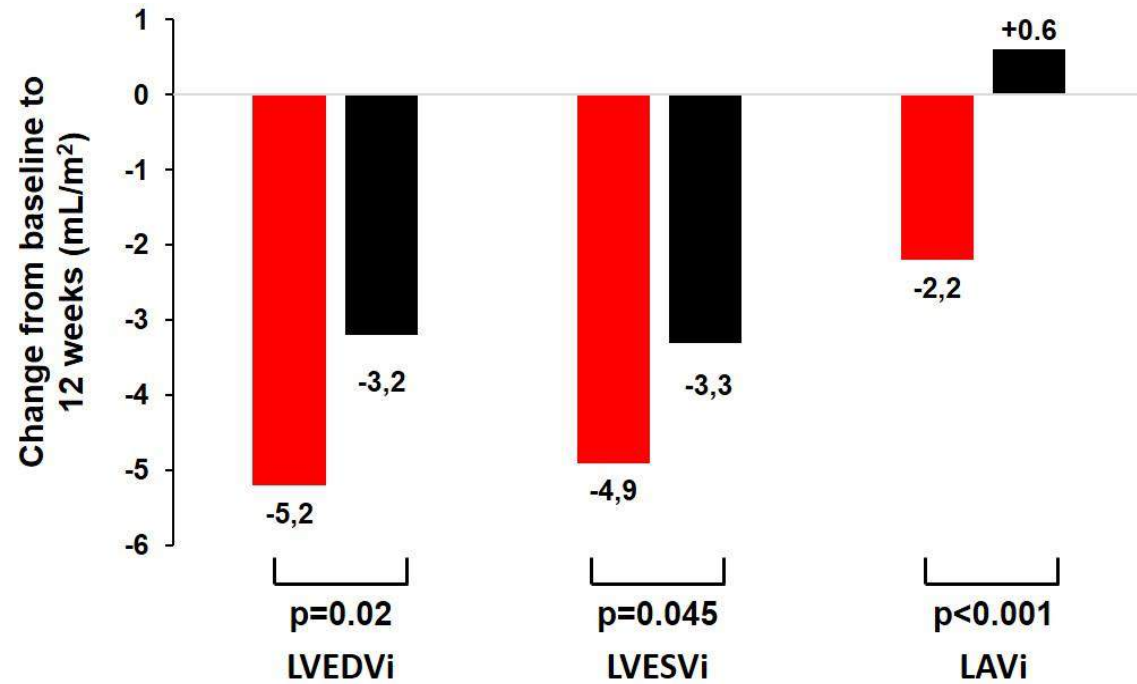


**Purpose:** To examine the association of the change in NT-proBNP after initiation of Sacubitril/Valsartan with **long-term changes in measures of cardiac remodeling**

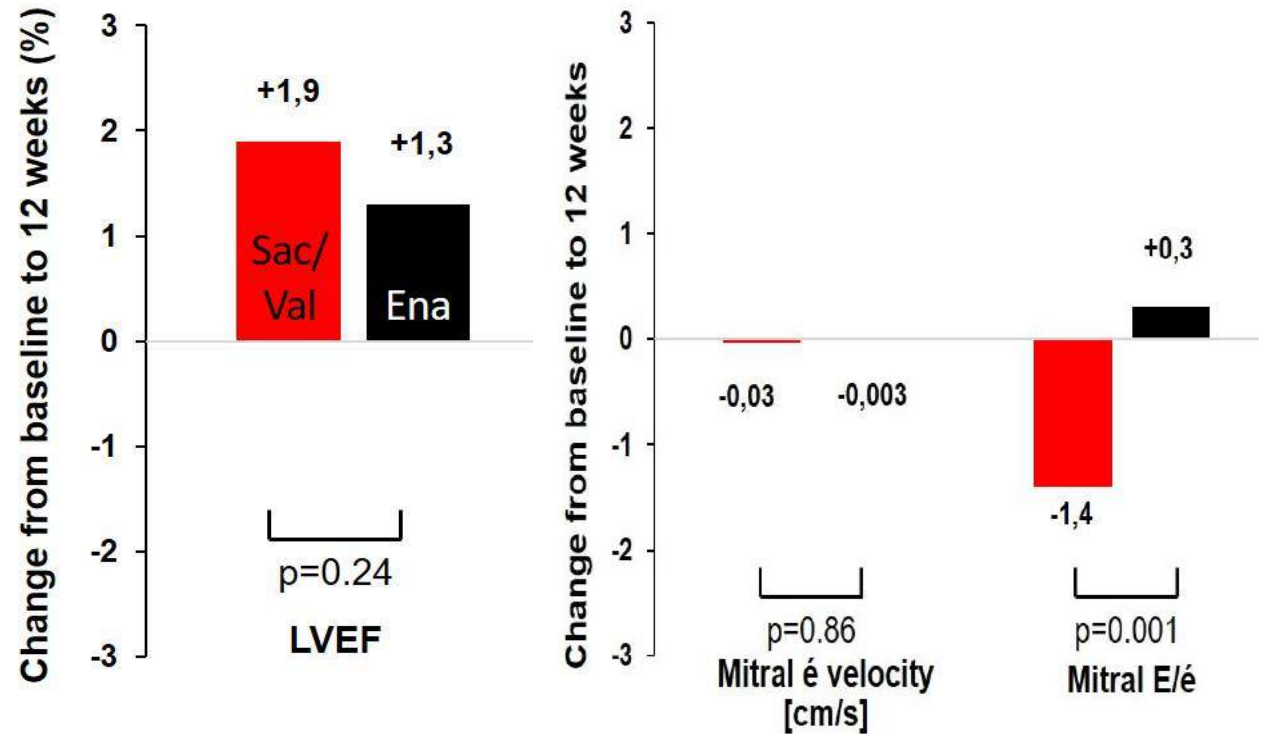
**Design:** Phase IV, prospective, 52-week, open-label, single-group mechanistic study conducted in the United States

# EVALUATE-HF: 12 weeks Echo results (secondary EP)

## Change in cardiac structure



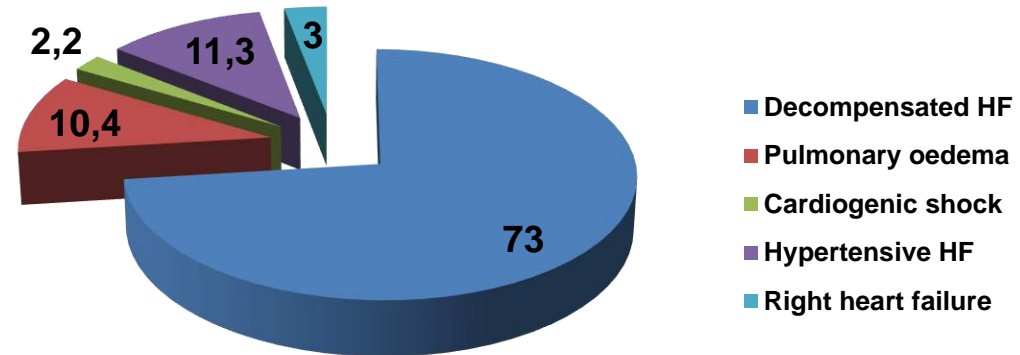
## Change in Cardiac Function



12 weeks double-blind RCT

# Dekompensierte „akut auf chronische“ Herzinsuffizienz ist die häufigste Ursache für akute Herzinsuffizienz

Acute heart failure (AHF) is the term used to describe the **rapid onset of, or change in, symptoms and signs** of HF.

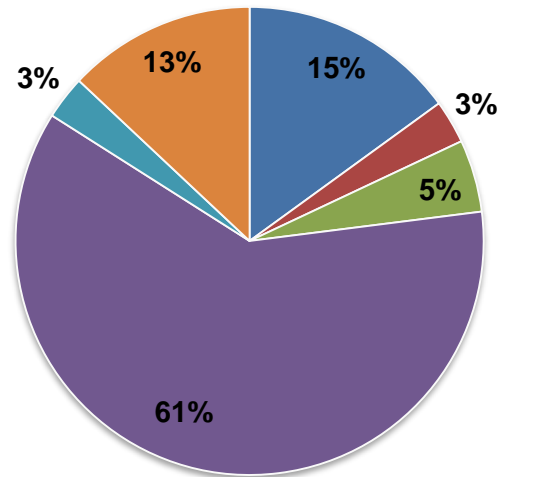


Nieminen MS et al, Eur Heart J 2006;27, 2725–2736, EHFS II

- Worsening (“decompensation”) of chronic heart failure – commonly in a sub-acute or acute-on-chronic fashion. Often not acute!
- “New onset” (*de novo*) heart failure – again, may not be truly “acute”. Better to describe these two groups, if admitted, as “hospitalised heart failure”?
- Rapid onset heart failure complicating another event such as acute myocardial infarction or an arrhythmia.
- With treatment, symptoms and signs may resolve partially or completely (patient is “compensated”).
- Many or all of these terms may be applied to the same patient at different times, depending on what stage of their illness they are in.

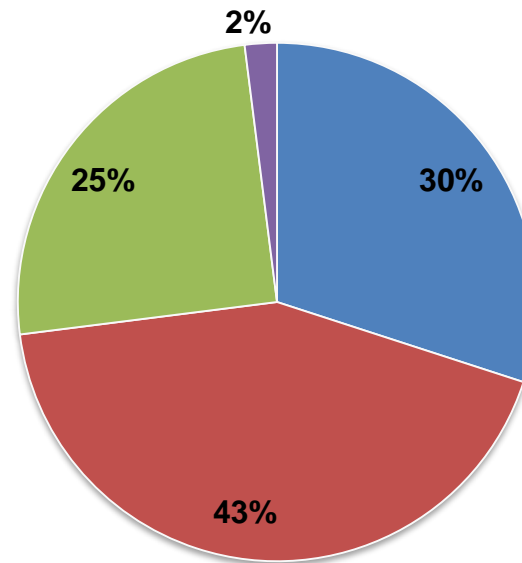
# Klinischer Phänotyp bei akuter Herzinsuffizienz

### Clinical profile



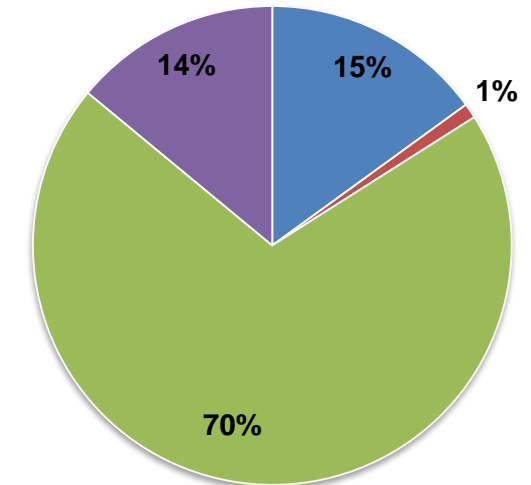
■ ACS-HF ■ RHF ■ HT-HF ■ DHF ■ CS ■ PO

### Systolic blood pressure



■ SBP > 140 mm Hg ■ SBP 110-140 mm Hg ■ SBP 85-110 mm Hg ■ SBP < 85 mm Hg

### Congestion / Hypoperfusion



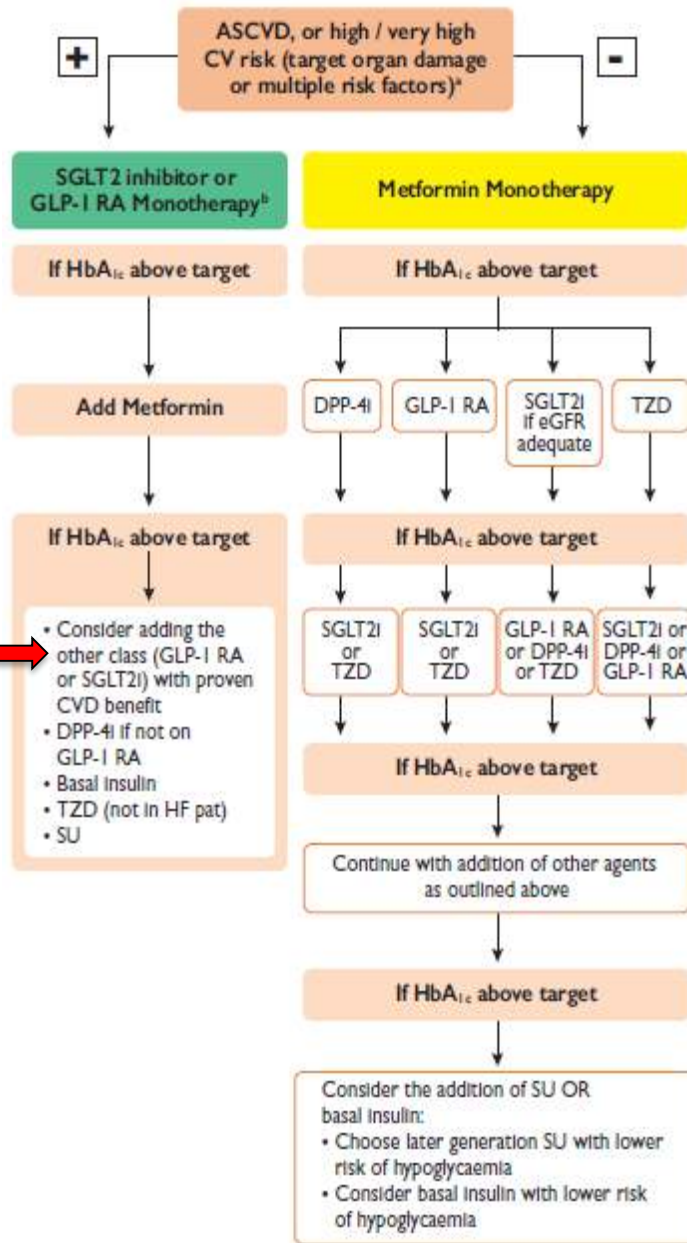
■ no congestion and no hypoperfusion  
 ■ hypoperfusion without congestion  
 ■ congestion without hypoperfusion  
 ■ congestion and hypoperfusion

6629 AHF patients  
 211 cardiology centres  
 21 EU and mediterranean countries



# Behandlungs-Algorithmus Typ 2 Diabetes mellitus: Therapie-naive Patienten

## A Type 2 DM - Drug naïve patients

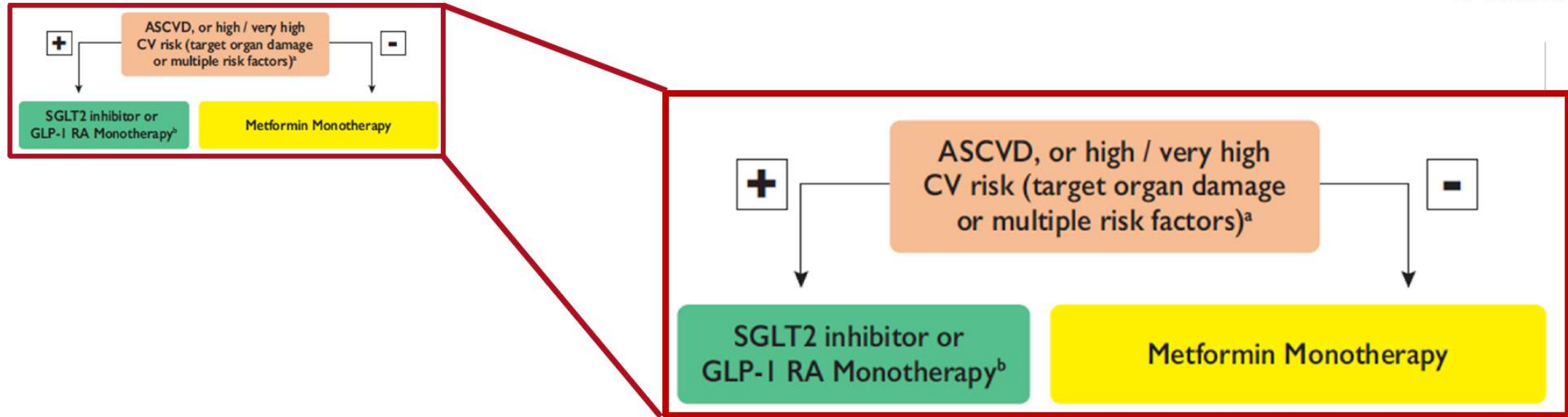


<b>Very high risk</b>	Patients with DM <b>and</b> established CVD <b>or</b> other target organ damage <sup>b</sup> <b>or</b> three or more major risk factors <sup>c</sup> <b>or</b> early onset T1DM of long duration (>20 years)
<b>High risk</b>	Patients with DM duration ≥10 years without target organ damage plus any other additional risk factor
<b>Moderate risk</b>	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

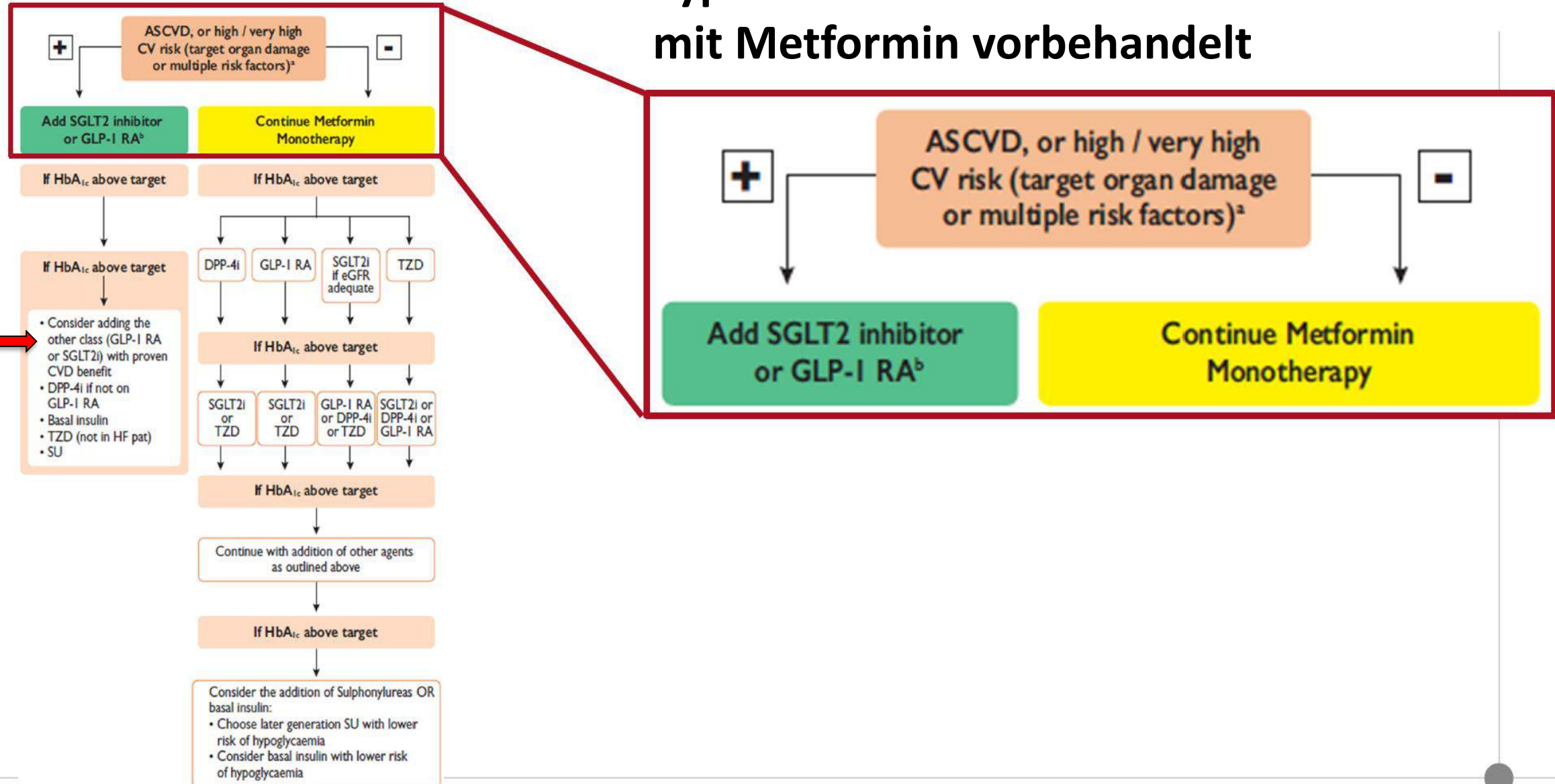
B Proteinuria, renal impairment defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, LV hypertrophy, or retinopathy  
C Age, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity

# Treatment algorithm in patients Type 2 Diabetes (T2DM)

## – drug naïve patients

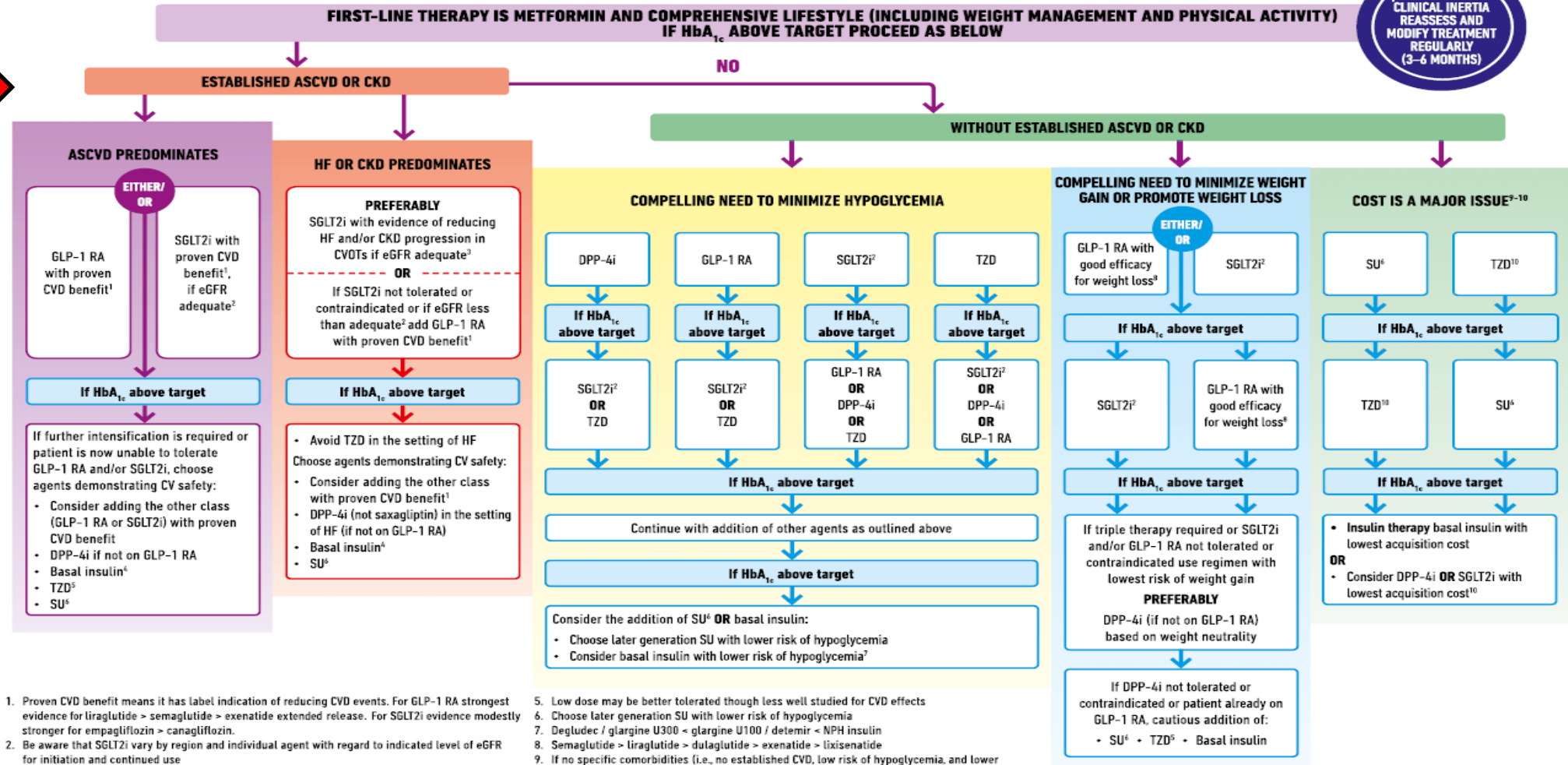


# Behandlungs-Algorithmus Typ 2 Diabetes mellitus: mit Metformin vorbehandelt



## GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-6 MONTHS)



- Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
- Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs
- Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety

- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia
- Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin
- Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
- If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
- Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries, TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

# CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN THOSE WITH ESTABLISHED ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE (ASCVD) OR CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)



**Use metformin unless contraindicated or not tolerated**

**If not at HbA<sub>1c</sub> target:**

- Continue metformin unless contraindicated (remember to adjust dose/stop metformin with declining eGFR)
- Add SGLT2i or GLP-1 RA with proven cardiovascular benefit<sup>1</sup> (see below)

**If at HbA<sub>1c</sub> target:**

- If already on dual therapy, or multiple glucose-lowering therapies and not on an SGLT2i or GLP-1 RA, consider switching to one of these agents with proven cardiovascular benefit<sup>1</sup> (see below)

**OR** reconsider/lower individualized target and introduce SGLT2i or GLP-1 RA

**OR** reassess HbA<sub>1c</sub> at 3-month intervals and add SGLT2i or GLP-1 RA if HbA<sub>1c</sub> goes above target



## Diabetes und arteriosklerotische Erkrankung Chronische Nierenerkrankung

➤ **Metformin, wenn nicht kontraindiziert oder nicht vertragen**

**Bei HbA<sub>1c</sub> über Zielbereich:**

- Metformin beibehalten (wenn nicht kontraindiziert, Dosis anpassen oder absetzen bei geringer eGFR)
- **SGLT2-Hemmer** oder **GLP-1-Agonist** mit belegter kardiovaskulärer Wirkung dazugeben

**Bei HbA<sub>1c</sub> im Zielbereich:**

- Wenn bereits 2-fach oder Mehrfachtherapie ohne SGLT2-Hemmer oder GLP-1-Agonist, dann **Switch zu einem dieser Wirkstoffe** mit belegter kardiovaskulärer Wirksamkeit in Betracht ziehen
- ODER ein niedrigeres individuelles HbA<sub>1c</sub>-Ziel erwägen und die **zusätzliche Therapie mit einem SGLT2-Hemmer oder GLP-1-Agonist** beginnen
- ODER den HbA<sub>1c</sub> in 3-monatigen Intervallen **erneut prüfen** und die zusätzliche Therapie mit einem SGLT2-Hemmer oder GLP-1-Agonist beginnen, sobald der HbA<sub>1c</sub> über den Zielwert steigt

