

Abschlussarbeit ÖÄK Diplomlehrgang für Geriatrie

**Das kardiorenale Syndrom -
ein ungünstiges Wechselspiel**

eine Literatur-Recherche

eingereicht von:

Dr. Michaela Bauer – FÄ für Innere Medizin

September 2021

1. Einleitung

Herz- und Nierenfunktionsstörungen begegnen uns in der Inneren Medizin nahezu täglich und sind eng miteinander verwoben. Zahlreiche wechselseitige Pathomechanismen erfordern ein enges Zusammenspiel zwischen Kardiologie und Nephrologie.

Beide Organe sind maßgeblich für das effektive arterielle Blutvolumen und damit für die Gewebepfusion verantwortlich. Daraus lässt sich erklären, dass eine Störung des einen Organs über hämodynamische Regulationsmechanismen die Funktion des anderen Organs beeinflusst.

Betrachten wir unsere Patienten mit Herz- und/oder Niereninsuffizienz so wird klar, dass es sich hier überwiegend um geriatrische Patienten handelt und das ungünstige Wechselspiel dieser beiden Organe oftmals eine symptomlindernde Therapie in beide Richtungen limitiert.

Schon Mitte des 19. Jahrhunderts bemerkte der französische Arzt Pierre Francois Olive Rayer, dass „selbst gesunde Nieren bei bedeutsamen Störungen des Herzens“ eine Insuffizienz zeigen.

Erstmals definiert wurde das kardiorenale Syndrom 2004 vom National Heart-, Lung- and Blood-institute und zwar nur für jenen Zustand, bei dem die Herzinsuffizienz-Therapie durch eine zunehmende Verschlechterung der Nierenfunktion begrenzt wird.

Man sprach vom sogenannten kardiorenenalen Asthma und vom Asthma uraemicum.

Erst 2008 wurde der Begriff des kardiorenenalen Syndroms durch die ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) in der Form erweitert, dass nun das gesamte Spektrum der gegenseitigen Beeinflussung beider Organe berücksichtigt.

Zur besseren Differenzierung wurde vorgeschlagen von „**kardiorenenalen**“ und „**renokardialen**“ Syndromen zu sprechen.

Ziel dieser Arbeit ist

- einen Überblick über kardiorenale und renokardiale Syndrome und deren Definition zu bieten
- pathophysiologische Grundlagen zu erklären
- die wesentlichen klinischen Zeichen der Syndrome darzustellen
- Therapiegrundlagen aufzuzeigen.

2. Epidemiologie und geriatrische Herausforderungen

Epidemiologische Daten zum kardiorespiratorischen Syndrom liegen nur wenige vor:

Eine stabile Herzinsuffizienz ist in 40-60% aller Fälle von einer chron. Niereninsuffizienz begleitet, wobei davon rund 15% ein CKD Stadium IV-V aufweisen. Bei akut dekompensierten Patienten hingegen ist mit fast 70% der Anteil der gleichzeitig niereninsuffizienten Patienten vergleichsweise höher.

Betrachtet man Herz und Niere im Einzelnen so wird klar, dass die Häufigkeit dieser Organfehlfunktionen in der Gruppe der über 65-jährigen signifikant ansteigt.

Das fortgeschrittene Alter ist einer der Hauptrisikofaktoren für chron. Herzinsuffizienz:

So liegt die Prävalenz bei Erwachsenen mittleren Alters bei 1-2 %, steigt in der Gruppe der über 65jährigen auf über 10% an und ist in dieser Altersgruppe der häufigste Grund für Spitalsaufnahmen und verlängerte Liegedauer.

Vor allem im geriatrischen Setting wird die Prognose des Patienten durch mehrere Faktoren verschlechtert:

- **Frailty**, wobei vor allem die Gruppe der über 80jährigen hier stark betroffen ist
- Erschwerte Diagnose durch **atypische Symptome**, die oft mit anderen Erkrankungen assoziiert werden
- **Pharmakologische Herausforderungen** durch Polypharmazie, Nebenwirkungen, Compliance-Probleme etc. sowie
- Limitierter Zugang zu **kardiologischen Ressourcen**.

Die Studienevidenz zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei geriatrischen Patienten ist außerdem limitiert, da nur wenige Arzneimittelstudien in ausschließlich geriatrischen Kollektiven verfügbar sind.

Analysen kontrollierter Studien haben jedoch gezeigt, dass ältere Patienten vergleichbar gut von etablierten Behandlungsstrategien, die in jüngeren Patientengruppen selbstverständlich sind, profitieren. Oft werden ihnen diese jedoch aus verschiedenen Gründen vorenthalten.

3. Klassifikation

Sie erfolgt nach dem primär betroffenen Organ, differenziert nach akutem oder chronischem Prozess:

- **CRS Typ 1: akutes kardioresnales Syndrom:**

Akute Herzerkrankung  akutes Nierenversagen
(z.B. kardiogener Schock, akutes Lungenödem)

- **CRS Typ 2: chronisches kardioresnales Syndrom:**

Chron. Herzerkrankung  Nierenversagen (akut oder chron.)
(z.B. dilatative CMP)

- **CRS Typ 3: akutes renokardiales Syndrom:**

Akutes Nierenversagen  akute Herzerkrankung
(kardiale Dekompensation, Arrhythmie, etc.)

- **CRS Typ 4: chronisches renokardiales Syndrom:**

Chron. Nierenerkrankung  Herzerkrankung (akut oder chron.)
(z.B. Linksventrikuläre Hypertrophie, etc.)

- **CRS Typ 5: systemische Erkrankung mit Beteiligung beider Organe**

= „Sekundäres kardioresnales Syndrom“
(z.B. Diabetes, Sepsis, Autoimmunerkrankungen, etc.)

Bei vielen Patienten kommt es im weiteren Krankheitsverlauf zu einem Wechsel in einen anderen Subtyp der kardioresnaalen Syndrome.

4. Pathogenese

Bidirektionale pathogenetische Faktoren kardiorenaler Syndrome:

- Erhöhter Zentralvenendruck
- Sympathikusaktivierung
- Störung des RAAS
- Vasopressinausschüttung
- Freie Sauerstoffradikale
- Inflammation
- Endotheliale Dysfunktion
- Anämie

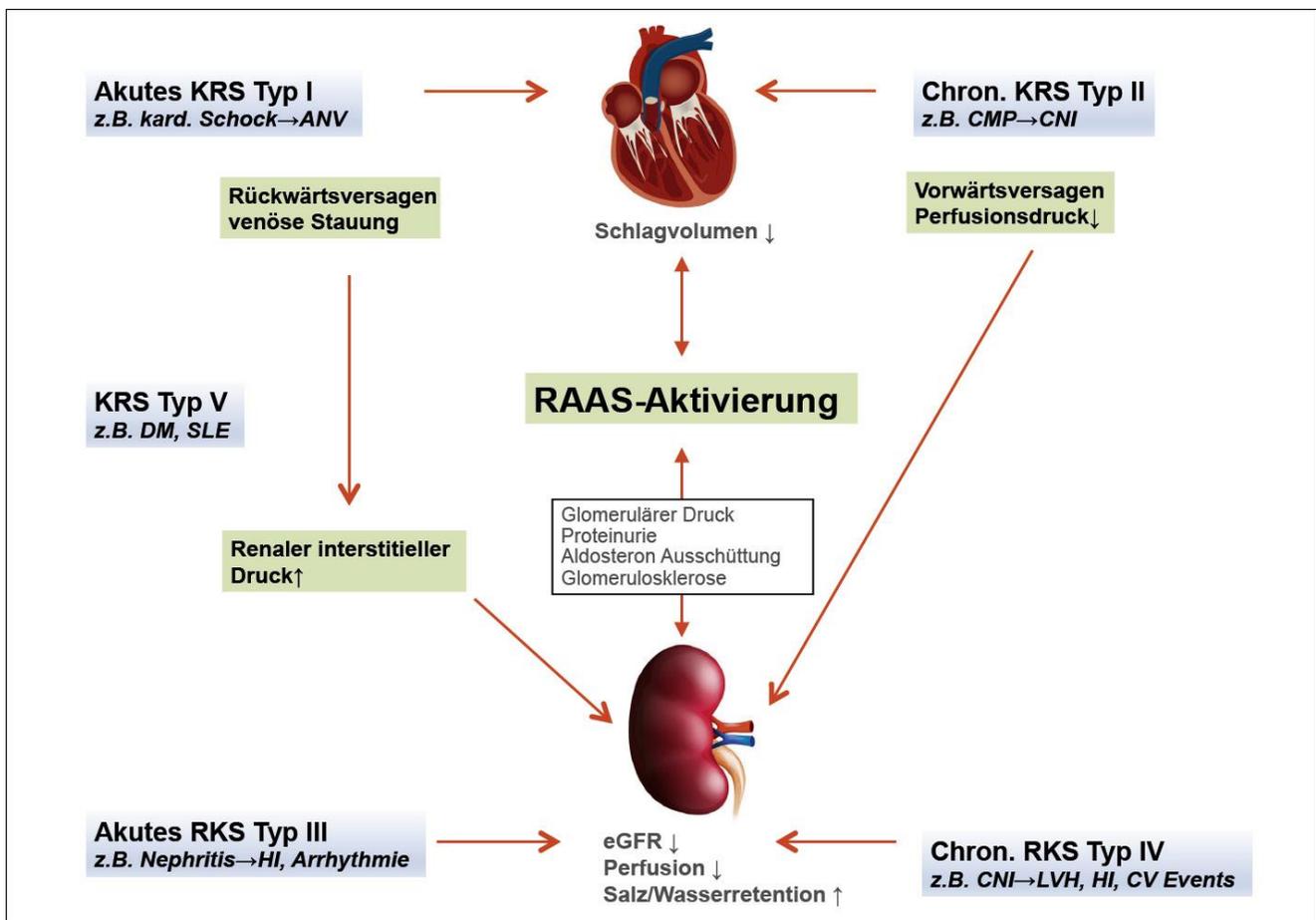


Abb. 1: Pathophysiologie des kardiorenalen Syndroms. Abkürzungen: ANV: akutes Nierenversagen; CMP: Kardiomyopathie; CNI: chronische Niereninsuffizienz; DM: Diabetes mellitus; eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; HI: Herzinsuffizienz; KRS: kardiorenales Syndrom; LVH: linksventrikuläre Hypertrophie; RKS: renokardiales Syndrom; SLE: systemischer Lupus erythematosus

CRS Typ 1 und 2:

Wie die Übersicht bereits zeigte, steht bei diesen beiden Typen ein dekompensiertes akutes oder chronisches Herzversagen im Vordergrund.

In bisherigen Lehrmeinungen wurde das reduzierte Herzminutenvolumen für eine gestörte Nierenperfusion und -funktion verantwortlich gemacht, was jedoch zunehmend ins Wanken gerät.

Neue Untersuchungen zeigen, dass vor allem eine Erhöhung des zentralvenösen Drucks für eine **Verminderung der GFR** und der Nierenfunktion verantwortlich ist und somit auch einen **wesentlichen Prädiktor für die Mortalität** dieser Erkrankungen darstellt.

Die **VALIANT-Studie** konnte in Nachuntersuchungen an über 14.000 Infarktpatienten zeigen, dass mit zunehmend eingeschränkter Nierenfunktion vor allem kardiovaskuläre Komplikationen häufiger werden:

Sinkt die Glomeruläre Filtrationsrate unter einen Wert von 81 ml/min steigt umgekehrt auch das Risiko für Tod, Re-Infarkt und Herzinsuffizienz für jede weitere Abnahme der GFR um 10 Einheiten um jeweils 10 %.

Eine zentrale pathogenetische Rolle spielt ein erhöhter Sympathikotonus und die Aktivierung des **Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)** mit folgenden Auswirkungen:

- Ventrikuläres **Remodeling** mit Begünstigung der renalen und kardialen Fibrose
- Induktion von **oxidativem Stress**
- Produktion von **inflammatorischen Zytokinen**
- Verminderung der endothelialen **NO-Synthese**
- Salzretention mit **Hypervolämie**
- Vasokonstriktion und Wasser-Retention mit **Hyponatriämie**

Eine besondere Gefährdung für die Entwicklung eines kardiorenenalen Syndroms besteht für Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus Dyslipidämie, Nikotinabusus, etc. Vor allem hier besteht ein stark erhöhtes Risiko für eine weitere Einschränkung der Nierenfunktion, da eine bereits vorgeschädigte Niere kaum Reserven besitzt, um die verminderte Perfusion zu kompensieren.

CRS Typ 3:

Auslösender Faktor des CRS Typ 3 ist das **akute Nierenversagen (ANV)**. Besonders gefährdet sind hier **Intensiv- und geriatrische Patienten**, da die meisten von ihnen eine oder mehrere Komorbiditäten aufweisen. Rund 37% haben einen **Charlson Comorbidity Index** von > 6 und somit ein Risiko von nahezu 100%, innerhalb eines Jahres zu versterben!

TABLE I. Charlson Comorbidity Index*

Score	Condition
1	Myocardial infarction (history, not ECG changes only)
	Congestive heart failure
	Peripheral vascular disease (includes aortic aneurysm ≥ 6 cm)
	Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residua or TIA
	Dementia
	Chronic pulmonary disease
	Connective tissue disease
	Peptic ulcer disease
	Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis)
	Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone)
2	Hemiplegia
	Moderate or several renal disease
	Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, nephropathy, or brittle diabetes)
	Tumour without metastases (exclude if >5 years from diagnosis)
	Leukaemia (acute or chronic)
3	Lymphoma
	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumour
	AIDS (not just HIV-positive)

Abbreviations: AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; CVA = cerebrovascular accident; ECG = electrocardiogram; HIV = human immunodeficiency virus; TIA = transient ischaemic attack

* For each decade >40 years of age, a score of 1 is added to the above score

Abb.2 Charlson Comorbidity Index

<u>Punktwerte</u>	<u>1-Jahres-Mortalität</u>
0	12%
1-2	26%
3-4	52%
>5	85%

Die 10-Jahres-Überlebensrate kann folgendermaßen berechnet werden: $0,983 e^{(CCI \times 0,9)}$

Die **Ursachen eines ANV** können mannigfaltig sein:

- **Prärenale Ursachen:** Schock, Hypotonie, Hypovolämie, akute Pankreatitis, etc.
- **Intrarenale Ursachen:** Ischämische oder medikamentös-toxische Tubulusnekrose (z.B. NSAR-Abusus, Kontrastmittel, Aminoglykoside), beidseitige Nierenarterienstenose, Niereninfarkte, Aortendissektion, etc.
- **Postrenale Ursachen:** V.a. Abflussbehinderungen durch Konkremente, Tumore, Prostatahyperplasie, etc.

Bereits 10% aller hospitalisierten Patienten weisen eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion auf. Das akut dialysepflichtige Nierenversagen ist mit einer Häufigkeit von 300 pro einer Million Einwohner vergleichsweise selten, neue Daten zeigen jedoch eine kontinuierliche Zunahme der Inzidenz.

Akutes Nierenversagen führt zu **Hypervolämie**, was wiederum eine cardiale **Dekompensation** begünstigt. Die **Hyperkaliämie** ist die am häufigsten beobachtete Elektrolytstörung beim CRS Typ 3 und kann lebensbedrohliche **Arrhythmien** verursachen.

Auch eine **Azidose** wirkt proarrhythmogen und **negativ inotrop**, die oft vergesellschaftete **Vasokonstriktion** kann zu **Rechtsherzbelastung** bzw. -versagen führen.

Das **urämische Syndrom** ist bei akuter Niereninsuffizienz eher selten zu beobachten.

Cardio-Renal Syndrome (Type 3)

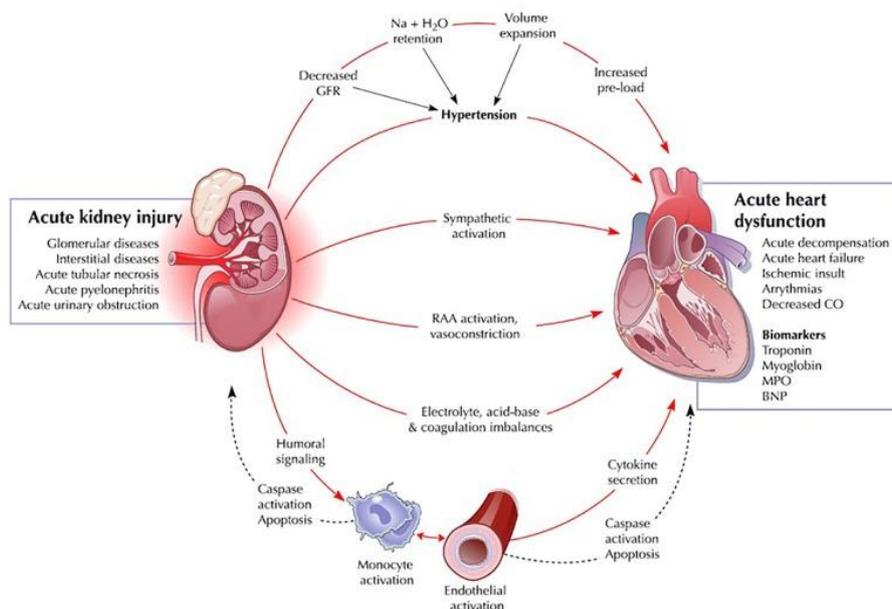


Abb.3 Pathogenese des CRS Typ 3

CRS Typ 4:

Ungefähr 10% der Bevölkerung leiden an einer chronischen Nierenerkrankung, was mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist.

Bereits ab einer GFR von 75 ml/min, vor allem aber bei einem Abfall unter 45 ml/min, steigt das kardiovaskuläre Risiko auf das bis zu 2fache im Vergleich mit Nierengesunden an. Auch die Albuminurie ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Chron. Nierenerkrankungen führen zu **Erhöhung von Vor- und Nachlast, Hypertonie und Hypervolämie**, zu **Störungen des Elektrolythaushaltes** mit **Hypokalzämie** und **Hyperphosphatämie**, was wiederum **Gefäßverkalkungen**, einen Verlust der arteriellen Windkesselfunktion und in weiterer Folge die cardiale Belastung begünstigt. So weisen nahezu alle Patienten mit einer CKD Stadium V eine linksventrikuläre Hypertrophie mit diastolischer Dysfunktion auf.

Auch die für die chronische Nierenerkrankung typische **renale Anämie** ist assoziiert mit linksventrikulärer Hypertrophie und Dilatation.

Urämische Toxine vermindern außerdem die myokardiale Kontraktilität, erhöhen oxidativen Stress und Inflammation, was die cardiale Insuffizienz verstärkt.

Der wesentliche pathologische Faktor jedoch dürfte die **Flüssigkeitsretention**, welche bereits in niedrigen Stadien der Nierenfehlfunktion auftritt **und interstitielle Ödeme** mit verminderter kardialer Compliance, **Oxygenierungsstörungen** und **erhöhten zentralvenösen Druck** verursachen kann.

Diese Veränderungen sind grundsätzlich mit einer suffizienten Nierenersatztherapie gut zu behandeln, die systemischen Effekte durch erhöhte Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren, wie Tumornekrosefaktor oder Interleukinen, sind bislang nicht behandelbar.

CRS Typ 5:

In dieser Gruppe spielen vor allem Erkrankungen eine Rolle, die Herz und Nieren gleichzeitig betreffen. Als Paradebeispiel hierfür ist die **Sepsis** zu nennen.

Pathogenetisch sind vor allem **Mikrozirkulationsstörungen** in beiden Organen sowie toxische Effekte durch **deutlich erhöhte Katecholamin-Konzentrationen** für die Entwicklung einer Herz- und Niereninsuffizienz verantwortlich.

Als weitere chronische Erkrankungen, die sekundär Herz und Nieren schädigen, sind der systemische Lupus erythematodes, die Amyloidose und vor allem auch der Diabetes mellitus zu erwähnen.

Auch iatrogene Einflüsse können zu einer Aggravierung von Herz- und Nierendysfunktion beitragen, wie zum Beispiel:

- **Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)** hemmen reversibel die Zyklooxygenase 1 und 2 und reduzieren die Prostaglandinsynthese, was zu einer Reduktion der GFR und im weiteren Verlauf zu Flüssigkeits- und Natriumretention mit Ödemneigung führt.
- **Antibiotika** können eine interstitielle Nephritis und tubuläre Dysfunktion verursachen
- **Kontrastmittel** bewirken direkte tubuläre Toxizität sowie eine Vasokonstriktion der Niere mit Abnahme der Perfusion. Besonders gefährdet sind Patienten mit reduzierter GFR unter 45 ml/min. und gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern, AT-II-Blockern, Renin-Inhibitoren, Beta-Blockern und Aldosteron-Antagonisten, da es in diesen Fällen gehäuft zu **Hyperkaliämien** kommt.
- Metformin, Chemotherapeutika und **Schleifendiuretika** wären an dieser Stelle ebenfalls zu erwähnen, wobei bei Letzteren naturgemäß zwar eine Indikation aufgrund der Volumenüberlastung besteht, jedoch können Schleifendiuretika über vermehrte Wasserausscheidung und Aktivierung des RAAS zu Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Allein an diesem Beispiel wird klar, dass eine adäquate Therapie des kardiorenenalen Syndroms oft eine **Gratwanderung** darstellt und engmaschige Observanz erfordert.

Naturgemäß richtet sich die Therapie des CRS Typ 5 nach der jeweiligen Grunderkrankung.

5. Diagnostik

- Detaillierte **Anamnese** und gründliche **Untersuchung**
Vorerkrankungen (KHK, Hypertonie, Diabetes mellitus, etc.)
Klinische Symptome (v.a. Orthopnoe, Ödeme, Gewichtszunahme, Erschöpfung, erhöhter Jugularvenendruck, Herzspitzenstoß, etc.)
- **Routinelabor** (Gesamtlabor inkl. NT-proBNP-Messung, Serumelektrolyte mit Na, K, Ca, Ph, Cl, Harnstatus mit Harnsediment und Harn-Natrium, Albumin/Kreatinin-Ratio, ev. Eiweiß im 24-h-Harn, ev. Blutgasanalyse zum Ausschluss einer Azidose)
- **12-Kanal-EKG**

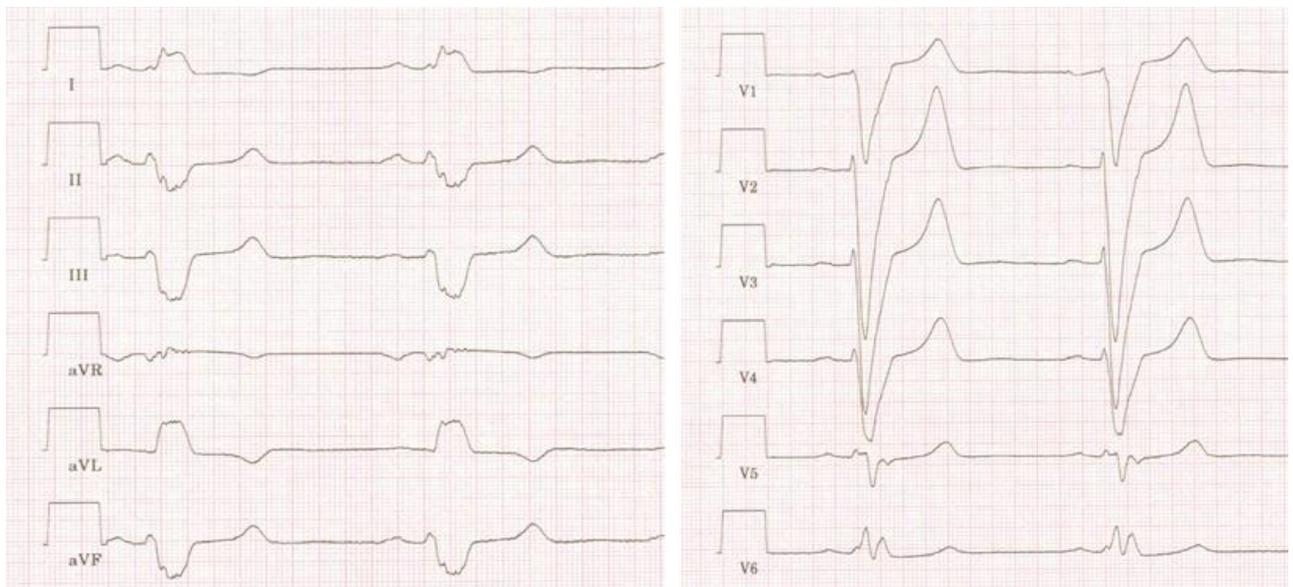


Abb. 4: EKG eines Patienten mit schwerer dilatativer CMP: Linksschenkelblock, Linksachsenabweichung;

EKG-Veränderungen bei Herzinsuffizienz sind z.B.:

- hohe R-Zacken mit **Abflachungen der T-Welle** (bis hin zu negativen T-Wellen) links präkordial
- **Linksachsenabweichung**
- **QRS-Verbreiterung** bis hin zum **Linksschenkelblock**
- **Q-Zacken in V1 bis V4** können einen durchgemachten Vorderwandinfarkt vortäuschen

➤ Thorax-Röntgen



Abb. 5: Röntgen-Thorax p.a. bei Herzinsuffizienz:

Kardiomegalie, Dilatation der pulmonalen Gefäße, Randwinkelerguss rechts, Kerley-B-Linien

➤ Abdomensonographie

- zur Feststellung der Nierengröße (vergrößerte Nieren können auf ein akutes Nierenversagen hinweisen, während verkleinerte Nieren mit reduziertem Parenchym-Pyelonverhältnis für eine Exazerbation einer chron. Niereninsuffizienz sprechen)
- Gestaute Lebervenen als Ausdruck einer Herzinsuffizienz
- Aszites bei schwerer Herzinsuffizienz

➤ Echokardiographie

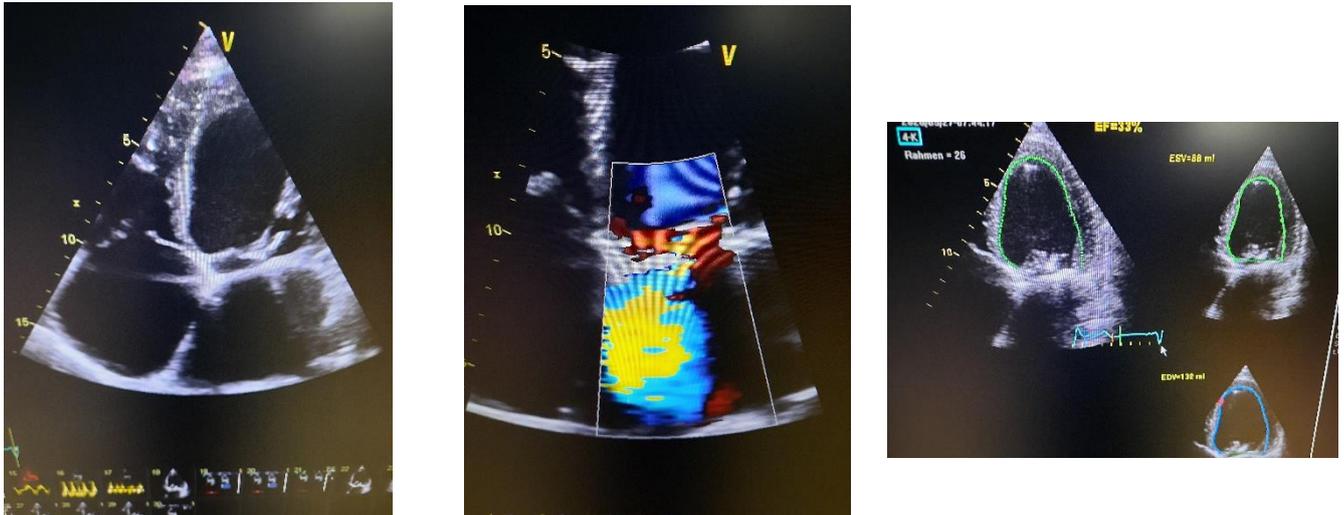


Abb.6: dilatative CMP mit MINIS III° und reduzierter LVEF

Mögliche echokardiographische Veränderungen bei Herzinsuffizienz:

- Atriale und ventrikuläre Dilatation
- Reduzierte linksventrikuläre Auswurfraction (bei HFrEF)
- Reduzierte TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion)
- Höhergradige, exzentrische Klappeninsuffizienzen
- Diastolische Dysfunktion, erhöhte Füllungsdrücke (Hinweis auf HFpEF)
- Pathologischer Strain (GLS)
- Perikarderguss

Vor allem die Diagnose der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (**HfpEF**) ist oft nicht ganz einfach und auf den ersten Blick zu stellen.

Dennoch sollte sie früh und sorgfältig erfolgen, um eine optimale Therapie zu ermöglichen.

Herzinsuffizienzsymptome plus linksventrikuläre Ejektionsfraktion größer 50% ist die klinische „Pi-mal-Daumen-Regel“ für die Diagnose einer HFpEF. Tatsächlich sollten zumindest InternistInnen und KardiologInnen es sich nicht ganz so einfach machen.

Zu diesem Zweck wurde der HFA-PEFF-Score entwickelt, der hier eine eindeutige und frühe Diagnosemethode bietet:

HFA-PEFF-Score bei HFpEF-Verdacht

Major-Kriterien	Minor-Kriterien
Funktionell septal e' < 7 cm/s oder lateral e' < 10 cm/s oder Durchschnitts E/e' ≥15 oder Trikuspidalregurgitation-Geschwindigkeit > 2,8 m/s (sPAP>35 mmHg)	Funktionell Durchschnitts E/e' 9 – 14 oder GLS < 16%
Morphologisch LAVI > 34 ml/m ² oder LVMI ≥ 149/122 g/m ² (m/w) plus RWT > 0,42	Morphologisch LAVI 29 – 34 ml/m ² oder LVMI >115/95 g/m ² (m/w) oder RWT > 0,42 oder LV-Wanddicke ≥12 mm
Biomarker (Sinusrhythmus) NT-proBNP > 220 pg/ml oder BNP > 80 pg/ml	Biomarker (Sinusrhythmus) NT-proBNP 125 – 220 pg/ml oder BNP 35 – 80 pg/ml
Biomarker (Vorhofflimmern) NT-proBNP > 660 pg/ml oder BNP > 240 pg/ml	Biomarker (Vorhofflimmern) NT-proBNP 365 – 660 pg/ml oder BNP 105 – 240 pg/ml
Major-Kriterien (2 Punkte), Minor-Kriterien (1 Punkt)	≥ 5 Punkte: HFpEF 2 – 4 Punkte: diastolischer Stresstest oder invasive hämodynamische Messungen

Abb.7: HFpEF-Score

GLS = Global Longitudinal Strain; LAVI = linksatrialer Volumenindex; LVMI = linksventrikulärer Massenindex; RWT = Relative Wanddicke, sPAP: systolischer pulmonal-arterieller Druck;

In den neuen ESC-Leitlinien 2021 wurde dieser Algorithmus vereinfacht. Die wesentlichen **Kriterien der HFpEF** sind nun:

- **Symptome** und Anzeichen einer Herzinsuffizienz
- **LVEF** \geq 50%
- Objektive Evidenz für **strukturelle und/oder funktionelle** kardiale Auffälligkeiten (linksventrikuläre diastol. Dysfunktion, erhöhte LV-Füllungsdrücke, erhöhter natriuretische Peptide)

6. Therapie

Da Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz in großen prospektiv randomisierten Studien, die ja die Grundlage der evidenzbasierten Medizin darstellen, prinzipiell ausgeschlossen werden, sind bisher kaum internationale Leitlinien publiziert, welche sich speziell mit dem kardiorespiratorischen Syndrom beschäftigen.

Dennoch deuten viele Daten darauf hin, dass vor allem **geriatrische Patienten** mit einer GFR unter 60 ml/min gleichermaßen von einer suffizienten Herzinsuffizienz-Therapie, wie sie bei jüngeren Patienten angewandt wird, **profitieren**.

Ziel der Therapie sollte eine rasche **hämodynamische Stabilisierung**, **Symptomlinderung** und damit verbunden eine langfristige **Prognoseverbesserung** sein. Herangezogen werden hier die verwandten Leitlinien der American Heart Association (AHA) und der National Kidney Foundation (NKF; KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

Die neue ESC-Leitlinie 2021 zum Management der Herzinsuffizienz wurde kürzlich publiziert und brachte vor allem Änderungen betreffend HFrEF:

➤ Vereinfachter Therapiealgorithmus bei HFrEF:

Jeder Patient mit HFrEF erhält einen **ACE-Inhibitor** (ACE-I) oder **Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor** (ARNI), einen **Betablocker**, einen **Mineralkortikoidrezeptorantagonisten** (MRA) und einen **SGLT2-Inhibitor** (Dapagliflozin oder Empagliflozin) – **Klasse I A-Empfehlung**

Die Behandlung mit diesen 4 Medikamenten soll so **schnell** und **sicher** wie möglich begonnen werden.

Abstimmung weiterer Behandlungen auf den jeweiligen Herzinsuffizienz-Phänotyp (je nach Ätiologie, Ausprägung, Herzfrequenz und Begleiterkrankungen)

Erstmals wird **Vericiguat** als Therapieoption angeführt. Es handelt sich dabei um einen **Stimulator der Guanylatzyklase**, der vasodilatatorisch, antiproliferativ, antifibrotisch und antiinflammatorisch wirkt. – Klasse IIb B-Empfehlung

Die Indikation zur **ICD-Implantation** bei **nicht-ischämischer Herzinsuffizienz** wurde auf Klasse IIa-Empfehlung herabgestuft, da der ICD bei diesen Patienten das Gesamtsterberisiko nicht signifikant beeinflusst.

➤ *HFrEF plus Vorhofflimmern:*

Bei **hämodynamisch instabilen** Patienten wird zur Rhythmuskontrolle als erstes die **elektrische Kardioversion empfohlen**.

Nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus sollte eine **Pulmonalvenenablation** erwogen werden. Alternativ kann weiterhin Amiodaron eingesetzt werden.

Bei **hämodynamisch stabilen** Patienten sollte zur Frequenzkontrolle **Betablocker, Digoxin/Digitoxin oder Amiodaron** verwendet werden, sollten sich darunter die Beschwerden nicht verbessern, ist an erster Stelle die Pulmonalvenenablation zu erwägen.

Alternativ steht weiterhin die elektrische Kardioversion bei diesen Patienten zur Verfügung.

➤ *Eisenmangel und weitere Begleiterkrankungen bei HFrEF:*

Erstmalig empfehlen die Leitlinien für Herzinsuffizienzpatienten eine regelmäßige **Observanz** auf das Vorliegen eines **Eisenmangels** und einer **Anämie**.

Bei Ferritin <100 ng/ml oder Ferritin 100-299 ng/ml plus Transferrinsättigung <20%: i.v. Eisencarboxymaltose-Gabe für symptomatische Patienten mit kürzlich zurückliegendem Klinikaufenthalt, um das Risiko für weitere Hospitalisierungen zu senken.

- An der **Kategorisierung der Herzinsuffizienz** hat sich bislang nichts geändert:

HFrEF: LVEF \leq 40% (*heart failure with reduced ejection fraction*)

HFmrEF: LVEF 41 – 49% (*heart failure with mildly reduced ejection fraction*)

HFpEF LVEF \geq 50% (*heart failure with preserved ejection fraction*)

- Neue **Definition für “fortgeschrittene Herzinsuffizienz“**

1. Schwere und persistierende **Symptome**
2. Schwere **kardiale Dysfunktion:**
 - LVEF \leq 30%
 - Isoliertes Rechtsherzversagen
 - Nicht operable schwere Klappenerkrankung
 - Angeborene Störung
 - Persistierend hohe BNP- oder NT-proBNP-Werte, schwere diastol. Dysfunktion oder strukturelle LV-Störung
3. **Stauungszeichen**, die eine hochdosierte i.v.-Diurese erfordern, **Low output Syndrom**, welches Inotropika oder vasoaktive Substanzen erfordert, **Maligne Arrhythmien**
4. Schwer **beeinträchtigte Belastungskapazität** (Unfähigkeit zu trainieren, Patient schafft keine 300 Meter im Gehstest, etc.)

Für das Management solcher Patienten haben mechanische Kreislaufunterstützungssysteme (LVAD) als Überbrückung für Herztransplantationen deutlich mehr Stellenwert eingenommen.

Ganz neu ist auch die Empfehlung, als letzte Option eine Herztransplantation vorzunehmen, wenn kein Medikament und keine Device-Therapie Wirkung zeigt, wobei hier größtenteils immer noch die Altersgrenze von 70 Jahren angewandt wird.

Konservative Therapieoptionen im Überblick

1. Allgemeine Maßnahmen

- **Kochsalz**-Restriktion auf unter 6g pro Tag
- **Trinkmengen**-Restriktion auf 1,5 Liter pro Tag (im Einzelfall auch auf 1 Liter bei starker Volumenüberlastung)
- **Absetzen** von **nephrotoxischen Substanzen** (insbes. NSAR in Kombination mit einem ACE-Hemmer! Kritische Indikationsstellung einer Kontrastmittelgabe)
- **Thromboseprophylaxe** je nach Risiko erwägen
- Ausreichende **Oxygenierung** (periphere O₂-Sättigung > 90%) mittels nicht-invasiver Beatmung; ev. frühzeitige Intubation und Analgosedierung, um die Atemarbeit zu reduzieren.
- Ev. **Morphingabe** bei Unruhe und Angstzuständen

2. Pharmakologische Blockade des RAAS

(ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, direkte Renininhibitoren, Aldosteronantagonisten)

Zu beachten ist, dass RAAS-blockierende-Medikamente bei Niereninsuffizienz eine **vital bedrohliche Hyperkaliämie** verursachen können. Daher ist eine engmaschige Observanz des Serum-Kaliumspiegels unerlässlich.

3. Sequenzielle Nephron-Blockade

(Schleifendiuretika, Thiazide)

- Gerade bei akuter cardialer Dekompensation kann die Wirksamkeit oraler Diuretika durch mangelnde intestinale Resorption vermindert sein. Daher sollte als Initialtherapie eine i.v.- mit anschließender p.o.-Gabe erwogen werden.
- Auch bei chronisch hochgradig reduzierter Nierenfunktion anwenden (GFR <30 ml/min)
- Bei GFR <15 ml/min nur Schleifendiuretika, keine Thiazide
- Hochdosierte Schleifendiuretika bei akut herzinsuffizienten Patienten (z.B. Furosemid mind. 500 mg/Tag)
- Achten auf: Elektrolytverschiebungen, Hypovolämie, Hypotonie!

4. Betablocker

Bei ausgeprägter Hypotonie (RR syst. <90 mmHg) oder Low-output-Syndrom/kardiogener Schock pausieren! Nach Stabilisierung ist die Therapie in reduzierter Dosis zu reetablieren.

5. SGLT2-Hemmer (Dapagliflozin)

- Klasse I A-Empfehlung bei **HFrEF**

Signifikante Reduktion von kardiovaskulärer Mortalität, Verschlechterung der Herzinsuffizienz und Hospitalisierungen bereits ab dem 28. Behandlungstag

- Bezüglich **HFpEF** Patienten zeigte die **Emperor-Preserved-Studie keine** signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, der Vorteil scheint in erster Linie auf eine Verringerung der Herzinsuffizienz-**Hospitalisierungen** zurückzuführen sein.

6. Positiv Inotrope Substanzen/Vasopressoren

- Werden erst empfohlen, wenn der Patient anhaltend hypoton ist (RR syst. <85 mmHg)
- Eingesetzt wird in erster Linie **Dobutamin**
- Bei persistierender Hypotonie: **Noradrenalin**
- **Levosimendan** bei Patienten mit anhaltendem Betablocker-Effekt; rezente klinische Studien zeigen außerdem, dass Levosimendan auch die Nierenfunktion bessert und somit auch eine bessere Diurese (sogar bei schwerer Sepsis) erzielt werden kann.

Invasive Maßnahmen

- **ICD-Implantation** (LVEF \leq 35% trotz 3-monatiger optimaler medikamentöser Therapie)

- **Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)**

Sinusrhythmus + Linksschenkelblock mit QRS $>$ 150 ms (Klasse I-Empfehlung)

Bei kürzeren QRS-Zeiten nur noch Klasse IIa-Empfehlung

- **Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme**

Haben in den neuen ESC Guidelines 2021 an Stellenwert gewonnen. Einsatz bei Patienten, die unter psychosozialen und physischen Aspekten (Device-Handling, Compliance) geeignet sind.

Dabei ist weniger das tatsächliche als das »**biologische**« **Alter** des Patienten und der klinische Zustand ausschlaggebend. So wird zum Beispiel bei Patienten mit malignen Erkrankungen, die eine Lebenserwartung von unter einem Jahr haben, von dieser Therapieoption abgesehen.

Für Patienten mit schweren Symptomen für $>$ 2 Monate mit einem oder mehreren der folgenden Punkte:

- LVEF \leq 25%
- \geq 3 Herzinsuffizienz-bedingte Krankenhausbehandlungen in den letzten 12 Monaten
- Abhängigkeit von einer positiv inotropen Therapie
- Progressive Endorgandysfunktion
- Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion

- **Additive Nierenersatzverfahren**

(Ultrafiltration bei akuter kardialer Dekompensation, Peritonealdialyse eher bei chron. rez. Dekompensation, Hämodialyse)

Einsatz v.a. bei therapierefraktärer, hypervolämischer Herzinsuffizienz, **auch wenn noch keine dialysepflichtige Niereninsuffizienz besteht**

Erwähnenswert sind allerdings Untersuchungen, in welchen nachgewiesen wurde, dass 80-90jährige Dialyse-Patienten mit knapp 50% eine extrem hohe **Mortalität im ersten Behandlungsjahr** aufweisen und dass bei Vorliegen einer manifesten KHK bzw. Multimorbidität **kein Überlebensvorteil** gegenüber konservativen Maßnahmen vorliegt.

7. Therapiebesonderheiten renokardialer Syndrome (CRS 3 und 4)

Die Therapie beim **akuten renokardialen Syndrom (CRS 3)** richtet sich hauptsächlich nach dem Stadium der Nierenschädigung (**AKI**):

AKI-Stadium	S-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
1	1,5- bis 1,9-facher Anstieg innerhalb von sieben Tagen oder Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden	$< 0,5$ ml/kg/h über mehr als sechs Stunden
2	2,0- bis 2,9-facher Kreatininanstieg	$< 0,5$ ml/kg/h über mehr als zwölf Stunden
3	≥ 3 -facher Kreatininanstieg oder Serum-Kreatinin ≥ 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl	$< 0,3$ ml/kg/h über mehr als 24 Stunden oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) für \geq zwölf Stunden

Abb.8 AKI-Stadien

Im Fall des akuten Nierenversagens liegt in ca. **70% eine prärenale** Ursache mit Verminderung des effektiven zirkulierenden Blutvolumens vor (Sepsis, Hypovolämie, kardiogener Schock mit Hypotonie), in ca. 20% eine intrarenale Ursache (Glomerulonephritis, akute Nephritis) und in ca. 10% eine postrenale Genese.

Prädisponierende Faktoren sind: Diuretika-Therapie, NSAR-Einnahme, Kontrastmittelgabe, Einnahme anderer nephrotoxischer Medikamente.

Das Ziel der Behandlung richtet sich also primär nach der **Beseitigung der auslösenden Ursache** sowie:

- Absetzen nephrotoxischer Substanzen
- Flüssigkeitsmanagement mit Erreichen einer Euvolämie
- Aufrechterhaltung eines mittleren Perfusionsdrucks von 65 mmHg (z.B. durch Noradrenalin-Gabe bei Sepsis)
- Azidose-Ausgleich
- Nierenersatztherapie bei Nierenversagen

Die chronische Niereninsuffizienz steht beim **chron. renokardialen Syndrom (CRS 4)** im Vordergrund und wird nach den KDIGO-Guidelines klassifiziert:

Guide to Frequency of Monitoring (number of times per year) by GFR and Albuminuria Category				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

Abb.9 Klassifizierung der chron. Niereninsuffizienz

Aus der Übersicht geht hervor, dass vor allem bei Risikopatienten (art. Hypertonus, Diabetes mellitus, kardiovask. Erkrankungen) nicht nur die eGFR zur Klassifizierung und Risikoeinschätzung herangezogen wird, sondern eine Albumin-Bestimmung zusätzlich vorzunehmen ist, was in der Praxis oft vernachlässigt wird.

Allgemeine nephroprotektive Therapieziele:

- Intensivierte **Blutdruckeinstellung** (< 130/80 mmHg)
- **Volumenkontrolle** (Diuretika)
- **HbA1c** <7%
- **Eiweißrestriktion** (max. 0,6 bis 0,6 Gramm pro kg Körpergewicht und Tag)
- Vorsicht bei Kontrastmittelgabe (in jedem Fall auf Euvolämie achten, ev. NaCl 0,9% i.v. 6 Stunden vor und nach Kontrastmittelgabe)
- **LDL-Cholesterin** <100 mg/dl, bei Vorliegen einer KHK <70 mg/dl

Medikamentös-therapeutisch stehen auch hier die Beherrschung der Risikofaktoren sowie eine

- **RAAS-Blockade** mit ACE-Hemmern bzw. AT1-Antagonisten im Vordergrund (siehe CRS 1 und 2).
- **Betablocker** spielen ebenfalls eine Rolle, da sie kardioprotektiv wirken.
- Gegebenenfalls **Diuretika**-Einsatz bei Hypervolämie (Schleifendiuretika, Thiazide),
- **Phosphatbinder** zur Vermeidung einer Hyperphosphatämie,
- **Vitamin-D**-Substitution,
- **Erythropoetin** bei renaler Anämie, ev. zusätzlich Eisensubstitution.

SGLT-2-Hemmer nun auch bei chronischer Niereninsuffizienz ohne Diabetes

Eine europäische Marktzulassung zur Behandlung der chron. Niereninsuffizienz bei Erwachsenen – unabhängig davon, ob ein Typ 2-Diabetes besteht - hat kürzlich auch der SGLT-2-Hemmer **Dapagliflozin** erhalten.

Grundlage hierfür war die aufgrund des großen Therapieerfolges vorzeitig gestoppte randomisierte **Phase III-Studie DAPA-CKD**, wonach das relative Risiko für anhaltend reduzierte GFR $\leq 50\%$ oder der Übergang in eine terminale Niereninsuffizienz oder renal bzw. kardiovaskulär verursachter Tod signifikant um 39 % gesenkt werden konnte.

Auch für die **Gesamtmortalität** als sekundären Endpunkt ergab sich eine signifikante Reduktion um 31% durch Einsatz des SGLT2-Hemmers.

8. Fazit und geriatrischer Aspekt

Der Umstand, dass Herz und Niere sich gegenseitig beeinflussen ist seit langem bekannt und wurde 2008 erstmals in Form kardioresnaler Syndrome genauer definiert.

Es handelt sich dabei um Erkrankungen multifaktorieller Genese, welche eines engen Zusammenspiels kardiologischer und nephrologischer Therapiemodalitäten bedürfen, da Morbidität und Mortalität bei diesen Patienten deutlich erhöht sind.

Der geriatrische Aspekt liegt hier nicht nur in epidemiologischen Daten mit hoher Prävalenz in der Gruppe der über 65jährigen, sondern auch in der Komplexität der Therapie, welche (wie auch bei vielen anderen systemischen Erkrankungen) sich an Alter, Multimorbidität, Lebenserwartung und -qualität richten sollte.

Vor allem die Verbesserung bzw. Stabilisierung der Lebensqualität kann im individuellen Fall gegenüber der Lebenserwartung das vorrangige Therapieziel sein:

Polypharmazie sollte im Hinblick auf Sicherheit, Verträglichkeit und Lebensqualität nach Möglichkeit vermieden werden. Mögliche Therapienebenwirkungen, wie Hypotonie mit Gangunsicherheit, Sturzneigung, gastrointestinale Probleme mit Malnutrition und Marasmus sollten bei der Therapieplanung bedacht werden.

Ein häufiges Phänomen in der Therapie kardioresnaler Syndrome ist die Tatsache, dass viele Patienten aufgrund der gegenseitigen Beeinflussung von Herz- und Niereninsuffizienz nicht adäquat behandelt werden. Zahlreiche Untersuchungen weisen darauf hin, dass Patienten mit einer GFR unter 60 ml/min gleichermaßen von einer adäquaten Herzinsuffizienz-Therapie profitieren, wie sie bei nicht niereninsuffizienten Patienten angewandt wird. Diese wird ihnen, aus Angst vor einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, häufig vorenthalten.

Entscheidend sind außerdem eine frühe Diagnosestellung und ein rascher Therapiebeginn, um eine Progression verhindern bzw. verzögern zu können.

Oberstes Gebot ist somit, uns anvertraute Patienten
auf „Herz und Nieren“ zu prüfen.

Abbildungs-Quellenverzeichnis:

Abb.1: <https://www.universimed.com/ch/article/allgemeine-innere-medizin/herzinsuffizienz-niere-und-leber-2108139>

Abb.2.: Hong Kong MedJ Feb2016; Table of Content V22N1 | HKMJ

Abb.3.: [Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury - Seminars in Nephrology](#)

Abb.4: <https://www.fokus-ekg.de/inhalt-von-a-z/kardiomyopathien/dilatative-kardiomyopathie/>

Abb.5: <https://eref.thieme.de/cockpits/clRadio0001clRettungsdienst0001/0/coRadOGW00106/4-7889>

Abb.6: eigene Bilder

Abb.7: Pieske et al. EurHeartJ 2019

Abb.8: <https://www.bayerisches-aerzteblatt.de/inhalte/details/news/detail/News/kdigo-leitlinien-zum-akuten-nierenversagen.html>

Abb.9 <https://www.medix.ch/wissen/guidelines/nephrologische-krankheiten/chronische-niereninsuffizienz/>

Literaturverzeichnis:

1. Journal für Hypertonie – Austrian Journal of Hypertension 2011; 15 (1), 20-23
2. Herz und Gefäße, Innere Medizin: „Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz – das kardioresnale Syndrom“ Dr. Darko Stamenov, Juni 2021
3. Universimed; Positionspapier: „Diagnose und therapeutisches Management von chronischer Herzinsuffizienz bei geriatrischen Patienten“, Juni 2021
4. Kardiologie up2date 2011; „Bedeutung der Niereninsuffizienz in der Behandlung der Herzinsuffizienz – kardioresnales und renokardiales Syndrom“ 01/2011
5. MedMedia/univ-innere-medizin; „Herz und Niere – das kardioresnale Snyderom“; K.Lhotta
6. Kardiovaskuläre Forschung 2000; „Nierenfunktion bei Herzinsuffizienz“
7. Emperor-Preserved: SGLT2-Hemmer Empagliflozin bei HFpEF
8. SpringerMedizin; Cardio News Austria, „Höchste Zeit für neue Herzinsuffizienz-Guidelines“ 5/2021
9. Austrian Journal of Cardiology; Positionspapier der ÖDG und ÖKG; „Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz“ 28.JG 2021
10. Universimed; SGN Jahrestagung 2016 Internisten; „Akutes Nierenversagen und kardioresnale Syndrome – zwei spannende Themen unter vielen“; März 2017
11. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, ESC Congress 2021
12. UniMed Verlag, Bremen/London/Boston 2013; „Das kardioresnale Syndrom“ 2013
13. Gerd Harald Herold; Innere Medizin 2021
14. Pierre François Olive Rayer: „Die Krankheiten der Nieren und die Veränderungen der Harnsecretion“, aus dem Französischen übersetzt von Samson Landmann, Erlangen 1844
15. Harrisons Innere Medizin, 20. Auflage, Band 3, Georg Thieme Verlag, Berlin 2020
16. Herz 2013; „Kardioresnales Syndrom – die Grenzen der Herzinsuffizienztherapie“; L.Großekettler, B. Schmack, V. Schwenger
17. MedKlin Intensivmed Notfmed 2016; CME Zertifizierte Fortbildung „Akute kardioresnale Syndrome“; U. Janssens, M. Joannidis
18. Universimed/Allgemeine Innere Medizin; „Herzinsuffizienz – Niere und Leber“; Ass.Prof. PD Dr. med. Marc-Michael Zaruba; 12/2018
19. National Kidney Foundation (2002) K/DOQI clinical practice guidelinesfor chronic kidney disease
20. Lancet 2000; „Angiotensin II receptor antagonists“; Burnier M, Brunner HR

21. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI); P. A. McCullough, J. A. Kellum, M. Haase, C. Müller, K. Damman, P. T. Murray, D. Cruz, A. A. House, K. M. Schmidt-Ott, G. Vescovo, S. M. Bagshaw, E. A. Hoste, C. Briguori, B. Braam, L. S. Chawla, M. R. Costanzo, J. A. Tumlin, C. A. Herzog, R. L. Mehta, H. Rabb, A. D. Shaw, K. Singbartl, Claudio Ronco:
22. Cardiology. Band 126; "The cardiorenal syndrome: what the cardiologist needs to know";
23. Der Nephrologe 8/2013, „Kardiorenales Syndrom“; B.Schamberger, J.Lutz, H.Bruck, T. Münzel
24. European Heart Journal. Band 31, Nummer 6, März 2010; "Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative"
25. Seminars in Nephrology; Volume 39, January 2019; "Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury"; Luca Di Lullo, MD, PhD; Patrick Bronson Reeves, MD; 2 Antonio Bellasi, MD, PhD; Claudio Ronco, MD, PhD
26. Pressemitteilung des Unternehmens AstraZeneca vom 9. August 2021: "Forxiga approved in the EU for the treatment of chronic kidney disease in patients with and without type-2 diabetes"