

# THERAPIEENTSCHEIDUNGEN AUS DEM LABOR: NIERE UND ELEKTROLYTE

Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl, FHFA

# Ergebnis des ersten Brainstormings...

- Natrium
- Chlorid
- Kalium
- Kreatinin
- BUN
- GFR

# Ergebnis des ersten Brainstormings...

- Natrium
- **Chlorid**
- Kalium
- Kreatinin
- BUN
- GFR



Contents lists available at ScienceDirect

Clinica Chimica Acta

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/cca](http://www.elsevier.com/locate/cca)



## Serum chloride as a novel marker for adding prognostic information of mortality in chronic heart failure



Yang Zhang<sup>1</sup>, Rui Peng<sup>1</sup>, Xinqiang Li<sup>1</sup>, Jinxing Yu, Xi Chen<sup>\*</sup>, Zhou Zhou<sup>\*</sup>

Department of Laboratory Medicine, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, No.167, Beilishi Road

### Chloride in HFpEF

#### ARTICLE INFO

**Keywords:**  
Serum chloride  
Prognosis  
Mortality  
Chronic heart failure

#### ABSTRACT

**Background:**  
Little is known about the association between serum chloride and mortality in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).  
**Methods:** We conducted a cross-sectional study of 5613 patients with HFpEF.  
**Results:** Serum chloride levels were significantly associated with mortality in HFpEF patients.  
**Conclusion:** Serum chloride is a novel marker for adding prognostic information of mortality in chronic heart failure.



ESC  
European Society  
of Cardiology

European Journal of Heart Failure (2018) 20, 1436–1443  
doi:10.1002/ehf.1229

RESEARCH ARTICLE

## Perturbations in serum chloride homeostasis in heart failure with preserved ejection fraction: insights from TOPCAT

Justin L. Grodin<sup>1\*</sup>, Jeffrey M. Testani<sup>2</sup>, Ambarish Kamalanathan Sambandam<sup>3</sup>, Mark H. Drazner<sup>1</sup>, W.H. Wilson Tang<sup>5</sup>



ESC  
European Society  
of Cardiology

European Journal of Heart Failure (2018) 20, 1426–1435  
doi:10.1002/ehf.1247

RESEARCH ARTICLE

<sup>1</sup>Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, University School of Medicine, New Haven, CT, USA; <sup>2</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT, USA; <sup>3</sup>Division of Cardiology, University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT, USA; <sup>4</sup>Division of Cardiology, University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT, USA; <sup>5</sup>Division of Cardiology, University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT, USA

Received 5 February 2018; revised 21 April 2018; accepted 8 May 2018; online publish-ahead-of-print 12 June 2018

## Low serum chloride in patients with chronic heart failure: clinical associations and prognostic significance

Joseph J. Cuthbert<sup>1\*</sup>, Pierpaolo Pellicori<sup>2</sup>, Alan Rigby<sup>1</sup>, Daniel Pan<sup>1</sup>, Syed Kazmi<sup>1</sup>, Parin Shah<sup>1</sup>, and Andrew L. Clark<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Academic Cardiology, Hull York Medical School, Hull and East Yorkshire Medical Research and Teaching Centre, Castle Hill Hospital, Cottingham, Kingston upon Hull, UK; and <sup>2</sup>Robertson Institute of Biostatistics and Clinical Trials Unit, University of Glasgow, Glasgow, UK

Received 20 February 2018; revised 19 April 2018; accepted 23 May 2018; online publish-ahead-of-print 26 June 2018

#### Background

Low serum chloride is common in patients with chronic heart failure (CHF) and is associated with worse outcomes. We investigated the clinical and prognostic associations, including cause of death associations, of low serum chloride in patients referred to a secondary care clinic with suspected heart failure.

#### Methods and results

Patients with echocardiogram and serum chloride were evaluated ( $n = 5613$ ). CHF was defined as signs and symptoms of the disease and either left ventricular systolic dysfunction (LVSD) worse than mild [heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)] or LVSD mild or better and raised amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels ( $> 125$  ng/L) [heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)]. Hypochloraemia was defined as greater than two standard deviations below the mean in the local normal distribution ( $< 96$  mmol/L). Of the 5613 patients referred, 908 patients did not have CHF, 1988 had HFrEF, and 2717 had HFpEF. Compared to patients in the fourth quartile (median chloride 106 mmol/L), patients in the first quartile (median chloride 96 mmol/L)



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinica Chimica Acta

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/cca](http://www.elsevier.com/locate/cca)



## Serum chloride as a novel marker for adding prognostic information of mortality in chronic heart failure

Yang Zhang<sup>1</sup>, Rui Peng<sup>1</sup>, Xinqiang Li<sup>1</sup>, Jinxing Yu, Xi Chen\*, Zhou Zhou\*

Department of Laboratory Medicine, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, No.167, Beilishi Road, Xicheng District, Beijing 100037, China



### ARTICLE INFO

#### Keywords:

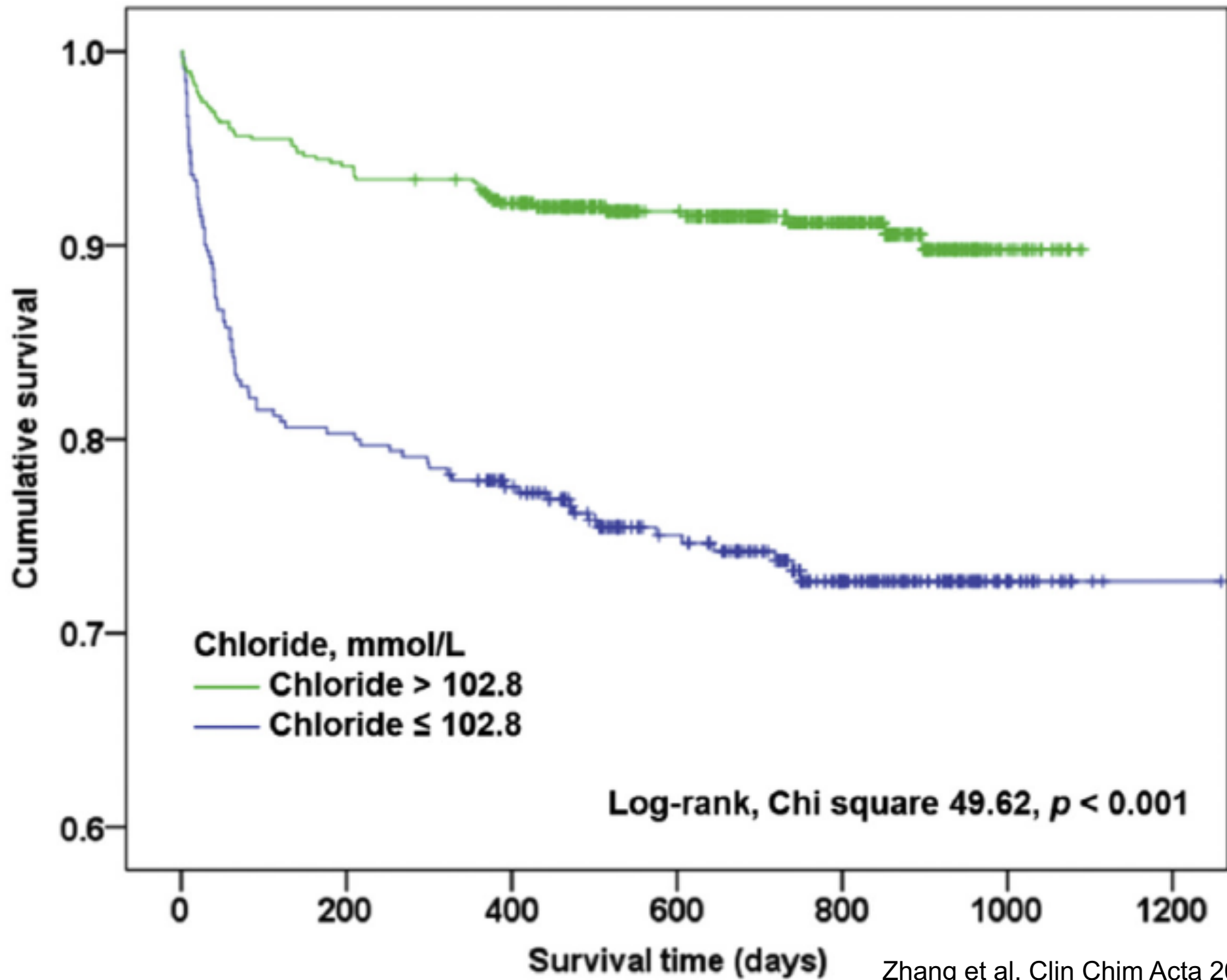
Serum chloride  
Prognosis  
Mortality  
Chronic heart failure

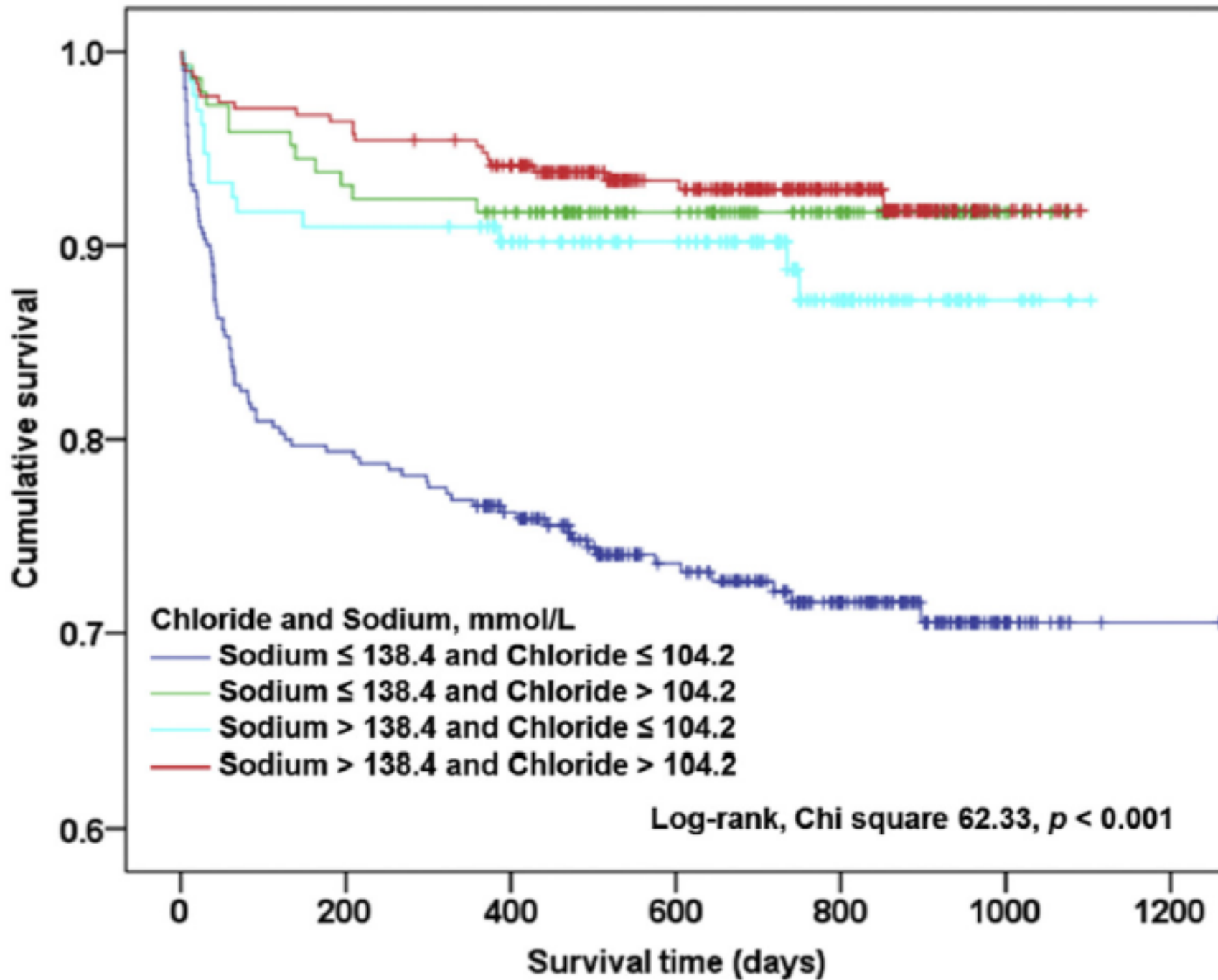
### ABSTRACT

**Background:** Serum chloride concentrations have clinical significance in the prognosis of heart failure (HF). Little is known regarding the prognostic value of serum chloride in patients with chronic heart failure (CHF). This study sought to investigate the prognostic ability of admission serum chloride for long-term mortality in CHF patients.

**Methods:** We identified 1021 consecutive patients diagnosed with CHF. Participants were followed up for all-cause mortality at  $21 \pm 9$  months to establish the survival models and analyze the association between admission serum chloride concentrations and death risk.

**Results:** Of the 1021 patients, 905(88.6%) available cases were obtained. Admission serum chloride concentrations of patients were independently and inversely associated with long-term mortality (hazard ratio [HR]: 0.890; 95% CI: 0.863 to 0.918;  $p < 0.001$ ). After multivariable risk adjustment for age, male sex, history of diabetes, LVEF, loop diuretic use, beta-blocker use, ACEI or ARB use, eGFR and NT-proBNP, chloride con-





# Low serum chloride in patients with chronic heart failure: clinical associations and prognostic significance

Joseph J. Cuthbert<sup>1\*</sup>, Pierpaolo Pellicori<sup>2</sup>, Alan Rigby<sup>1</sup>, Daniel Pan<sup>1</sup>, Syed Kazmi<sup>1</sup>, Parin Shah<sup>1</sup>, and Andrew L. Clark<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Academic Cardiology, Hull York Medical School, Hull and East Yorkshire Medical Research and Teaching Centre, Castle Hill Hospital, Cottingham, Kingston upon Hull, UK; and <sup>2</sup>Robertson Institute of Biostatistics and Clinical Trials Unit, University of Glasgow, Glasgow, UK

Received 20 February 2018; revised 19 April 2018; accepted 23 May 2018; online publish-ahead-of-print 26 June 2018

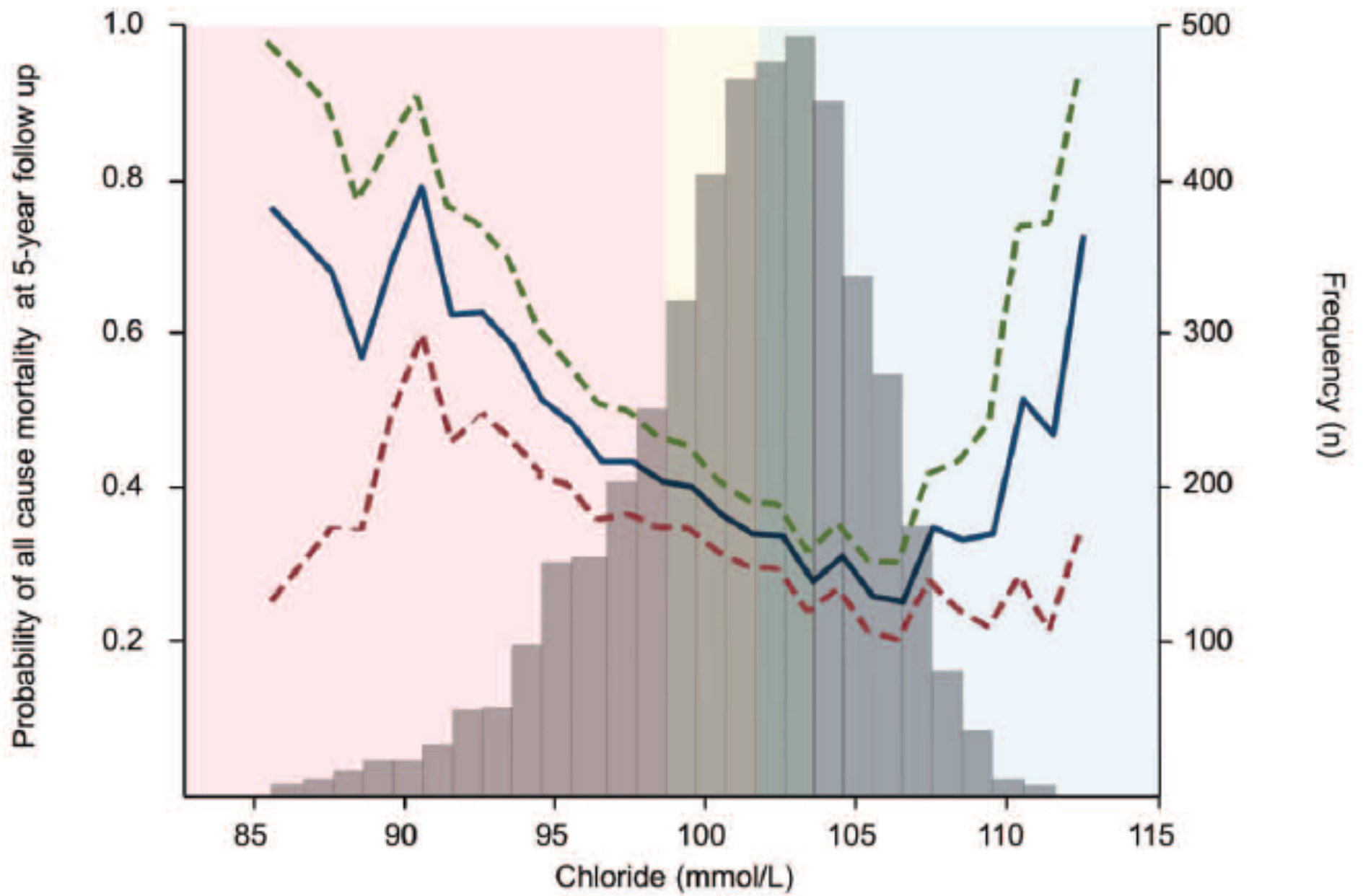
## Background

Low serum chloride is common in patients with chronic heart failure (CHF) and is associated with worse outcomes. We investigated the clinical and prognostic associations, including cause of death associations, of low serum chloride in patients referred to a secondary care clinic with suspected heart failure.

## Methods and results

Patients with echocardiogram and serum chloride were evaluated ( $n=5613$ ). CHF was defined as signs and symptoms of the disease and either left ventricular systolic dysfunction (LVSD) worse than mild [heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)] or LVSD mild or better and raised amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels ( $>125$  ng/L) [heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)]. Hypochloraemia was defined as greater than two standard deviations below the mean in the local normal distribution ( $<96$  mmol/L). Of the 5613 patients referred, 908 patients did not have CHF, 1988 had HFrEF, and 2717 had HFpEF. Compared to patients in the fourth quartile (median chloride 106 mmol/L), patients in the first quartile (median chloride 96 mmol/L) had more severe symptoms (38% New York Heart Association class III or IV vs. 25%,  $P<0.001$ ) and were more likely to take loop diuretics (79% vs. 55%,  $P<0.001$ ). The annual mortality rate for patients with CHF was 11%.





# Ergebnis des ersten Brainstormings...

- Natrium
- Chlorid
- Kalium
- **Kreatinin**
- **BUN**
- GFR

WELCHE ENTSCHEIDUNGEN  
TREFFEN WIR AUS DEM LABOR?

---

# BEHANDLUNGSGORITHMUS

---

<https://www.gesundheitskasse.at/de/chi/index.html>

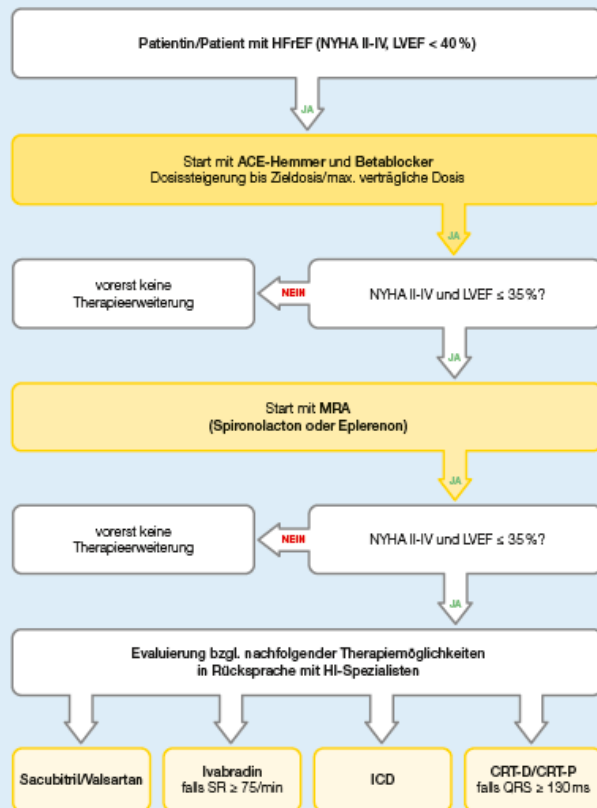
# Ergebnis des ersten Brainstormings...

- Natrium
- Chlorid
- **Kalium**
- Kreatinin
- BUN
- **eGFR**

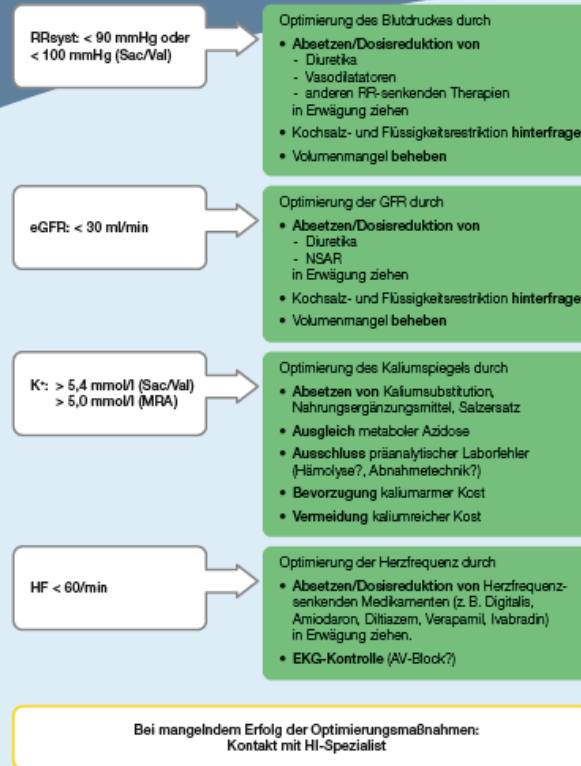
# Behandlungsalgorithmus Herzinsuffizienz

<https://www.gesundheitskasse.at/de/chi/index.html>

## Behandlungspfad HFrEF Überblick

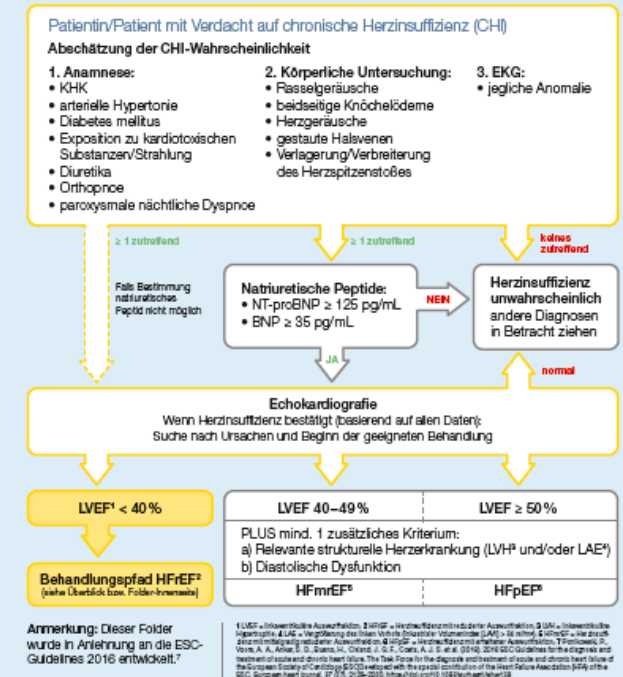


## Optimierungsmaßnahmen

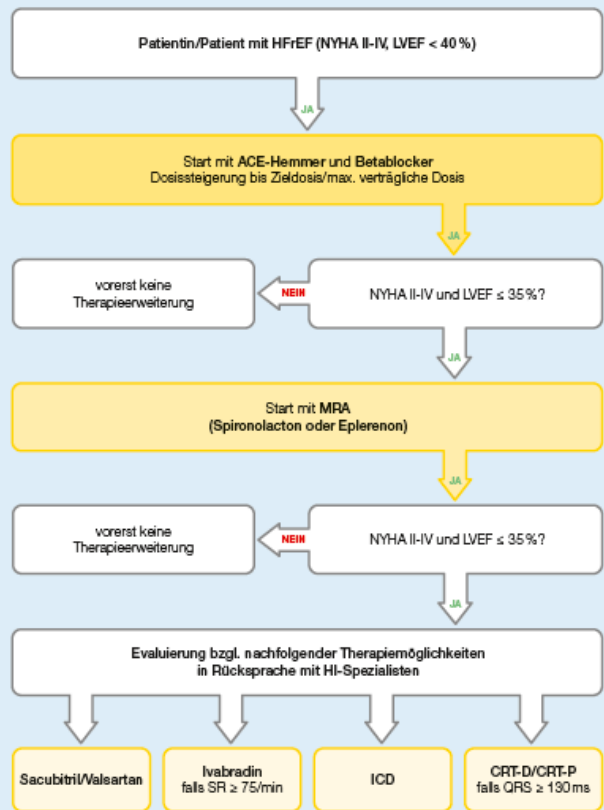


## Chronische Herzinsuffizienz

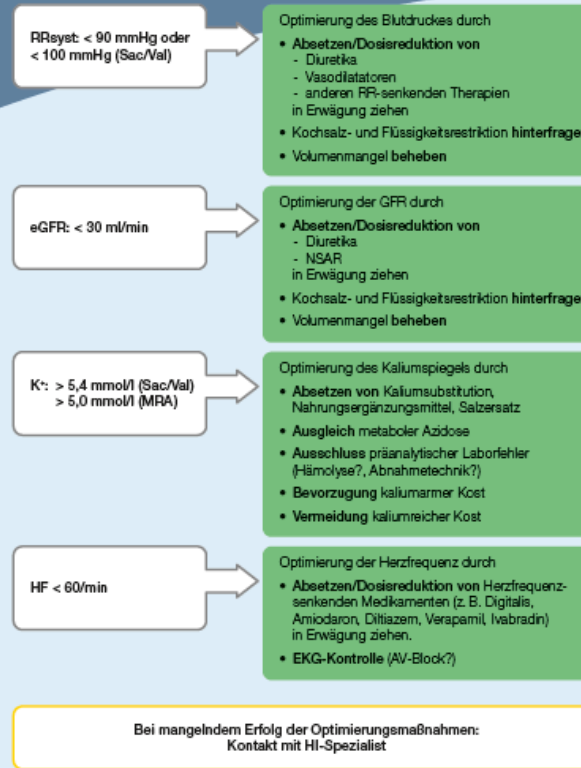
### Diagnosepfad



## Behandlungspfad HFrEF Überblick

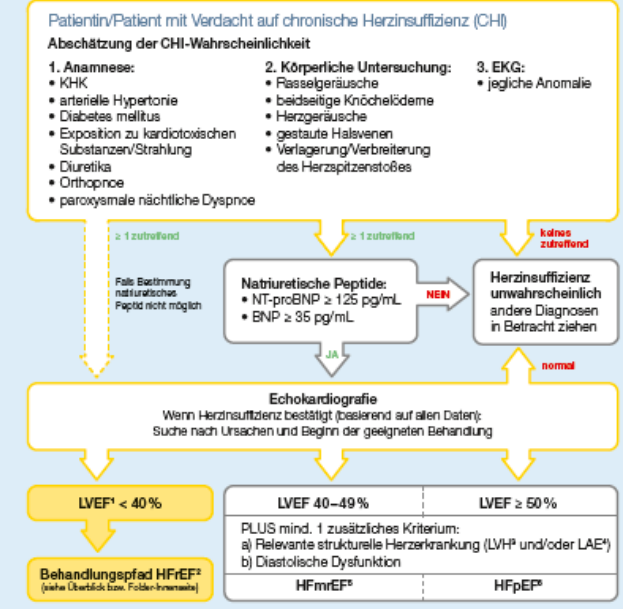


## Optimierungsmaßnahmen



## Chronische Herzinsuffizienz

### Diagnosepfad



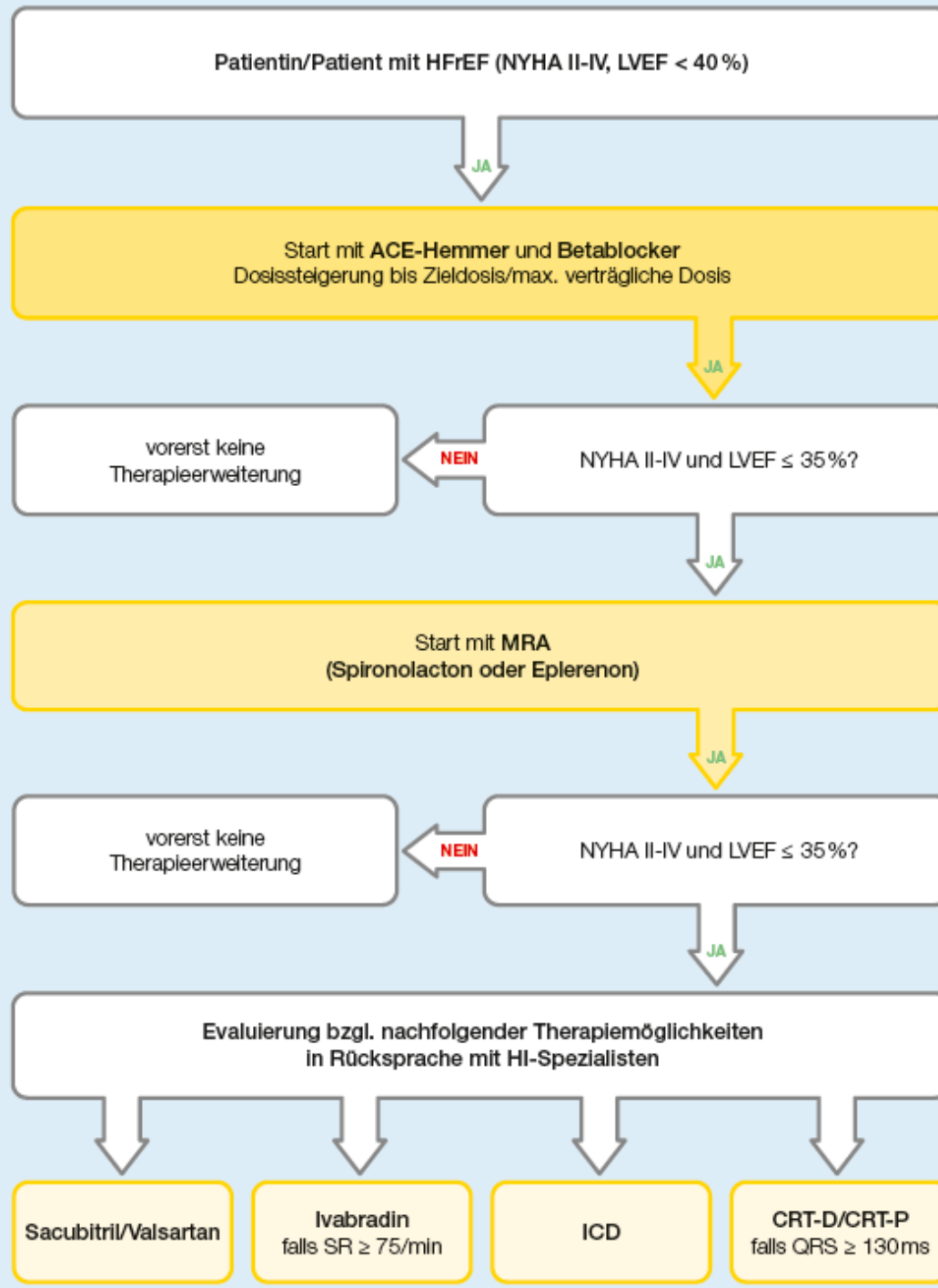
Anmerkung: Dieser Folder wurde in Anlehnung an die ESC-Guidelines 2016 entwickelt.<sup>7</sup>

1. LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; 2. LVH<sup>2</sup> = linksventrikuläre Hypertrophie; 3. LAE = linksventrikuläre Erweiterung; 4. HFmrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; 5. HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; 6. ESC = European Society of Cardiology; 7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016; 37(27):2129-2003. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw130>





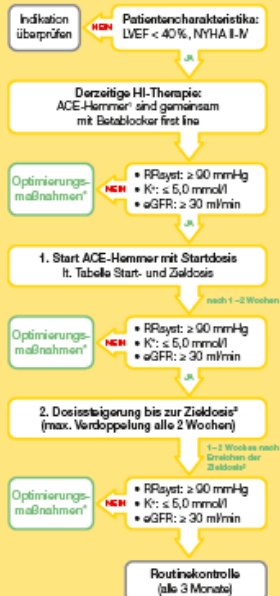
# Behandlungspfad HFrEF Überblick



# Einstellungspfade

## ACE-Hemmer

Wesentliche Kontraindikationen: Angiodödem in Anamnese, bilaterale Nierenarterienstenose, Schwangerschaft



ACE-Hemmer	Startdosis	Zieldosis
Enalapril	2,5 mg 2x1	20 mg 2x1
Lisinopril	2,5-5,0 mg 1x1	30 mg 2x1
Ramipril	2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
ARB	Startdosis	Zieldosis
Candesartan	4 mg 2x1	16 mg 2x1
Valsartan	40 mg 2x1	160 mg 2x1

## Betablocker

Wesentliche Kontraindikationen: AV-Block Grad II oder III, kritische Bluthämie; (Asthma = rel. K); COPD ist KEINE K!



Betablocker	Startdosis	Zieldosis
Bisoprolol	1,25-2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
Carvedilol	3,125-6,25 mg 2x1	50 mg 2x1 (bei < 65 kg 25 mg 2x1)
Metoprololsuccinat (CR/AL) <sup>1</sup>	12,5-25 mg 1x1	200 mg 1x1

## MRA<sup>4</sup>

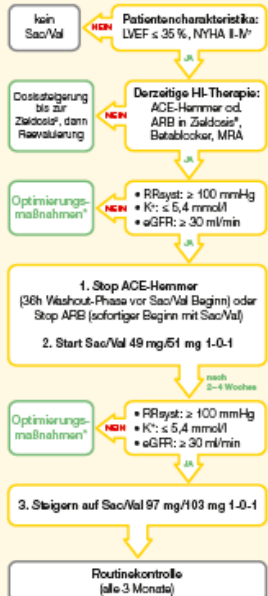
Wesentliche Kontraindikationen: bekannta medikamentenspezifische Unverträglichkeit



MRA	Startdosis	Zieldosis
Spironolacton	25 mg 1x1	50 mg 1x1
Eplerenon	25 mg 1x1	50 mg 1x1

## Sacubitril/Valsartan (Sac/Val)

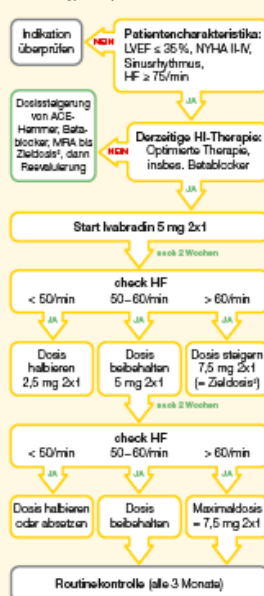
Wesentliche Kontraindikationen: Angiodödem in Anamnese, gleichzeitige Gabe von ACE-F, Aliskiren<sup>5</sup>, ARB, schwere Leberfunktionsstörungen



ARNI <sup>6</sup>	Startdosis	Zieldosis
Sacubitril/Valsartan	49/51 mg 2x1	97/103 mg 2x1

## Ivabradin

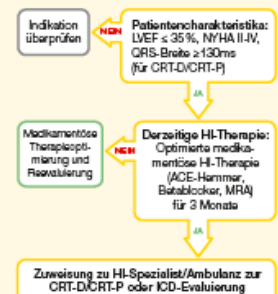
Wesentliche Kontraindikationen: schwere Leberfunktionsstörungen, GFR < 15ml/min, instabile kardiale Situation (ACS, Schlaganfall, schwere Hypertonie)



If-Kanal-Blocker	Startdosis	Zieldosis
Ivabradin	5 mg 2x1	7,5 mg 2x1

## CRT-D/CRT-P und ICD (primärprophylaktisch)

Wesentliche Kontraindikationen: für CRT-D/CRT-P: QRS-Breite > 130 ms für ICD: Myokardinfarkt < 40 d, deutlich reduzierte Lebenserwartung aus nicht HI-Gründen



Medikation und Herausgeber: Competence Center Integrierte Versorgung, o/o Wiener Gebietskrankenkasse Redaktions-Competence Center Integrierte Versorgung, Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der ÖGK, 2. Auflage Dezember 2016. Nachdruck oder Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Zustimmung der Herausgeber gestattet. Satz- und Druckfehler vorbehalten. Offenlegung gemäß §26 Mediengesetz: [aha.wgk.at](http://aha.wgk.at) © Impressum

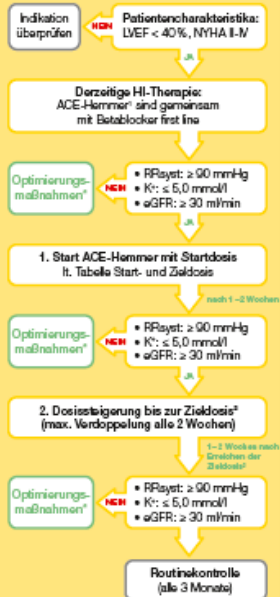


<sup>1</sup> oder ARB falls ACE-Hemmer nicht vertragen; <sup>2</sup> oder max. isolierter Diast. <sup>3</sup> Wertprozentwert (z. B. Belag) ist für Herzinfarkt nicht zugelassen; <sup>4</sup> MRA = Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonist; <sup>5</sup> 36h Washout-Phase; <sup>6</sup> Kombination nicht empfohlen, V0 bei Diastole malis oder eGFR < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>; <sup>7</sup> Zusatzl. Indikatorwertempfehlung in ESC Guidelines 2016: NT-proBNP > 600 ng/ml (alternativ BNP > 110 ng/ml) oder > 400 ng/ml (alternativ BNP > 130 ng/ml) nach 16-Hauptleistung in den letzten 12 Monaten; <sup>8</sup> mindestens 4 Wochen; <sup>9</sup> ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; <sup>10</sup> Optimierungsmaßnahmen siehe Rückseite

# Einstellungspfade

## ACE-Hemmer

Wesentliche Kontraindikationen:  
Angioödem in Anamnese, bilaterale  
Nierenarterienstenose, Schwangerschaft



ACE-Hemmer	Startdosis	Zieldosis
Enalapril	2,5 mg 2x1	20 mg 2x1
Lisinopril	2,5-5,0 mg 1x1	30 mg 2x1
Ramipril	2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
ARB	Startdosis	Zieldosis
Candesartan	4 mg 2x1	16 mg 2x1
Valsartan	40 mg 2x1	160 mg 2x1

## Betablocker

Wesentliche Kontraindikationen:  
AV-Block Grad II oder III, kritische Bluthämie;  
(Asthma = rel. KI; COPD ist KEINE KI)



Betablocker	Startdosis	Zieldosis
Bisoprolol	1,25-2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
Carvedilol	3,125-6,25 mg 2x1	50 mg 2x1 (bei < 65 kg 25 mg 2x1)
Metoprololsuccinat (CR/AL)*	12,5-25 mg 1x1	200 mg 1x1

## MRA<sup>4</sup>

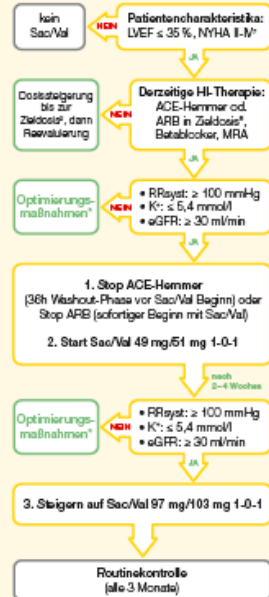
Wesentliche Kontraindikationen:  
bekannta medikamentenspezifische  
Unverträglichkeit



MRA	Startdosis	Zieldosis
Spironolacton	25 mg 1x1	50 mg 1x1
Eplerenon	25 mg 1x1	50 mg 1x1

## Sacubitril/Valsartan (Sac/Val)

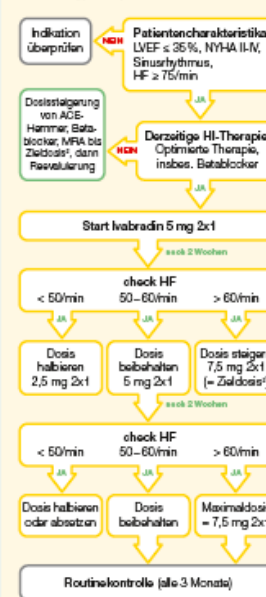
Wesentliche Kontraindikationen: Angioödem  
in Anamnese, gleichzeitige Gabe von ACE-P,  
Aiskoron<sup>®</sup>, ARB, schwere Leberfunktionsstörungen



ARNI <sup>6</sup>	Startdosis	Zieldosis
Sacubitril/Valsartan	49/51 mg 2x1	97/103 mg 2x1

## Ivabradin

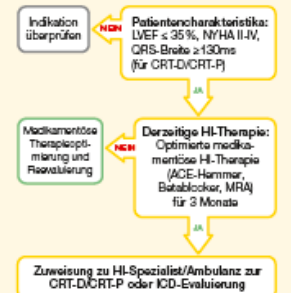
Wesentliche Kontraindikationen: schwere  
Leberfunktionsstörungen, GFR < 15ml/min,  
instabile kardiale Situation (ACS, Schlaganfall,  
schwere Hypertonie)



If-Kanal-Blocker	Startdosis	Zieldosis
Ivabradin	5 mg 2x1	7,5 mg 2x1

## CRT-D/CRT-P und ICD (primärprophylaktisch)

Wesentliche Kontraindikationen:  
für CRT-D/CRT-P: QRS-Breite ≥ 130 ms  
für ICD: Myokardinfarkt < 40 d, deutlich  
reduzierte Lebenserwartung aus nicht-HI-Gründen



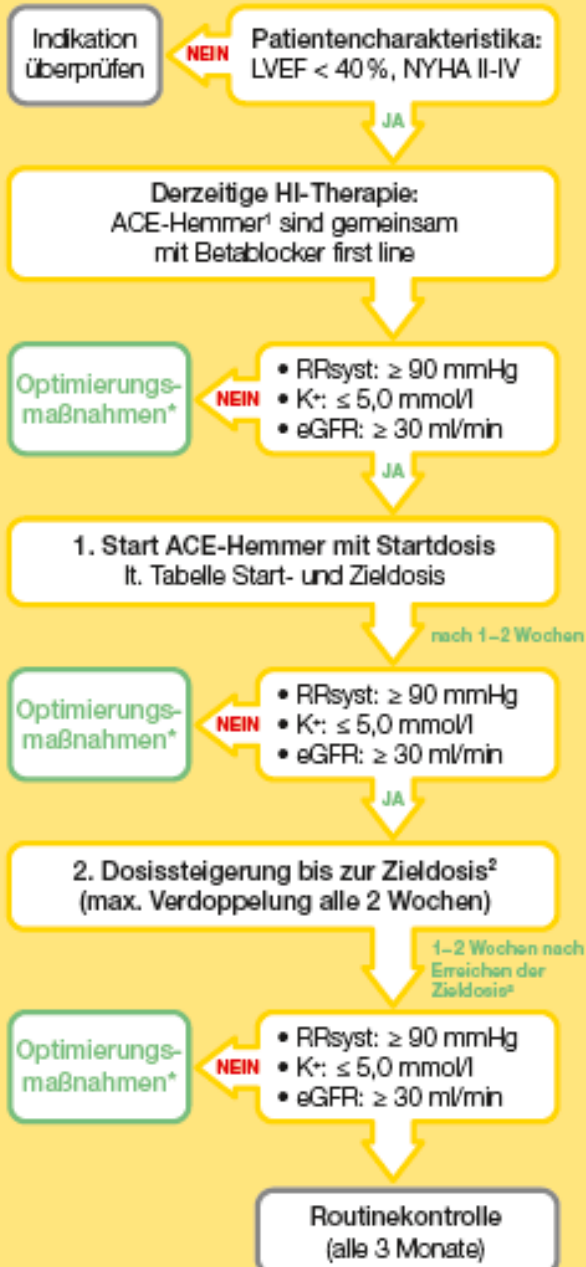
Medikationher und Herausgeber: Competence Center  
Integrierte Versorgung, o/o Wiener Gebietskrankenkasse  
Redaktion: Competence Center Integrierte Versorgung,  
Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der ÖGK, 2. Auflage Dezember  
2016. Nachdruck oder Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher  
Zustimmung der Herausgeber gestattet. Satz- und Druck-  
fehler vorbehalten. Offenlegung gemäß §26 Mediengesetz  
siehe www.wgkk.at © Impressum



1 oder ARB mit ACE-Hemmer nicht vertragen; 2 oder max. isolierter Diast. 3 Wertprozentwert (z. B. Belog) ist für Herzinsuffizienz nicht zugelassen; 4 NSA = Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonist; 5 36h Washout-Phase; 6 Kombination nicht empfohlen; 7 bei Diastole malis oder eGFR < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>; 7 Zusatzl. Indikatorwertempfehlung in ESC Guidelines 2016: NT-proBNP ≥ 600 ng/ml (alternativ BNP ≥ 110 ng/ml) oder ≥ 400 ng/ml (alternativ BNP ≥ 130 ng/ml) nach 16-Hauptleistung in den letzten 12 Monaten; 8 mindestens 4 Wochen; 9 ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; \*Optimierungsmaßnahmen siehe Rückseite

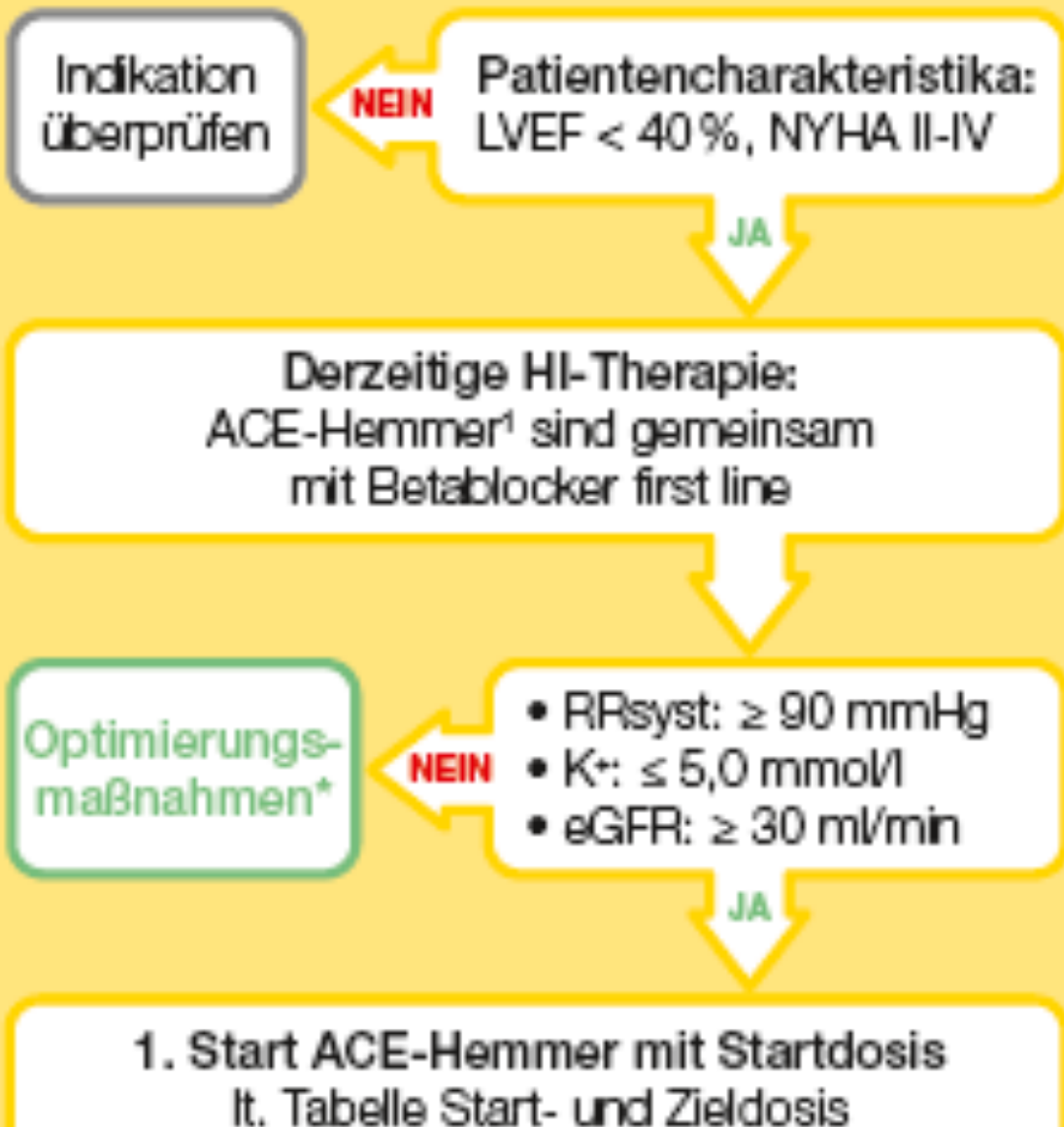
## ACE-Hemmer

Wesentliche Kontraindikationen:  
Angioödem in Anamnese, bilaterale  
Nierenarterienstenose, Schwangerschaft



## ACE-Hemmer

Wesentliche Kontraindikationen:  
Angioödem in Anamnese, bilaterale  
Nierenarterienstenose, Schwangerschaft



## ACE-Hemmer

Wesentliche Kontraindikationen:  
Angioödem in Anamnese, bilaterale  
Nierenarterienstenose, Schwangerschaft



## 1. Start ACE-Hemmer mit Startdosis lt. Tabelle Start- und Zieldosis



# Einstellungspfade

## ACE-Hemmer

Wesentliche Kontraindikationen:  
Angiodem in Anamnese, bilaterale  
Nierenarterienstenose, Schwangerschaft



ACE-Hemmer	Startdosis	Zieldosis
Enalapril	2,5 mg 2x1	20 mg 2x1
Lisinopril	2,5-5,0 mg 1x1	30 mg 2x1
Ramipril	2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
ARB	Startdosis	Zieldosis
Candesartan	4 mg 2x1	16 mg 2x1
Valsartan	40 mg 2x1	160 mg 2x1

## Betablocker

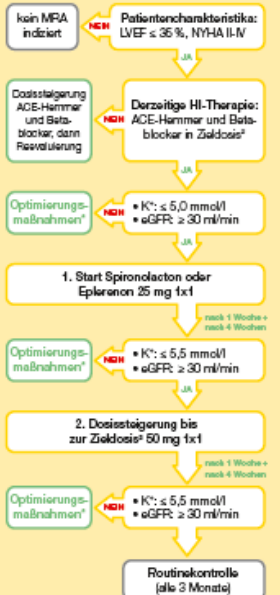
Wesentliche Kontraindikationen:  
AV-Block Grad II oder III, kritische Bluthämie;  
(Asthma = rel. KI; COPD ist KEINE KI)



Betablocker	Startdosis	Zieldosis
Bisoprolol	1,25-2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
Carvedilol	3,125-6,25 mg 2x1	50 mg 2x1 (bei < 65 kg 25 mg 2x1)
Metoprololsuccinat (CR/AL)*	12,5-25 mg 1x1	200 mg 1x1

## MRA<sup>4</sup>

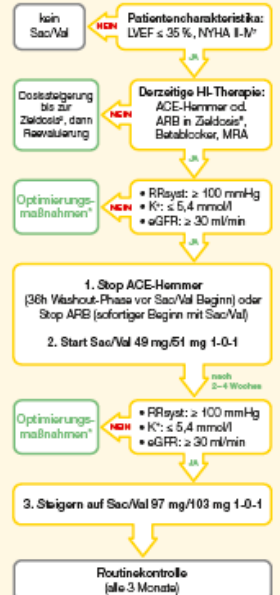
Wesentliche Kontraindikationen:  
bekannta medikamentenspezifische  
Unverträglichkeit



MRA	Startdosis	Zieldosis
Spironolacton	25 mg 1x1	50 mg 1x1
Eplironon	25 mg 1x1	50 mg 1x1

## Sacubitril/Valsartan (Sac/Val)

Wesentliche Kontraindikationen: Angiodem  
in Anamnese, gleichzeitige Gabe von ACE-F,  
Aliskiron<sup>5</sup>, ARB, schwere Leberfunktionsstörungen



ARNI <sup>6</sup>	Startdosis	Zieldosis
Sacubitril/Valsartan	49/51 mg 2x1	97/103 mg 2x1

## Ivabradin

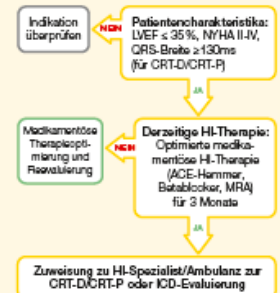
Wesentliche Kontraindikationen: schwere  
Leberfunktionsstörungen, GFR < 15ml/min,  
instabile kardiale Situation (ACS, Schlaganfall,  
schwere Hypertonie)



If-Kanal-Blocker	Startdosis	Zieldosis
Ivabradin	5 mg 2x1	7,5 mg 2x1

## CRT-D/CRT-P und ICD (primärprophylaktisch)

Wesentliche Kontraindikationen:  
für CRT-D/CRT-P: QRS-Breite ≥ 130 ms  
für ICD: Myokardinfarkt < 40 d, deutlich  
reduzierte Lebenserwartung aus nicht-HI-Gründen



Medikationserheber und Herausgeber: Competence Center  
Integrierte Versorgung, o/o Wiener Gebietskrankenkasse  
Redaktion: Competence Center Integrierte Versorgung,  
Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der ÖGK, 2. Auflage Dezember  
2016. Nachdruck oder Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher  
Zustimmung der Herausgeber gestattet. Satz- und Druck-  
fehler vorbehalten. Offenlegung gemäß § 26 Mediengesetz  
staha.wgkik.at © Impressum



1 oder ARB mit ACE-Hemmer nicht vertragen; 2 oder max. isolierter Diast. 3 Wertprozentwert (z. B. Belag) bei Herzinfarkt nicht zugelassen; 4 NSA = Nichtsteroidale Entzündungshemmer; 5 30h Washout-Phase; 6 Kombination nicht empfohlen; 70 bei Diabete mellitus oder eGFR < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>; 7 Zusatzl. Indikatorwertempfehlung in ESC Guidelines 2016; NT-proBNP ≥ 600 ng/ml (alternativ BNP ≥ 110 ng/ml) oder ≥ 400 ng/ml (alternativ BNP ≥ 130 ng/ml) nach 16-Hauptabgabe in den letzten 12 Monaten; 8 mindestens 4 Wochen; 9 ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; \*Optimierungsmaßnahmen siehe Rückseite

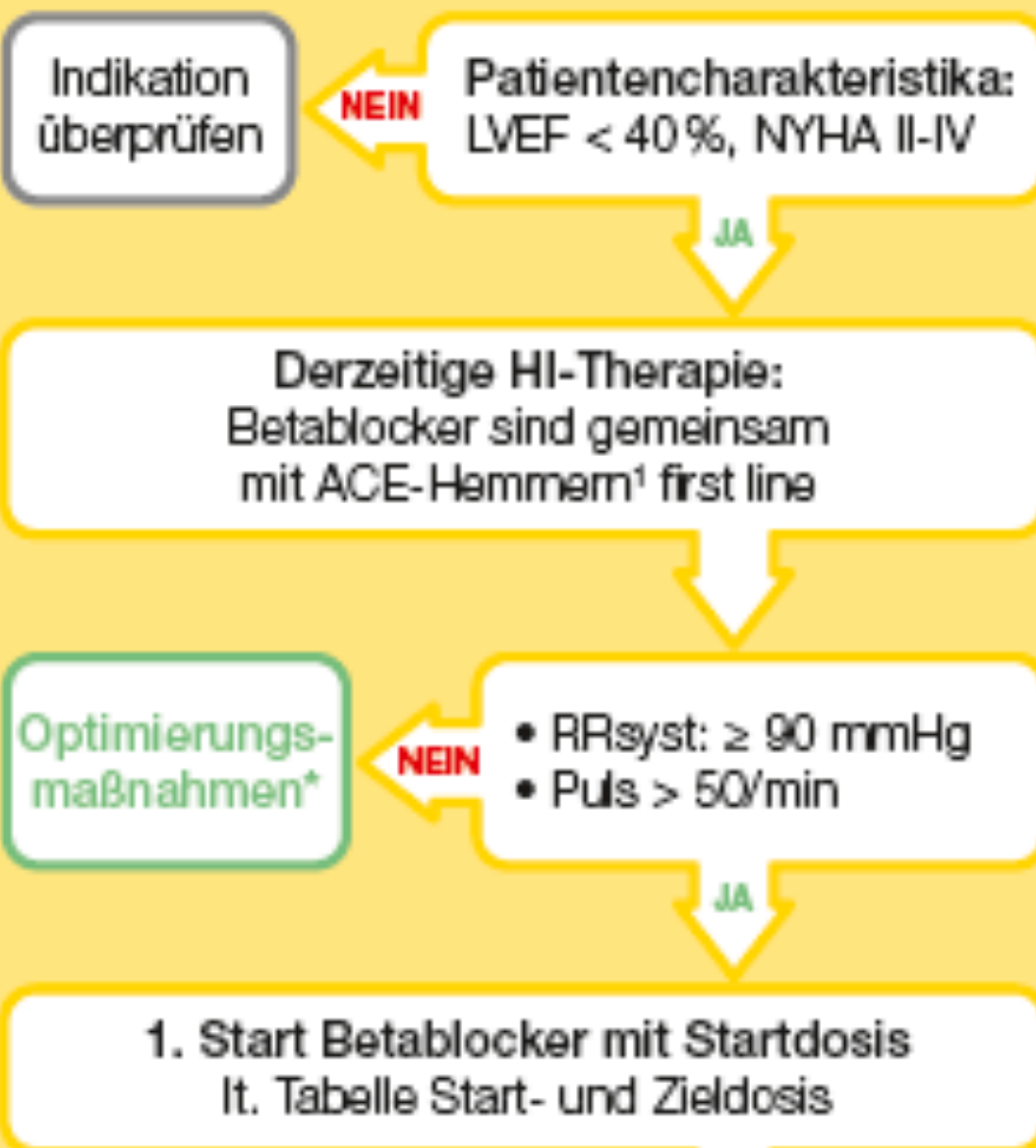
## Betablocker

Wesentliche Kontraindikationen:  
AV-Block Grad II oder III, kritische Beinischämie;  
(Asthma = rel. KJ; COPD ist KEINE KII!)



## Betablocker

Wesentliche Kontraindikationen:  
AV-Block Grad II oder III, kritische Beinischämie;  
(Asthma = rel. KJ; COPD ist KEINE KII!)



# Betablocker

Wesentliche Kontraindikationen:

AV-Block Grad II oder III, kritische Beinischämie;  
(Asthma = rel. KJ; COPD ist KEINE KJ!)



## 1. Start Betablocker mit Startdosis lt. Tabelle Start- und Zieldosis

vor jeder Steigerung

Optimierungsmaßnahmen\*

NEIN

- RRsyst:  $\geq 90$  mmHg
- Puls  $> 50$ /min

JA

## 2. Dosissteigerung bis zur Zieldosis<sup>2</sup> (max. Verdoppelung alle 2 Wochen)

nach Erreichen der Zieldosis<sup>2</sup>

- RRsyst, EKG

Routinekontrolle (alle 3 Monate)



# Einstellungspfade

## ACE-Hemmer

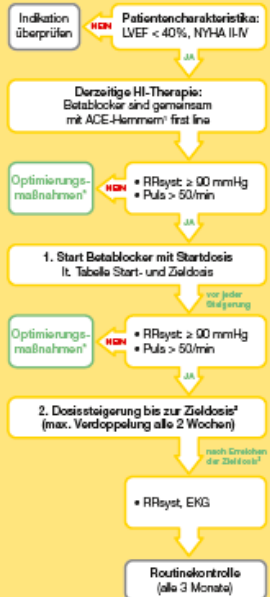
Wesentliche Kontraindikationen:  
Angiodem in Anamnese, bilaterale  
Nierenarterienstenose, Schwangerschaft



ACE-Hemmer	Startdosis	Zieldosis
Enalapril	2,5 mg 2x1	20 mg 2x1
Lisinopril	2,5-5,0 mg 1x1	30 mg 2x1
Ramipril	2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
ARB	Startdosis	Zieldosis
Candesartan	4 mg 2x1	16 mg 2x1
Valsartan	40 mg 2x1	160 mg 2x1

## Betablocker

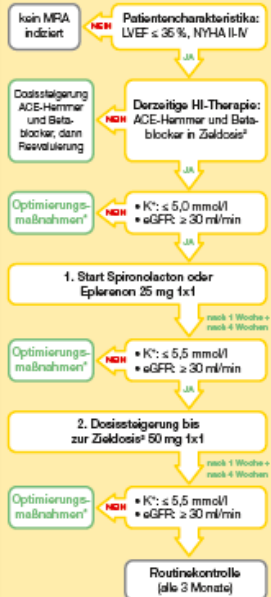
Wesentliche Kontraindikationen:  
AV-Block Grad II oder III, kritische Bluthämie;  
(Asthma = rel. KI; COPD ist KEINE KI)



Betablocker	Startdosis	Zieldosis
Bisoprolol	1,25-2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
Carvedilol	3,125-6,25 mg 2x1	50 mg 2x1 (bei < 65 kg 25 mg 2x1)
Metoprololsuccinat (CR/LA)*	12,5-25 mg 1x1	200 mg 1x1

## MRA<sup>4</sup>

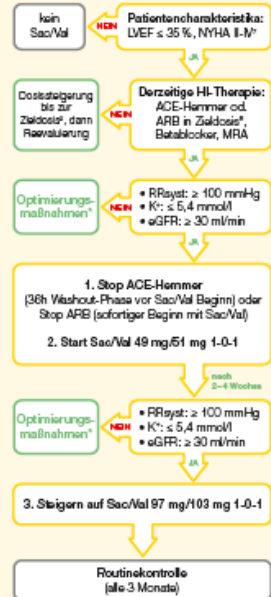
Wesentliche Kontraindikationen:  
bekannta medikamentenspezifische  
Unverträglichkeit



MRA	Startdosis	Zieldosis
Spironolacton	25 mg 1x1	50 mg 1x1
Eplironon	25 mg 1x1	50 mg 1x1

## Sacubitril/Valsartan (Sac/Val)

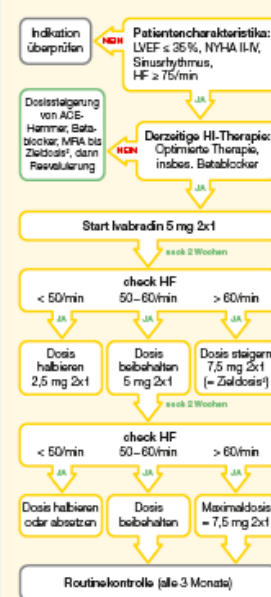
Wesentliche Kontraindikationen: Angiodem  
in Anamnese, gleichzeitige Gabe von ACE-P,  
Aliskiron<sup>5</sup>, ARB, schwere Leberfunktionsstörungen



ARNI <sup>4</sup>	Startdosis	Zieldosis
Sacubitril/Valsartan	49/51 mg 2x1	97/103 mg 2x1

## Ivabradin

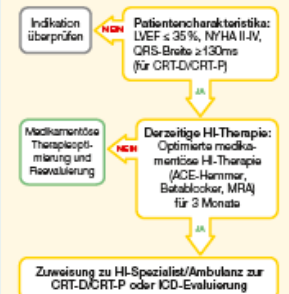
Wesentliche Kontraindikationen: schwere  
Leberfunktionsstörungen, GFR < 15ml/min,  
instabile kardiale Situation (ACS, Schlaganfall,  
schwere Hypertonie)



If-Kanal-Blocker	Startdosis	Zieldosis
Ivabradin	5 mg 2x1	7,5 mg 2x1

## CRT-D/CRT-P und ICD (primärprophylaktisch)

Wesentliche Kontraindikationen:  
für CRT-D/CRT-P: QRS-Breite ≥ 130 ms  
für ICD: Myokardinfarkt < 40 d, deutlich  
reduzierte Lebenserwartung aus nicht-HI-Gründen



Medikation und Herausgeber: Competence Center  
Integrierte Versorgung, o/o Wiener Gebietskrankenkasse  
Redaktion: Competence Center Integrierte Versorgung,  
Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der ÖGK, 2. Auflage Dezember  
2016. Nachdruck oder Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher  
Zustimmung der Herausgeber gestattet. Satz- und Druck-  
fehler vorbehalten. Offenlegung gemäß § 25 Mediengesetz  
siehe www.wgkk.at © Impressum



1 oder ARB mit ACE-Hemmer nicht vertragen; 2 oder max. isolierter Diast. 3 Wertprozentwert (z. B. Beloc) ist für Herzinsuffizienz nicht zugelassen; 4 NSA = Nichtsteroidale-Entzündungshemmer; 5 Bisoprolol; 6 Kombination nicht empfohlen; 7 bei Diastole malis oder eGFR < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>; 7 Zusatzl. Indikationsempfehlung in ESC Guidelines 2016: NT-proBNP ≥ 600 ng/ml (alternativ BNP ≥ 110 ng/ml) oder ≥ 400 ng/ml (alternativ BNP ≥ 130 ng/ml) nach 14-tägiger Therapie in den letzten 12 Monaten; 8 mindestens 4 Wochen; 9 ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; \*Optimierungsmaßnahmen siehe Rückseite

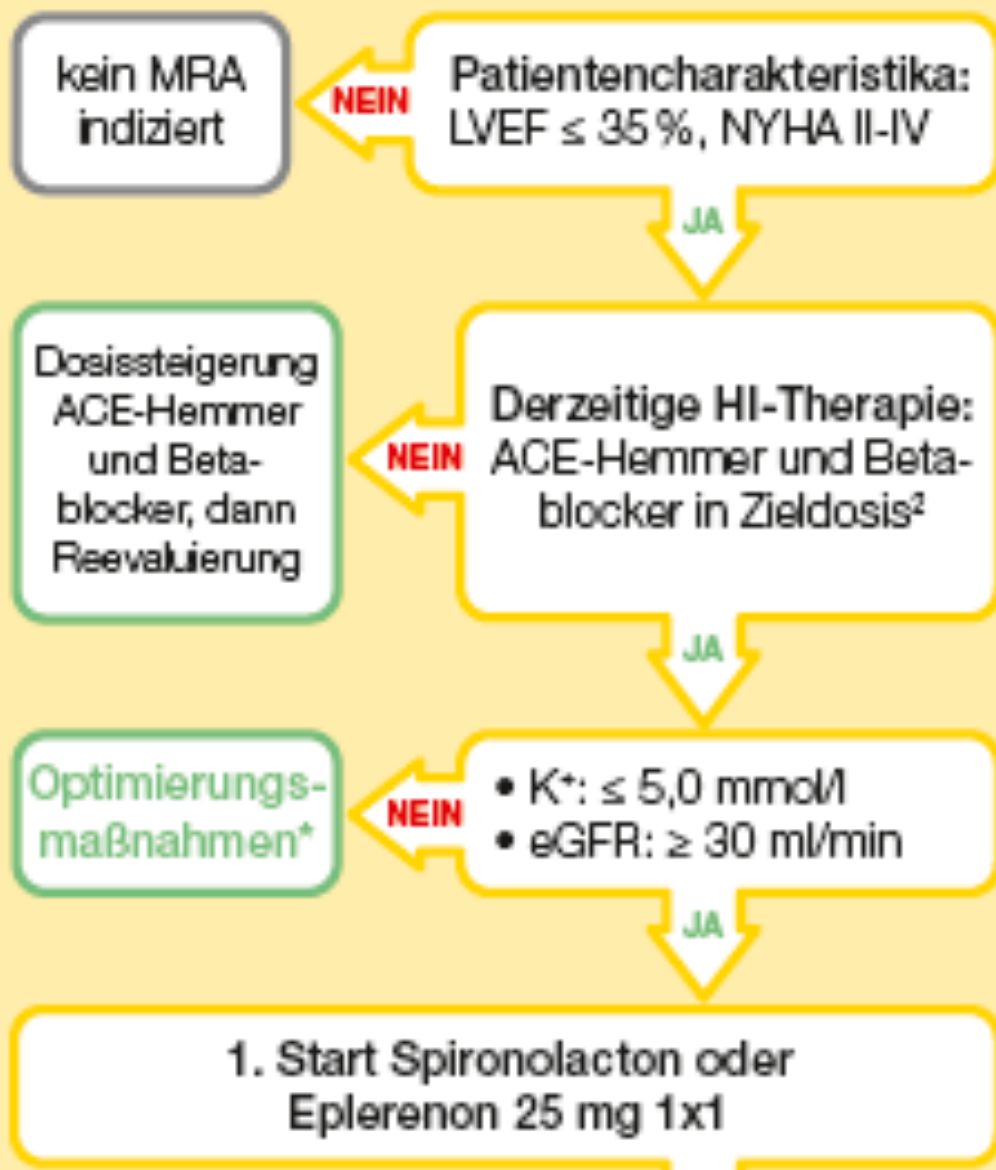
## MRA<sup>4</sup>

Wesentliche Kontraindikationen:  
bekannte medikamentenspezifische  
Unverträglichkeit



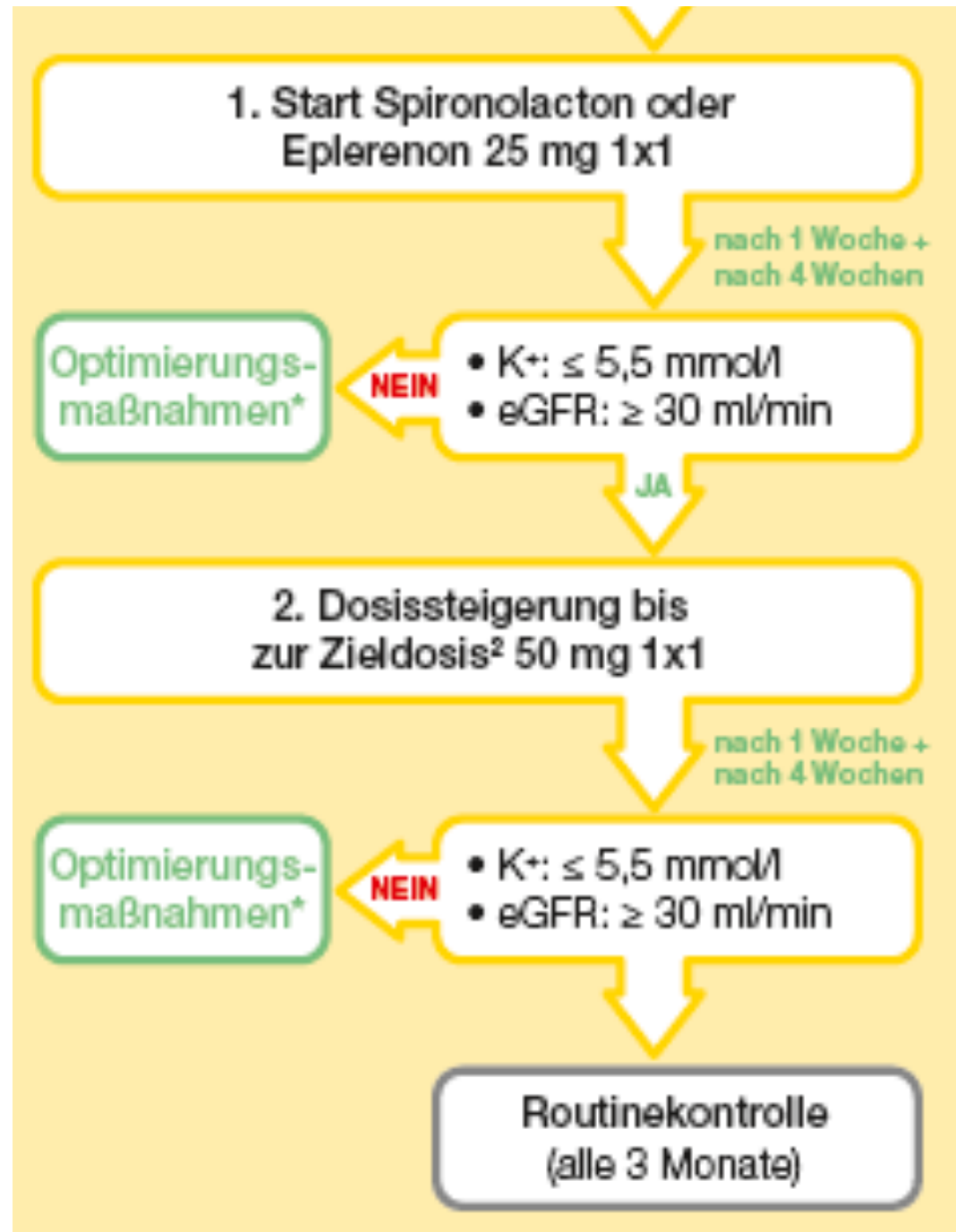
## MRA<sup>4</sup>

Wesentliche Kontraindikationen:  
bekannte medikamentenspezifische  
Unverträglichkeit



# MRA<sup>4</sup>

Wesentliche Kontraindikationen:  
bekannte medikamentenspezifische  
Unverträglichkeit



# Einstellungspfade

## ACE-Hemmer

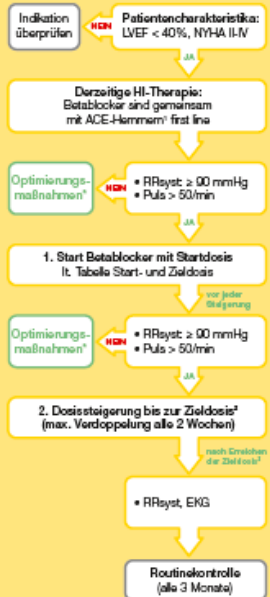
Wesentliche Kontraindikationen: Angiodem in Anamnese, bilaterale Nierenarterienstenose, Schwangerschaft



ACE-Hemmer	Startdosis	Zieldosis
Enalapril	2,5 mg 2x1	20 mg 2x1
Lisinopril	2,5-5,0 mg 1x1	20 mg 2x1
Ramipril	2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
ARB	Startdosis	Zieldosis
Candesartan	4 mg 2x1	16 mg 2x1
Valsartan	40 mg 2x1	160 mg 2x1

## Betablocker

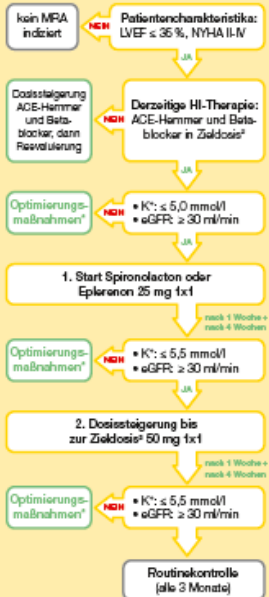
Wesentliche Kontraindikationen: AV-Block Grad II oder III, kritische Blutsäure; (Asthma = rel. KI; COPD ist KEINE KI)



Betablocker	Startdosis	Zieldosis
Bisoprolol	1,25-2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
Carvedilol	3,125-6,25 mg 2x1	50 mg 2x1 (bei < 65 kg 25 mg 2x1)
Metoprololsuccinat (CR/AL)*	12,5-25 mg 1x1	200 mg 1x1

## MRA<sup>4</sup>

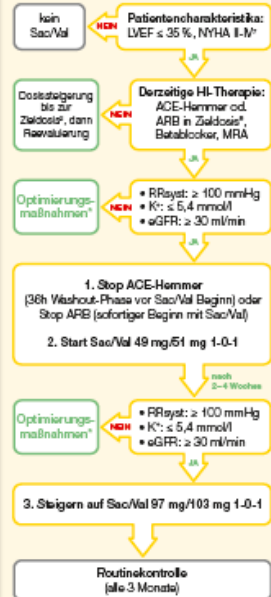
Wesentliche Kontraindikationen: bekannte medikamentenspezifische Unverträglichkeit



MRA	Startdosis	Zieldosis
Spironolacton	25 mg 1x1	50 mg 1x1
Eplerenon	25 mg 1x1	50 mg 1x1

## Sacubitril/Valsartan (Sac/Val)

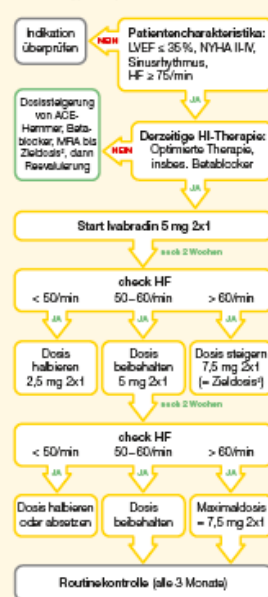
Wesentliche Kontraindikationen: Angiodem in Anamnese, gleichzeitige Gabe von ACE-F, Aliskiren<sup>5</sup>, ARB, schwere Leberfunktionsstörungen



ARNI <sup>4</sup>	Startdosis	Zieldosis
Sacubitril/Valsartan	49/51 mg 2x1	97/103 mg 2x1

## Ivabradin

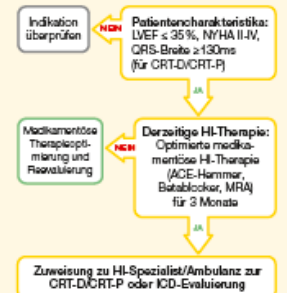
Wesentliche Kontraindikationen: schwere Leberfunktionsstörungen, GFR < 15ml/min, instabile kardiale Situation (ACS, Schlaganfall, schwere Hypertonie)



If-Kanal-Blocker	Startdosis	Zieldosis
Ivabradin	5 mg 2x1	7,5 mg 2x1

## CRT-D/CRT-P und ICD (primärprophylaktisch)

Wesentliche Kontraindikationen: für CRT-D/CRT-P: QRS-Breite ≥ 130 ms für ICD: Myokardinfarkt < 40 d, deutlich reduzierte Lebenserwartung aus nicht-HI-Gründen



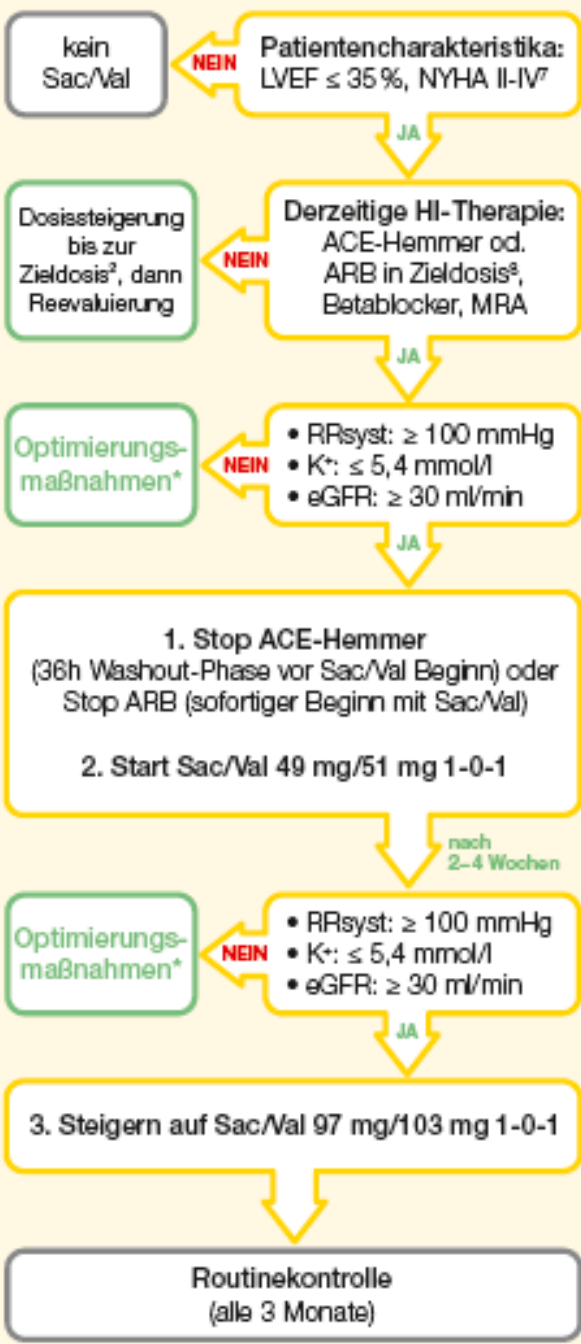
Medikationherber und Herausgeber: Competence Center Integrierte Versorgung, o/o Wiener Gebietskrankenkasse  
Redaktion: Competence Center Integrierte Versorgung, Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der ÖGK, 2. Auflage Dezember 2016. Nachdruck oder Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Zustimmung der Herausgeber gestattet. Satz- und Druckfehler vorbehalten. Offenlegung gemäß §26 Mediengesetz: [aha.wgk.at](http://aha.wgk.at) © Impressum



1 oder ARB mit ACE-Hemmer nicht vertragen; 2 oder max. isolierter Diast. 3 Metoprolol (z. B. Betaloc) ist für Herzinsuffizienz nicht zugelassen; 4 MRA = Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonist; 5 Bei Washout-Phase; 6 Kombination nicht empfohlen; 7 Bei Diastole malis oder eGFR < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>; 7 Zusatzl. Indikatorwertempfehlung in ESC Guidelines 2016: NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (alternativ BNP ≥ 110 pg/ml) oder ≥ 400 pg/ml (alternativ BNP ≥ 130 pg/ml) nach HI-Optimierung in den letzten 12 Monaten; 8 mindestens 4 Wochen; 9 ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; \*Optimierungsmaßnahmen siehe Rückseite

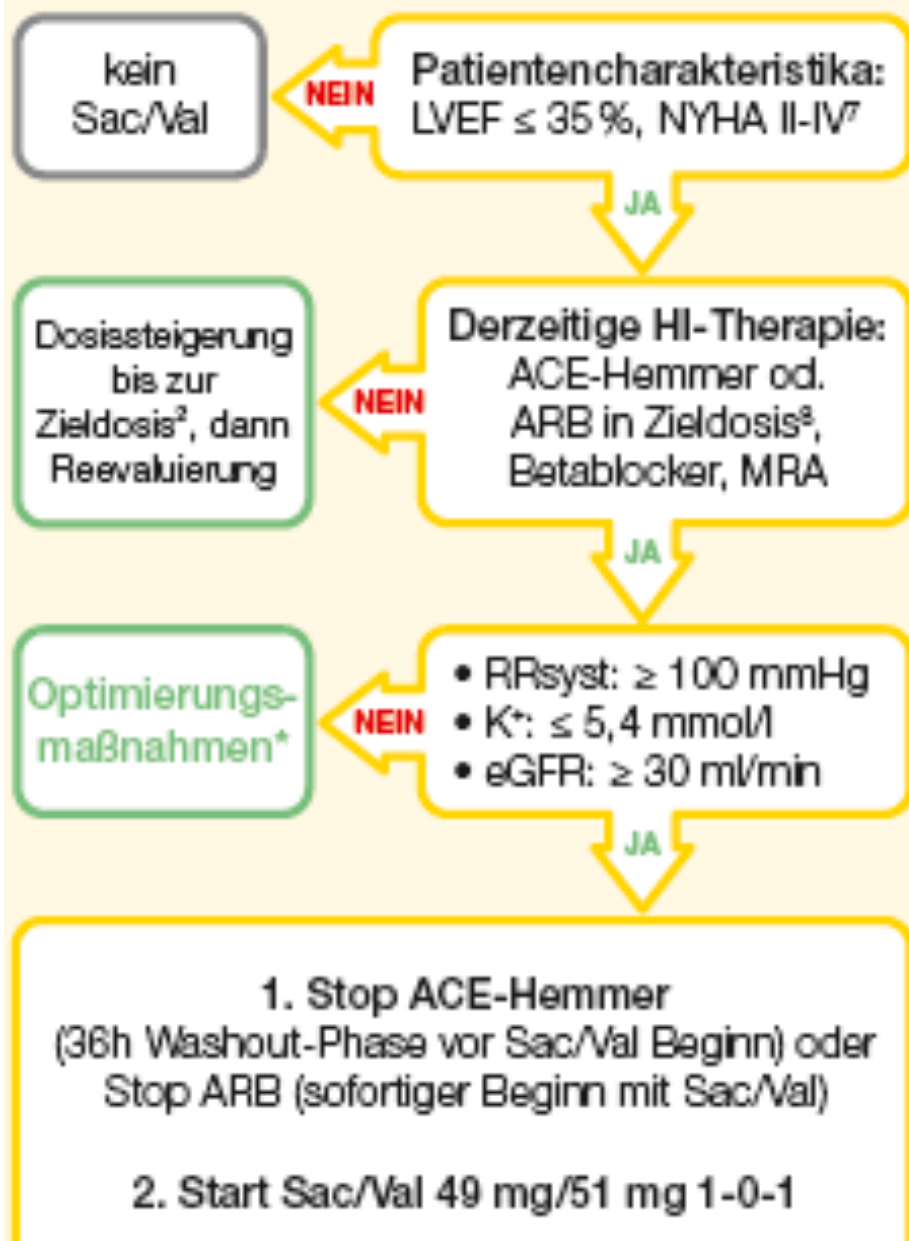
## Sacubitril/Valsartan (Sac/Val)

Wesentliche Kontraindikationen: Angioödem in Anamnese, gleichzeitige Gabe von ACE-I<sup>§</sup>, Aliskiren<sup>§</sup>, ARB, schwere Leberfunktionsstörungen



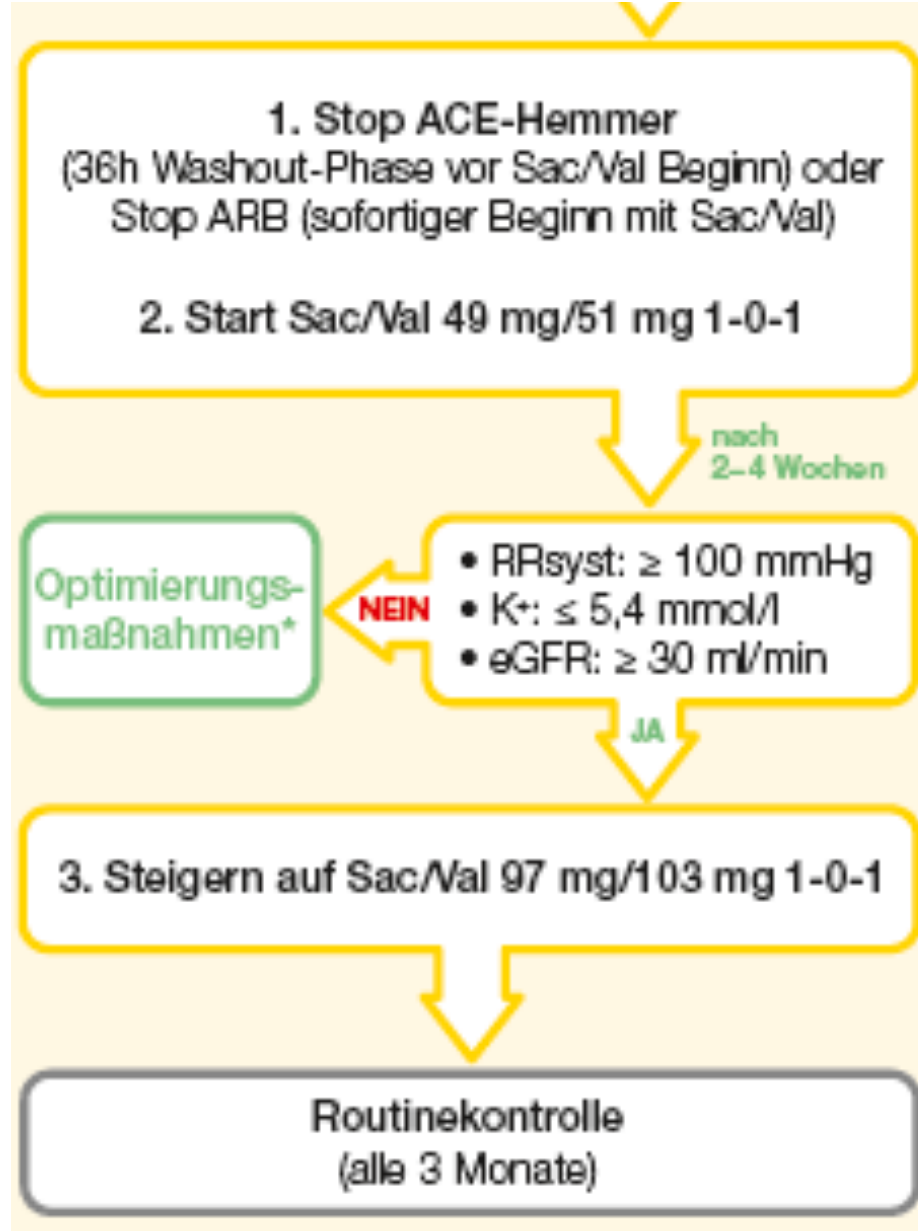
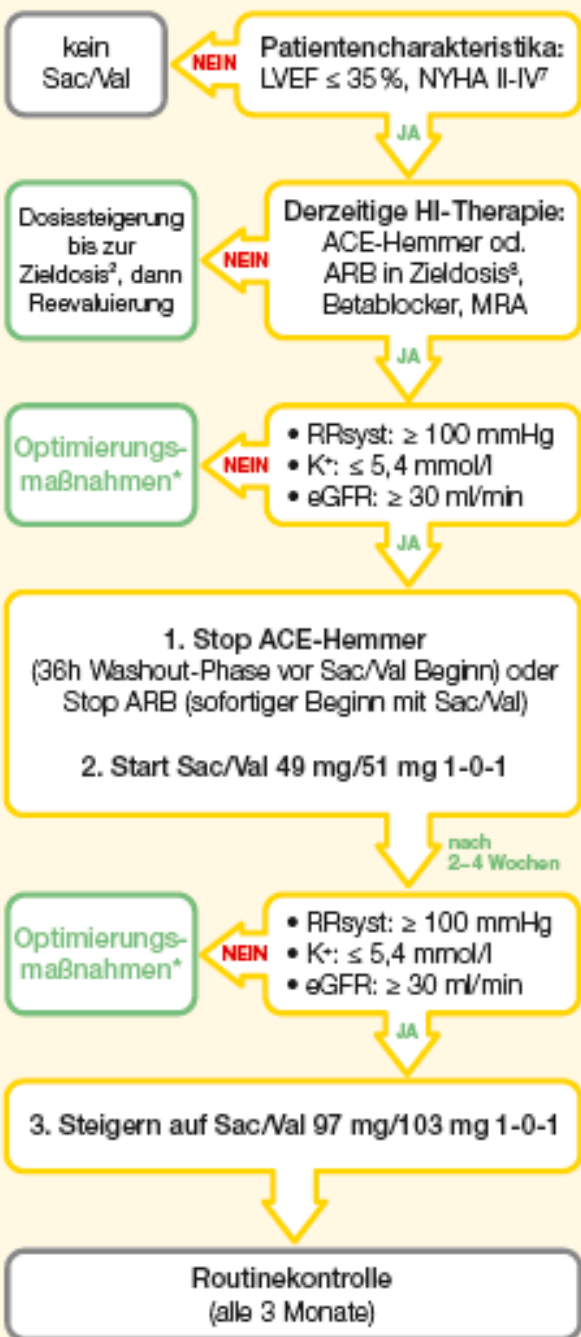
## Sacubitril/Valsartan (Sac/Val)

Wesentliche Kontraindikationen: Angioödem in Anamnese, gleichzeitige Gabe von ACE-I<sup>§</sup>, Aliskiren<sup>§</sup>, ARB, schwere Leberfunktionsstörungen



## Sacubitril/Valsartan (Sac/Val)

Wesentliche Kontraindikationen: Angioödem in Anamnese, gleichzeitige Gabe von ACE-I<sup>§</sup>, Aliskiren<sup>§</sup>, ARB, schwere Leberfunktionsstörungen



# Einstellungspfade

## ACE-Hemmer

Wesentliche Kontraindikationen:  
Angiodem in Anamnese, bilaterale  
Nierenarterienstenose, Schwangerschaft



ACE-Hemmer	Startdosis	Zieldosis
Enalapril	2,5 mg 2x1	20 mg 2x1
Lisinopril	2,5-5,0 mg 1x1	30 mg 2x1
Ramipril	2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
ARB	Startdosis	Zieldosis
Candesartan	4 mg 2x1	16 mg 2x1
Valsartan	40 mg 2x1	160 mg 2x1

## Betablocker

Wesentliche Kontraindikationen:  
AV-Block Grad II oder III, kritische Bluthämie;  
(Asthma = rel. KI; COPD ist KEINE KI)



Betablocker	Startdosis	Zieldosis
Bisoprolol	1,25-2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
Carvedilol	3,125-6,25 mg 2x1	50 mg 2x1 (bei < 65 kg 25 mg 2x1)
Metoprololsuccinat (CR/LA)*	12,5-25 mg 1x1	200 mg 1x1

## MRA<sup>4</sup>

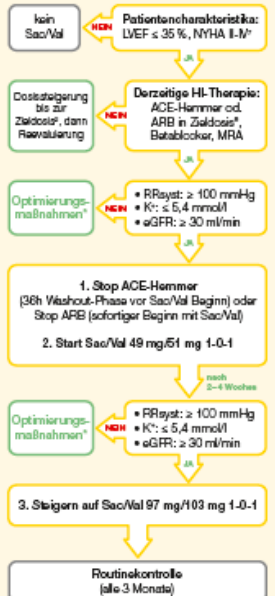
Wesentliche Kontraindikationen:  
bekannta medikamentenspezifische  
Unverträglichkeit



MRA	Startdosis	Zieldosis
Spironolacton	25 mg 1x1	50 mg 1x1
Eplironon	25 mg 1x1	50 mg 1x1

## Sacubitril/Valsartan (Sac/Val)

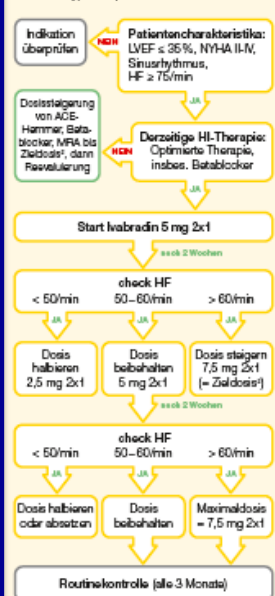
Wesentliche Kontraindikationen: Angiodem  
in Anamnese, gleichzeitige Gabe von ACE-P,  
Aliskiren<sup>5</sup>, ARB, schwere Leberfunktionsstörungen



ARNI <sup>4</sup>	Startdosis	Zieldosis
Sacubitril/Valsartan	49/51 mg 2x1	97/103 mg 2x1

## Ivabradin

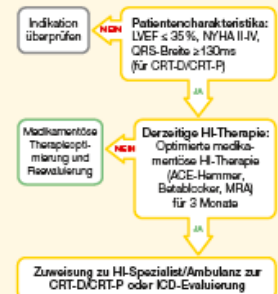
Wesentliche Kontraindikationen: schwere  
Leberfunktionsstörungen, GFR < 15ml/min,  
instabile kardiale Situation (ACS, Schlaganfall,  
schwere Hypertonie)



If-Kanal-Blocker	Startdosis	Zieldosis
Ivabradin	5 mg 2x1	7,5 mg 2x1

## CRT-D/CRT-P und ICD (primärprophylaktisch)

Wesentliche Kontraindikationen:  
für CRT-D/CRT-P: QRS-Breite ≥ 130 ms  
für ICD: Myokardinfarkt < 40 d, deutlich  
reduzierte Lebenserwartung aus nicht-HI-Gründen



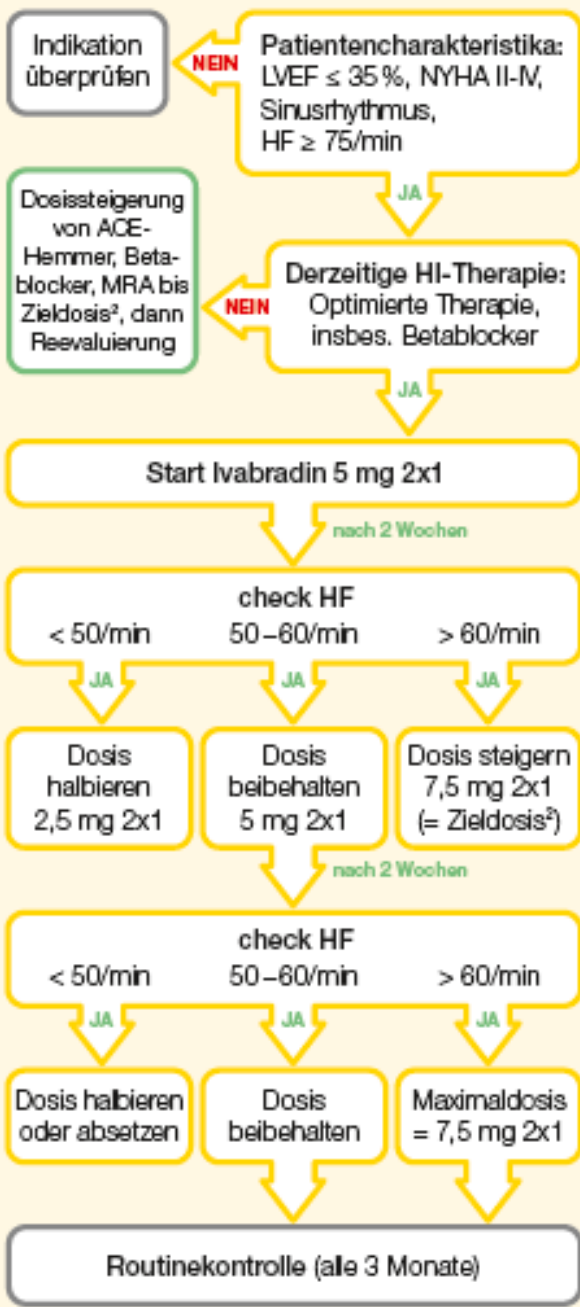
Medikation und Herausgeber: Competence Center  
Integrierte Versorgung, o/o Wiener Gebietskrankenkasse  
Redaktion: Competence Center Integrierte Versorgung,  
Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der ÖGK, 2. Auflage Dezember  
2016. Nachdruck oder Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher  
Zustimmung der Herausgeber gestattet. Satz- und Druck-  
fehler vorbehalten. Offenlegung gemäß §26 Mediengesetz  
staha.wgk.kat.at/Impressum



1 oder ARB mit ACE-Hemmer nicht vertragen; 2 oder max. isolierter Diast. 3 Wertprozent (z. B. bei 90 mmHg) nicht zugerechnet; 4 NSA = Nichtsteroidale-Entzündungsmittel; 5 bei Dialysepatienten oder eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; 6 Zieldosis: Indikatorwertempfehlung in ESC Guidelines 2016; NT-proBNP ≥ 600 ng/ml (alternativ BNP ≥ 100 ng/ml) oder ≥ 400 ng/ml (alternativ BNP ≥ 100 ng/ml) nach 16-Hipptherapie in den letzten 12 Monaten; 7 innerhalb 4 Wochen; 8 ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; \*Optimierungsmaßnahmen siehe Rückseite

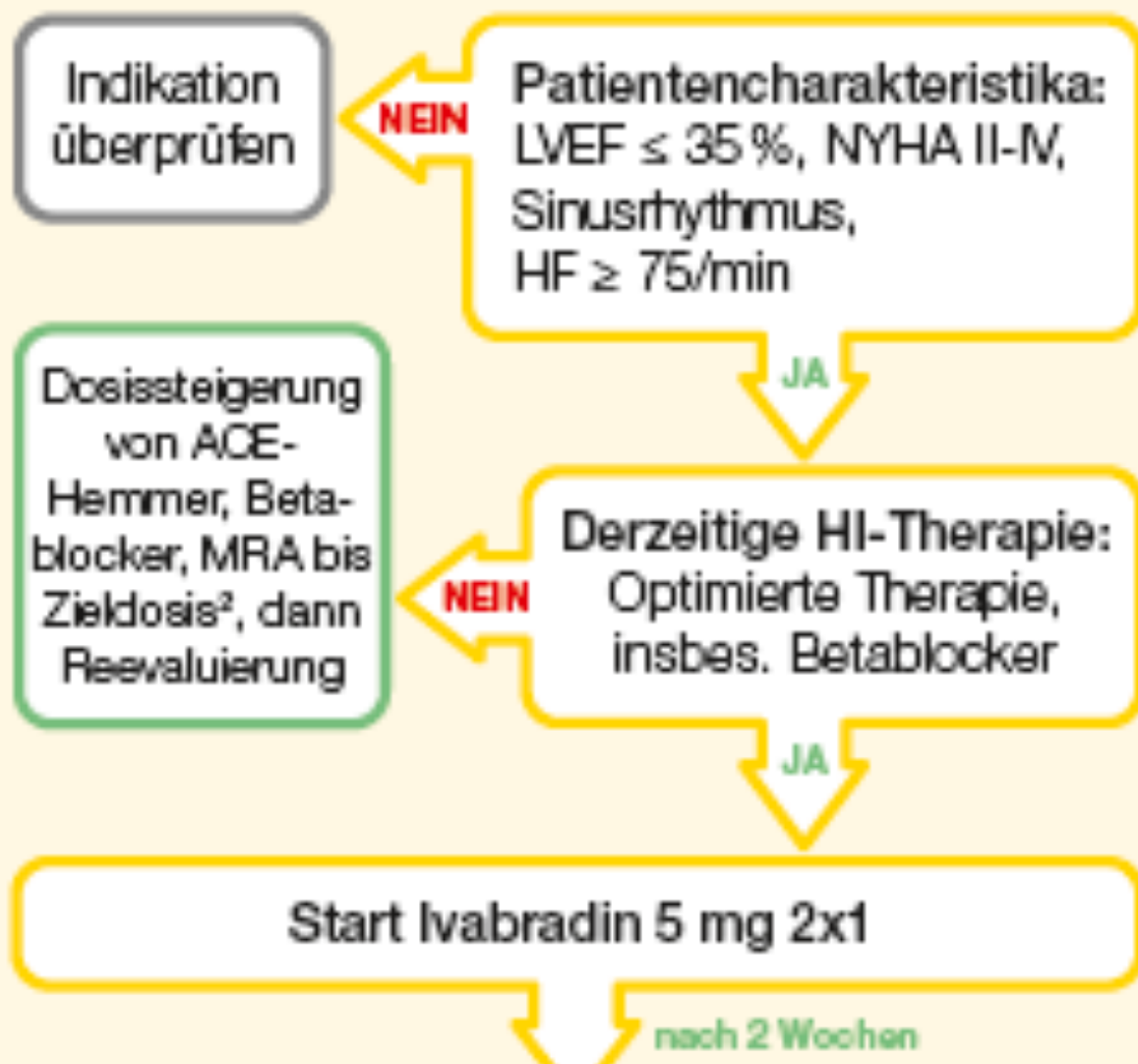
# Ivabradin

Wesentliche Kontraindikationen: schwere Leberfunktionsstörungen, GFR < 15ml/min, instabile kardiale Situation (ACS, Schlaganfall, schwere Hypotonie)



# Ivabradin

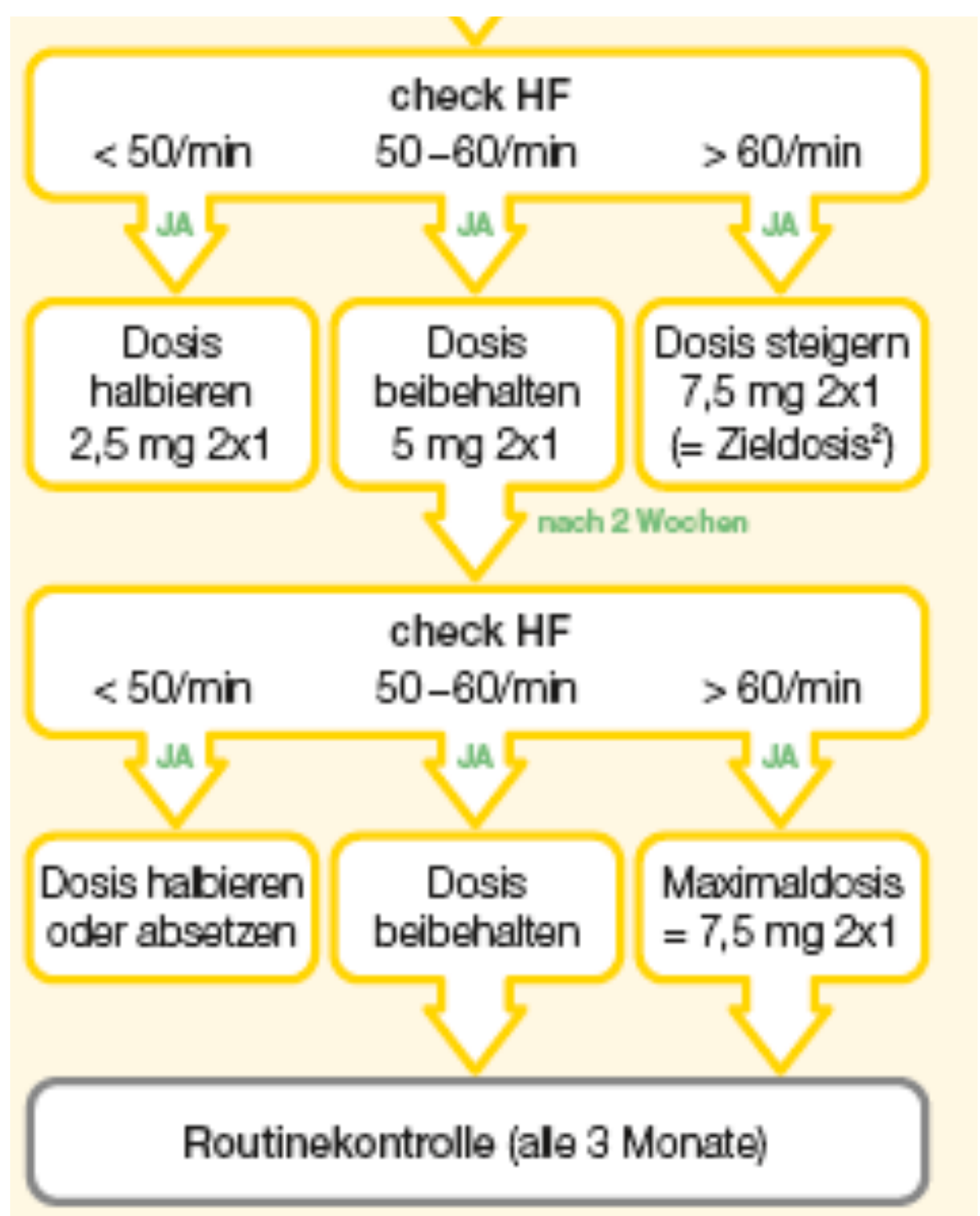
Wesentliche Kontraindikationen: schwere Leberfunktionsstörungen, GFR < 15ml/min, instabile kardiale Situation (ACS, Schlaganfall, schwere Hypotonie)





# Ivabradin

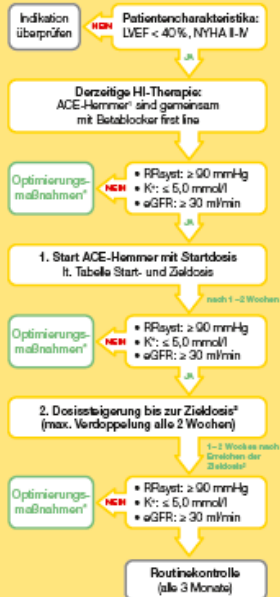
Wesentliche Kontraindikationen: schwere Leberfunktionsstörungen, GFR < 15ml/min, instabile kardiale Situation (ACS, Schlaganfall, schwere Hypotonie)



# Einstellungspfade

## ACE-Hemmer

Wesentliche Kontraindikationen:  
Angiodem in Anamnese, bilaterale  
Nierenarterienstenose, Schwangerschaft



ACE-Hemmer	Startdosis	Zieldosis
Enalapril	2,5 mg 2x1	20 mg 2x1
Lisinopril	2,5-5,0 mg 1x1	30 mg 2x1
Ramipril	2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
ARB	Startdosis	Zieldosis
Candesartan	4 mg 2x1	16 mg 2x1
Valsartan	40 mg 2x1	160 mg 2x1

## Betablocker

Wesentliche Kontraindikationen:  
AV-Block Grad II oder III, kritische Bluthämie;  
(Asthma = rel. KI; COPD ist KEINE KI)



Betablocker	Startdosis	Zieldosis
Bisoprolol	1,25-2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
Carvedilol	3,125-6,25 mg 2x1	50 mg 2x1 (bei < 65 kg 25 mg 2x1)
Metoprololsuccinat (CR/AL)*	12,5-25 mg 1x1	200 mg 1x1

## MRA<sup>4</sup>

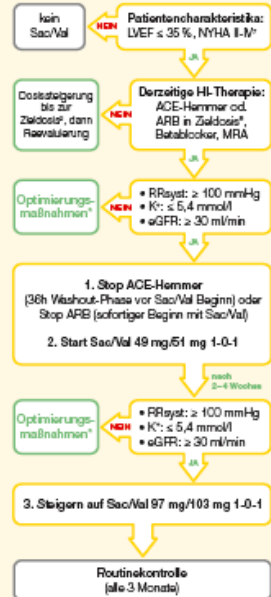
Wesentliche Kontraindikationen:  
bekannta medikamentenspezifische  
Unverträglichkeit



MRA	Startdosis	Zieldosis
Spironolacton	25 mg 1x1	50 mg 1x1
Eplerenon	25 mg 1x1	50 mg 1x1

## Sacubitril/Valsartan (Sac/Val)

Wesentliche Kontraindikationen: Angiodem  
in Anamnese, gleichzeitige Gabe von ACE-P,  
Aliskiren<sup>5</sup>, ARB, schwere Leberfunktionsstörungen



ARNI <sup>4</sup>	Startdosis	Zieldosis
Sacubitril/Valsartan	49/51 mg 2x1	97/103 mg 2x1

## Ivabradin

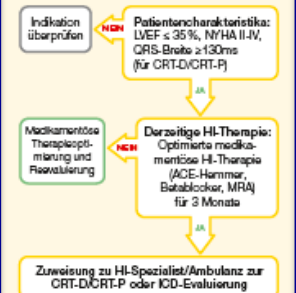
Wesentliche Kontraindikationen: schwere  
Leberfunktionsstörungen, GFR < 15ml/min,  
instabile kardiale Situation (ACS, Schlaganfall,  
schwere Hypertonie)



If-Kanal-Blocker	Startdosis	Zieldosis
Ivabradin	5 mg 2x1	7,5 mg 2x1

## CRT-D/CRT-P und ICD (primärprophylaktisch)

Wesentliche Kontraindikationen:  
für CRT-D/CRT-P: QRS-Breite < 130 ms  
für ICD: Myokardinfarkt < 40 d, deutlich  
reduzierte Lebenserwartung aus nicht HI-Gründen



Medikation und Herausgeber: Competence Center  
Integrierte Versorgung, o/o Wiener Gebietskrankenkasse  
Redaktion: Competence Center Integrierte Versorgung,  
Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der ÖGK, 2. Auflage Dezember  
2016. Nachdruck oder Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher  
Zustimmung der Herausgeber gestattet. Satz- und Druck-  
fehler vorbehalten. Offenlegung gemäß §26 Mediengesetz  
staha.wgk.at © Impressum



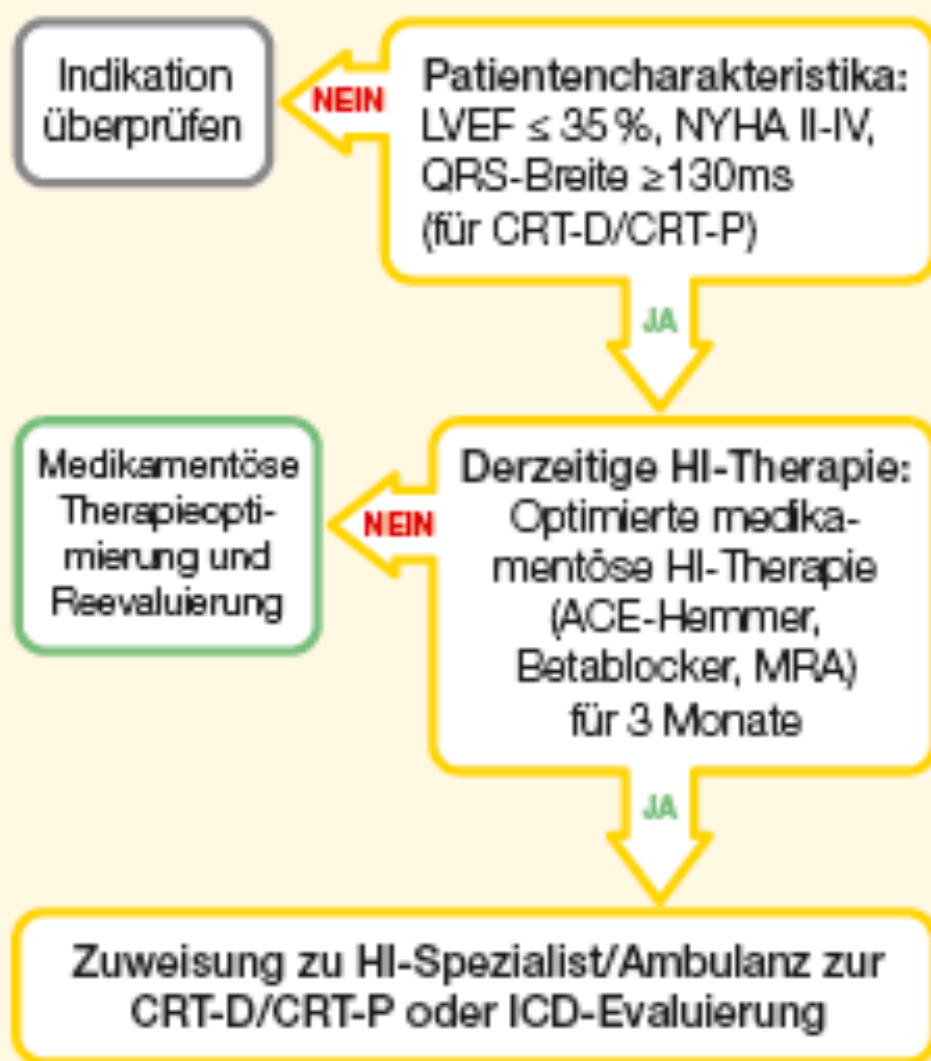
1 oder ARB mit ACE-Hemmer nicht vertragen; 2 oder max. isolierte Dosis;  
3 Metoprololsuccinat (z. B. Seloc) ist für Herzinsuffizienz nicht zugelassen;  
4 ARNI = Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonist; 5 Bei Washout-Phase;  
6 Kombination nicht empfohlen; 70 bei Diabese mellitus oder eGFR  
< 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>; 7 Zusatzl. Indikationsempfehlung in ESC Guidelines  
2016: NT-proBNP > 600 pg/ml (alternativ: BNP > 110 pg/ml) oder > 400 pg/ml  
(alternativ: BNP > 130 pg/ml) mit HF-Instabilität in den letzten 12 Monaten;  
8 mindestens 4 Wochen; 9 ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor;  
\*Optimierungsmaßnahmen siehe Rückseite

## CRT-D/CRT-P und ICD (primärprophylaktisch)

Wesentliche Kontraindikationen:

für CRT-D/CRT-P: QRS-Breite < 130 ms

für ICD: Myokardinfarkt < 40 d, deutlich  
reduzierte Lebenserwartung aus nicht HI-Gründen



# Parameter zur medikamentösen Therapieoptimierung

	<b>ACE-I (ARB)</b>	<b>BB</b>	<b>MRA</b>	<b>Sac/Val</b>	<b>Ivabradin</b>
<b>RRsyst (mmHg)</b>	<b>90</b>	<b>90</b>	-	<b>100</b>	-
<b>HF (bpm)</b>	-	<b>50</b>	-	-	<b>70/75</b>
<b>eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>30</b>	-	<b>30</b>	<b>30</b>	-
<b>K<sup>+</sup> (mmol/L)</b>	<b>5,0</b>	-	<b>5,0</b>	<b>5,4</b>	-

## Parameter zur medikamentösen Therapieoptimierung

	<b>ACE-I (ARB)</b>	<b>BB</b>	<b>MRA</b>	<b>Sac/Val</b>	<b>Ivabradin</b>
<b>RRsyst (mmHg)</b>	<b>90</b>	<b>90</b>	-	<b>100</b>	-
<b>HF (bpm)</b>	-	<b>50</b>	-	-	<b>70/75</b>
<b>eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>30</b>	-	<b>30</b>	<b>30</b>	-
<b>K<sup>+</sup> (mmol/L)</b>	<b>5,0</b>	-	<b>5,0</b>	<b>5,4</b>	-

**Aber was, wenn eines dieser Kriterien  
nicht erfüllt ist?**

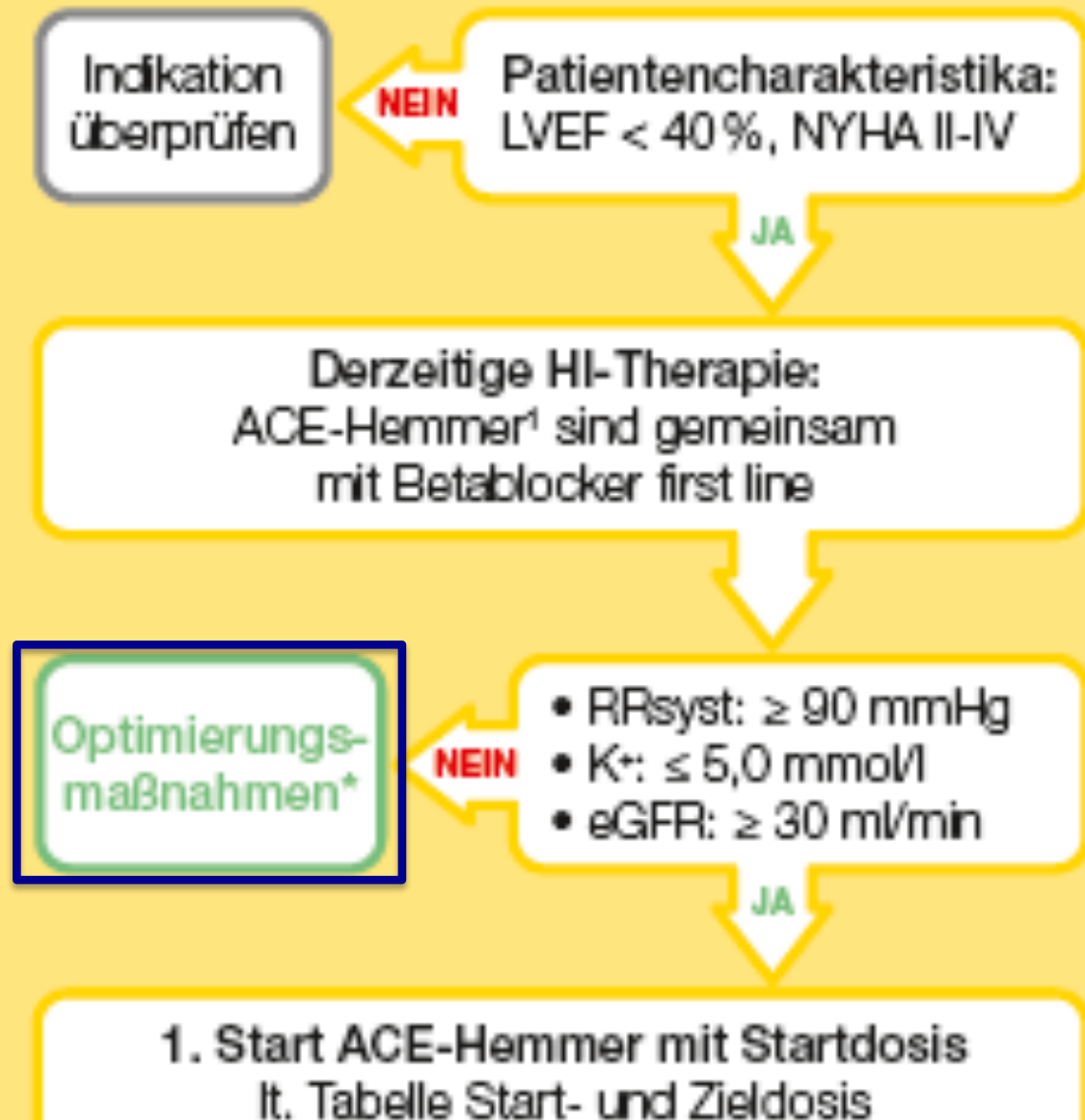
## ACE-Hemmer

Wesentliche Kontraindikationen:  
Angioödem in Anamnese, bilaterale  
Nierenarterienstenose, Schwangerschaft



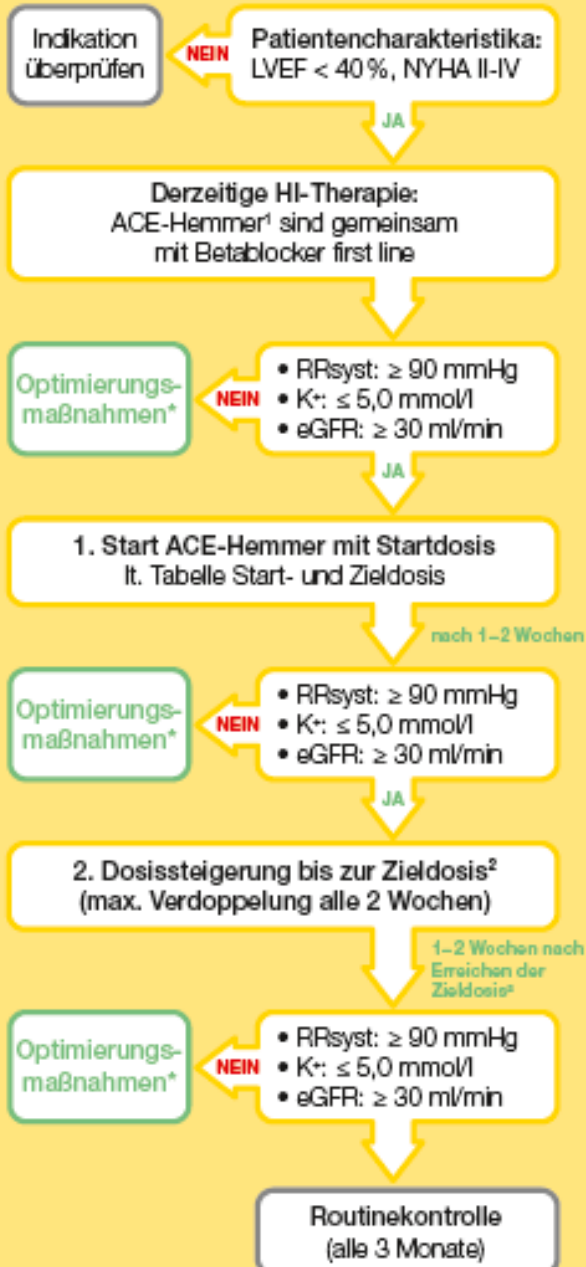
## ACE-Hemmer

Wesentliche Kontraindikationen:  
Angioödem in Anamnese, bilaterale  
Nierenarterienstenose, Schwangerschaft

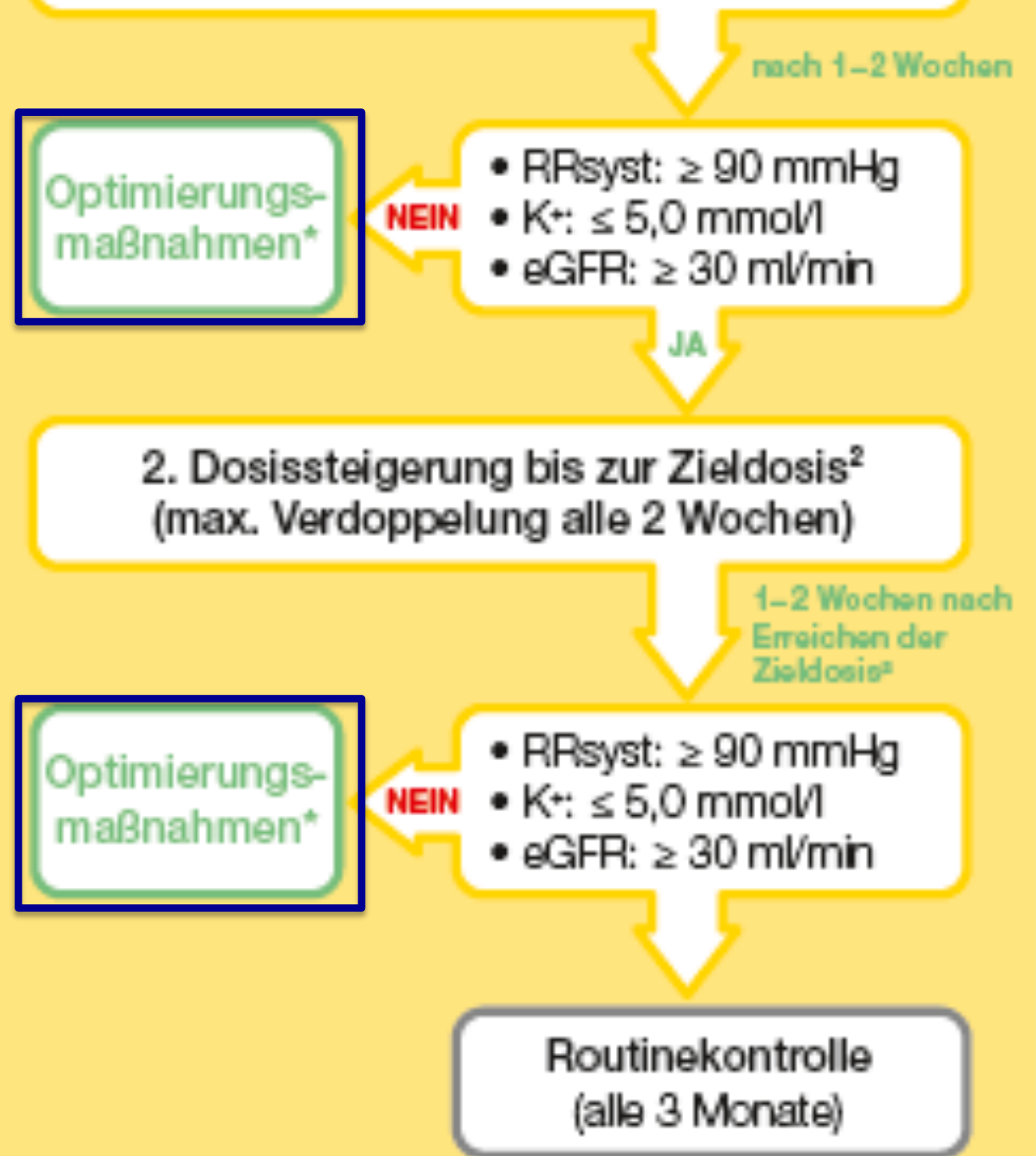


## ACE-Hemmer

Wesentliche Kontraindikationen:  
Angioödem in Anamnese, bilaterale  
Nierenarterienstenose, Schwangerschaft



## 1. Start ACE-Hemmer mit Startdosis lt. Tabelle Start- und Zieldosis



# Einstellungspfade

## ACE-Hemmer

Wesentliche Kontraindikationen:  
Angiodem in Anamnese, bilaterale  
Nierenarterienstenose, Schwangerschaft



ACE-Hemmer	Startdosis	Zieldosis
Enalapril	2,5 mg 2x1	20 mg 2x1
Lisinopril	2,5-5,0 mg 1x1	30 mg 2x1
Ramipril	2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
ARB	Startdosis	Zieldosis
Candesartan	4 mg 2x1	16 mg 2x1
Valsartan	40 mg 2x1	160 mg 2x1

## Betablocker

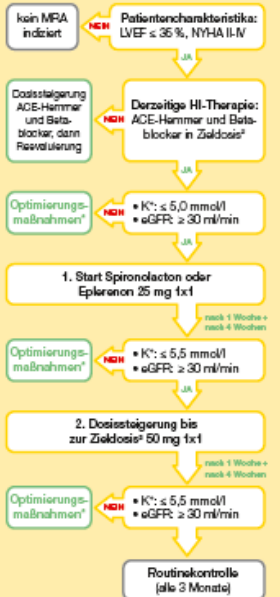
Wesentliche Kontraindikationen:  
AV-Block Grad II oder III, kritische Bluthämie;  
(Asthma = rel. KI; COPD ist KEINE KI)



Betablocker	Startdosis	Zieldosis
Bisoprolol	1,25-2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
Carvedilol	3,125-6,25 mg 2x1	50 mg 2x1 (bei < 65 kg 25 mg 2x1)
Metoprololsuccinat (CR/AL)*	12,5-25 mg 1x1	200 mg 1x1

## MRA<sup>4</sup>

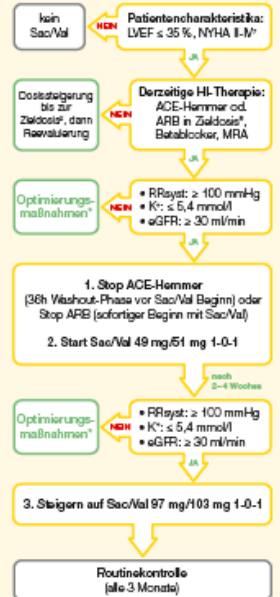
Wesentliche Kontraindikationen:  
bekannta medikamentenspezifische  
Unverträglichkeit



MRA	Startdosis	Zieldosis
Spironolacton	25 mg 1x1	50 mg 1x1
Eplironon	25 mg 1x1	50 mg 1x1

## Sacubitril/Valsartan (Sac/Val)

Wesentliche Kontraindikationen: Angiodem  
in Anamnese, gleichzeitige Gabe von ACE-P,  
Aiskoron<sup>®</sup>, ARB, schwere Leberfunktionsstörungen



ARNI <sup>5</sup>	Startdosis	Zieldosis
Sacubitril/Valsartan	49/51 mg 2x1	97/103 mg 2x1

## Ivabradin

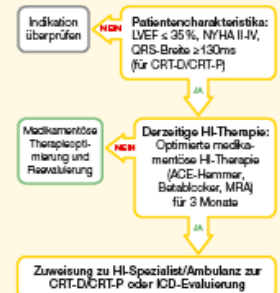
Wesentliche Kontraindikationen: schwere  
Leberfunktionsstörungen, GFR < 15ml/min,  
instabile kardiale Situation (ACS, Schlaganfall,  
schwere Hypertonie)



If-Kanal-Blocker	Startdosis	Zieldosis
Ivabradin	5 mg 2x1	7,5 mg 2x1

## CRT-D/CRT-P und ICD (primärprophylaktisch)

Wesentliche Kontraindikationen:  
für CRT-D/CRT-P: QRS-Breite ≥ 130 ms  
für ICD: Myokardinfarkt < 40 d, deutlich  
reduzierte Lebenserwartung aus nicht-HI-Gründen



Medikation und Herausgeber: Competence Center  
Integrierte Versorgung, o/o Wiener Gebietskrankenkasse  
Redaktion: Competence Center Integrierte Versorgung,  
Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der ÖGK, 2. Auflage Dezember  
2016. Nachdruck oder Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher  
Zustimmung der Herausgeber gestattet. Satz- und Druck-  
fehler vorbehalten. Offenlegung gemäß § 26 Mediengesetz  
siehe www.wgkk.at © Impressum



1 oder ARB mit ACE-Hemmer nicht vertragen; 2 oder max. isolierter Diast.  
3 (Mittelschwere) (z. B. Belastung bei Herzschwäche) nicht zugelassen;  
4 NNO = Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonist; 5 30h Washout-Phase;  
6 Kombination nicht empfohlen; 70 bei Diabese mellitus oder eGFR  
< 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>; 7 Zusatzl. Indikatorwertempfehlung in ESC Guidelines  
2016: NT-proBNP ≥ 600 ng/ml (alternativ BNP ≥ 110 ng/ml) oder ≥ 400 ng/ml  
(alternativ BNP ≥ 130 ng/ml) nach 16-H-Stellung in den letzten 12 Monaten;  
8 mindestens 4 Wochen; 9 ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor;  
\*Optimierungsmaßnahmen siehe Rückseite



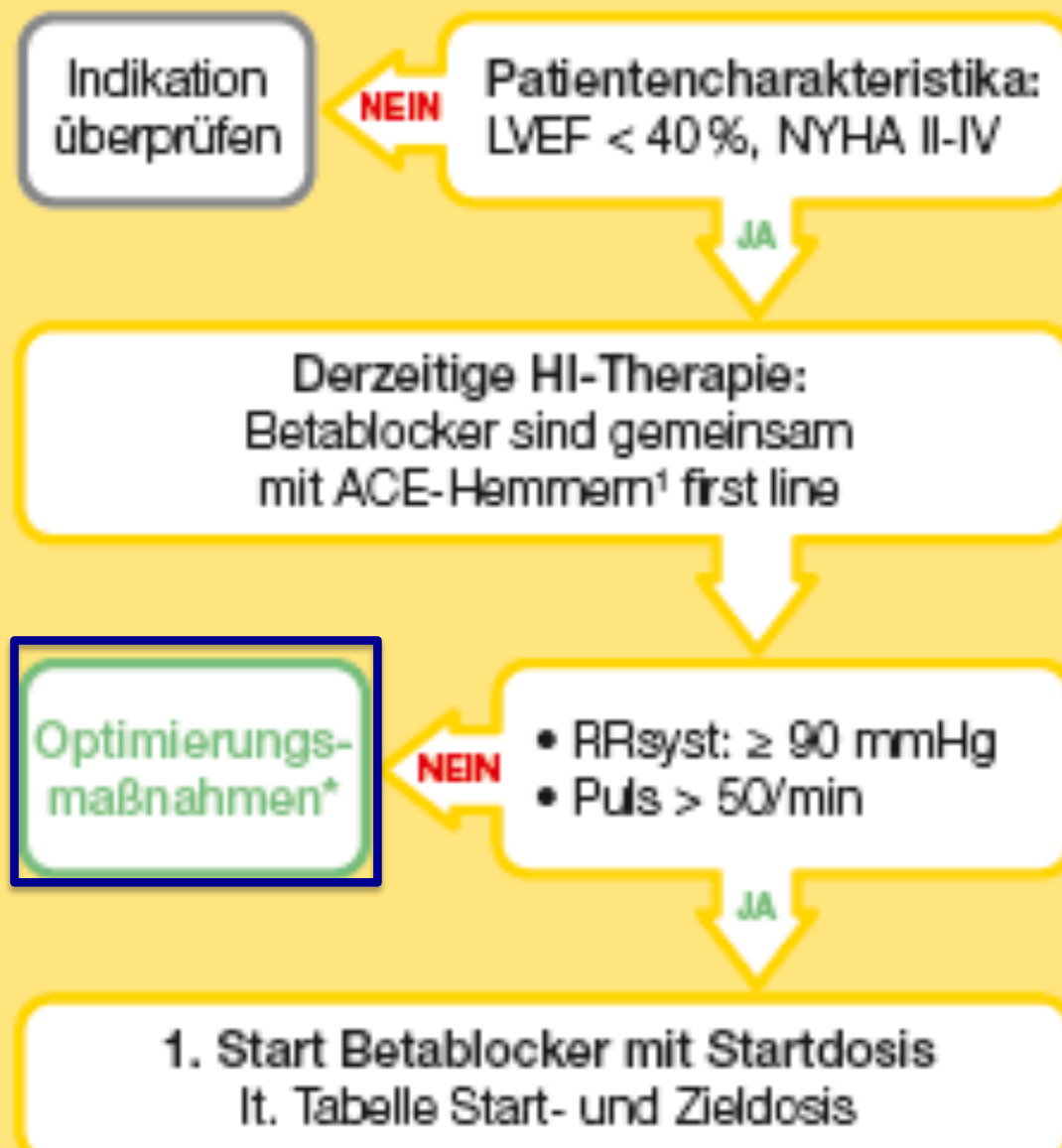
## Betablocker

Wesentliche Kontraindikationen:  
AV-Block Grad II oder III, kritische Beinischämie;  
(Asthma = rel. KJ; COPD ist KEINE KII!)



## Betablocker

Wesentliche Kontraindikationen:  
AV-Block Grad II oder III, kritische Beinischämie;  
(Asthma = rel. KJ; COPD ist KEINE KII!)



# Betablocker

Wesentliche Kontraindikationen:

AV-Block Grad II oder III, kritische Beinischämie;  
(Asthma = rel. KJ; COPD ist KEINE KJ!)

Indikation  
überprüfen

NEIN

Patientencharakteristika:  
LVEF < 40%, NYHA II-IV

JA

Derzeitige HI-Therapie:  
Betablocker sind gemeinsam  
mit ACE-Hemmern<sup>1</sup> first line

Optimierungs-  
maßnahmen\*

NEIN

• RR<sub>syst</sub>: ≥ 90 mmHg  
• Puls > 50/min

JA

1. Start Betablocker mit Startdosis  
lt. Tabelle Start- und Zieldosis

vor jeder  
Steigerung

Optimierungs-  
maßnahmen\*

NEIN

• RR<sub>syst</sub>: ≥ 90 mmHg  
• Puls > 50/min

JA

2. Dosissteigerung bis zur Zieldosis<sup>2</sup>  
(max. Verdoppelung alle 2 Wochen)

nach Erreichen  
der Zieldosis<sup>2</sup>

• RR<sub>syst</sub>, EKG

Routinekontrolle  
(alle 3 Monate)

1. Start Betablocker mit Startdosis  
lt. Tabelle Start- und Zieldosis

vor jeder  
Steigerung

Optimierungs-  
maßnahmen\*

NEIN

• RR<sub>syst</sub>: ≥ 90 mmHg  
• Puls > 50/min

JA

2. Dosissteigerung bis zur Zieldosis<sup>2</sup>  
(max. Verdoppelung alle 2 Wochen)

nach Erreichen  
der Zieldosis<sup>2</sup>

• RR<sub>syst</sub>, EKG

Routinekontrolle  
(alle 3 Monate)

# Einstellungspfade

## ACE-Hemmer

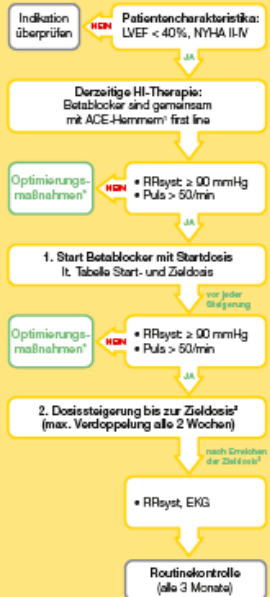
Wesentliche Kontraindikationen:  
Angiodödem in Anamnese, bilaterale  
Nierenarterienstenose, Schwangerschaft



ACE-Hemmer	Startdosis	Zieldosis
Enalapril	2,5 mg 2x1	20 mg 2x1
Lisinopril	2,5-5,0 mg 1x1	30 mg 2x1
Ramipril	2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
ARB	Startdosis	Zieldosis
Candesartan	4 mg 2x1	16 mg 2x1
Valsartan	40 mg 2x1	160 mg 2x1

## Betablocker

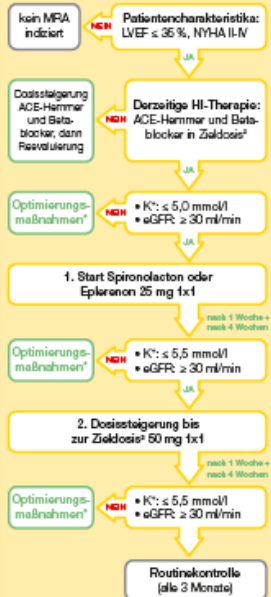
Wesentliche Kontraindikationen:  
AV-Block Grad II oder III, kritische Bluthochdruck;  
(Asthma = rel. KI; COPD ist KEINE KI)



Betablocker	Startdosis	Zieldosis
Bisoprolol	1,25-2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
Carvedilol	3,125-6,25 mg 2x1	50 mg 2x1 (bei < 65 kg 25 mg 2x1)
Metoprololsuccinat (CR/AL)*	12,5-25 mg 1x1	200 mg 1x1

## MRA<sup>4</sup>

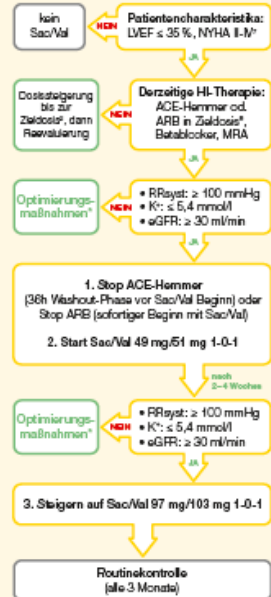
Wesentliche Kontraindikationen:  
bekannta medikamentenspezifische  
Unverträglichkeit



MRA	Startdosis	Zieldosis
Spironolacton	25 mg 1x1	50 mg 1x1
Eplerenon	25 mg 1x1	50 mg 1x1

## Sacubitril/Valsartan (Sac/Val)

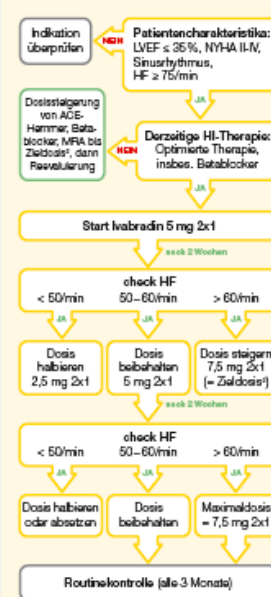
Wesentliche Kontraindikationen: Angiodödem  
in Anamnese, gleichzeitige Gabe von ACE-P,  
Aliskiran<sup>5</sup>, ARB, schwere Leberfunktionsstörungen



ARNI <sup>4</sup>	Startdosis	Zieldosis
Sacubitril/Valsartan	49/51 mg 2x1	97/103 mg 2x1

## Ivabradin

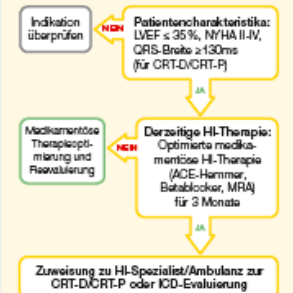
Wesentliche Kontraindikationen: schwere  
Leberfunktionsstörungen, GFR < 15ml/min,  
instabile kardiale Situation (ACS, Schlaganfall,  
schwere Hypertonie)



If-Kanal-Blocker	Startdosis	Zieldosis
Ivabradin	5 mg 2x1	7,5 mg 2x1

## CRT-D/CRT-P und ICD (primärprophylaktisch)

Wesentliche Kontraindikationen:  
für CRT-D/CRT-P: QRS-Breite ≥ 130 ms  
für ICD: Myokardinfarkt < 40 d, deutlich  
reduzierte Lebenserwartung aus nicht-HI-Gründen



Medikation und Herausgeber: Competence Center  
Integrierte Versorgung, o/o Wiener Gebietskrankenkasse  
Redaktion: Competence Center Integrierte Versorgung,  
Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der ÖGK, 2. Auflage Dezember  
2016. Nachdruck oder Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher  
Zustimmung der Herausgeber gestattet. Satz- und Druck-  
fehler vorbehalten. Offenlegung gemäß § 25 Mediengesetz  
siehe www.wgkk.at © Impressum



1 oder ARB mit ACE-Hemmer nicht vertragen; 2 oder max. isolierter Diast. 3 Wertprozentwert (z. B. Beloc) ist für Herzinsuffizienz nicht zugelassen; 4 NSA = Nichtsteroidale-Entzündungshemmer; 5 Bisoprolol; 6 Kombination nicht empfohlen; 7 bei Diastole malis oder eGFR < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>; 7 Zusatzl. Indikationsempfehlung in ESC Guidelines 2016: NT-proBNP ≥ 600 ng/ml (alternativ BNP ≥ 110 ng/ml) oder ≥ 400 ng/ml (alternativ BNP ≥ 130 ng/ml) nach HI-Optimierung in den letzten 12 Monaten; 8 mindestens 4 Wochen; 9 ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; \*Optimierungsmaßnahmen siehe Rückseite

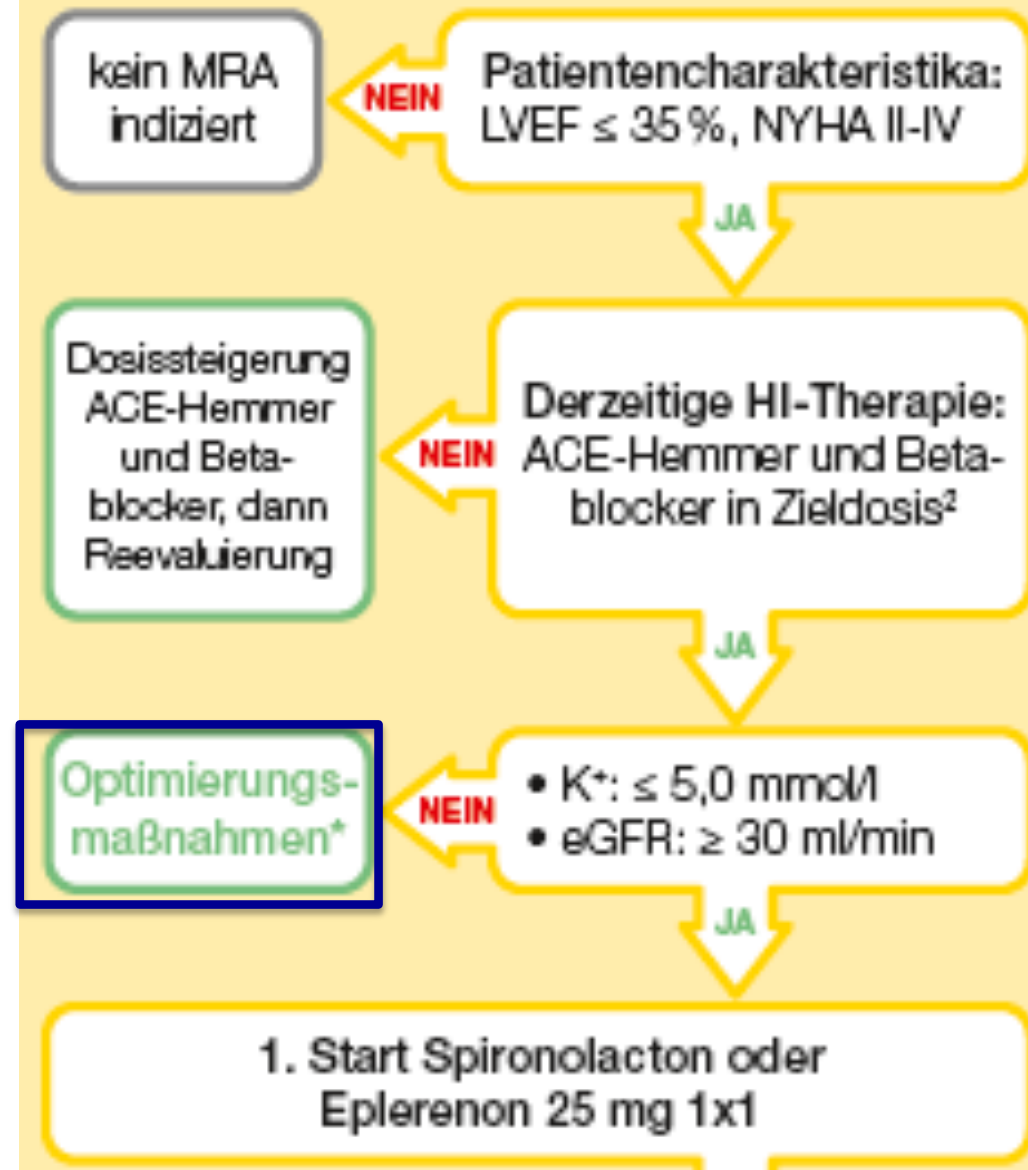
# MRA<sup>4</sup>

Wesentliche Kontraindikationen:  
bekannte medikamentenspezifische  
Unverträglichkeit



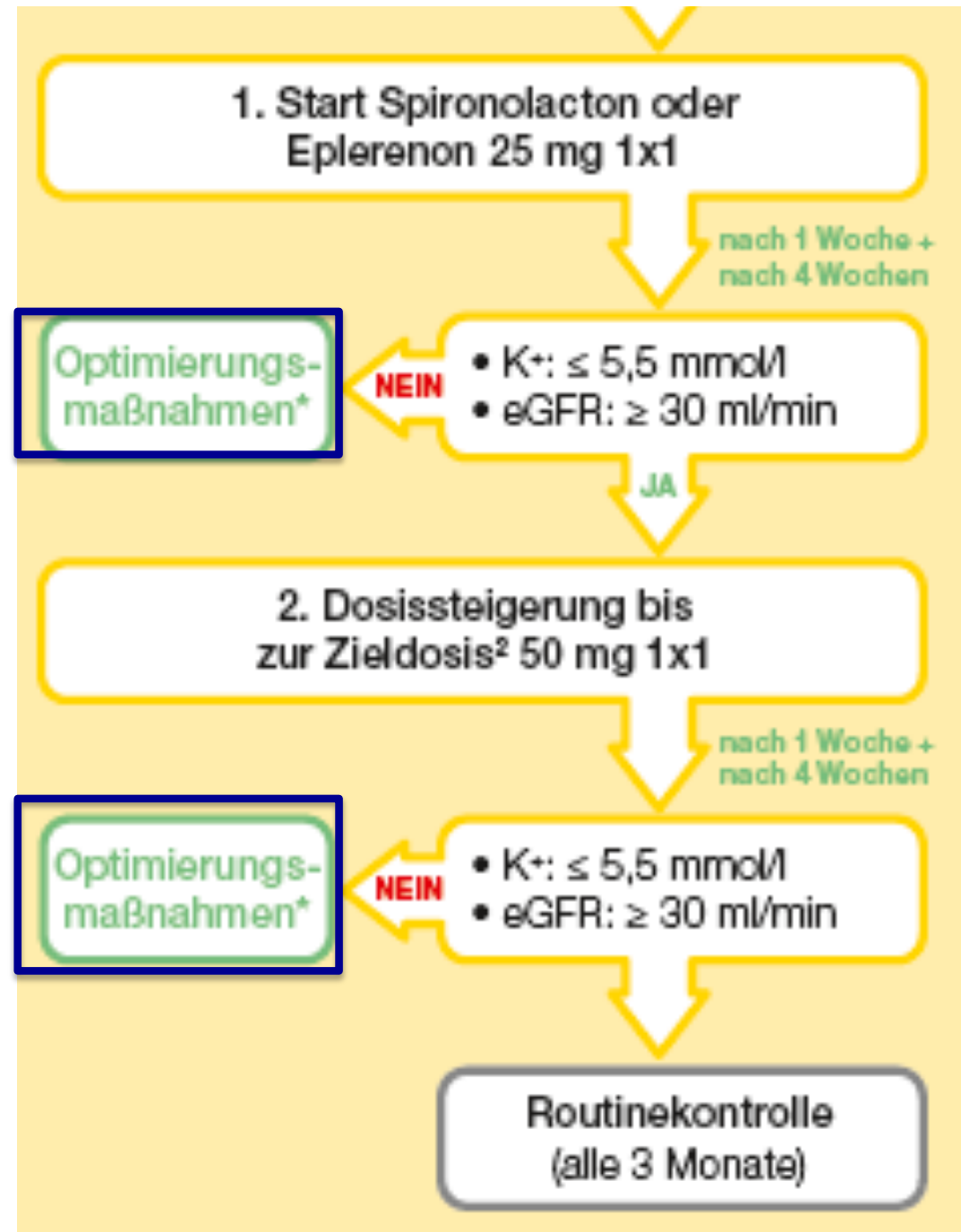
# MRA<sup>4</sup>

Wesentliche Kontraindikationen:  
bekannte medikamentenspezifische  
Unverträglichkeit



# MRA<sup>4</sup>

Wesentliche Kontraindikationen:  
bekannte medikamentenspezifische  
Unverträglichkeit



# Einstellungspfade

## ACE-Hemmer

Wesentliche Kontraindikationen: Angiodem in Anamnese, bilaterale Nierenarterienstenose, Schwangerschaft



ACE-Hemmer	Startdosis	Zieldosis
Enalapril	2,5 mg 2x1	20 mg 2x1
Lisinopril	2,5-5,0 mg 1x1	30 mg 2x1
Ramipril	2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
ARB	Startdosis	Zieldosis
Candesartan	4 mg 2x1	16 mg 2x1
Valsartan	40 mg 2x1	160 mg 2x1

## Betablocker

Wesentliche Kontraindikationen: AV-Block Grad II oder III, kritische Bluthämie; (Asthma = rel. KI; COPD ist KEINE KI)



Betablocker	Startdosis	Zieldosis
Bisoprolol	1,25-2,5 mg 1x1	10 mg 1x1
Carvedilol	3,125-6,25 mg 2x1	50 mg 2x1 (bei < 65 kg 25 mg 2x1)
Metoprololsuccinat (CR/AL)*	12,5-25 mg 1x1	200 mg 1x1

## MRA<sup>4</sup>

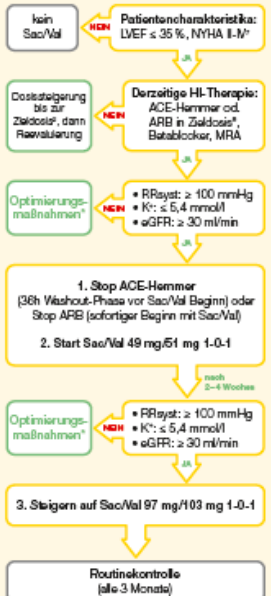
Wesentliche Kontraindikationen: bekannta medikamentenspezifische Unverträglichkeit



MRA	Startdosis	Zieldosis
Spironolacton	25 mg 1x1	50 mg 1x1
Eplerenon	25 mg 1x1	50 mg 1x1

## Sacubitril/Valsartan (Sac/Val)

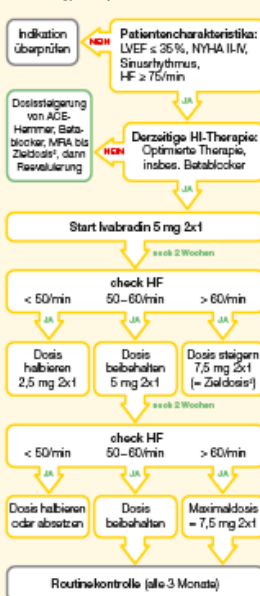
Wesentliche Kontraindikationen: Angiodem in Anamnese, gleichzeitige Gabe von ACE-F, Aliskiren<sup>5</sup>, ARB, schwere Leberfunktionsstörungen



ARNI <sup>7</sup>	Startdosis	Zieldosis
Sacubitril/Valsartan	49/51 mg 2x1	97/103 mg 2x1

## Ivabradin

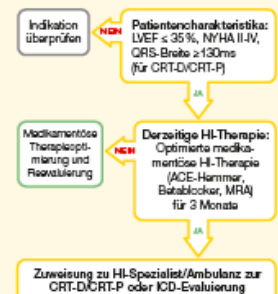
Wesentliche Kontraindikationen: schwere Leberfunktionsstörungen, GFR < 15ml/min, instabile kardiale Situation (ACS, Schlaganfall, schwere Hypertonie)



If-Kanal-Blocker	Startdosis	Zieldosis
Ivabradin	5 mg 2x1	7,5 mg 2x1

## CRT-D/CRT-P und ICD (primärprophylaktisch)

Wesentliche Kontraindikationen: für CRT-D/CRT-P: QRS-Breite ≥ 130 ms für ICD: Myokardinfarkt < 40 d, deutlich reduzierte Lebenserwartung aus nicht-HI-Gründen



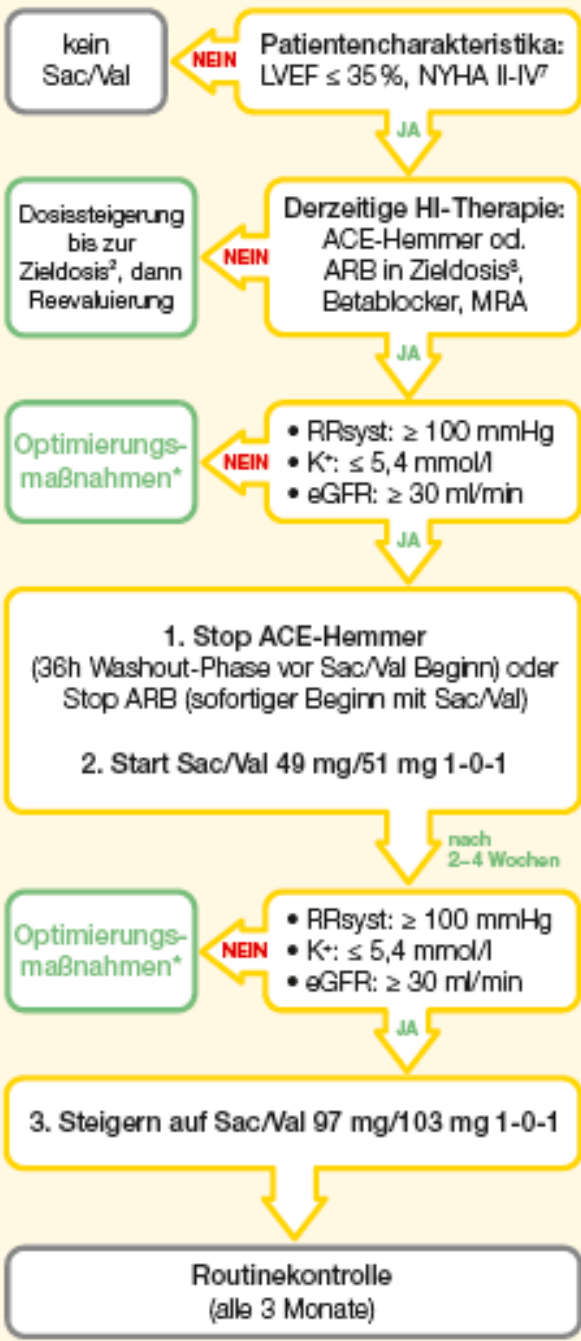
Medikation und Herausgeber: Competence Center Integrierte Versorgung, o/o Wiener Gebietskrankenkasse Redaktions-Competence Center Integrierte Versorgung, Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der ÖGK, 2. Auflage Dezember 2016. Nachdruck oder Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Zustimmung der Herausgeber gestattet. Satz- und Druckfehler vorbehalten. Offenlegung gemäß §26 Mediengesetz: [aha.wgk.at](http://aha.wgk.at) © Impressum



1 oder ARB mit ACE-Hemmer nicht vertragen; 2 oder max. isolierter Diast. 3 Metoprololsuccinat (z. B. Betaloc) ist für Herzinsuffizienz nicht zugelassen; 4 MRA = Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonist; 5 Bei Washout-Phase; 6 Kombination nicht empfohlen; 7 Bei Diastolisch-mittlerer oder eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; 8 Zieldosis: Indikatorwertempfehlung in ESC Guidelines 2016: NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (alternativ BNP ≥ 110 pg/ml) oder ≥ 400 pg/ml (alternativ BNP ≥ 130 pg/ml) nach 16-Hipptherapie in den letzten 12 Monaten; 9 mindestens 4 Wochen; 10 ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; \*Optimierungsmaßnahmen siehe Rückseite

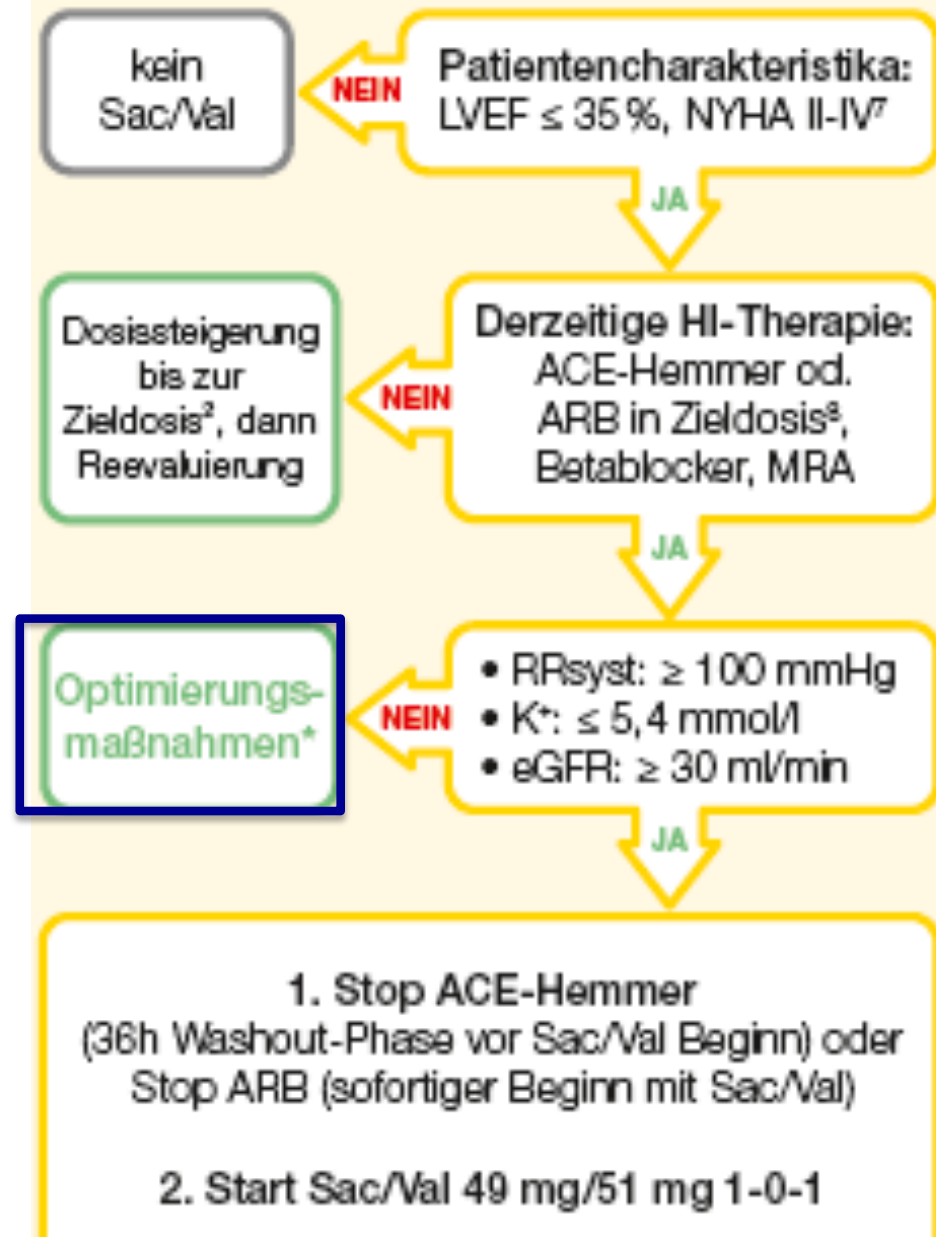
## Sacubitril/Valsartan (Sac/Val)

Wesentliche Kontraindikationen: Angioödem in Anamnese, gleichzeitige Gabe von ACE-I<sup>5</sup>, Aliskiren<sup>6</sup>, ARB, schwere Leberfunktionsstörungen



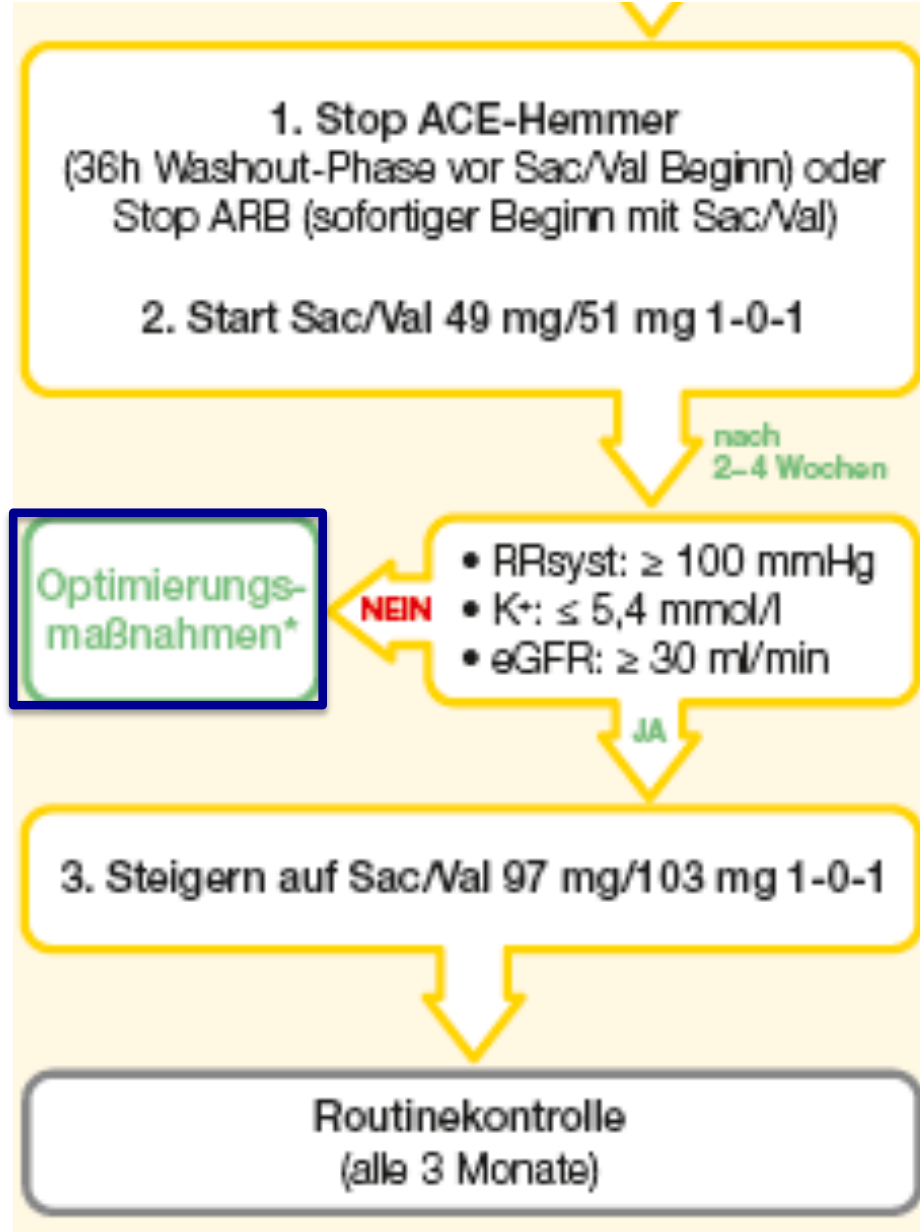
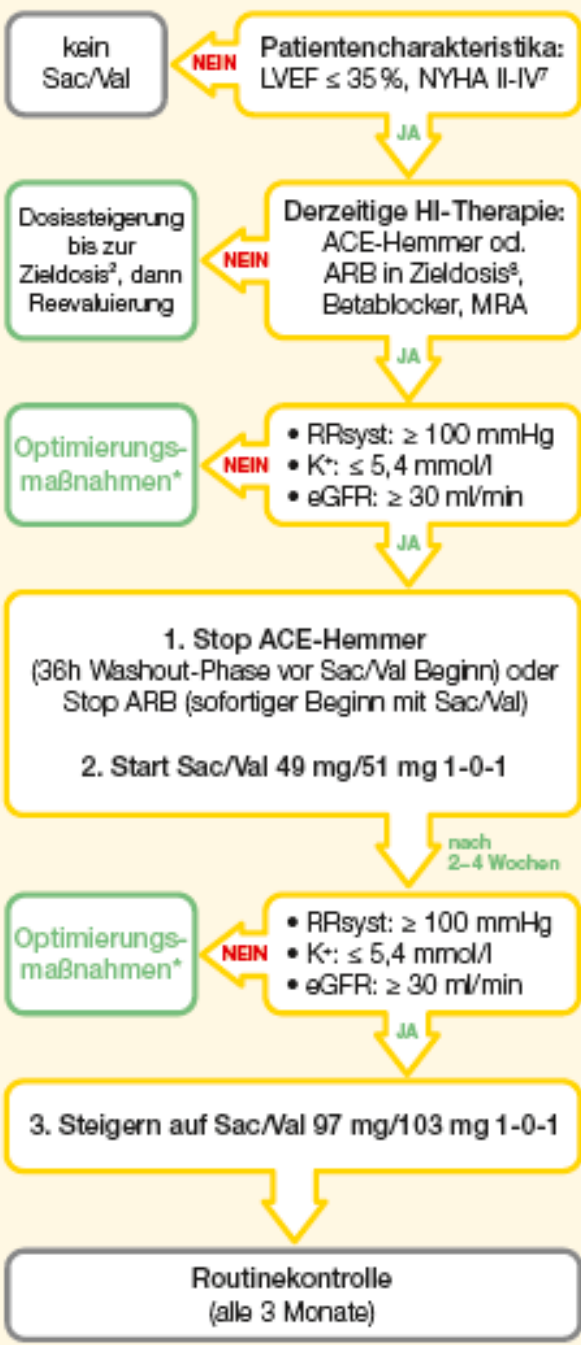
## Sacubitril/Valsartan (Sac/Val)

Wesentliche Kontraindikationen: Angioödem in Anamnese, gleichzeitige Gabe von ACE-I<sup>5</sup>, Aliskiren<sup>6</sup>, ARB, schwere Leberfunktionsstörungen



## Sacubitril/Valsartan (Sac/Val)

Wesentliche Kontraindikationen: Angioödem in Anamnese, gleichzeitige Gabe von ACE-I<sup>§</sup>, Aliskiren<sup>§</sup>, ARB, schwere Leberfunktionsstörungen





# Optimierungsmaßnahmen

RRsyst: < 90 mmHg oder  
< 100 mmHg (Sac/Val)

Optimierung des Blutdruckes durch

- **Absetzen/Dosisreduktion** von
  - Diuretika
  - Vasodilatoren
  - anderen RR-senkenden Therapienin Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion **hinterfragen**
- Volumenmangel **beheben**

eGFR: < 30 ml/min

Optimierung der GFR durch

- **Absetzen/Dosisreduktion** von
  - Diuretika
  - NSARin Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion **hinterfragen**
- Volumenmangel **beheben**

K<sup>+</sup>: > 5,4 mmol/l (Sac/Val)  
> 5,0 mmol/l (MRA)

Optimierung des Kaliumspiegels durch

- **Absetzen** von Kaliumsubstitution, Nahrungsergänzungsmittel, Salzersatz
- **Ausgleich** metaboler Azidose
- **Ausschluss** präanalytischer Laborfehler (Hämolyse?, Abnahmetechnik?)
- **Bevorzugung** kallumarmer Kost
- **Vermeidung** kallumreicher Kost

HF < 60/min

Optimierung der Herzfrequenz durch

- **Absetzen/Dosisreduktion** von Herzfrequenz-senkenden Medikamenten (z. B. Digitalis, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil, Ivabradin) in Erwägung ziehen.
- **EKG-Kontrolle** (AV-Block?)

Bei mangelndem Erfolg der Optimierungsmaßnahmen:  
Kontakt mit HI-Spezialist

# Optimierungsmaßnahmen

RRsyst: < 90 mmHg oder  
< 100 mmHg (Sac/Val)

Optimierung des Blutdruckes durch

- **Absetzen/Dosisreduktion** von
  - Diuretika
  - Vasodilatoren
  - anderen RR-senkenden Therapienin Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion **hinterfragen**
- Volumenmangel **beheben**

eGFR: < 30 ml/min

Optimierung der GFR durch

- **Absetzen/Dosisreduktion** von
  - Diuretika
  - NSARin Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion **hinterfragen**
- Volumenmangel **beheben**

K<sup>+</sup>: > 5,4 mmol/l (Sac/Val)  
> 5,0 mmol/l (MRA)

Optimierung des Kaliumspiegels durch

- **Absetzen** von Kaliumsubstitution, Nahrungsergänzungsmittel, Salzersatz
- **Ausgleich** metaboler Azidose
- **Ausschluss** präanalytischer Laborfehler (Hämolyse?, Abnahmetechnik?)
- **Bevorzugung** kallumarmer Kost
- **Vermeidung** kallurreicher Kost

HF < 60/min

Optimierung der Herzfrequenz durch

- **Absetzen/Dosisreduktion** von Herzfrequenz-senkenden Medikamenten (z. B. Digitalis, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil, Ivabradin) in Erwägung ziehen.
- **EKG-Kontrolle** (AV-Block?)

Bei mangelndem Erfolg der Optimierungsmaßnahmen:  
Kontakt mit HI-Spezialist

- anderen RR-senkenden Therapien in Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

eGFR: < 30 ml/min

Optimierung der GFR durch

- **Absetzen/Dosisreduktion** von
  - Diuretika
  - NSARin Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

K<sup>+</sup>: > 5,4 mmol/l (Sac/Val)  
> 5,0 mmol/l (MRA)

Optimierung des Kaliumspiegels durch

- **Absetzen** von Kaliumsubstitution, Nahrungsergänzungsmittel, Salzersatz
- **Ausgleich** metaboler Azidose
- **Ausschluss** präanalytischer Laborfehler (Hämolyse?, Abnahmetechnik?)
- **Bevorzugung** kaliumarmer Kost
- **Vermeidung** kaliumreicher Kost

HF < 60/min

Optimierung der Herzfrequenz durch

- **Absetzen/Dosisreduktion** von Herzfrequenz-senkenden Medikamenten (z. B. Digitalis, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil, Ivabradin) in Erwägung ziehen.

- anderen RR-senkenden Therapien in Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

eGFR: < 30 ml/min

Optimierung der GFR durch

- **Absetzen/Dosisreduktion von**
  - Diuretika
  - NSARin Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

K<sup>+</sup>: > 5,4 mmol/l (Sac/Val)  
> 5,0 mmol/l (MRA)

Optimierung des Kaliumspiegels durch

- **Absetzen** von Kaliumsubstitution, Nahrungsergänzungsmittel, Salzersatz
- **Ausgleich** metaboler Azidose
- **Ausschluss** präanalytischer Laborfehler (Hämolyse?, Abnahmetechnik?)
- **Bevorzugung** kaliumarmer Kost
- **Vermeidung** kaliumreicher Kost

HF < 60/min

Optimierung der Herzfrequenz durch

- **Absetzen/Dosisreduktion** von Herzfrequenz-senkenden Medikamenten (z. B. Digitalis, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil, Ivabradin) in Erwägung ziehen.

- anderen RR-senkenden Therapien in Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

eGFR: < 30 ml/min

Optimierung der GFR durch

- **Absetzen/Dosisreduktion von**
  - Diuretika
  - NSARin Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

K<sup>+</sup>: > 5,4 mmol/l (Sac/Val)  
> 5,0 mmol/l (MRA)

Optimierung des Kaliumspiegels durch

- **Absetzen** von Kaliumsubstitution, Nahrungsergänzungsmittel, Salzersatz
- **Ausgleich** metaboler Azidose
- **Ausschluss** präanalytischer Laborfehler (Hämolyse?, Abnahmetechnik?)
- **Bevorzugung** kaliumarmer Kost
- **Vermeidung** kaliumreicher Kost

HF < 60/min

Optimierung der Herzfrequenz durch

- **Absetzen/Dosisreduktion** von Herzfrequenz-senkenden Medikamenten (z. B. Digitalis, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil, Ivabradin) in Erwägung ziehen.

# Cyclooxygenase inhibition causes marked impairment of renal function in elderly subjects treated with diuretics and ACE-inhibitors

Tord Juhlin<sup>a</sup>, Sven Björkman<sup>b</sup>, Peter Höglund<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup>*Department of Cardiology, Malmö University Hospital, Malmö, Sweden*

<sup>b</sup>*Hospital Pharmacy, Malmö University Hospital, Malmö, Sweden*

<sup>c</sup>*Department of Clinical Pharmacology, Lund University Hospital, S-221 85 Lund, Sweden*

Received 28 April 2004; received in revised form 12 July 2004; accepted 14 October 2004

Available online 17 March 2005

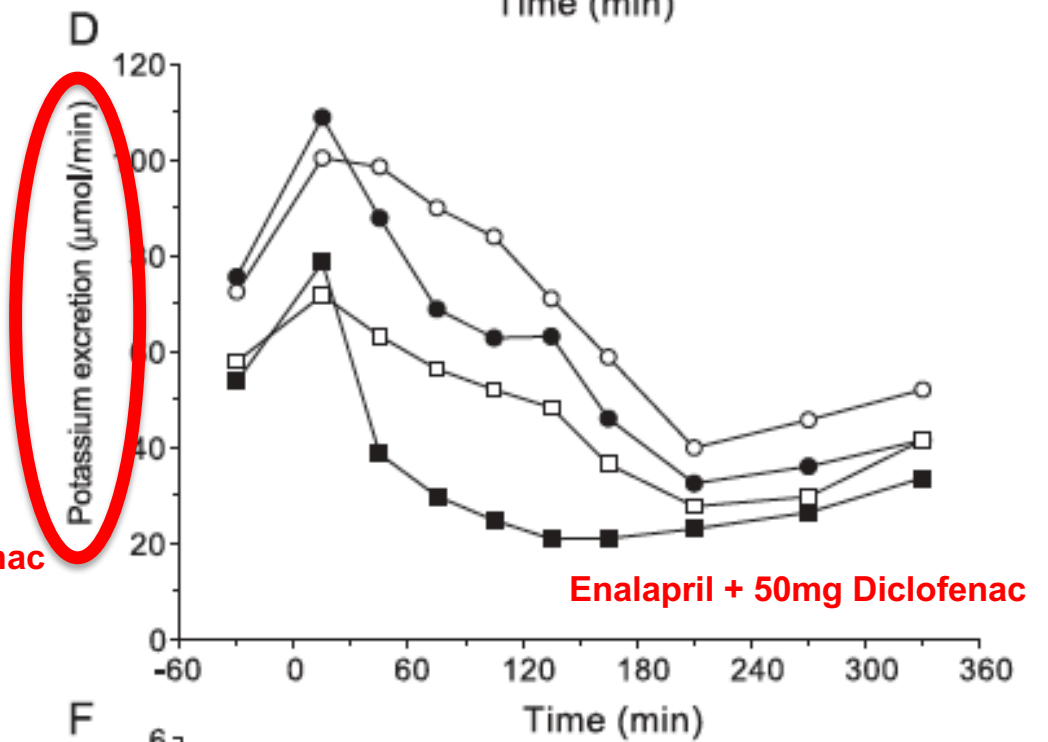
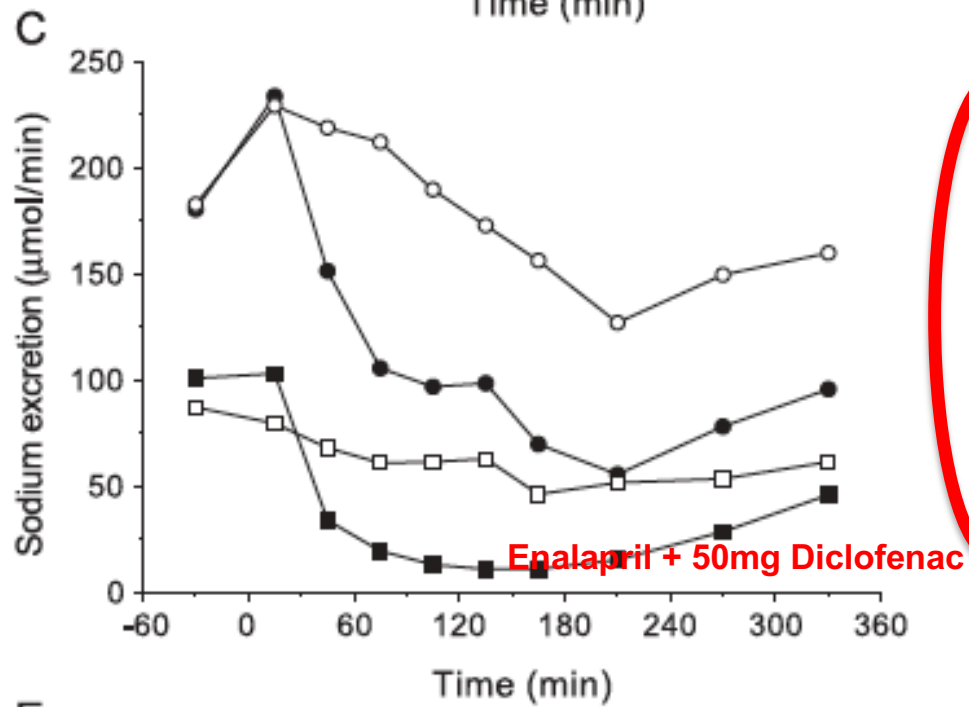
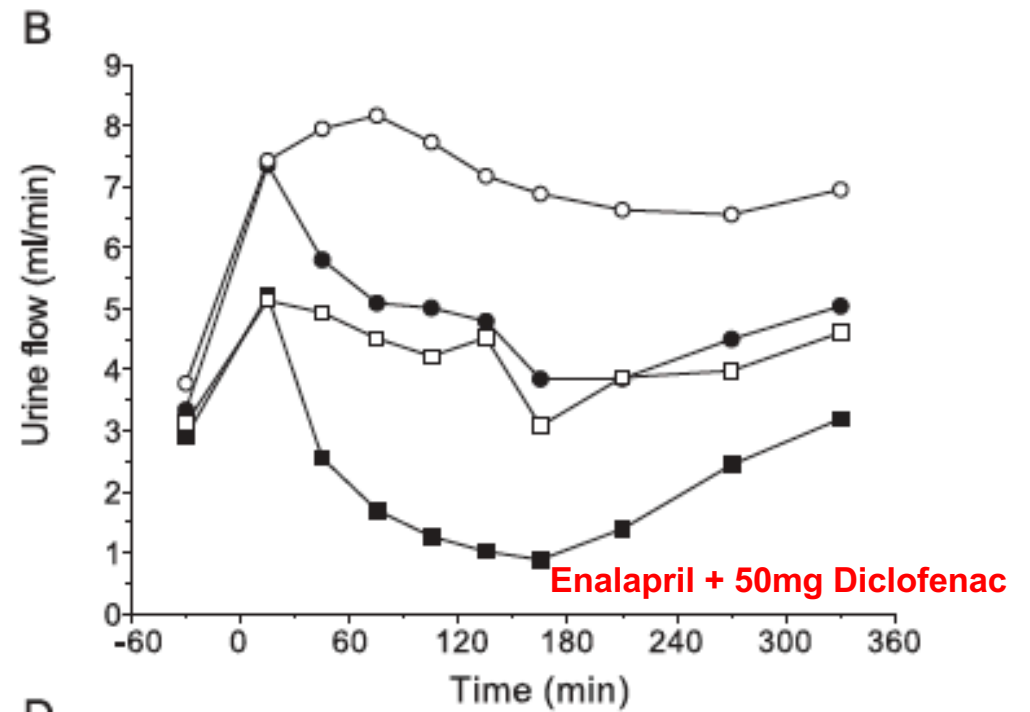
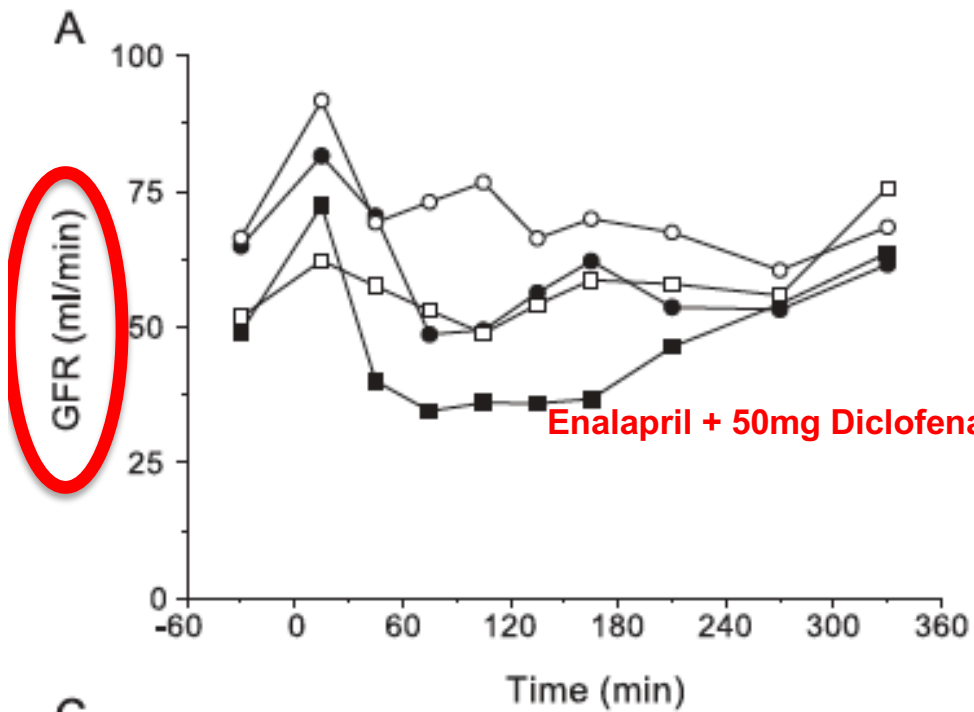
---

## Abstract

**Background:** Treatment with angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitors is known to cause an initial reduction in glomerular filtration rate (GFR) in patients with congestive heart failure. The long-term beneficial effects of ACE-inhibitors in these patients can be counteracted by cyclooxygenase-inhibitors.

**Aims:** To quantify the negative renal effects of the cyclooxygenase-inhibitor diclofenac in elderly healthy subjects and to assess how treatment with an ACE-inhibitor, after activation of the renin–angiotensin system, influences these renal effects.

**Methods:** Fourteen elderly, healthy subjects received oral diclofenac and placebo in a double-blind cross-over fashion. The study was divided in two parts; in part one, subjects received no pre-treatment and in part two, the subjects were given pre-treatment with bendroflumethiazide and enalapril in order to activate the renin–angiotensin system.



**E**

**F**

- anderen RR-senkenden Therapien in Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

eGFR: < 30 ml/min

Optimierung der GFR durch

- Absetzen/Dosisreduktion von
  - Diuretika
  - NSARin Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

K<sup>+</sup>: > 5,4 mmol/l (Sac/Val)  
> 5,0 mmol/l (MRA)

Optimierung des Kaliumspiegels durch

- Absetzen von Kaliumsubstitution, Nahrungsergänzungsmittel, Salzersatz
- Ausgleich metaboler Azidose

**Ist die eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> gefährlich?**

- Bevorzugung kaliumarmer Kost
- Vermeidung kaliumreicher Kost

HF < 60/min

Optimierung der Herzfrequenz durch

- Absetzen/Dosisreduktion von Herzfrequenz-senkenden Medikamenten (z. B. Digitalis, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil, Ivabradin) in Erwägung ziehen.



# Renin–Angiotensin System Inhibition, Worsening Renal Function, and Outcome in Heart Failure Patients With Reduced and Preserved Ejection Fraction

## A Meta-Analysis of Published Study Data

Iris E. Beldhuis, BSc; Koen W. Streng, MD; Jozine M. Ter Maaten, MD, PhD;  
Adriaan A. Voors, MD, PhD; Peter van der Meer, MD, PhD; Patrick Rossignol, MD, PhD;  
John J.V. McMurray, MD; Kevin Damman, MD, PhD

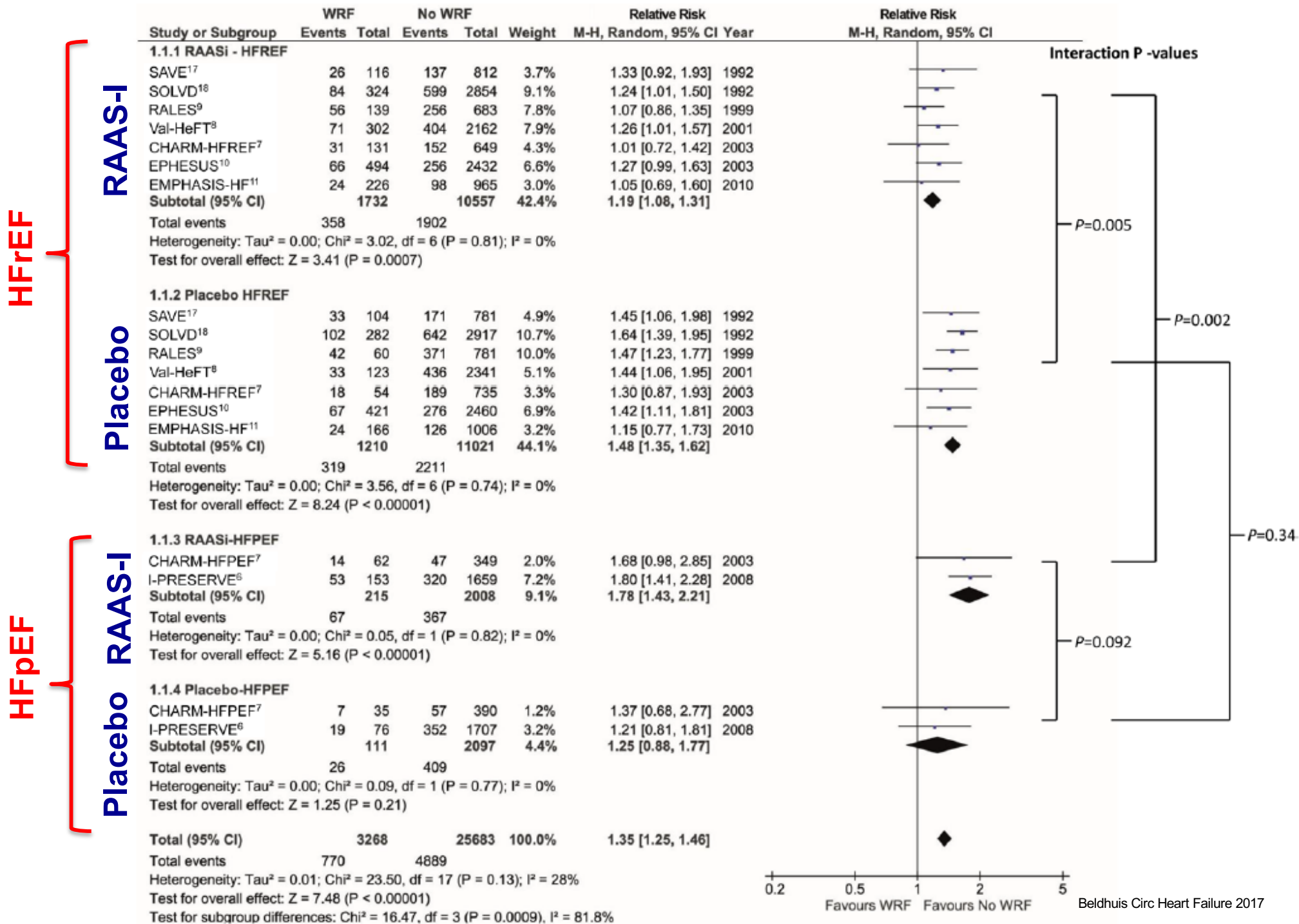
**Background**—Renin–angiotensin aldosterone system (RAAS) inhibitors significantly improve outcome in heart failure (HF) patients with reduced ejection fraction (HFREF), irrespective of the occurrence of worsening renal function (WRF). However, in HF patients with preserved ejection fraction (HFPEF), RAAS inhibitors have not been shown to improve outcome but are still frequently prescribed.

**Methods and Results**—Random effect meta-analysis was performed to investigate the relationship between RAAS inhibitor therapy, WRF in both HF phenotypes, and mortality. Studies were selected based on literature search in MEDLINE and included randomized, placebo controlled trials of RAAS inhibitors in chronic HF. The primary outcome consisted of the interaction analysis for the association between RAAS inhibition–induced WRF, HF phenotype and outcome. A total of 8 studies (6 HFREF and 2 HFPEF, including 28961 patients) were included in our analysis. WRF was more frequent in the RAAS inhibitor group, compared with the placebo group, in both HFREF and HFPEF. In HFREF, WRF induced by RAAS inhibitor therapy was associated with a less increased relative risk of mortality (relative risk, 1.19 (1.08–1.31);  $P < 0.001$ ), compared with WRF induced by placebo (relative risk, 1.48 (1.35–1.62);  $P < 0.001$ ;  $P$  for interaction 0.005). In contrast, WRF induced by RAAS inhibitor therapy was strongly associated with worse outcomes in HFPEF (relative risk, 1.78 (1.43–2.21);  $P < 0.001$ ), whereas placebo-induced WRF was not (relative risk, 1.25 (0.88–1.77);  $P = 0.21$ ;  $P$  for interaction 0.002).

**Conclusions**—RAAS inhibitors induce renal dysfunction in both HFREF and HFPEF. However, in contrast to patients with HFREF where mortality increase with WRF is small, HFPEF patients with RAAS inhibitor–induced WRF have an increased mortality risk, without experiencing improved outcome with RAAS inhibition.

(*Circ Heart Fail.* 2017;10:e003588. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003588.)

# WRF, RAAS-Inhibition, LVEF, und Sterberate



# Association between renin–angiotensin system antagonist use and mortality in heart failure with severe renal insufficiency: a prospective propensity score-matched cohort study

**Magnus Edner<sup>1</sup>, Lina Benson<sup>2</sup>, Ulf Dahlström<sup>3</sup>, and Lars H. Lund<sup>1,4\*</sup>**

<sup>1</sup>Department of Medicine, Unit of Cardiology, Karolinska Institutet, 17177 Stockholm, Sweden; <sup>2</sup>Department of Clinical Science and Education, SöS, Karolinska Institutet, 11883 Stockholm, Sweden; <sup>3</sup>Division of Cardiovascular Medicine, Faculty of Health Sciences, Department of Medicine and Health Sciences, Department of Cardiology UHL, Linköping University, County Council of Östergötland, 58191 Linköping, Sweden; and <sup>4</sup>Department of Cardiology, N3:06, Karolinska University Hospital, 17176 Stockholm, Sweden

Received 1 May 2015; revised 22 May 2015; accepted 22 May 2015; online publish-ahead-of-print 11 June 2015

See page 2279 for the editorial comment on this article (doi:10.1093/eurheartj/ehv300)

## **Aims**

In heart failure (HF) with reduced ejection fraction (EF), renin–angiotensin receptor (RAS) antagonists reduce mortality. However, severe renal insufficiency was an exclusion criterion in trials. We tested the hypothesis that RAS antagonists are associated with reduced mortality also in HF with severe renal insufficiency.

## **Methods and results**

We studied patients with EF  $\leq$  39% registered in the prospective Swedish Heart Failure Registry. In patients with creatinine  $>$  221  $\mu\text{mol/L}$  or creatinine clearance  $<$  30 mL/min, propensity scores for RAS-antagonist use were derived from 36 vari-

# Prospective Swedish Heart Failure Registry

- EF <40%
- 2000 bis 2013: 24 283 Patienten
- davon 2410 mit GFR <30 mL/min:  
1602 Patienten mit und 808 ohne RAS-Inh.
- 602 vs. 602 Propensity-Score gematchte Patienten

**Table 1** Baseline characteristics and standardized differences between the groups in severe renal insufficiency-matched cohort

No.	Variable	Matched cohort (n = 1204)		Standardized difference <sup>a</sup>	P-value
		RAS antagonist No n = 602 (50%)	RAS antagonist Yes n = 602 (50%)		
b	Follow-up time, median (range), days	255 (1–3292)	334 (1–2916)		
b	No. of dead	497 (83%)	450 (75%)		
RAS-antagonists					
b	ACEI	0 (0%)	402 (67%)		
b	ARB	0 (0%)	186 (31%)		
b	ACEI + ARB	0 (0%)	14 (2%)		
b	None	602 (100%)	0 (0%)		
Demographics					
1	Age	83 (8)	83 (8)	0	0.932
2	Gender				0.414
	Male	342 (57%)	357 (59%)	5	
	Female	260 (43%)	245 (41%)	5	
3	Civil status				0.157
	Single	320 (56%)	303 (52%)	9	
	Married/co-habiting	253 (44%)	285 (48%)	9	
4	Living arrangements				0.104
	Independent	366 (86%)	368 (90%)	12	
	Institution	58 (14%)	40 (10%)	12	
5	Location				0.878
	Inpatient	498 (83%)	501 (83%)	1	
	Outpatient	104 (17%)	101 (17%)	1	
c	Specialty				0.402
	Cardiology	309 (52%)	326 (55%)	5	
	Internal medicine/geriatrics	282 (48%)	268 (45%)	5	
6	Follow-up referral specialty				0.815
	Primary care	332 (62%)	334 (61%)	2	
	Cardiology/internal medicine	205 (38%)	214 (39%)	2	
7	Follow-up referral HF nurse clinic	120 (22%)	174 (31%)	21	0.001
8	Year of registration				0.080
	2000–2005	116 (19%)	92 (15%)	11	
	2006–2013	486 (81%)	510 (85%)	11	
9	Duration of HF				0.481
	<6 months	184 (31%)	197 (33%)	4	
	≥6 months	413 (69%)	402 (67%)	4	
Clinical					
10	NYHA				0.092
	I	15 (4%)	12 (3%)	5	
	II	112 (28%)	112 (27%)	2	
	III	231 (57%)	219 (53%)	9	
	IV	44 (11%)	70 (17%)	17	
11	LVEF (%)				0.908
	30–39	319 (53%)	316 (52%)	1	
	<30	283 (47%)	286 (48%)	1	
Blood pressure (mmHg)					
d	Systolic	124 (21)	125 (22)	4	0.492
d	Diastolic	70 (12)	71 (11)	8	0.166
12	Mean	88 (13)	89 (13)	7	0.231

Continued

**Table 1** Baseline characteristics and standardized differences between the groups in severe renal insufficiency-matched cohort

No.	Variable	Matched cohort (n = 1204)		Standardized difference <sup>a</sup>	P-value
		RAS antagonist No n = 602 (50%)	RAS antagonist Yes n = 602 (50%)		
b	Follow-up time, median (range), days	255 (1–3292)	334 (1–2916)		
b	No. of dead	497 (83%)	450 (75%)		
RAS-antagonists					
b	ACEI	0 (0%)	402 (67%)		
b	ARB	0 (0%)	186 (31%)		
b	ACEI + ARB	0 (0%)	14 (2%)		
b	None	602 (100%)	0 (0%)		
Demographics					
1	Age	83 (8)	83 (8)	0	0.932
2	Gender				0.414
	Male	342 (57%)	357 (59%)	5	
	Female	260 (43%)	245 (41%)	5	
3	Civil status				0.157
	Single	320 (56%)	303 (52%)	9	
	Married/co-habiting	253 (44%)	285 (48%)	9	
4	Living arrangements				0.104
	Independent	366 (86%)	368 (90%)	12	
	Institution	58 (14%)	40 (10%)	12	
5	Specialty				0.030
	Cardiology	309 (52%)	326 (55%)	3	
	Internal medicine/geriatrics	282 (48%)	268 (45%)	5	
6	Follow-up referral specialty				0.815
	Primary care	332 (62%)	334 (61%)	2	
	Cardiology/internal medicine	205 (38%)	214 (39%)	2	
7	Follow-up referral HF nurse clinic	120 (22%)	174 (31%)	21	0.001
8	Year of registration				0.080
	2000–2005	116 (19%)	92 (15%)	11	
	2006–2013	486 (81%)	510 (85%)	11	
9	Duration of HF				0.481
	<6 months	184 (31%)	197 (33%)	4	
	≥6 months	413 (69%)	402 (67%)	4	
Clinical					
10	NYHA				0.092
	I	15 (4%)	12 (3%)	5	
	II	112 (28%)	112 (27%)	2	
	III	231 (57%)	219 (53%)	9	
	IV	44 (11%)	70 (17%)	17	
11	LVEF (%)				0.908
	30–39	319 (53%)	316 (52%)	1	
	<30	283 (47%)	286 (48%)	1	
Blood pressure (mmHg)					
d	Systolic	124 (21)	125 (22)	4	0.492
d	Diastolic	70 (12)	71 (11)	8	0.166
12	Mean	88 (13)	89 (13)	7	0.231

Continued

Age

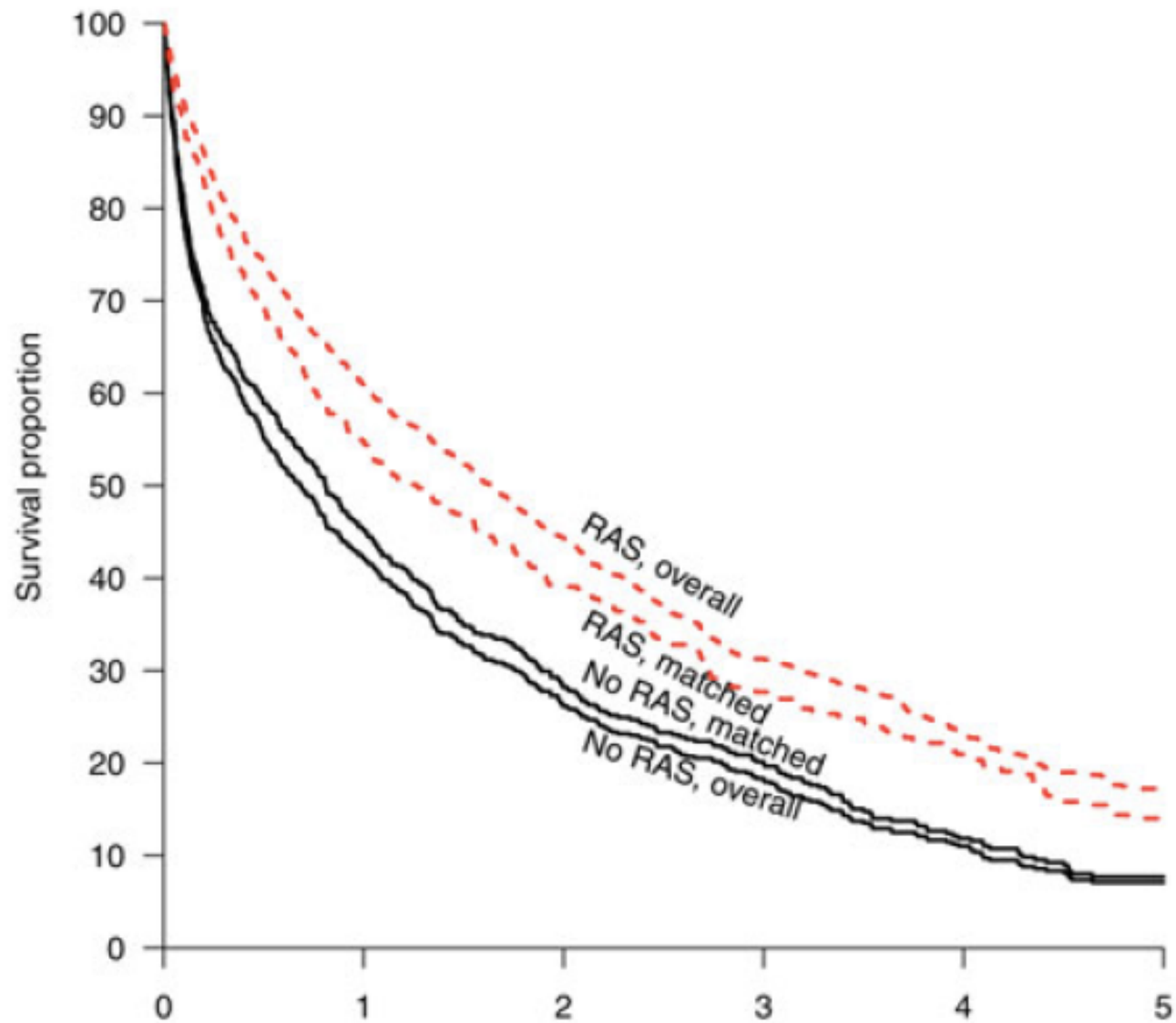
83 (8)

83 (8)

**Table 1 Continued**

No.	Variable	Matched cohort (n = 1204)		Standardized difference <sup>a</sup>	P-value
		RAS antagonist No n = 602 (50%)	RAS antagonist Yes n = 602 (50%)		
13	Pulse pressure	53 (17)	53 (19)	0	0.938
14	Heart rate (b.p.m.)	75 (15)	76 (16)	8	0.168
Chest X-ray					
c	Cardiomegaly	265 (55%)	249 (56%)	3	
15	Pulmonary congestion	267 (55%)	255 (57%)	5	
Laboratory					
e	Creatinine (μmol/L)	215 (105)	216 (120)	2	0.786
16	Creatinine clearance (mL/min)	23 (6)	23 (6)	0	0.975
17	Potassium (mEq/L)	4.2 (0.5)	4.2 (0.6)	2	0.843
18	Haemoglobin (g/L)	122 (15)	123 (17)	7	0.214
Medical history					
c	Hypertension	296 (51%)	321 (55%)	9	0.150
19	Diabetes mellitus	156 (26%)	144 (24%)	5	0.442
20	Smoking				0.639
	Yes	35 (9%)	30 (7%)	6	
<b>Creatinine clearance (mL/min)</b>					
			<b>23 (6)</b>		<b>23 (6)</b>
21	Ischemic heart disease	272 (45%)	272 (46%)	7	0.721
22	Dilated cardiomyopathy	38 (6%)	59 (10%)	13	0.032
23	Hypertrophic cardiomyopathy	6 (1%)	4 (1%)	4	0.792
24	Valve disease	201 (35%)	173 (30%)	10	0.090
c	Atrial fibrillation/flutter	275 (46%)	276 (46%)	0	1.000
25	Lung disease	106 (18%)	99 (17%)	4	0.597
Concomitant medications					
26	β-blocker	510 (85%)	544 (91%)	17	0.005
27	Aldosterone antagonist	144 (24%)	162 (27%)	7	0.239
28	Digoxin	66 (11%)	66 (11%)	0	1.000
29	Diuretic	569 (95%)	559 (93%)	6	0.336
30	Nitrate	176 (29%)	198 (33%)	8	0.171
31	Platelet inhibitor	390 (65%)	404 (67%)	5	0.428
c	Oral anticoagulant	121 (20%)	141 (24%)	8	0.165
32	Statin	216 (36%)	241 (40%)	8	0.160
History of interventions					
33	Revascularization	136 (23%)	159 (27%)	8	0.179
34	Valve intervention	32 (5%)	20 (3%)	10	0.113
c	Pacemaker	78 (13%)	71 (12%)	4	0.569
35	Cardiac resynchronization therapy	11 (2%)	12 (2%)	1	1.000
36	Implantable cardioverter-defibrillator	16 (3%)	19 (3%)	3	0.747

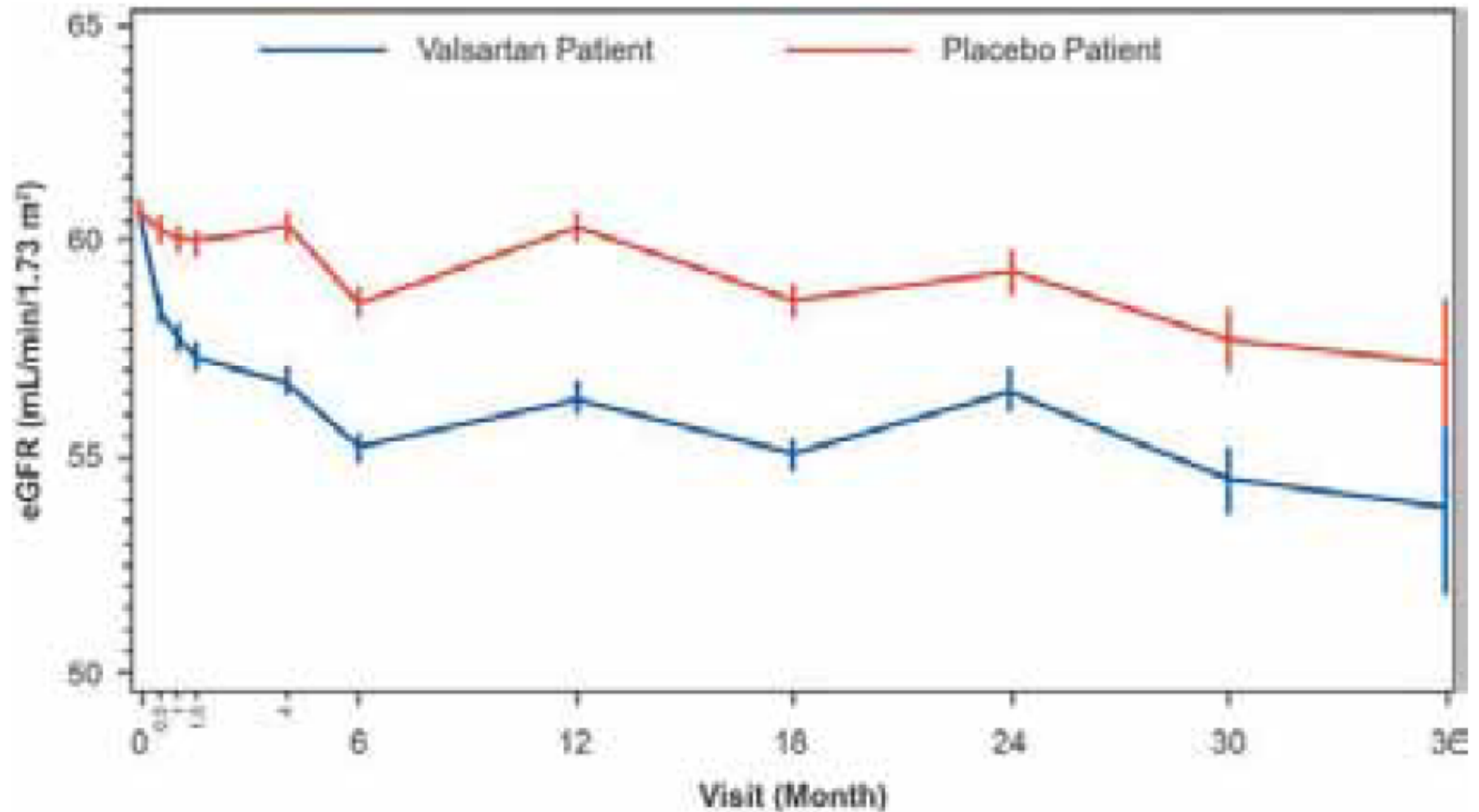
A



No. at risk		Years since inclusion					
		0	1	2	3	4	5
Matched cohort							
No RAS use	602	249	132	81	44	23	
RAS use	602	287	184	109	68	35	
Overall cohort							
No RAS use	808	305	162	98	52	27	
RAS use	1602	874	567	339	207	116	

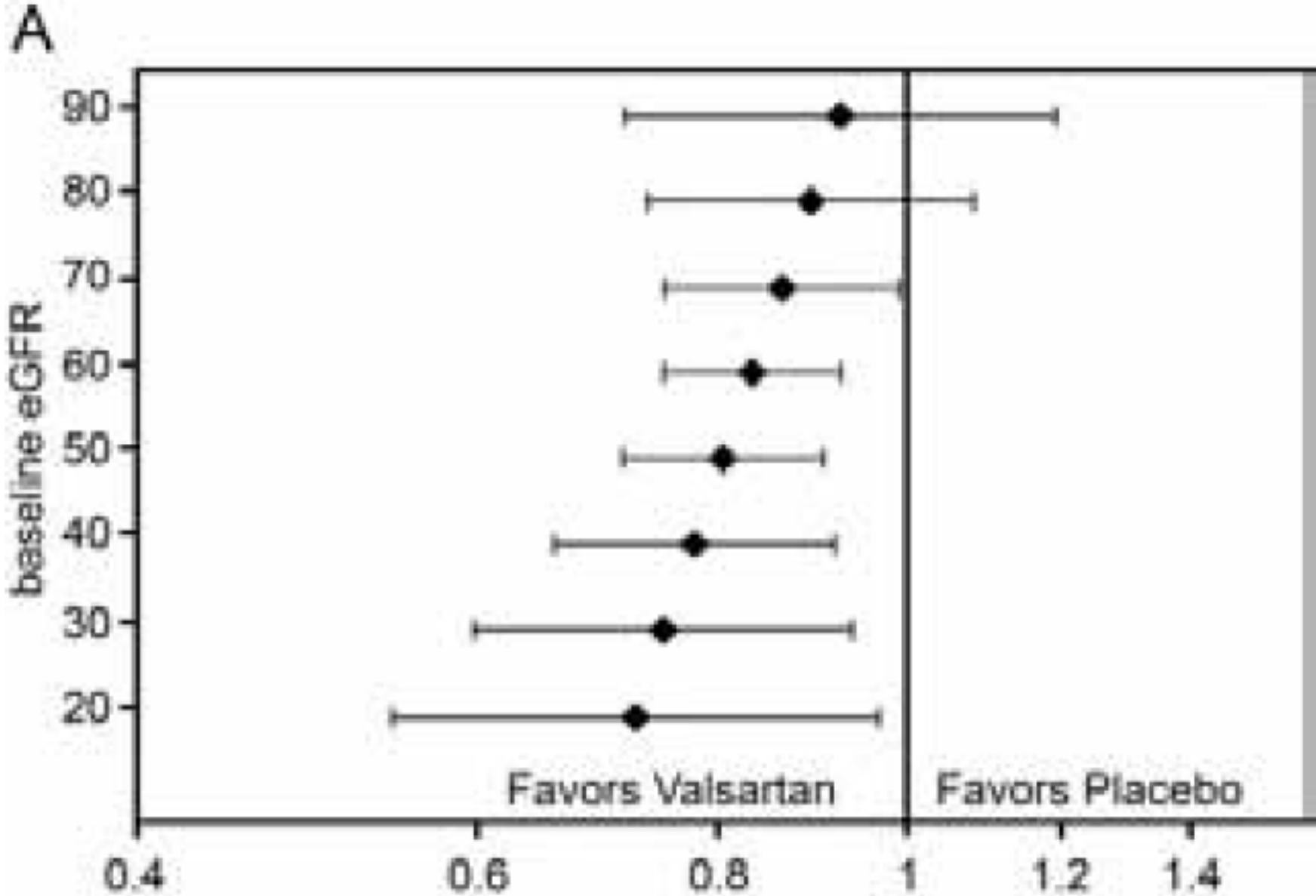


# VAL-HEFT: eGFR Verlauf

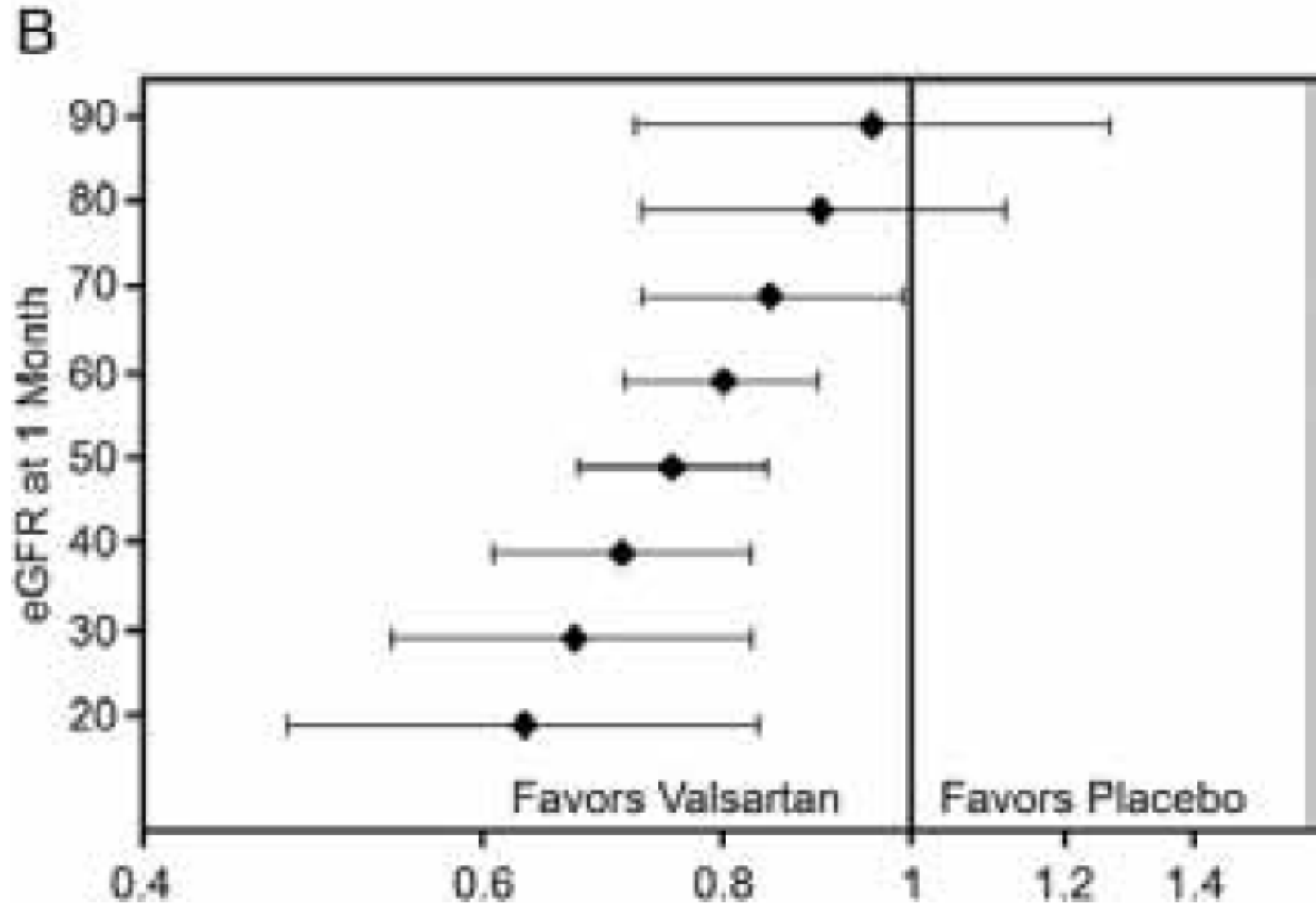


Visit (month)	0	0.5	1	1.5	4	6	12	18	24	30	36
Number of patients	5000	4671	4510	4578	4487	4321	3877	3010	1978	787	126

# VAL-HEFT: baseline GFR und Benefit von Valsartan



# VAL-HEFT: 1-Monats-GFR und Benefit von Valsartan



# Optimierungsmaßnahmen

RRsyst: < 90 mmHg oder  
< 100 mmHg (Sac/Val)

Optimierung des Blutdruckes durch

- Absetzen/Dosisreduktion von
  - Diuretika
  - Vasodilatoren
  - anderen RR-senkenden Therapienin Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

eGFR: < 30 ml/min

Optimierung der GFR durch

- Absetzen/Dosisreduktion von
  - Diuretika
  - NSARin Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

K<sup>+</sup>: > 5,4 mmol/l (Sac/Val)  
> 5,0 mmol/l (MRA)

Optimierung des Kaliumspiegels durch

- Absetzen von Kaliumsubstitution, Nahrungsergänzungsmittel, Salzersatz
- Ausgleich metaboler Azidose
- Ausschluss prärenalit

**Und falls dies Grenzwerte doch nicht erreicht werden können?**

Optimierung der Herzfrequenz durch Absetzen von Herzfrequenz-senkenden Medikamenten (z. B. Digitalis, Amlodaron, Diltiazem, Verapamil, Ivabradin) in Erwägung ziehen.

- EKG-Kontrolle (AV-Block?)

Bei mangelndem Erfolg der Optimierungsmaßnahmen:  
Kontakt mit HI-Spezialist

K<sup>+</sup>: > 5,4 mmol/l (Sac/Val)  
> 5,0 mmol/l (MRA)

In Erwägung ziehen

- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

Optimierung des Kaliumspiegels durch

- Absetzen von Kaliumsubstitution, Nahrungsergänzungsmittel, Salzersatz
- Ausgleich metaboler Azidose
- Ausschluss präanalytischer Laborfehler (Hämolyse?, Abnahmetechnik?)
- Bevorzugung kaliumarmer Kost
- Vermeidung kaliumsparender

**Und falls dies Grenzwerte doch nicht erreicht werden können?**

• Vermeidung kaliumsparender Medikamente (z. B. Digitalis, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil, Ivabradin) in Erwägung ziehen.

- EKG-Kontrolle (AV-Block?)

Bei mangelndem Erfolg der Optimierungsmaßnahmen:  
Kontakt mit HI-Spezialist

eGFR: < 30 ml/min

- anderen RR-senkenden Therapien in Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion **hinterfragen**
- Volumenmangel **beheben**

Optimierung der GFR durch

- **Absetzen/Dosisreduktion** von
  - Diuretika
  - NSARin Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion **hinterfragen**
- Volumenmangel **beheben**

K<sup>+</sup>: > 5,4 mmol/l (Sac/Val)  
> 5,0 mmol/l (MRA)

Optimierung des Kaliumspiegels durch

- **Absetzen** von Kaliumsubstitution, Nahrungsergänzungsmittel, Salzersatz
- **Ausgleich** metaboler Azidose
- **Ausschluss** präanalytischer Laborfehler (Hämolyse?, Abnahmetechnik?)
- **Bevorzugung** kaliumarmer Kost
- **Vermeidung** kaliumreicher Kost

HF < 60/min

Optimierung der Herzfrequenz durch

- **Absetzen/Dosisreduktion** von Herzfrequenz-senkenden Medikamenten (z. B. Digitalis, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil, Ivabradin) in Erwägung ziehen.

- anderen RR-senkenden Therapien in Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

eGFR: < 30 ml/min

- Optimierung der GFR durch
- Absetzen/Dosisreduktion von
    - Diuretika
    - NSARin Erwägung ziehen
  - Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
  - Volumenmangel beheben

K<sup>+</sup>: > 5,4 mmol/l (Sac/Val)  
> 5,0 mmol/l (MRA)

- Optimierung des Kaliumspiegels durch
- Absetzen von Kaliumsubstitution, Nahrungsergänzungsmittel, Salzersatz
  - Ausgleich metaboler Azidose
  - Ausschluss präanalytischer Laborfehler (Hämolyse?, Abnahmetechnik?)
  - **Bevorzugung kaliumarmer Kost**
  - **Vermeidung kaliumreicher Kost**

HF < 60/min

- Optimierung der Herzfrequenz durch
- Absetzen/Dosisreduktion von Herzfrequenz-senkenden Medikamenten (z. B. Digitalis, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil, Ivabradin) in Erwägung ziehen.

Diätologie  
Tel. 02742 / 9004 – 15731

## KALIUMARME ERNÄHRUNG

Liegen Ihre Werte über 5 mmol Kalium/l, wird eine kaliumarme Ernährung empfohlen.

Die Kaliumzufuhr lässt sich beeinflussen durch:

- richtige Lebensmittelauswahl und Verzehrsmenge kaliumhaltiger Lebensmittel
- Kaliumreduzierende Zubereitung

### DIE RICHTIGE LEBENSMITTELAUSWAHL !

EMPFOHLENE LEBENSMITTEL	NICHT EMPFOHLENE LEBENSMITTEL
Leitungs-Mineralwasser, Tee, Limonaden evt. zuckerfrei, stark verdünnte Fruchtsirup, Kaffee	Alle Obst- und Gemüsesäfte Kakaogetränk
Mischbrot, Weißbrot, Weißgebäck wie Semmeln, Kipferl, Cornflakes	Vollkornbrot und Vollkorngebäck, Müsli
Reis, Teigwaren, Semmelknödel, Nockerl, Couscous, ausgelaugte Erdäpfel	Follenerdäpfel, Pommes frites und fertige Kartoffelprodukte, Vollkornteigwaren, Vollkornreis
alle Marmeladen, Honig	Nüsse, Schokolade, Kakao, Mohn, Kokosraspeln, Marzipan, Nougat
Champignons, Linsen, Erbsen aus der Dose reichlich geschwemmt	Getrocknete Hülsenfrüchte (Bohnen, Linsen), Pilze
roh als Salat: Chicoree, Chinakohl, Eisberg-Kopfsalat, Gurken, Radicchio, Radieschen, Tomate	Endiviensalat, Gartenkresse, Löwenzahnblätter, Rucola, Vogersalat,
in gekochter Form: Aubergine, Brokkoli, Fenchel, Fisolen, Karfiol, Karotten, Kohlrabi, Lauch, Paprika, Rot-, Weißkraut, Spargel, Schwarzwurzel, Sellerie, (siehe auch Zubereitung), Schältomaten in Dosen, Sauerkraut, Zucchini, Zwiebel	Bambussprossen, Bärlauch, Brennnessel, Kohlsprossen, Pastinake, <b>rohe</b> rote Rüben, Rettich, Spinat, getrocknete Zwiebel, Tomatenmark, Ketchup
Ananas, Apfel, Birne, Brombeere, Erdbeere, Heidelbeere, Himbeere, Mandarine, Mango, Orange, Pfirsich, Weichsel, Weintrauben, Zwetschken, Wassermelone, Zitrone	alle Trockenfrüchte Avocado, Banane, Granatapfel, Holunderbeere, Kirsche, Kiwi, Marille, Mirabelle, Nektarine, Ribisel, Stachelbeere, Honig/Zuckermelone
<b>Bei Obst &amp; Gemüse &amp; Salat immer Portionsgröße beachten!!</b>	Kaliumhaltiges Salz: Diätsalz, Low-Salt



### WIE VIEL DARF GEGESSEN WERDEN ? (PORTIONSGRÖßE)

LEBENSMITTEL (empfohlene Sorten- siehe oben)	kaliumarme Ernährung 2000 - 2500 mg/Tag
Salat und rohes Gemüse	30 - 50g (1 Schüsserl)
Gemüse	150g(1 Schöpfer) od. 250g bei Fleisch/Fischlosen Gerichten
Kaliumarm zubereitete Erdäpfel	bis 150g (2 kleine Stück max. 3x /Woche)
Obst	100 - 150g (wiegen)
Kompott	100g ohne Saft (1 Schüsserl)

### KALIUMREDUZIERENDE ZUBEREITUNG

Kalium ist gut wasserlöslich. Deshalb kann mit folgenden Zubereitungsmethoden der Kaliumgehalt in Lebensmitteln reduziert werden.

LEBENSMITTEL	ZUBEREITUNG
Erdäpfel, Gemüse, Obst für Kompott <i>Verlust: 50 %</i>	Kochgut <b>schälen</b> und <b>klein schneiden</b> Kochgut in <b>5-facher Wassermenge kochen</b> Kochwasser nicht verwenden
Konserven <i>Verlust: 50 %</i>	Flüssigkeit abgießen Obst und Gemüse gut abspülen

- anderen RR-senkenden Therapien in Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

eGFR: < 30 ml/min

Optimierung der GFR durch

- **Absetzen/Dosisreduktion** von
  - Diuretika
  - NSARin Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

K<sup>+</sup>: > 5,4 mmol/l (Sac/Val)  
> 5,0 mmol/l (MRA)

Optimierung des Kaliumspiegels durch

- **Absetzen** von Kaliumsubstitution, Nahrungsergänzungsmittel, Salzersatz
- **Ausgleich** metaboler Azidose ←
- **Ausschluss** präanalytischer Laborfehler (Hämolyse?, Abnahmetechnik?)
- **Bevorzugung** kaliumarmer Kost
- **Vermeidung** kaliumreicher Kost

HF < 60/min

Optimierung der Herzfrequenz durch

- **Absetzen/Dosisreduktion** von Herzfrequenz-senkenden Medikamenten (z. B. Digitalis, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil, Ivabradin) in Erwägung ziehen.

- anderen RR-senkenden Therapien in Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

eGFR: < 30 ml/min

- Optimierung der GFR durch
- Absetzen/Dosisreduktion von
    - Diuretika
    - NSARin Erwägung ziehen
  - Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
  - Volumenmangel beheben

K<sup>+</sup>: > 5,4 mmol/l (Sac/Val)  
> 5,0 mmol/l (MRA)

- Optimierung des Kaliumspiegels durch
- Absetzen von Kaliumsubstitution, Nahrungsergänzungsmittel, Salzersatz
  - Ausgleich metaboler Azidose
  - Ausschluss (Hämolyse, Nephrotoxik)
  - Bevorzugung kaliumarmer Kost
  - Vermeidung kaliumreicher Kost

z.B. Natriumhydrogencarbonat

HF < 60/min

- Optimierung der Herzfrequenz durch
- Absetzen/Dosisreduktion von Herzfrequenz-senkenden Medikamenten (z. B. Digitalis, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil, Ivabradin) in Erwägung ziehen.

eGFR: < 30 ml/min

- anderen RR-senkenden Therapien in Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

Optimierung der GFR durch

- Absetzen/Dosisreduktion von
  - Diuretika
  - NSARin Erwägung ziehen
- Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion hinterfragen
- Volumenmangel beheben

K<sup>+</sup>: > 5,4 mmol/l (Sac/Val)  
> 5,0 mmol/l (MRA)

Optimierung des Kaliumspiegels durch

- Absetzen von Kaliumsubstitution, Nahrungsergänzungsmittel, Salzersatz
- Ausgleich metaboler Azidose
- Ausschluss präanalytischer Laborfehler (Hämolyse?, Abnahmetechnik?)
- Bevorzugung kaliumarmer Kost
- Vermeidung kaliumreicher Kost

HF < 60/min

Optimierung der Herzfrequenz durch

- Absetzen/Dosisreduktion von Herzfrequenz-senkenden Medikamenten (z. B. Digitalis, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil, Ivabradin) in Erwägung ziehen.

# „Kalium Trouble-Maker“


<b>Kalium Trouble-Maker</b>	<b>Kaliumgehalt</b>
<b>Kalioral, 1 Säckchen</b>	<b>650 mg</b>
<b>kleine Banane, frisch, 100g</b>	<b>358 mg</b>
<b>1 Tbl KCL ret</b>	<b>313,8 mg</b>
<b>Magnosolv (15 mmol Mg)</b>	<b>195 mg</b>
<b>Magnonorm (15 mmol Mg)</b>	<b>97 mg</b>
<b>Magnesium Verla 400 (10 mmol Mg)</b>	<b>0 mg</b>

# Hyperkaliämie: 1) erhöhte Zufuhr


- a. Potassium supplements
- b. Salt substitute (e.g. DASH)
- c. Fruits (bananas, melons, orange juice)
- d. Alfalfa                      Luzerne, Schneckenklee, ewiger Klee
- e. Amino acids (aminocaproic acid, arginine, lysine)
- f. Dandelion                  Löwenzahn
- g. Dried toad skin
- h. Hawthorne berry              Weißdorn
- i. Horsetail                      Schachtelhalme
- j. Lily of the valley              Maiglöckchen
- k. Milkweed                      Wolfsmilch
- l. Nettle                          Brennnessel
- m. Noni juice
- n. Siberian ginseng
- o. Stored blood products


# Hyperkaliämie: 2) reduzierte Ausscheidung

a. Potassium-sparing diuretics (e.g. spironolactone, triamterene, amiloride)

 b. Beta-blockers v.a. nicht-selektive BB

c. NSAIDs

 d. Sacubitril/valsartan

 e. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors (RAASi): ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, mineralocorticoid receptor antagonists

f. Direct renin inhibitors (aliskiren)

g. Mannitol

h. Cyclosporine or tacrolimus

i. Pentamidine

j. Trimethoprim-sulfamethoxazole

k. Heparin

l. Digitalis

m. Calcineurin inhibitors

n. Penicillin G

IST DIE HYPERKALIÄMIE  
ÜBERHAUPT EIN  
RELEVANTES THEMA?

---



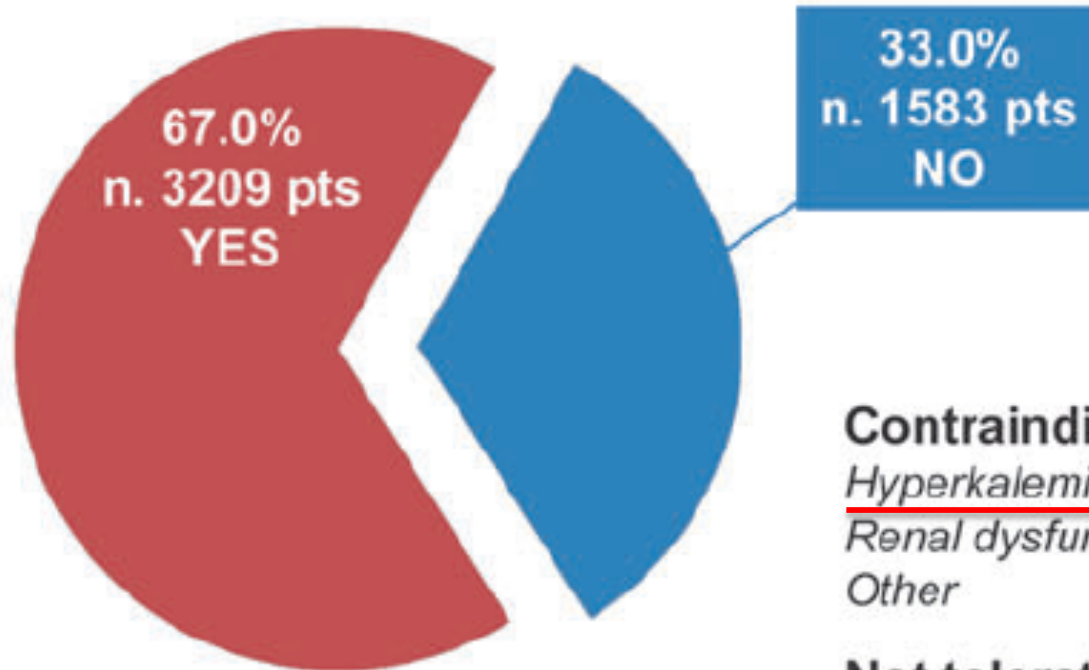
Table 1. Heart failure medication and adherence in men and women during the study period

	Total ( <i>n</i> = 36 829)	Men ( <i>n</i> = 16 496)	Women ( <i>n</i> = 20 333)	<i>p</i> -value men versus women
<b>At least one prescription filled (%)</b>				
ACEI/ARB	76.4	79.1	74.2	<0.001
Beta-blocker	67.7	70.6	65.4	<0.001
Aldosterone antagonists	47.2	50.0	44.9	<0.001
Diuretics	87.8	86.7	88.6	<0.001
Cardiac glycosides	26.9	24.1	29.2	<0.001
<b>Adherence (%)</b>				
ACEI/ARB	49.3	52.2	47.1	<0.001
Beta-blocker	40.4	42.8	38.4	<0.001
Aldosterone antagonists	<u>16.1</u>	17.3	15.2	<0.001
Diuretics	53.3	51.2	55.0	<0.001
Cardiac glycosides	4.3	4.0	4.6	0.006

# ESC Heart Failure Long-Term Registry: 12 440 Patients

C

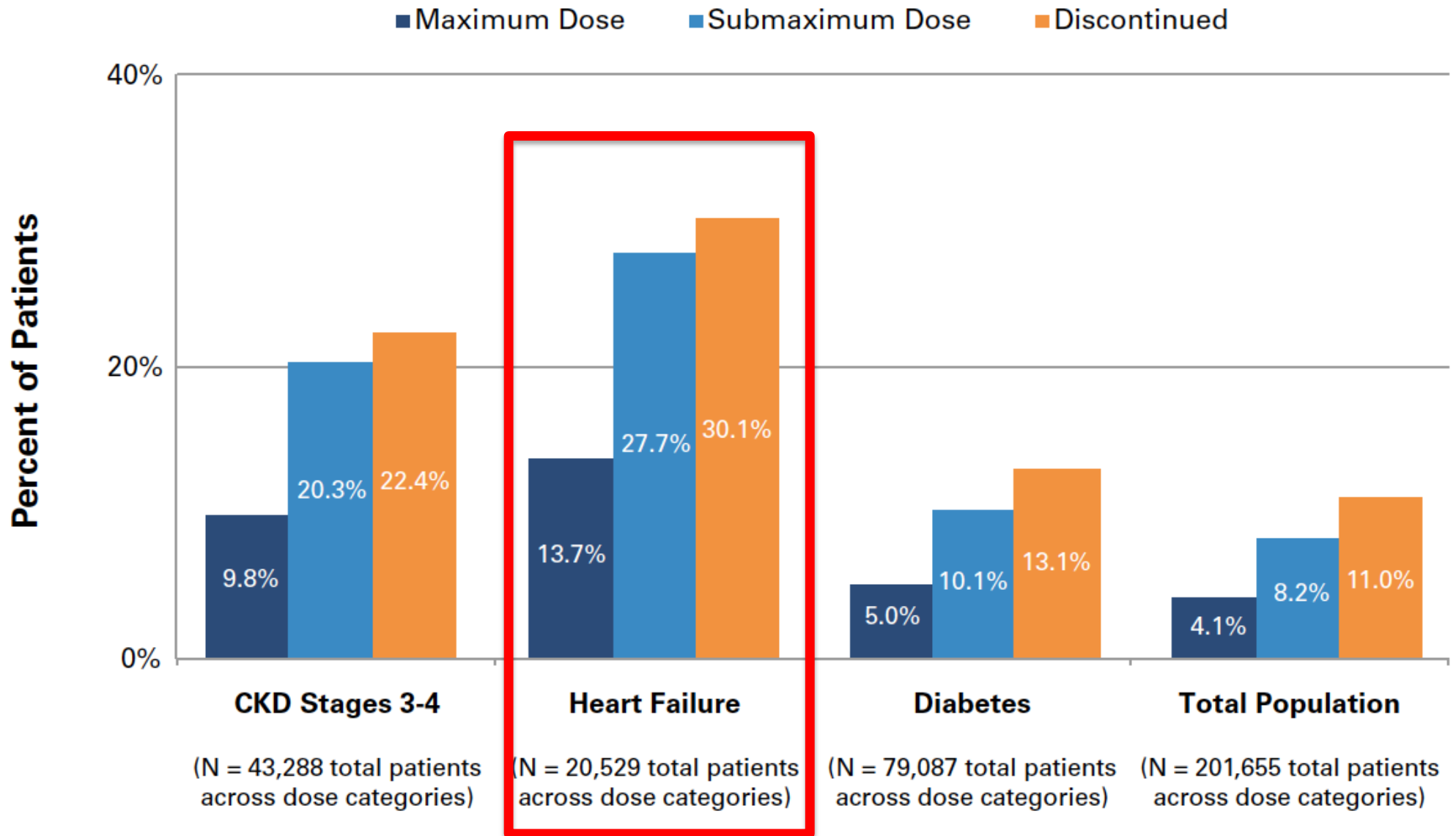
MRAs



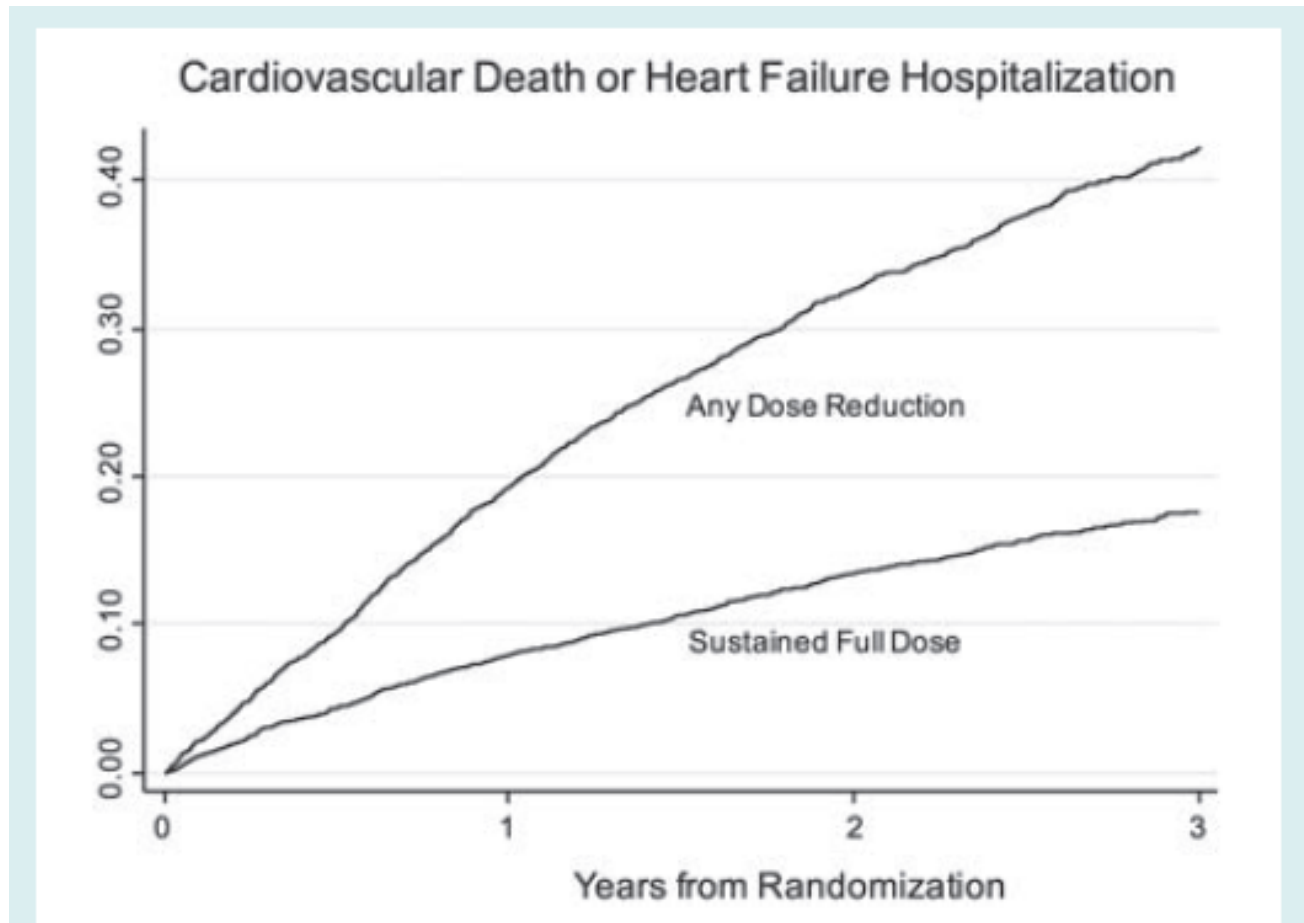
<b>Contraindicated</b>	<b>n. 268 (5.6%)</b>
<i>Hyperkalemia</i>	<i>n. 94 (35.1%)</i>
<i>Renal dysfunction</i>	<i>n. 153 (57.1%)</i>
<i>Other</i>	<i>n. 21 (7.8%)</i>
<b>Not tolerated</b>	<b>n. 147 (3.1%)</b>
<i>Hyperkalemia</i>	<i>n. 53 (36.1%)</i>
<i>Worsening renal function</i>	<i>n. 34 (23.1%)</i>
<i>Gynecomastia</i>	<i>n. 34 (23.1%)</i>
<i>Other</i>	<i>n. 26 (17.7%)</i>
<b>Not indicated</b>	<b>n. 908 (18.9%)</b>
<b>Real undertreatment</b>	<b>n. 260 (5.4%)</b>

MRAs=mineralcorticoid receptor antagonists

# Änderung der RAAS-I Dosis und Mortalität



# Dosisreduktion (*Enalapril oder Sacubitril/Valsartan*) und Sterberate

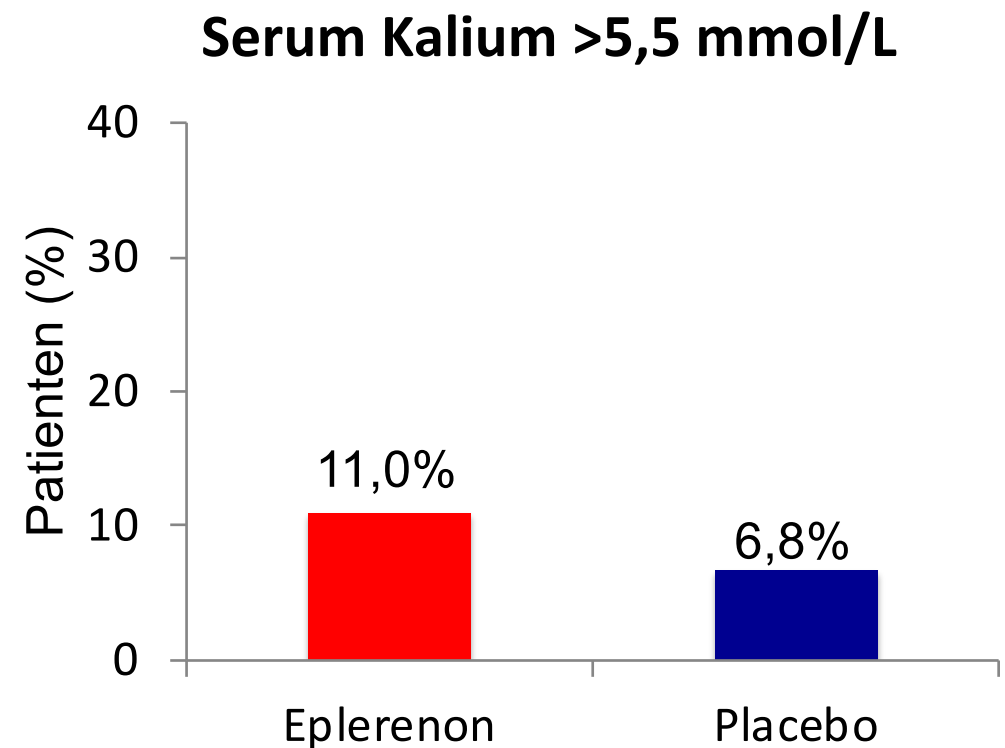
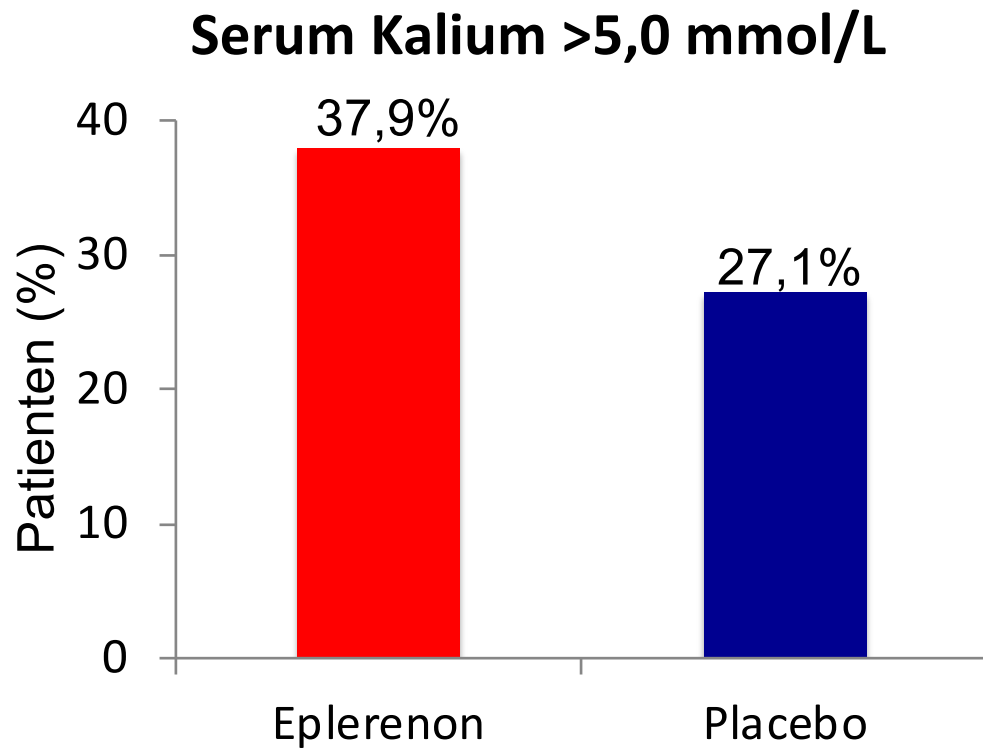


**Figure 1** Kaplan–Meier curves showing primary outcome events by dose reduction status. Participants with a dose reduction had a higher risk of the primary event compared with those who remained on full study medication doses.

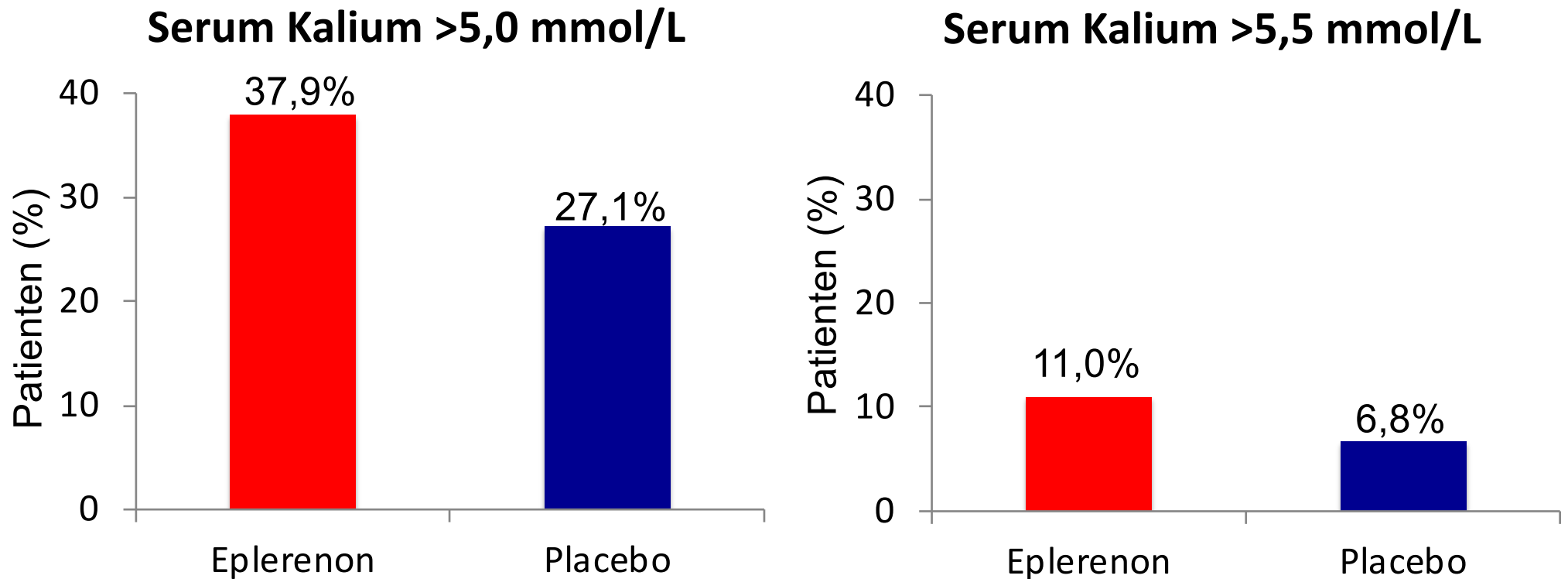
WIE OFT TRITT EINE  
HYPERKALIÄMIE AUF?

---

# Herzinsuffizienz: Hyperkaliämie bei MRA (EMPHASIS-HF)



# Herzinsuffizienz: Hyperkaliämie bei MRA (EMPHASIS-HF)

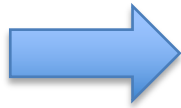


**Ist das gefährlich?**



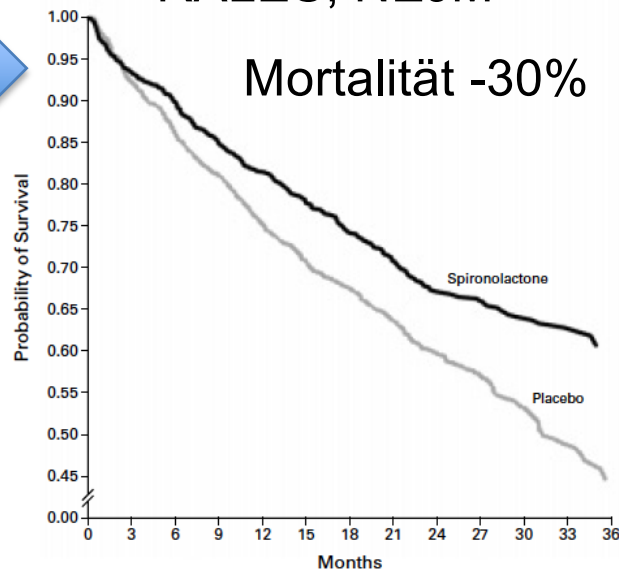


2.9.1999



RALES, NEJM

Mortalität -30%



No. AT RISK	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	841	775	723	678	628	592	565	483	379	280	179	92	36
Spironolactone	822	766	739	698	669	639	608	526	419	316	193	122	43

Figure 1. Kaplan-Meier Analysis of the Probability of Survival among Patients in the Placebo Group and Patients in the Spironolactone Group.  
The risk of death was 30 percent lower among patients in the spironolactone group than among patients in the placebo group (P<0.001).

2 minute medicine<sup>®</sup>  
Physician Press<sup>™</sup>



SPECIALTIES ▾ CLASSICS<sup>™</sup> REWINDS ▾ POWER RANKINGS<sup>™</sup> PATIENTS SUBS

The Classics General Medicine Classics

**The RALES trial: Spironolactone decreases all-cause mortality in heart failure patients [Classics Series]**

## Fachinfo Spironolacton:

### Bei Herzinsuffizienz:

- Initialdosis: 25 mg Spironolacton täglich (bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern oder AT1-Blockern 12,5-25 mg). Falls nach 8 Wochen die Herzinsuffizienz weiterhervorgetreten ist, kann die Dosis auf bis zu 50 mg Spironolacton täglich erhöht werden.
- Dauertherapie: 100-200 mg Spironolacton täglich (bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern oder AT1-Blockern 50 mg).
- Bei Hyperkaliämie kann die Dosis jederzeit auf 25 mg pro Tag reduziert werden.

Hyperkaliämie

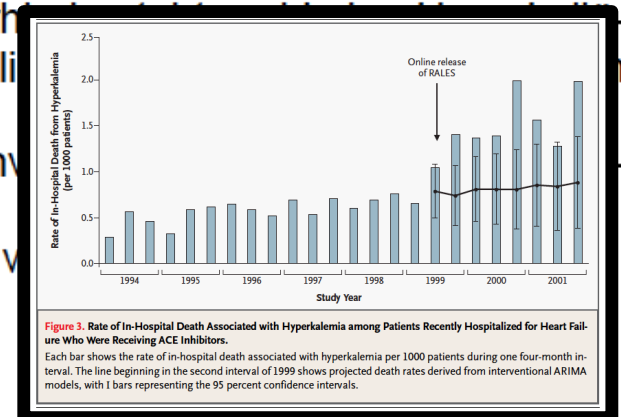
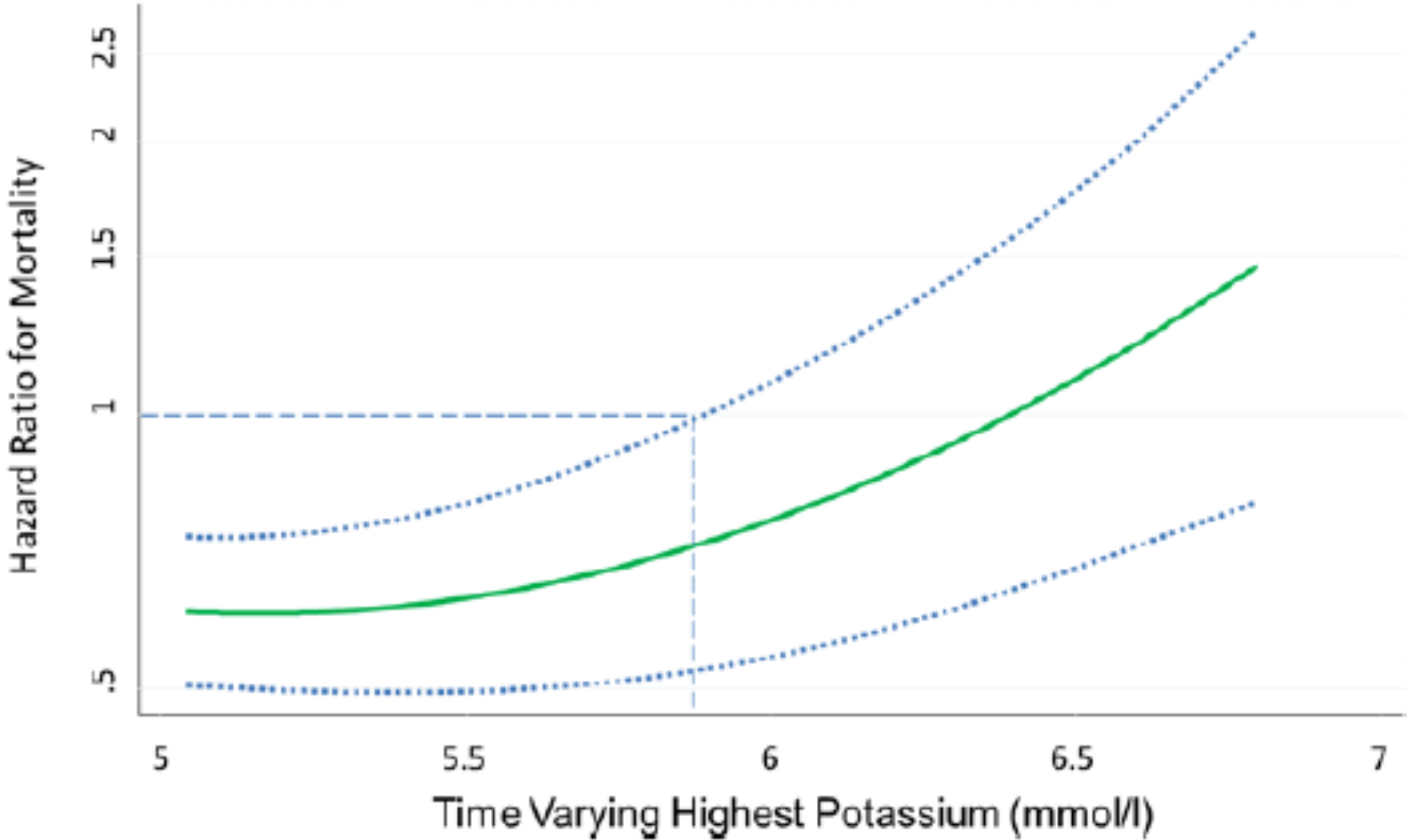


Figure 3. Rate of In-Hospital Death Associated with Hyperkalemia among Patients Recently Hospitalized for Heart Failure Who Were Receiving ACE Inhibitors.  
Each bar shows the rate of in-hospital death associated with hyperkalemia per 1000 patients during one four-month interval. The line beginning in the second interval of 1999 shows projected death rates derived from interventional ARIMA models, with 1 bars representing the 95 percent confidence intervals.

AB WANN WIRD ES  
WIRKLICH GEFÄHRLICH?

---

# Hyperkaliämie: Ab wann gefährlich?



# HYPERKALIÄMIE >6 MMOL/L BEI HERZINSUFFIZIENZTHERAPIE MIT MRA

Trial	Treatments	> 6,0 mmol/L
RALES <sup>[1,2]</sup>	Spironolactone vs placebo	2%
EMPHASIS-HF <sup>[3,4]</sup>	Eplerenone vs placebo	2.5%

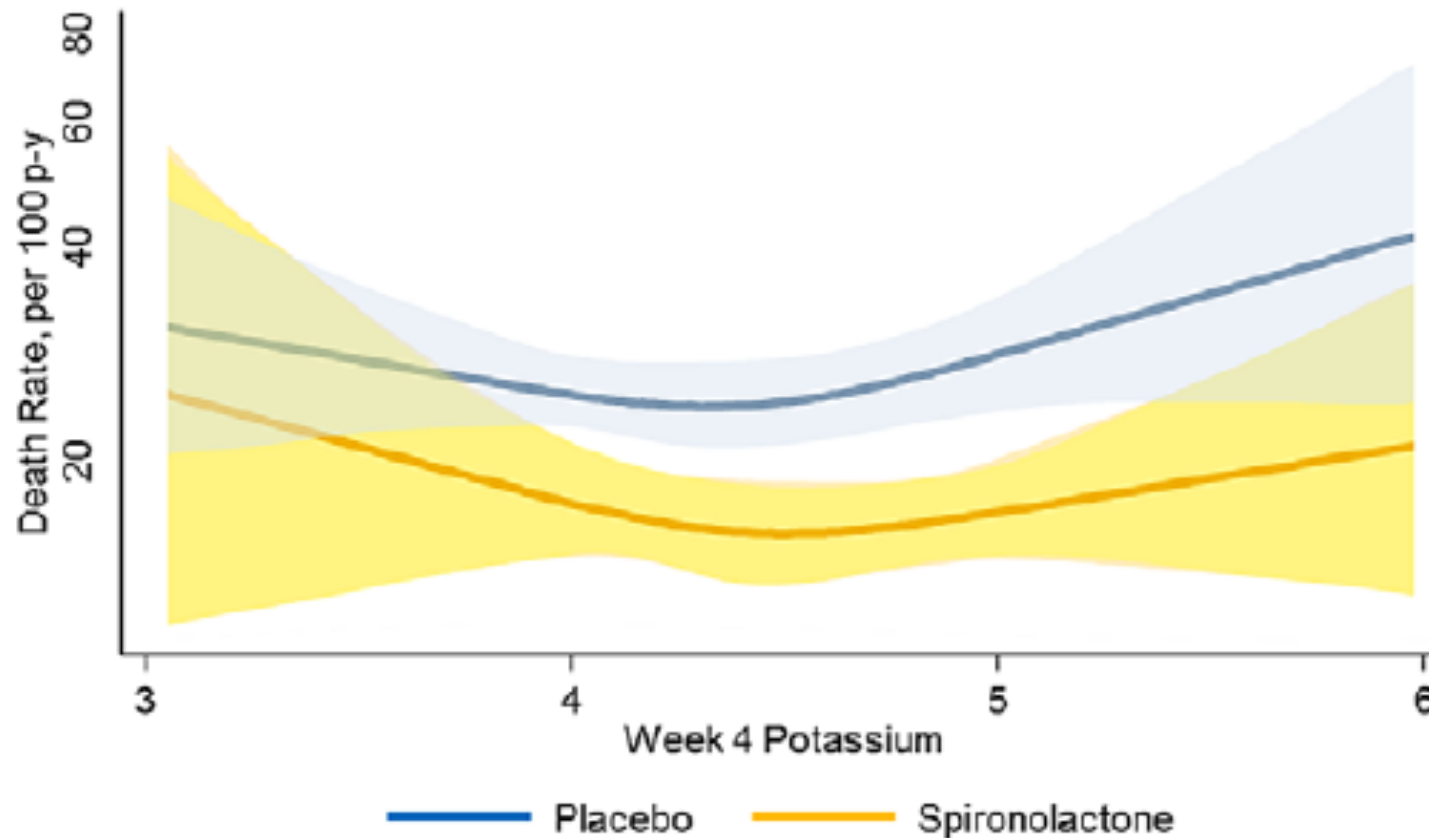
1. Pitt B, et al. N Engl J Med. 1999;341:709-717;

2. The RALES Investigators. Am J Cardiol. 1996;78:902-907;

3. Zannad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:11-21;

4. Eschalier R, et al. J Am Coll Cardiol 2013;62:1585-1593;

# Welches Kalium ist noch ok?



**Figure 3.** Rates of death after visit 2 (4 weeks) by treatment, based on serum potassium levels at visit 2. Mortality rates were higher in participants randomized to placebo when compared with those taking spironolactone at all potassium levels.  $P < 0.0001$  for comparison between spironolactone and placebo. Shaded areas represent 95% confidence intervals.

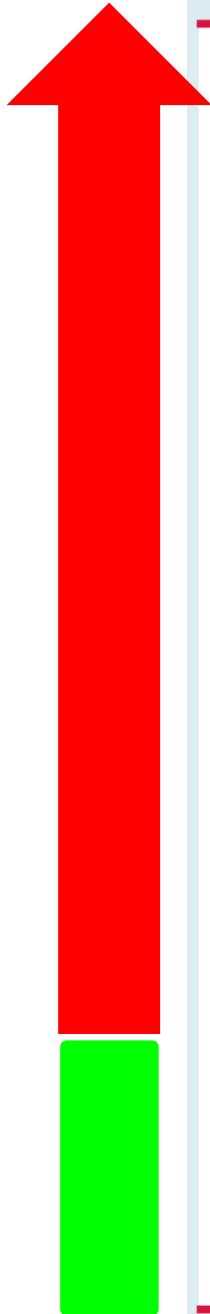
# WELCHER KALIUMSPIEGEL IST NOCH OK?

---

Was sagen die Guidelines?

**Table 3** Existing recommendations on renin angiotensin aldosterone system inhibitors use according to K<sup>+</sup> levels

K <sup>+</sup> levels	Recommendation
>6	Stop RAASi (ESC HF, <sup>20</sup> NICE <sup>7</sup> )
>5.5 mEq/L	Reduce dose of/stop ACEI/ARB (K/DOQI <sup>55-57</sup> )
5.1–5.5	K/DOQI (e): take measures to lower K <sup>+</sup> when initiating RAASI
>5	Do not start RAASi if >5.0 (K/DOQI, <sup>55-57</sup> HFSA HF, <sup>63</sup> NICE <sup>7</sup> ) Reduce dose of/stop RAASi if >5.0 (ACCF/ AHA HF, <sup>18</sup> ESC HF, <sup>20</sup> K/DOQI <sup>55-57</sup> ) MRA not recommended if >5.0 (HFSA HF <sup>63</sup> ) Maintain MRA between 4.0 and 5.0 (ACA/ AHA <sup>18</sup> ) Do not routinely offer a RAASi to people with CKD if their pre-treatment K <sup>+</sup> levels are >5.0 mEq/L A K <sup>+</sup> lowering agent should be started.
4.5–5	In patients not on maximal guideline-recommended target dose of RAASI therapy, it is recommended to up-titrate/start RAASi therapy and closely monitor K <sup>+</sup> levels.



IST DER RAAS-INHIBITOR  
TATSÄCHLICH SCHULD?

---



## **STUDY-DRUG ADMINISTRATION AND FOLLOW-UP**

Eight patients (four in each study group) did not start the study medication and were not included in the safety analysis. After completion of the dose-adjustment phase, at 5 months, 60.2% of patients who had been assigned to receive eplerenone were taking the higher dose (50 mg daily); the corresponding proportion in the placebo group was 65.3%. Among the patients taking the study drug at 5 months, the mean ( $\pm$ SD) doses in the eplerenone and placebo groups, respectively, were  $39.1\pm 13.8$  mg and  $40.8\pm 12.9$  mg.

# True rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: A meta-analysis



Davor Vukadinović<sup>a,1</sup> Daniel Lavall, MD,<sup>a,1</sup> Aleksandra Nikolovska Vukadinović<sup>a</sup> Bertram Pitt, MD,<sup>b</sup> Stefan Wagenpfeil, MD,<sup>c</sup> and Michael Böhm, MD<sup>a</sup> *Homburg/Saar, Germany and University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI*

---

**Background** Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) improve survival in heart failure with reduced ejection fraction but are often underused, mostly due to concerns of hyperkalemia. Because hyperkalemia occurs also on placebo, we aimed to determine the truly MRA-related rate of hyperkalemia.

**Methods** We performed a meta-analysis including randomized, placebo-controlled trials reporting hyperkalemia on MRAs in patients after myocardial infarction or with chronic heart failure. We evaluated the truly MRA-related rate of hyperkalemia that represents hyperkalemia on MRA, corrected for hyperkalemia on placebo (Pla), according to the equation: True MRA (%) = (MRA (%) – Pla (%))/MRA (%).

**Results** A total number of 16,065 patients from 7 trials were analyzed. Hyperkalemia was more frequently observed on MRA (9.3%) vs placebo (4.3%) (risk ratio 2.17, 95% CI 1.92-2.45,  $P < .0001$ ). Truly MRA-related hyperkalemia was 54%, whereas 46% were non-MRA related. In trials using eplerenone, hyperkalemia was documented in 5.0% on eplerenone and in 2.6% on placebo ( $P < .0001$ ). In spironolactone trials, hyperkalemia was documented in 17.5% and in 7.5% of patients on placebo ( $P = .0001$ ). Hypokalemia occurred less frequently in patients on MRA (9.3%) compared with placebo (14.8%) (risk ratio 0.58, CI 0.47-0.72,  $P < .0001$ ).

**Conclusion** This meta-analysis shows that in clinical trials, 54% of hyperkalemia cases were specifically related to the MRA treatment and 46% to other reasons. Therefore, non-MRA-related rises in potassium levels might be underestimated and should be rigorously explored before cessation of the evidence-based therapy with MRAs. (Am Heart J 2017;188:99-108.)

---

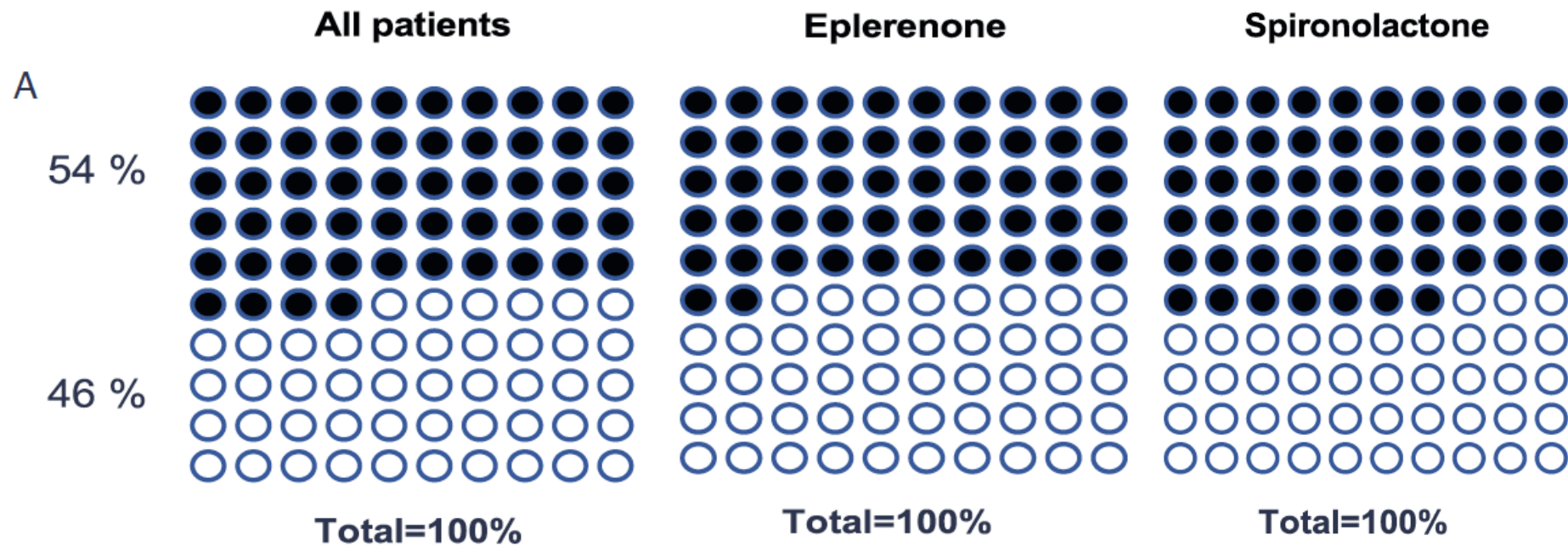
# Tatsächliche MRA-induzierte Hyperkaliämie

MRA-Hyperkaliämie – Placebo-Hyperkaliämie

---

MRA-Hyperkaliämie.

■ Truly MRA related  
□ Non MRA related



# HYPERKALIÄMIE BEI HERZINSUFFIZIENZ: WAS NUN?

---

# Behandlung der Hyperkalämie

**Table 2** Treatment of acute or chronic hyperkalaemia

Promote uptake of K <sup>+</sup> into the intracellular space	Stimulate Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase: <ul style="list-style-type: none"><li>• β<sub>2</sub>-adrenergic agonists (IV, nebulized)</li><li>• Insulin (IV) ± glucose</li><li>• Sodium bicarbonate (if metabolic acidosis)</li><li>• Combination cocktails</li></ul>
Cardiac membrane stabilization	<ul style="list-style-type: none"><li>• Calcium chloride or gluconate (IV)</li><li>• Hypertonic saline (3–5%)</li></ul>
Increase K <sup>+</sup> elimination	<ul style="list-style-type: none"><li>• Loop diuretics (IV, oral) to increase renal K<sup>+</sup> excretion</li><li>• Haemodialysis for removal of K<sup>+</sup> from blood</li><li>• Cation-exchange resins (sodium polystyrene sulfonate) to enhance faecal K<sup>+</sup> excretion (PO, PR)</li><li>• Sodium bicarbonate alkalinizes the urine and increases urinary K<sup>+</sup> excretion</li></ul>
Other	<ul style="list-style-type: none"><li>• New K<sup>+</sup> binders: patiromer, sodium zirconium cyclosilicate</li><li>• Fludrocortisone (PO) in aldosterone deficiency</li></ul>

IV, intravenous; PO, per os (orally); PR, per rectum; Na, sodium; K, potassium; IV, intravenous; PO, per os.

Patients	Recommendation
Chronic or recurrent hyperkalaemia on RAASi therapy	An approved K <sup>+</sup> -lowering agent may be initiated as soon as K <sup>+</sup> levels are confirmed as >5.0 mEq/L. Closely monitor K <sup>+</sup> levels. Maintain treatment unless alternative treatable aetiology is identified
Chronic or recurrent hyperkalaemia not on maximal tolerated guideline-recommended target dose of RAASi	RAASi should be optimised and an approved K <sup>+</sup> -lowering agent may be initiated as soon as confirmed K <sup>+</sup> levels are >5.0 mEq/L. Closely monitor K <sup>+</sup> levels. Maintain treatment unless alternative treatable aetiology is identified
K <sup>+</sup> levels of 4.5–5.0 mEq/L not on maximal tolerated, guideline-recommended target dose of RAASi therapy	Initiate/up-titrate RAASi therapy and closely monitor K <sup>+</sup> levels. If K <sup>+</sup> levels rise above 5.0 mEq/L, initiate an approved K <sup>+</sup> -lowering agent
K <sup>+</sup> levels of >5.0–≤6.5 mEq/L not on maximal tolerated, guideline-recommended target dose of RAASi therapy	Initiate an approved K <sup>+</sup> -lowering agent. If levels <5.0 mEq/L are detected, up-titrate RAASi - K <sup>+</sup> level should be closely monitored and K <sup>+</sup> lowering treatment should be maintained unless another aetiology for hyperkalaemia is identified
K <sup>+</sup> levels of >5.0–≤6.5 mEq/L on maximal tolerated, guideline-recommended target dose of RAASi therapy	Treatment with a K <sup>+</sup> lowering agent may be initiated. K <sup>+</sup> level should be closely monitored and K <sup>+</sup> lowering treatment should be maintained unless alternative treatable aetiology for hyperkalaemia is identified
K <sup>+</sup> levels of >6.5 mEq/L on either maximal sub-maximal tolerated, guideline-recommended target dose of RAASi therapy	Discontinue/reduce RAASi. Treatment with a K <sup>+</sup> lowering agent may be initiated as soon as K <sup>+</sup> levels >5.0 mEq/l. K <sup>+</sup> level should be closely monitored

# Hyperkaliämie bei HI: ESC-Consensus

Kalium (mmol/L)	RAAS-I Dosis	Prozedere
4,5-5,0	submaximal	<b>Start/Steigerung RAAS-I</b> , engmaschige K <sup>+</sup> Kontrollen, <b>falls K<sup>+</sup> &gt;5,0 -&gt; K<sup>+</sup>-Senker</b>
>5,0-6,5	maximal	<b>K<sup>+</sup>-Senker</b> beginnen und beibehalten, falls keine andere reversible Ursache für Hyperkaliämie gefunden
>5,0-6,5	submaximal	<b>K<sup>+</sup>-Senker, sobald K<sup>+</sup> &lt;5,0 -&gt; Start/Steigerung RAAS-I</b> , engmaschige K <sup>+</sup> Kontrollen, K <sup>+</sup> -Senker beibehalten, falls keine andere reversible Ursache für Hyperkaliämie gefunden
>6,5	maximal oder submaximal	<b>RAAS-I stoppen/reduzieren, K<sup>+</sup>-Senker</b> beginnen und beibehalten, falls keine andere reversible Ursache für Hyperkaliämie gefunden



# ESC-Consensus auf den Punkt gebracht...

## 2 Ziele:

1. **RAAS-I steigern** - bis Zieldosis
2. **K<sup>+</sup> <5,5mmol/L halten** - Optimierungsmaßnahmen  
oder Kaliumsenker

WELCHE KALIUMSENKER  
STEHEN UNS ZUR  
VERFÜGUNG?

---

# Kalium-Senker

	Natrium Polystyren-Sulfonat (Resonium®)	Patiromer (Veltassa®)	Natrium Zirkonium Zyklosilikat (Lokelma®)
Mechanismus	Unspezifische Kationen-Bindung im Austausch gegen Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup> -Bindung im Austausch gegen Ca <sup>++</sup>	K <sup>+</sup> -Bindung im Austausch gegen Na <sup>+</sup> und H <sup>+</sup>
Zeit bis Normokaliämie	Unbekannt und unbestätigt (Tage bis Wochen?)	1 Wo, 84% erreichen Zielwert in 24h, 98% in 48h	84% innerhalb 24h
Wirkungsort	Kolon	Distales Kolon	Ob. und unt. GI-Trakt?
Medikamenten-Interaktion	Antazida, Laxantien, Digitalis, Sorbit, Lithium, Thyroxin	Keine, wenn 3h Abstand	Keine?
NW	Schlechte Toleranz/Adhärenz. Darmnekrosen, Hypokaliämie, GI-NW, E-lytstörungen.	Gut toleriert. Hypomagnesiämie, leichte/mittelgradige Obstipation	Gut toleriert. Ödeme, GI-NW, Hypokaliämie
Zulassung:	US: 1958, Ö: ?	US: 2015 EU: 2017	US: 2018 EU: 2018

# PATIRROMER

---

Die Key Facts zuerst...

# Patiromer

Veltassa 8,4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Veltassa 16,8 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Veltassa 25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

# Patiromer

## Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 8,4 g Patiromer einmal täglich.

Die Tagesdosis kann je nach Serumkaliumspiegel und gewünschtem Zielbereich in wöchentlichen oder auch längeren Intervallen angepasst werden. Die Tagesdosis kann um jeweils 8,4 g erhöht oder gesenkt werden, je nachdem was zum Erreichen des Zielbereichs erforderlich ist. Die maximale Dosis beträgt 25,2 g täglich. Wenn das Serumkalium unter den gewünschten Bereich fällt, sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn die Einnahme einer Dosis vergessen wird, sollte diese Dosis möglichst bald noch am selben Tag eingenommen werden. Die vergessene Dosis sollte nicht mit der nächsten Dosis zusammen eingenommen werden.

Die Einnahme von Veltassa sollte im Abstand von 3 Stunden zu anderen oral einzunehmenden Arzneimitteln erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

# AMETHYST: Most Common Adverse Events Over 52 Weeks\*



69% of patients at least 1 treatment-emergent adverse event  
 20% reporting an adverse event considered by the investigator to be related to patiromer.  
 44 (14.5%) patients SAEs; none reported treatment-related  
 Hypokalemia <3.5mEq/L in 17 patients (5.6%), none less than 3.0mEq/L.

	Adverse Event	Mild HK (n=220)	Moderate HK (n=84)	Overall (n=304)
Treatment related	Hypomagnesemia†	15 (7%)	11 (13%)	26 (9%)
	Worsening of HTN	14 (6%)	10 (12%)	24 (8%)
	Worsening of CKD	14 (6%)	14 (17%)	28 (9%)
	Diarrhea	12 (6%)	5 (6%)	17 (6%)
	Constipation	11 (5%)	8 (10%)	19 (6%)
	Hypoglycemia†	4 (2%)	6 (7%)	10 (3%)

\*Occurring in ≥5.0% of patients in either baseline HK group.  
 †Based on PI assessment; may not have correlated with lab values <LLN.

# Veltassa®: Regeltext ab 1.11.2019

- Bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz ab Stadium III (**eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**) und chronisch rekurrierender und in **wiederholten** Messungen festgestellter Hyperkaliämie ab einem Serumkaliumspiegel von **5,5 mmol/l**, wenn durch **kaliumarme Diät** und Behandlung mit **Schleifendiuretika** und/oder **Natrium-Bikarbonat** nicht das Auslangen gefunden wird. Kein Einsatz von Patiomer unter Dialysebehandlung.
- Die Therapie darf nur fortgesetzt werden, wenn nach **4 Therapiewochen** ein Serumkaliumspiegel von **≤ 5,1 mmol/l** oder eine **Senkung** des Serumkaliumspiegels um mindestens **0,5 mmol/l** erreicht wird. Regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels in den ersten 4 Therapiewochen. **Erstverordnung** und Therapiekontrolle durch **FachärztInnen für Innere Medizin**.

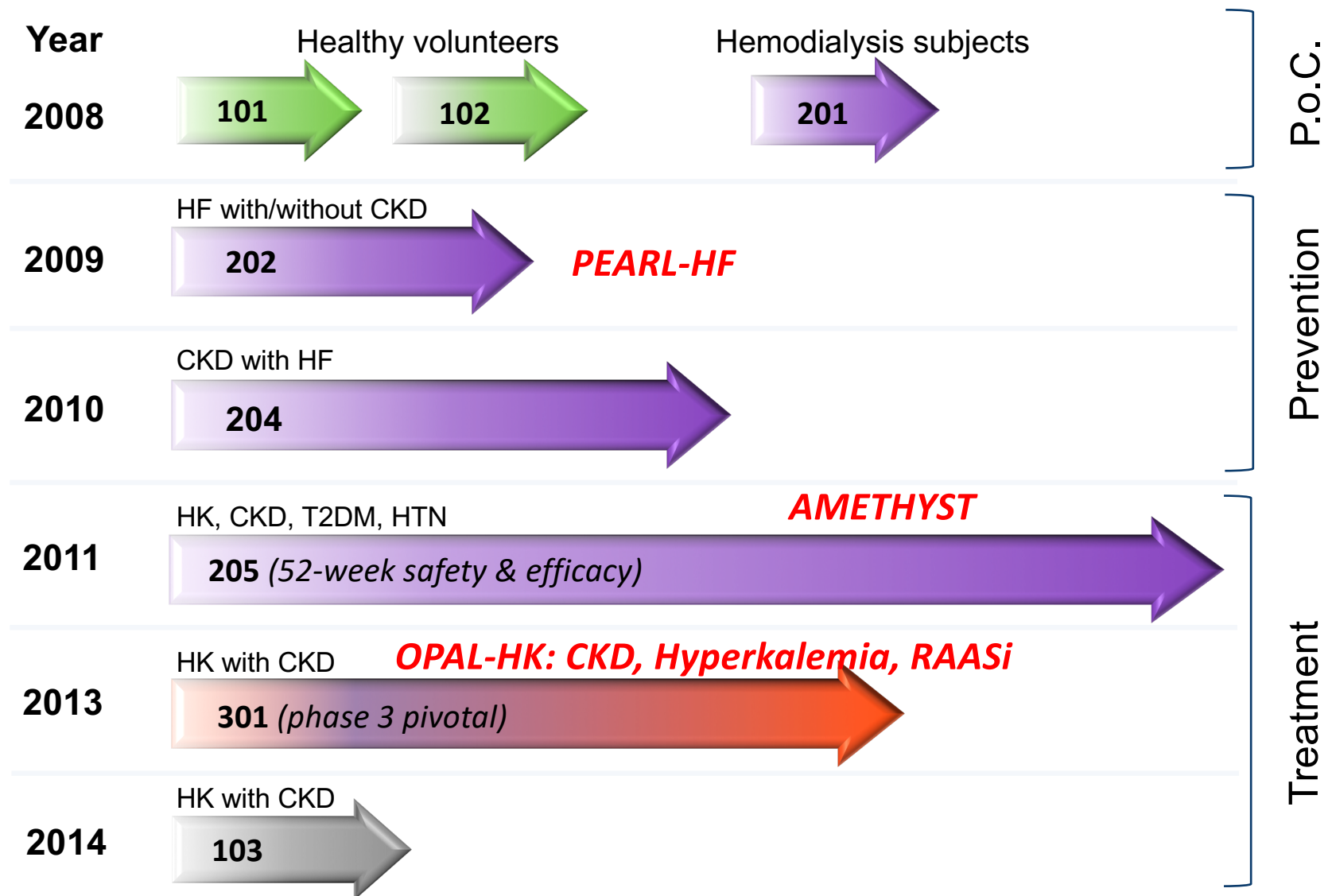


# PATIRROMER (VELTASSA®)

---

Ein paar Studiendaten...

# Patiromer Clinical Development



# PATIRROMER (VELTASSA®)

---

Ein paar Studiendaten:

- 1) Senkt es das Kalium?
- 2) Ermöglicht es mehr RAAS-I bei Herzinsuffizienz?

Original Investigation

# Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial

George L. Bakris, MD; Bertram Pitt, MD; Matthew R. Weir, MD; Mason W. Freeman, MD; Martha R. Mayo, PharmD; Dahlia Garza, MD; Yuri Stasiv, PhD; Rezi Zawadzki, DrPH; Lance Berman, MD; David A. Bushinsky, MD; for the AMETHYST-DN Investigators

**IMPORTANCE** Hyperkalemia is a potentially life-threatening condition predominantly seen in patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors with stage 3 or greater chronic kidney disease (CKD) who may also have diabetes, heart failure, or both.

**OBJECTIVES** To select starting doses for a phase 3 study and to evaluate the long-term safety and efficacy of a potassium-binding polymer, patiromer, in outpatients with hyperkalemia.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** Phase 2, multicenter, open-label, dose-ranging, randomized clinical trial (AMETHYST-DN), conducted at 48 sites in Europe from June 2011 to June 2013 evaluating patiromer in 306 outpatients with type 2 diabetes (estimated glomerular filtration rate, 15 to <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and serum potassium level >5.0 mEq/L). All patients received RAAS inhibitors prior to and during study treatment.

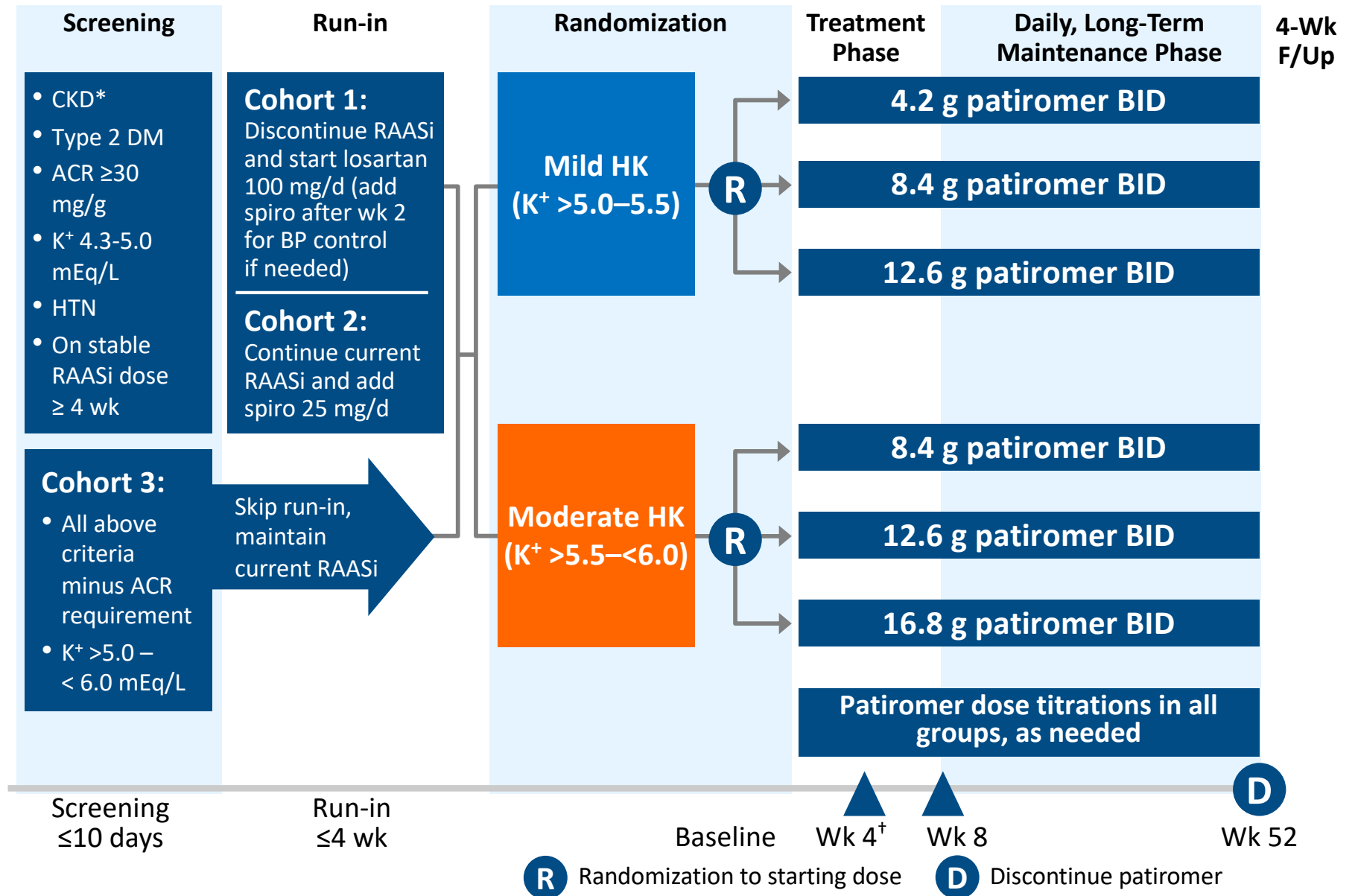
**INTERVENTIONS** Patients were stratified by baseline serum potassium level into mild or moderate hyperkalemia groups and received 1 of 3 randomized starting doses of patiromer (4.2 g [n = 74], 8.4 g [n = 74], or 12.6 g [n = 74] twice daily [mild hyperkalemia] or 8.4 g [n = 26], 12.6 g [n = 28], or 16.8 g [n = 30] twice daily [moderate hyperkalemia]). Patiromer was titrated to achieve and maintain serum potassium level 5.0 mEq/L or lower.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES** The primary efficacy end point was mean change in serum potassium level from baseline to week 4 or prior to initiation of dose titration. The primary safety end point was adverse events through 52 weeks. Secondary efficacy end points included mean change in serum potassium level through 52 weeks.

← Editorial page 129

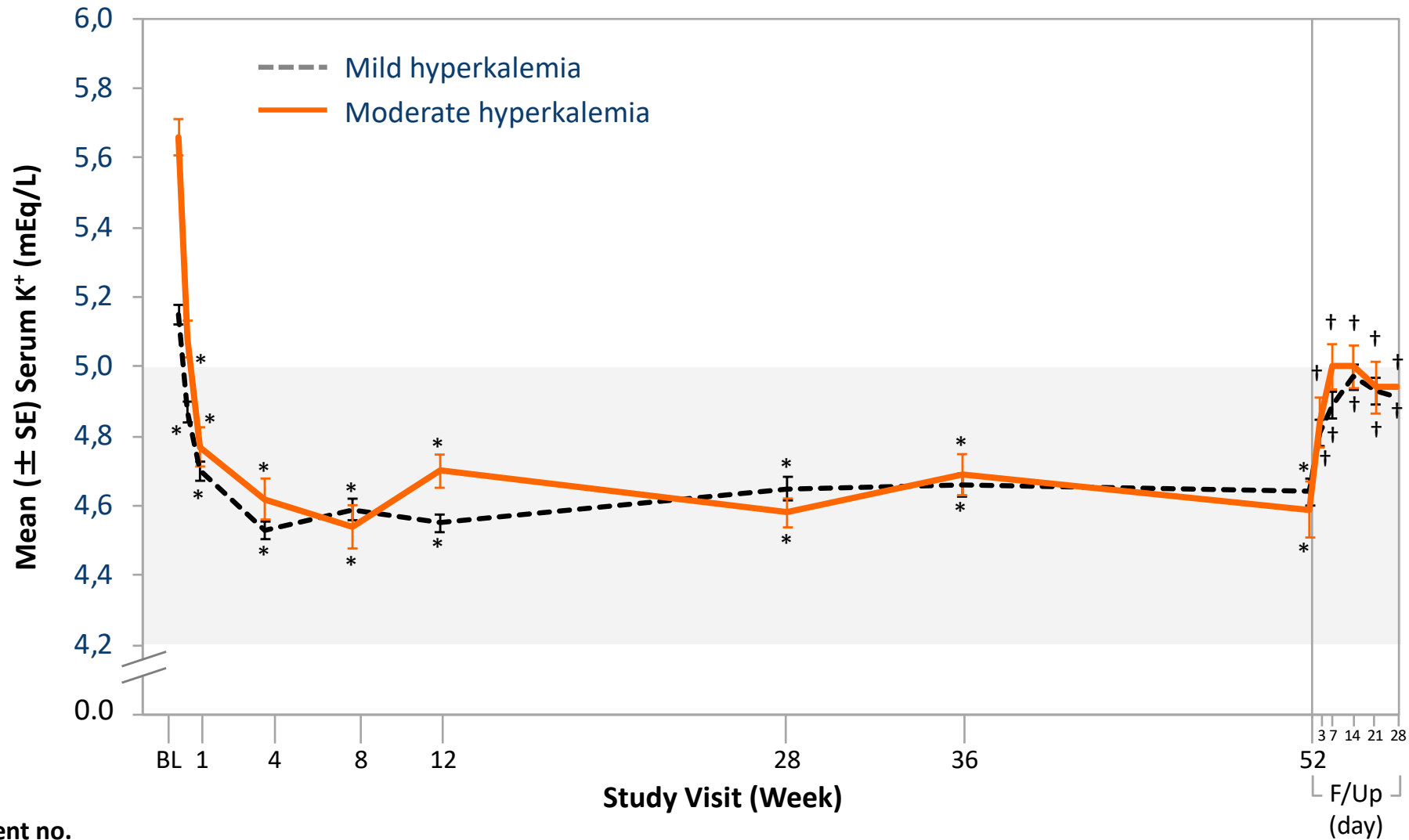
+ Supplemental content at [jama.com](http://jama.com)

# Study Design: *AMETHYST*



\*eGFR 15-60 ml/min/m<sup>2</sup>  
<sup>†</sup>Primary endpoint

# AMETHYST: Change in serum K<sup>+</sup> baseline - week 52



Patient no.

Mild HK:	218	204	199	192	175	163	156	145
Moderate HK:	83	83	73	70	65	61	53	49

All serum K<sup>+</sup> analyses are based on central lab values; 3 patients (2 with mild HK and 1 with moderate HK) did not have a central lab serum K<sup>+</sup> value at baseline and therefore are not included in the analysis at this timepoint. \*p<0.001 by t-test for change from baseline. †p<0.001 by t-test for change from Week 52 (or from the last dose of patiromer received during the study). BL, baseline; F/Up, follow-up; HK, hyperkalemia.

# AMETHYST: Botschaft

- Patiromer reduziert dauerhaft (52 Wochen)  
das Serumkalium bei Patienten mit  
Hyperkaliämie und chronischer  
Niereninsuffizienz

# Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial

**Bertram Pitt<sup>1\*</sup>, Stefan D. Anker<sup>2,3</sup>, David A. Bushinsky<sup>4</sup>, Dalane W. Kitzman<sup>5</sup>, Faiez Zannad<sup>6</sup>, and I-Zu Huang<sup>7</sup>, on behalf of the PEARL-HF Investigators**

<sup>1</sup>University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Charité Medical School, Applied Cachexia Research, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany; <sup>3</sup>Centre for Clinical and Basic Research, IRCCS San Raffaele, Rome, Italy; <sup>4</sup>University of Rochester School of Medicine, Rochester, NY, USA; <sup>5</sup>Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA; <sup>6</sup>Department of Cardiology, Inserm, Centre d'Investigation Clinique 9501 and U 961, CHU Nancy, Nancy, France; and <sup>7</sup>Relypsa, Santa Clara, CA, USA

Received 10 September 2010; revised 3 December 2010; accepted 14 December 2010; online publish-ahead-of-print 5 January 2011

See page 791 for the editorial comment on this article (doi:10.1093/eurheartj/ehr058)

## **Aims**

To evaluate efficacy and safety of RLY5016 (a non-absorbed, orally administered, potassium [K<sup>+</sup>]-binding polymer) on serum K<sup>+</sup> levels in patients with chronic heart failure (HF) receiving standard therapy and spironolactone.

## **Methods and results**

One hundred and five patients with HF and a history of hyperkalaemia resulting in discontinuation of a renin–angiotensin–aldosterone system inhibitor/blocker and/or beta-adrenergic blocking agent or chronic kidney disease (CKD) with an estimated glomerular filtration rate of <60 mL/min were randomized to double-blind treatment with 30 g/day RLY5016 or placebo for 4 weeks. Spironolactone, initiated at 25 mg/day, was increased to 50 mg/day on Day 15 if K<sup>+</sup> was ≤5.1 mEq/L. Endpoints included the change from baseline in serum K<sup>+</sup> at the end of treatment (primary); the proportion of patients with hyperkalaemia (K<sup>+</sup> >5.5 mEq/L); and the proportion



# PEARL-HF Study Design

Subjects with chronic HF, aged 18 or older, clinically indicated to receive spironolactone

1. CKD (eGFR <60 mL/min) and on  $\geq 1$  ACEI or ARB or  $\beta$ B; or
2. Documented Hx hyperK<sup>+</sup> < 6 mo\*
3. K<sup>+</sup> > 4.3 – 5.1 mEq/L

Placebo  
n  $\approx$  50

Patiromer 30 g/day\*\*  
n  $\approx$  50

Spiro 25 mg

----- If K<sup>+</sup>  $\leq$  5.1 (day 15) -----

Spiro 50 mg

4-weeks

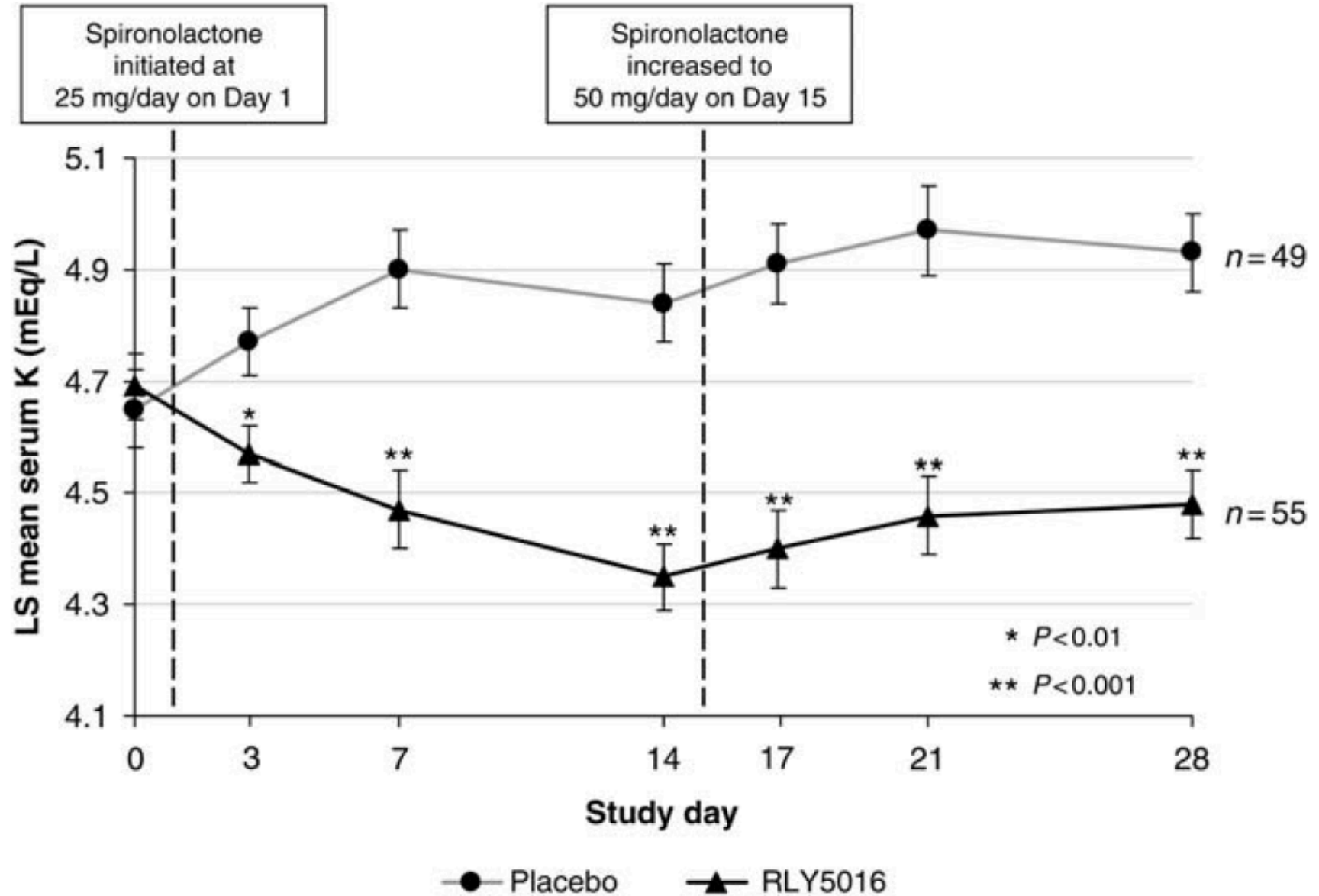
4-weeks

1° : Change serum K<sup>+</sup>  
2° : Incidence K<sup>+</sup> > 5.5  
Spironolactone dose titration  
Tolerability/safety

\* Leading to d/c of RAASi or BB.

\*\* No patiromer dose titration.

# PEARL-HF



# PEARL-HF

**Table 4** Incidence of hyperkalaemia by baseline estimated glomerular filtration rate

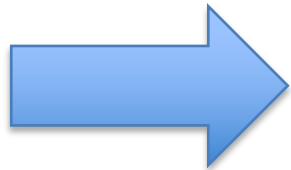
Baseline eGFR (mL/min)	No. (%) of patients with hyperkalaemia (serum potassium > 5.5 mEq/L) at any study visit		
	RLY5016 30 g/day	Placebo	P-value
< 60	1/15 (6.7)	5/13 (38.5)	0.041
≥ 60	3/40 (7.5)	7/36 (19.4)	0.125
All patients (eGFR = 81 ± 33)	4/55 (7.3)	12/49 (24.5)	0.015

# PEARL-HF

## Auftitration von Spironolacton auf 50mg/d

**Table 2** Summary of incidence of hyperkalaemia, hypokalaemia, hypomagnesaemia, and increase of spironolactone dose

	No. (%) of patients		P-value
	RLY5016 30 g/day (n = 55)	Placebo (n = 49)	
Serum potassium > 5.5 mEq/L <sup>a</sup>	4 (7)	12 (25)	0.015
Serum potassium < 4.0 mEq/L	26 (47)	5 (10)	<0.001
Serum potassium < 3.5 mEq/L	3 (6)	0 (0)	0.094
Serum magnesium < 1.8 mg/dL	13 (24)	1 (2)	0.001
Spironolactone dose increased	50 (91)	36 (74)	0.019



# PEARL-HF: Botschaft

Patiromer verhindert Hyperkaliämien  
bei Patienten mit Herzinsuffizienz und  
ermöglicht die Auftitration von Spironolacton  
auf die Zieldosis

# Zusammenfassung

- Die meisten **Entscheidungen** werden mit **eGFR** und **Kalium** getroffen.
- Auch **sehr niedrige eGFR** offenbar noch mit **RAS-Benefit** verbunden.
- Bis zu einem Serum-**Kalium von 6,0 mmol/L** scheint man bzgl. Datenlage auf der **sicheren Seite** zu sein – **nicht** aber bzgl. **Fachinformationen und Guidelines**
- **Neue Kaliumsenker ermöglichen die RAAS-Inhibition** ohne Hyperkaliämie-Hazard

**VIELEN DANK!**

---