

# Herz und Niere

Prof. Frank R. Heinzel

Städtisches Klinikum Dresden  
MK2: Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin

## Grundlagen der kardioresnalen Funktion

### Diuretische Strategien bei kardialer Dekompensation

### Nierenfunktion als (beeinflussbarer) Risikofaktor bei kardiovaskulären Erkrankungen

# Einteilung der Niereninsuffizienz

Wie oft sollte der Patient pro Jahr gesehen werden? (nach eGFR / Albuminurie)				Albuminuriekategorie		
				A1	A2	A3
				Normal	Mild	Schwer
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFR-Kategorie ml/min/1,73 m <sup>2</sup> KOF	G1	Normal	>90	1 <sup>a</sup>	2	3
	G2	Leicht eingeschränkt	60-89	1 <sup>a</sup>	2	3
	G3a	Leicht bis mittelgradig	45-59	2	3	4
	G3b	Mittel- bis schwergradig	30-44	3	4	4
	G4	Schwergradig	15-29	4	4	>4
	G5	Nierenversagen	<15	>4	>4	>4

KDIGO 2012 clinical practice guideline  
 Internist 2016 · 57:1164–1171

# Altersabhängigkeit der physiologischen GFR

**Table 25. Normal GFR in Adults Extrapolated from Data in 72 Healthy Men**

Age (y)	Men* GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )				Women** GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )			
	Mean	SD	-2 SD	+2SD	Mean	SD	-SD	+2SD
20-29	128	26	77	179	118	24	71	165
30-39	116	23	70	162	107	21	64	149
40-49	105	21	63	147	97	19	58	135
50-59	93	19	56	130	86	17	51	120
60-69	81	16	49	113	75	15	45	104
70-79	70	14	42	98	64	13	39	90
80-89	58	12	35	81	53	11	32	75

\* Values for GFR in normal men by age.<sup>72</sup> Mean GFR for age categories in men based on linear regression.<sup>74</sup> Regression equation is  $GFR = -1.163 (Age) + 157.0$ . GFR range assumes a standard deviation of GFR divided by the mean (SD/M, also known as the coefficient of variation) of 20%.

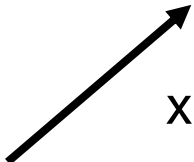
\*\* Assumes that values for women are 8% lower at all ages.<sup>67,73</sup>

*Abbreviations: y, years; SD, standard deviation(s)*

# Albumin / Kreatinin – Quotient im Urin

Urine Albumine Creatinine Ratio, UACR

$$(U) \text{ ACR} = \frac{\text{Albumin i.U. [mg/dl]}}{\text{Kreatinin i.U. [mg/dl] = [g/l]}}$$

 x 0,01136

Kreatinin i.U. [ $\mu\text{mol/l}$ ]

# Albumin / Kreatinin – Quotient im Urin

Urine Albumine Creatinine Ratio, UACR

UACR ein unabhängiger Risikofaktor für die chronische Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Endpunkte.

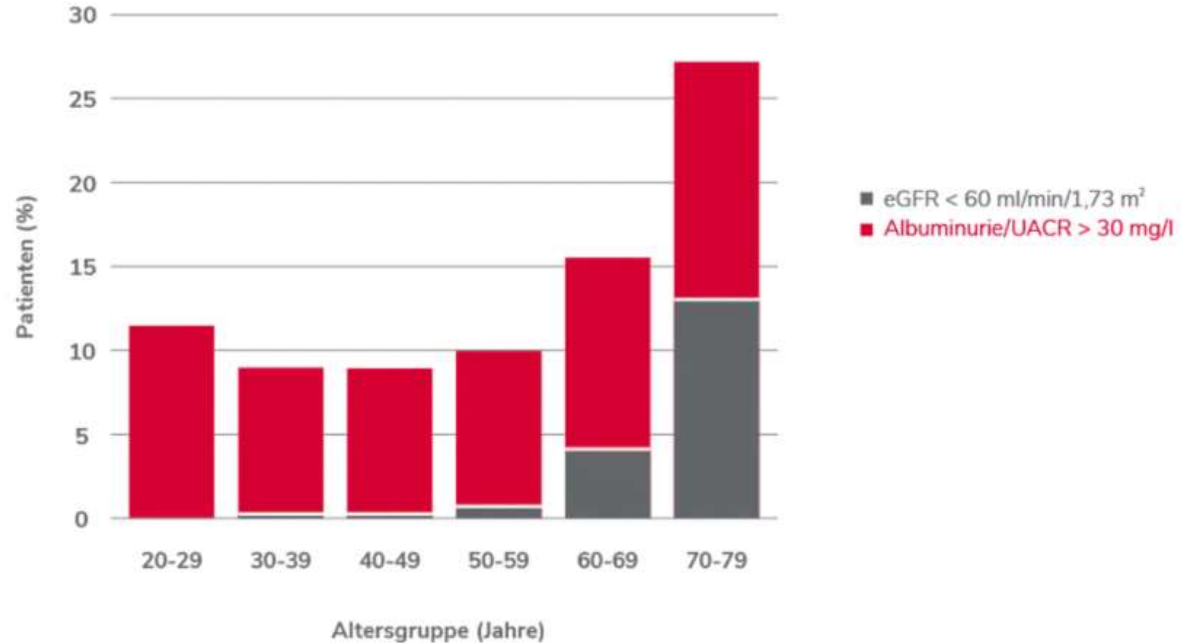
UACR kann schon frühzeitig einen Nierenschaden anzeigen, auch wenn die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) noch normal ist.

European Society of Hypertension (ESH) Leitlinien: Bei **Hypertonie** die UACR bei Erstdiagnose und in regelmäßigen Abständen (mind. alle 3 J.) bestimmen.

Leitlinien Diabetes Mellitus (EASD, NVL T2D) : Bei **Diabetes Mellitus Typ 2** die UACR 1x/Jahr bestimmen.



# UACR gerade bei jüngeren Patienten geeignet zur Früherkennung einer Nierenschädigung



# CKD - Vorbeugen, Erkennen, Behandeln

## Prävention CKD

Die „8 Goldene Regeln“

- Regel 1** Körperlich fit und aktiv bleiben
- Regel 2** Regelmäßig den Blutzucker kontrollieren
- Regel 3** Blutdruck messen
- Regel 4** Gesund essen und Gewicht unter Kontrolle halten
- Regel 5** Gesunde Trinkmengen von 1,5 bis zwei Liter pro Tag
- Regel 6** Nikotinkarenz
- Regel 7** Vorsicht bei regelmäßiger Medikamenteneinnahme (v.a. NSAR)
- Regel 8** Überprüfen der Nierenfunktion ist notwendig, wenn einer oder mehrere Risikofaktoren bestehen: Diabetes mellitus, Hypertonie, Adipositas, positive Familienanamnese einer Nierenerkrankung.

## Überweisung zum Nephrologen

- Generell bei eGFR < 30
- Rascher GFR-Abfall ( $\geq 15$ /Jahr)
- Persistierende Albuminurie > 300 mg/g trotz RAS-Blockade
- Früher bei unklarer Ätiologie der CKD (Abklärung, spezifische Therapie?)
- Renale Anämie – ESA (Erythropoiesis Stimulating Agent)-Einleitung?
- Persistierende Hyperkaliämie oder sonstige unklare Elektrolytstörungen
- erhöhte Phosphat- oder Parathormonwerte
- Resistente Hypertonie (RR  $\uparrow$  trotz  $\geq 3$  Antihypertensiva)

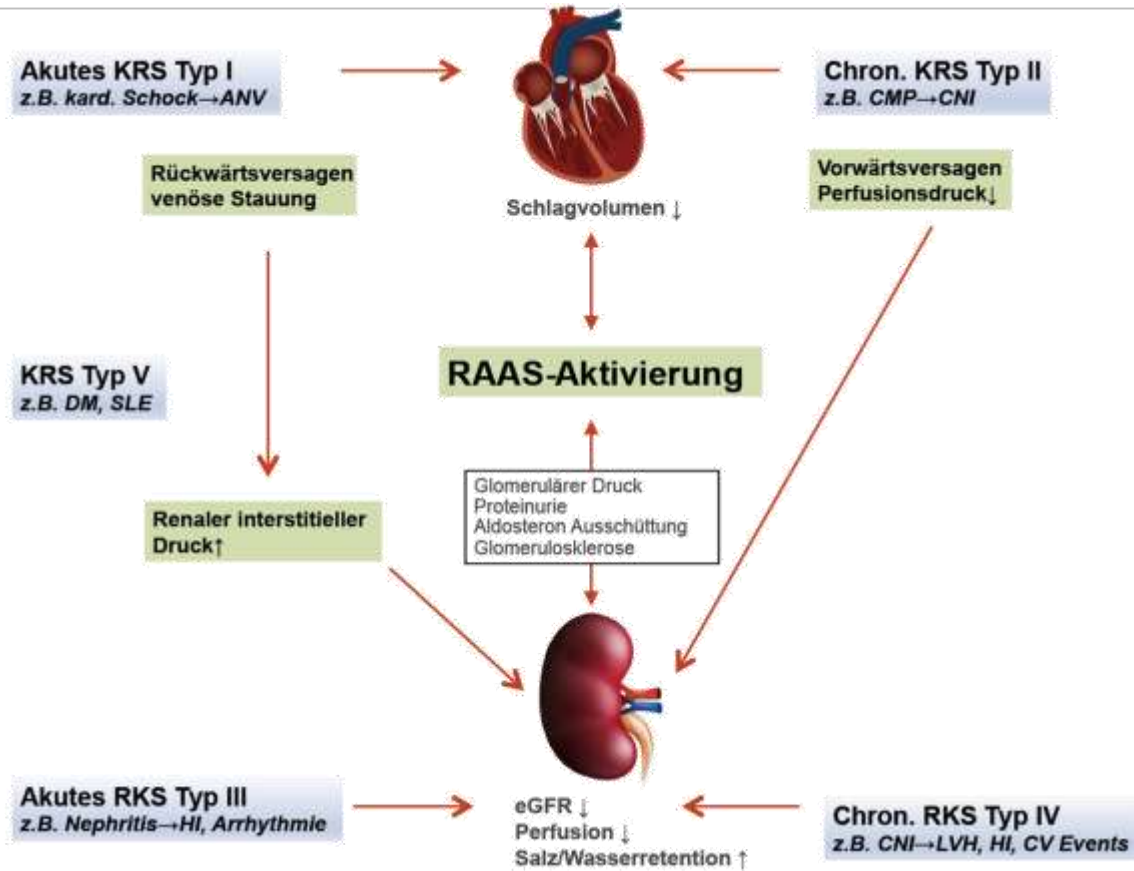
bei eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> und

- Persistierender, nicht urologisch erklärbarer Hämaturie 2+
- oder Albuminurie Stadium  $\geq A2$

Rosenkranz et al. 2015. ÖÄZ  
DEGAM Leitlinie 2019



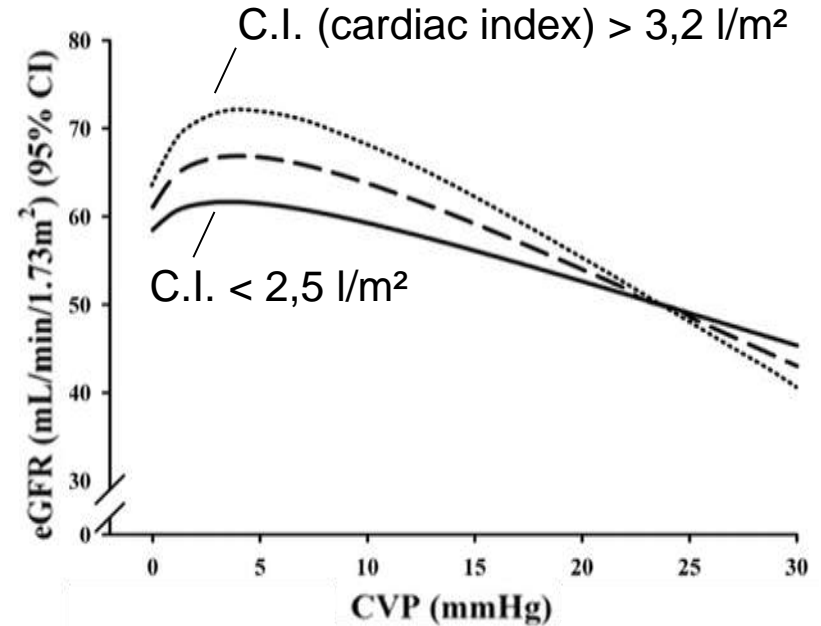
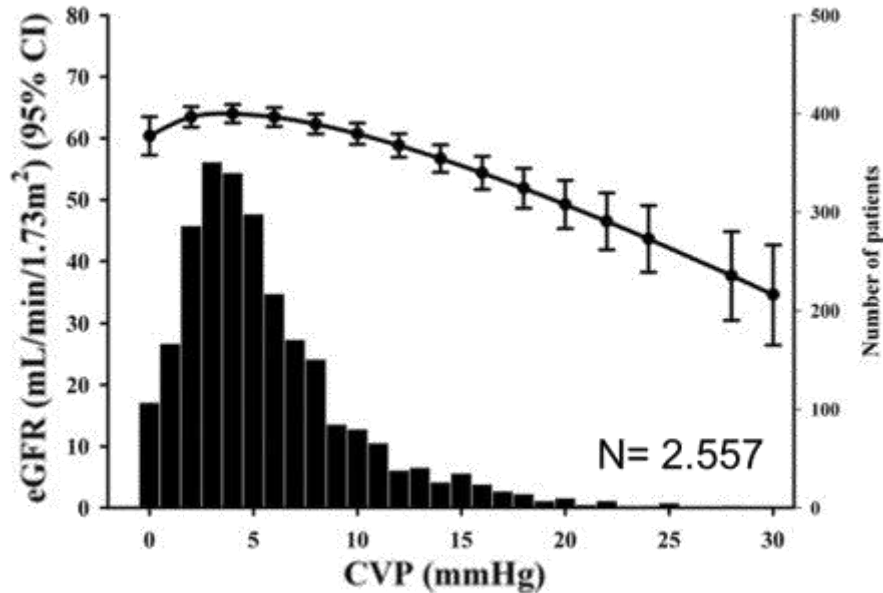
# Pathophysiologie des kardiorenalen Syndroms



mit freundl. Genehmigung von  
Assoz. Prof. Marc-Michael Zaruba  
Tirol Kliniken Innsbruck, AT

**UNIVERSIMED**  
MEDIZIN IM FOKUS

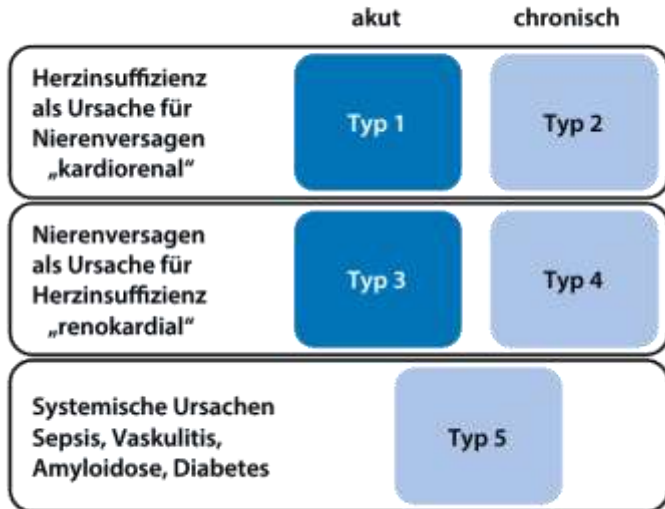
# Zentraler Venendruck („Stauung“) hat wesentlichen Einfluss auf die eGFR



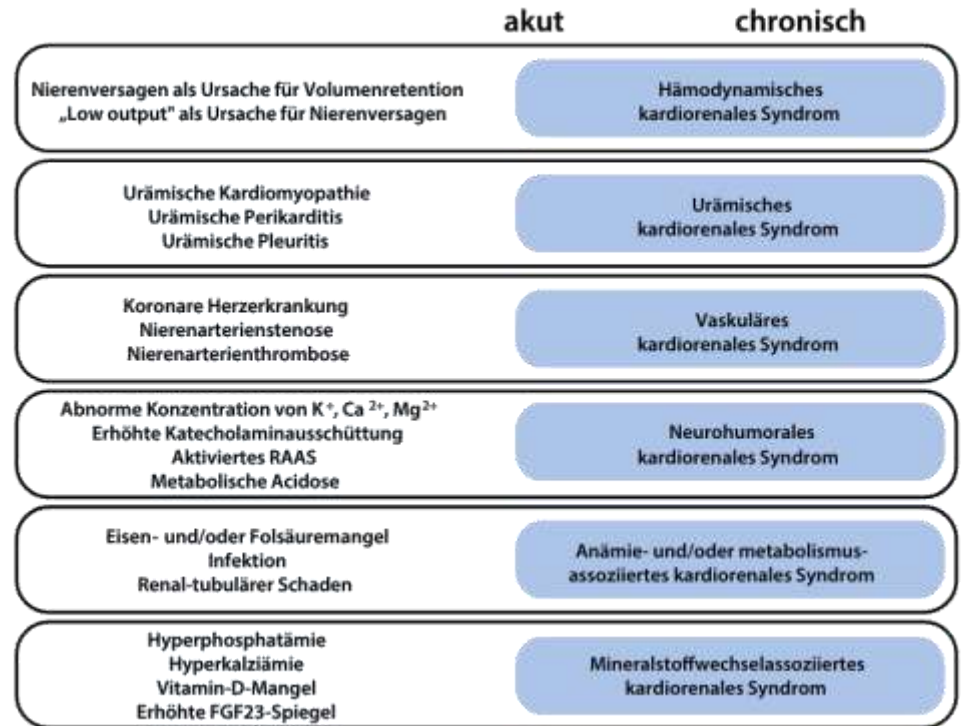
Damman K et al. 2009. JACC 53:582-588

# Einteilung des kardiorenalen Syndroms

## „klassisch“ (nach Ronco)



## pathophysiologisch



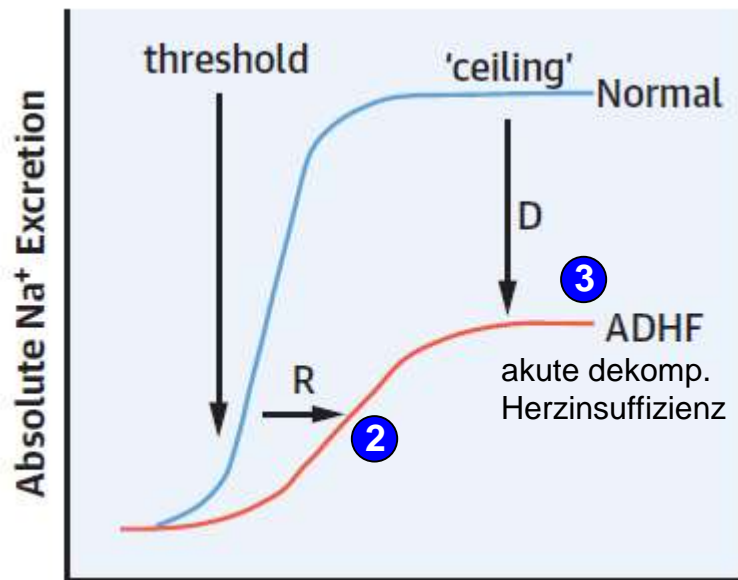
---

## Grundlagen der kardioresnalen Funktion

### Diuretische Strategien bei kardialer Dekompensation

### Nierenfunktion als (beeinflussbarer) Risikofaktor bei kardiovaskulären Erkrankungen

# Pharmakokinetik Schleifendiuretika



1  $\log [\text{Diuretic}]_p$

Plasma-Konzentration des Diuretikums  
(logarithmische Skala)

- 1 Nach Schwellenwert steile Dosis-Wirkungskurve  
aber Plasma-Konzentration logarithmisch  
⇒ Dosis verdoppeln um Wirkung zu steigern
- 2 Kardiale Stauung verursacht verlangsamte Resorption von Schleifendiuretika (⇒ Verkürzung der maximalen Konzentration im Plasma).
- 3 ADHF erhöht die Na<sup>+</sup> Reabsorption proximal  
⇒ weniger Na<sup>+</sup> in Henle Schleife  
⇒ geringere Wirkung von Schleifendiuretika



**Initiale Furosemid Therapie** bei Aufnahme sollte (~ 2x) höher sein als die ambulante Erhaltungsdosis.

- *ESCAPE Studie, DOSE Studie. Felker et al. 2011. NEJM 364:797–805.*
- *ESC HF Leitlinien 2021*



Furosemid **sollte mehr als einmal täglich** gegeben werden, um eine kompensatorische renale Natrium Retention (nach Furo-Abfall) zu vermeiden.

- *Eur J Heart Fail 2019;21:137-155*



**Kontinuierliche Gabe von Furosemid** ist einer Bolus-Gabe (i.v.) hinsichtlich Gesamtmortalität und Dauer des Krankenhausaufenthaltes nicht überlegen.

- *DOSE Studie*
- *Cochrane Meta-Analyse von 12 Studien, N= 923 Pat. Heart Fail Rev. 2019;24:31-39*



**Diuretische Reaktion** auf Furosemid mgslt. innerhalb der ersten (2-) 6h erfassen :

⇒ Urin-Aussch. > 100-150 ml/h oder ⇒ Na<sup>+</sup> Konz. im Urin > 50-70 mmol/l



Bei inadäquater diuretischer Reaktion (z.B. Aussch. < 100ml/h) :

Furosemid verdoppeln oder Kombinationstherapie (Thiazide, Acetazolamid, ...)



**Erhöhung des Schleifendiuretikums bei Entlassung** nach HF Rekompensation

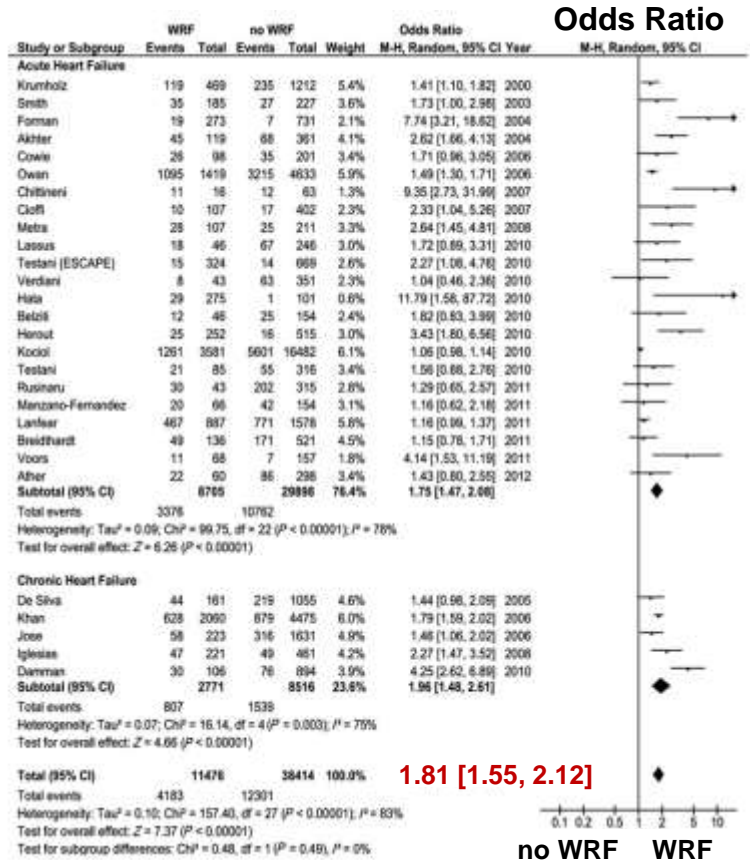
verbessert die Prognose nicht (Neubeginn bei Diuretika-naiven Pat. mglw. schon).

- *Seko et al. 2023. ESC Heart Fail 10:1757-1770*
- *ASCEND-HF. Eur J Heart Fail 2015;17:340-6*

# Abfall der Nierenfunktion bei Herzinsuffizienz mit schlechterer Prognose verbunden

acute HF studies

chronic HF studies



## Meta-Analysis

Effect of Worsening Renal Function in HF-studies on all cause mortality

**Table 4** Predictors of the occurrence of worsening renal function in meta-analysis across studies

Predictor	Number of studies	Number of patients	Adjusted HR (95% CI)	P-value
Baseline CKD <sup>a</sup>	9	5477	2.17 (1.79–2.63)	<0.001
Hypertension	5	11 611	1.36 (1.08–1.71)	0.009
Diabetes	5	11 081	1.23 (1.12–1.36)	<0.001
Age (per 10 years)	5	9993	1.38 (1.14–1.68)	0.001
Diuretic use <sup>b</sup>	5	13 502	1.52 (1.07–2.15)	0.02

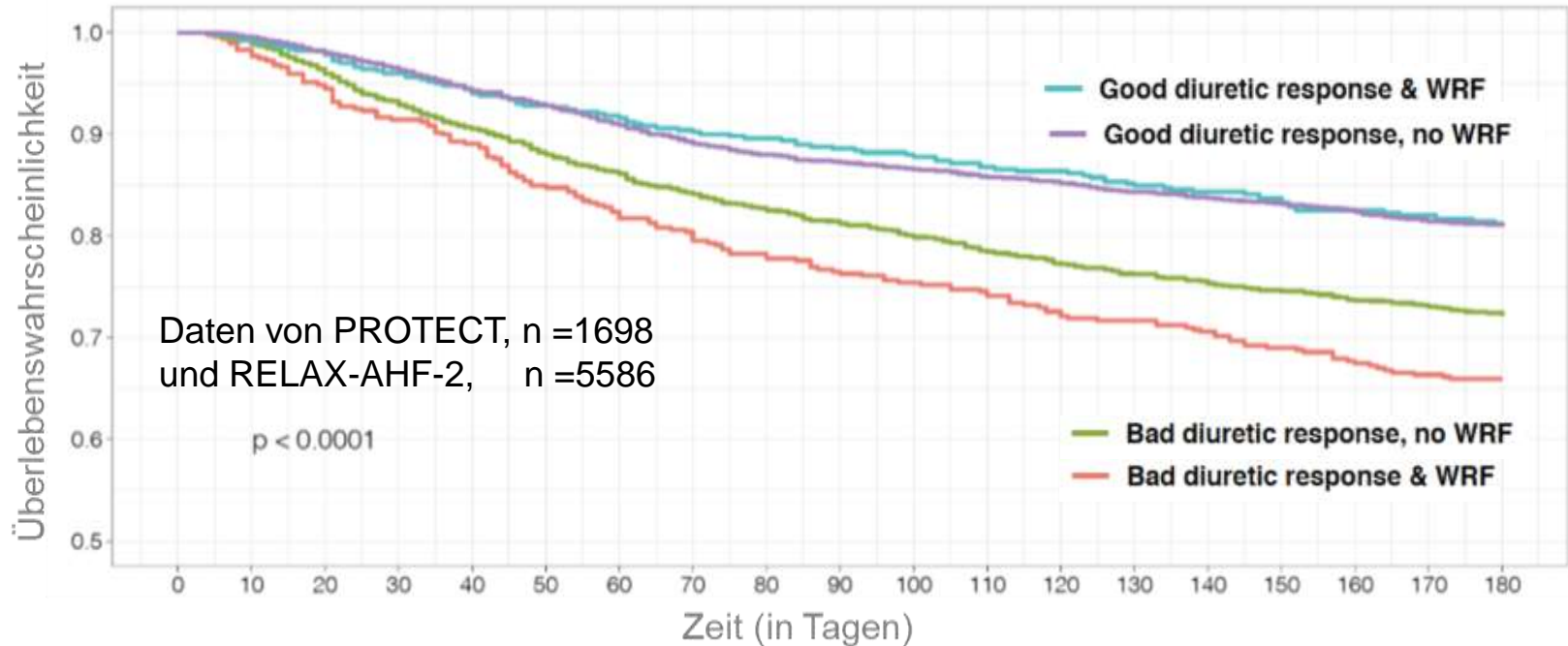
CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; H, hazard ratio.  
<sup>a</sup>Excluding Khan et al.<sup>88</sup> who only reported predictors of very rapid decline in glomerular filtration rate (> 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/year).  
<sup>b</sup>Loop diuretic therapy.

Damman et al. 2014. Eur Heart J 35:455-69



# Akute Herzinsuffizienz und Nierenfunktion

## Prognostisch entscheidend ist die Diurese



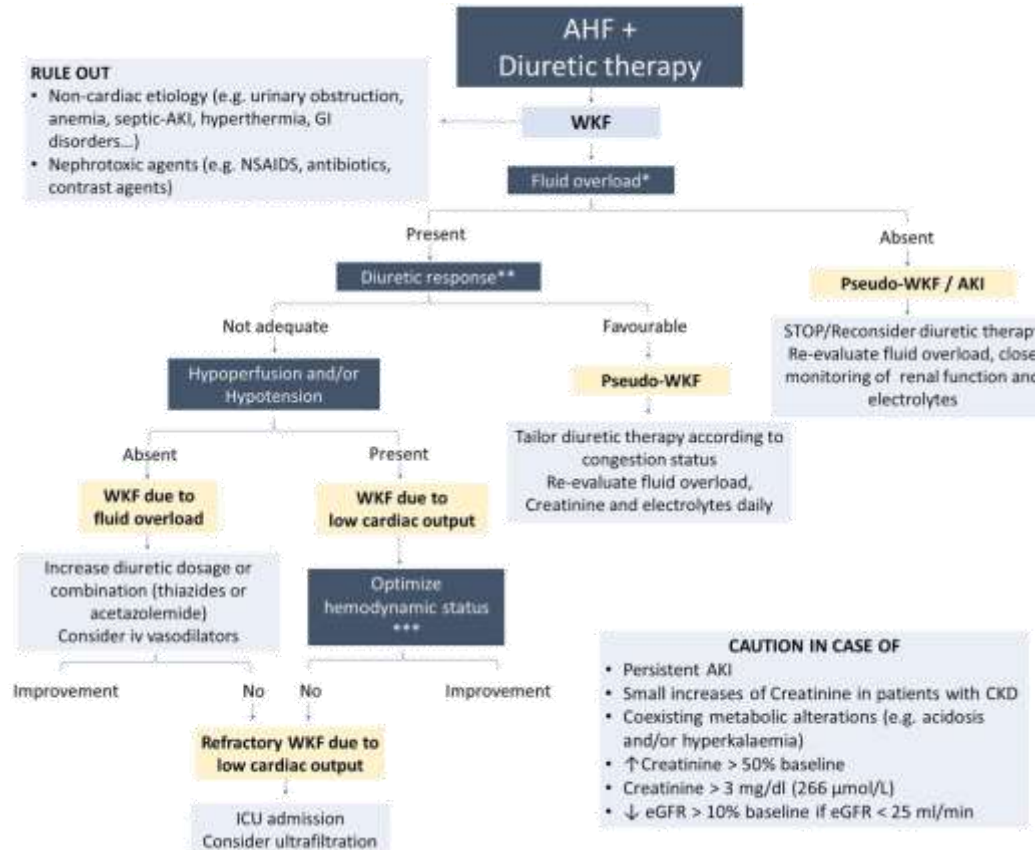
good diuretic response:

$> \Delta -0,35 \text{ kg}/40 \text{ mg furosemide} / 4\text{d}$

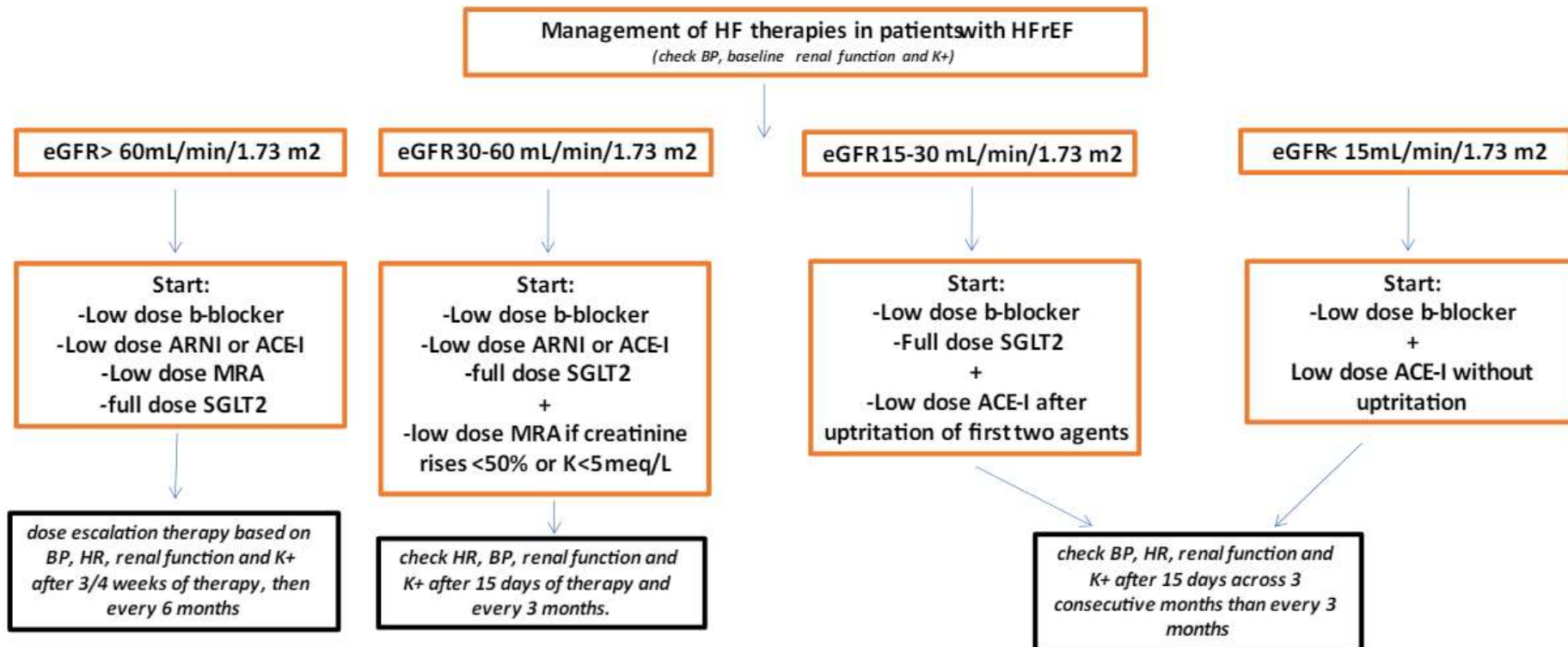
European Journal of Heart Failure (2022) 24, 365–374

# Akute Herzinsuffizienz und diuretische Therapie

## Verfahren bei Verschlechterung der Nierenwerte



# Herzinsuffizienztherapie (HFrEF) bei Patienten mit CKD



Beltrami et al. 2022. J. Clin. Med. 11: 2243

# Herzinsuffizienztherapie (HF<sub>r</sub>EF) bei Patienten mit CKD

## TO DO

### Discontinued:

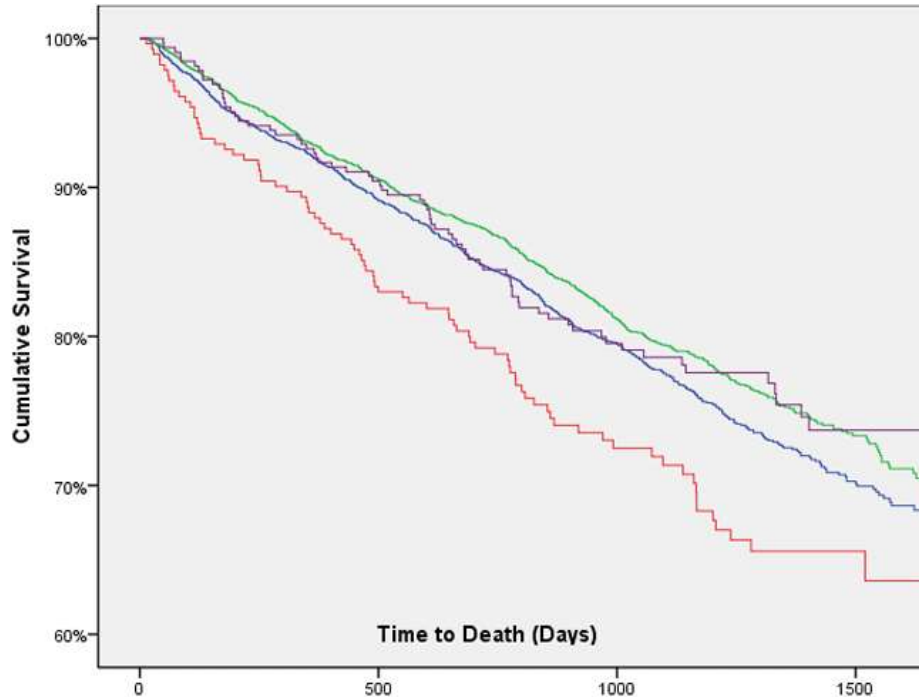
- ARNI if eGFR<30mL/min/1.73 m<sup>2</sup> or K<sup>+</sup> rises to >6 meq/L
- ACE-I if eGFR<20mL/min/1.73 m<sup>2</sup> or K<sup>+</sup> rises to >6 meq/L
- MRA if eGFR<20mL/min/1.73 m<sup>2</sup> or K<sup>+</sup> rises to >6 meq/L

## NOT TO DO

- premature discontinuation of HF treatment (the initial mild dip of eGFR (maximum 20-30% of eGFR increased) was generally reversible and the renal function returned to baseline levels during the follow up)
- An increase in K<sup>+</sup> <5.5 mmol/L is acceptable. Down-titration of therapy if K<sup>+</sup> between 5.5meq/L and 6 meq/L

*Up-titration of HF drugs reach the maximum dose tolerated*

# Leichte Reduktion der GFR unter ACEi sogar mit besserer Prognose assoziiert



## Daten der SOLVD Studie (Enalapril bei LV EF $\leq$ 35%, NYHA II-III)

Testani et al. 2011. Circ Heart Fail. 4:685-91

**Worsening Renal Function**  
= GFR -20% in 14d nach Therapiebeginn

Enalapril mit WRF

Enalapril ohne WRF

Placebo ohne WRF

Placebo mit WRF

Number at Risk				
0	500	1000	1500	
2917	2568	1542	432	— No early WRF/Placebo
2854	2550	1545	456	— No early WRF/Enalapril
282	232	135	34	— Yes early WRF/Placebo
324	289	179	68	— Yes early WRF/Enalapril

# sGLT2i und Schleifendiuretikum bei akuter Herzinsuffizienz

## synergistische diuretische Effekte

### Cardiovascular and Renal Effects of SGLT2i Initiation in Acute Heart Failure

A meta-analysis of Randomized Controlled Trials

#### Design



Population: Acute Heart Failure



Intervention: SGLT2i +  
Conventional diuretic therapy



Control: Conventional diuretic  
therapy alone

2,824 patients from  
9 RCTs were included



#### Results

Addition of SGLT2i to conventional diuretic therapy:



All-cause death (*OR* 0.75; 95% *CI* 0.56-0.99)

Readmissions for HF (*OR* 0.54; 95% *CI* 0.44-0.66)

CV death or readmissions for HF (*HR* 0.71; 95% *CI* 0.60-0.84)

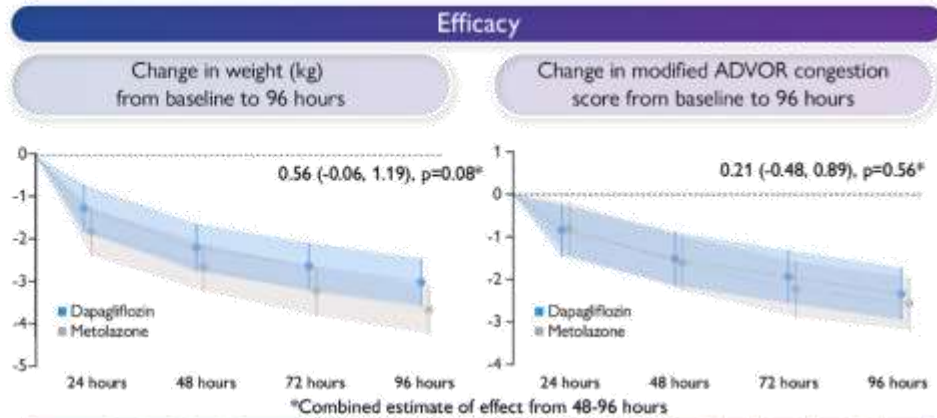
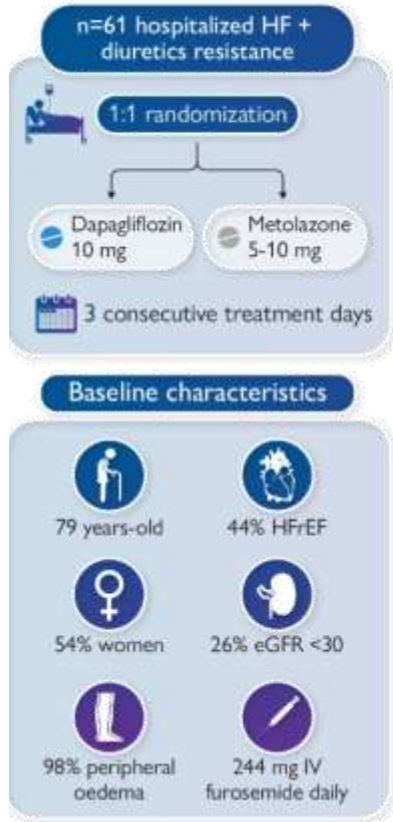


Increased diuresis (*MD* 0.45 liters; 95% *CI* 0.03-0.87)

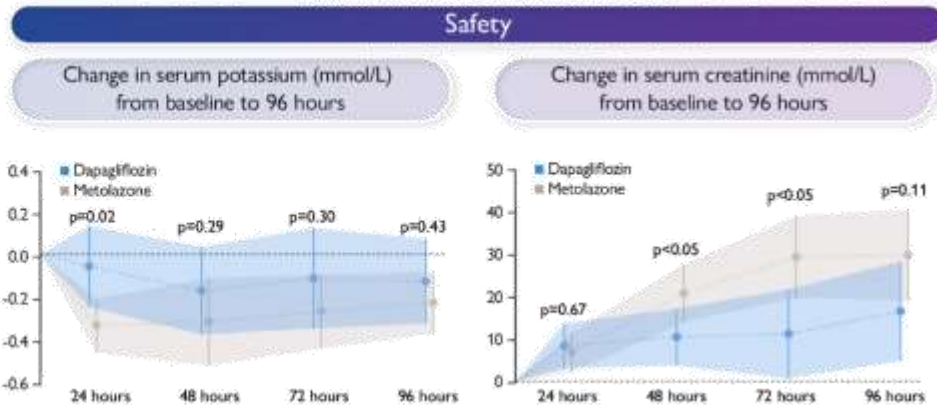
Reduced doses of loop diuretics (*MD* -34.90 mg furosemide equivalent;  
95% *CI* [-52.58; -17.21])

# sGLT2i statt Thiazid bei Schleifendiuretika - Resistenz ?

## Dapagliflozin vs. Metolazon



➔ vergleichbare Wirksamkeit



Ern Yeoh et al. 2023.  
Eur Heart J 44: 2966–2977

---

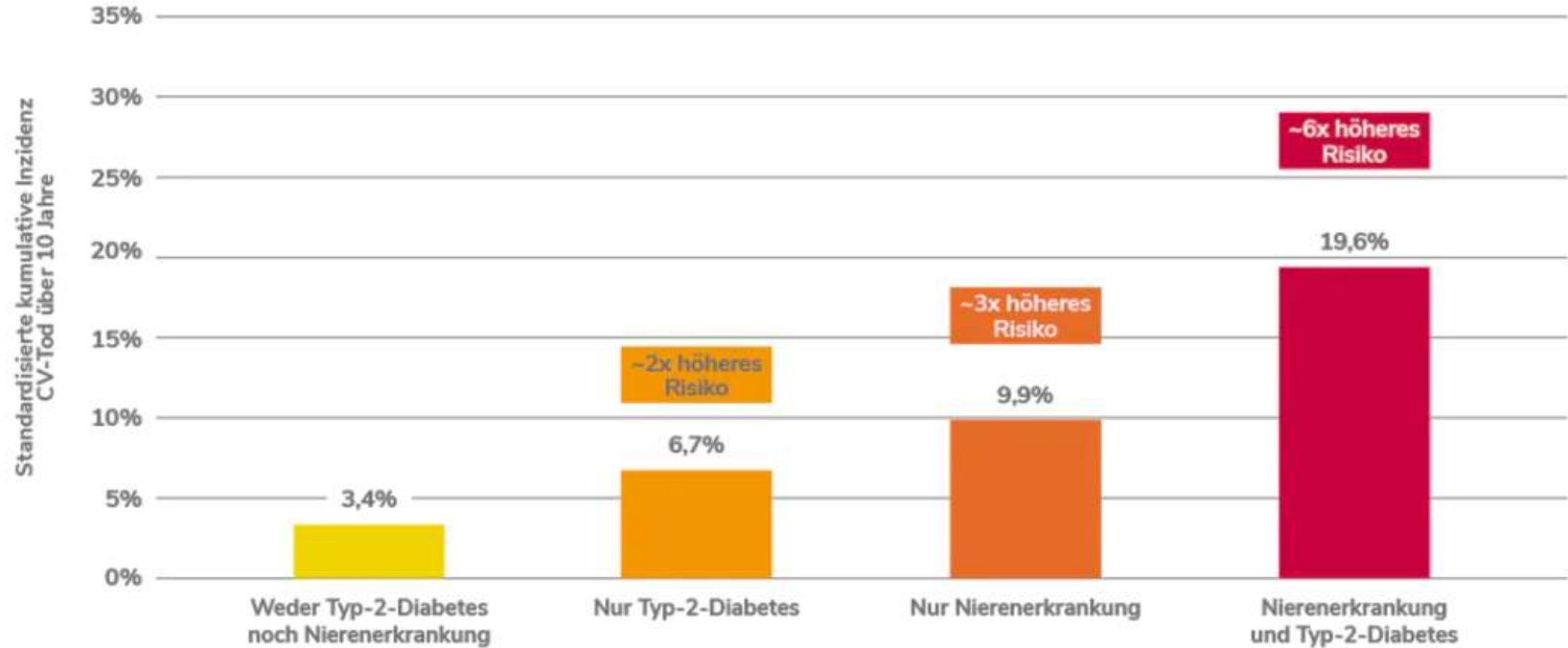
## Grundlagen der kardioresnalen Funktion

Diuretische Strategien bei kardialer Dekompensation

**Nierenfunktion als (beeinflussbarer) Risikofaktor  
bei kardiovaskulären Erkrankungen**



# Kardiovaskuläres Risiko bei Diabetes Mellitus Typ 2 und chronischer Niereninsuffizienz



Afkarian M et al. J Am Soc Nephrol. 2013;24(2):302- 308.

# Kardiovaskuläres Risiko bei chronischer Niereninsuffizienz

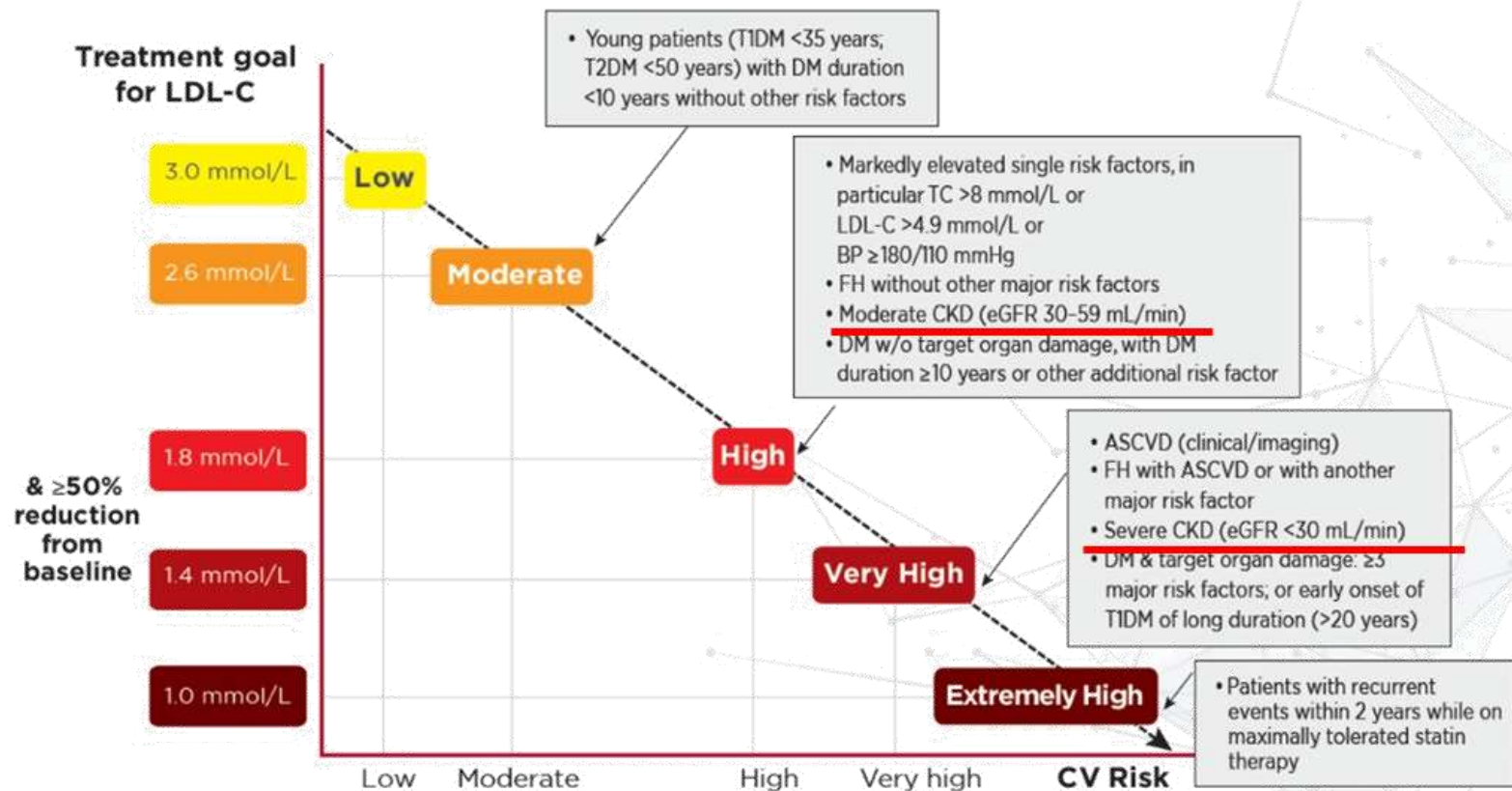
## CVD mortality risk across CKD categories

		Albuminuria categories (mg/g)			
		A1		A2	A3
		<10 mg/g	10-29 mg/g	30-299 mg/g	≥300 mg/g
G1	≥105	0.93 (0.74–1.16)	1.33 (1.04–1.72)	2.46 (1.88–3.23)	2.69 (1.36–5.32)
	90–104	1 (reference)	1.63 (1.20–2.19)	1.82 (1.36–2.45)	4.77 (3.16–7.22)
G2	75–89	1.03 (0.85–1.24)	1.48 (1.23–1.78)	1.73 (1.29–2.32)	4.01 (2.62–6.14)
	60–74	1.09 (0.92–1.29)	1.58 (1.31–1.91)	2.18 (1.58–3.02)	4.23 (2.95–6.06)
G3a	45–59	1.52 (1.18–1.97)	2.38 (1.91–2.96)	3.13 (2.32–4.22)	4.97 (3.70–6.66)
G3b	30–44	2.40 (1.80–3.21)	3.07 (1.73–5.44)	4.12 (2.84–5.98)	6.10 (4.08–9.10)
G4	15–29	13.51 (4.89–37.35)	7.99 (1.95–32.81)	5.60 (3.66–8.57)	9.49 (4.97–18.10)
G5	<15				

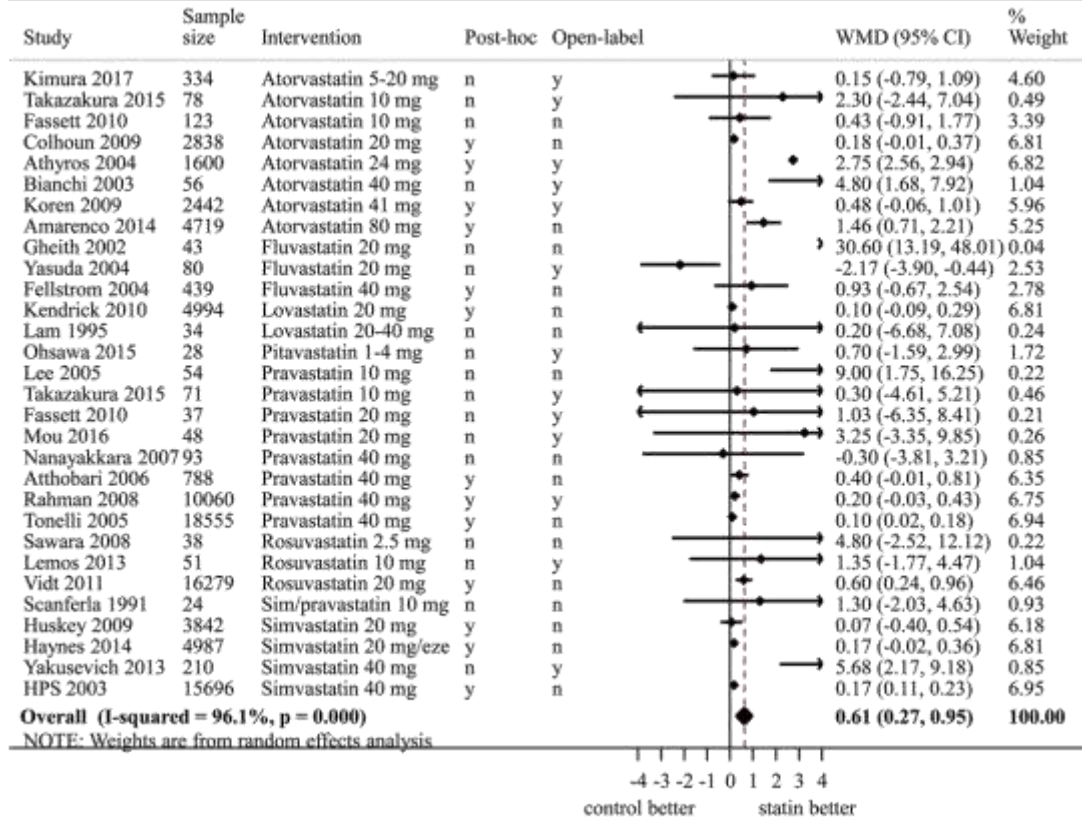
low moderate high very high

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.  
Eur Heart J 2021;42:3227-3337

# LDL-Zielbereiche bei chronischer Niereninsuffizienz



# Einfluss von Statinen auf die Nierenfunktion bei chronischer Niereninsuffizienz



Die einjährige Einnahme von Statinen reduzierte den Rückgang der eGFR um 0,61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und die Proteinurie.

Change in annual eGFR decline, mL/min/1.73m<sup>2</sup>

Nature Scientific Reports 2019;9:16632

Statin	Estimated GFR <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> , on dialysis, with a kidney transplant
Rosuvastatin	10 mg <u>nicht bei eGFR&lt;30</u>
Atorvastatin	20 mg
Pitavastatin	2 mg
Simvastatin/ezetimibe	20 mg/10 mg
Simvastatin	40 mg
Pravastatin	40 mg
Lovastatin	Not studied

- Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI) und v. a. bei einer eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> traten unter Rosuvastatin häufiger Hämaturie, Proteinurie und dialysepflichtiges Nierenversagen auf als unter Atorvastatin.

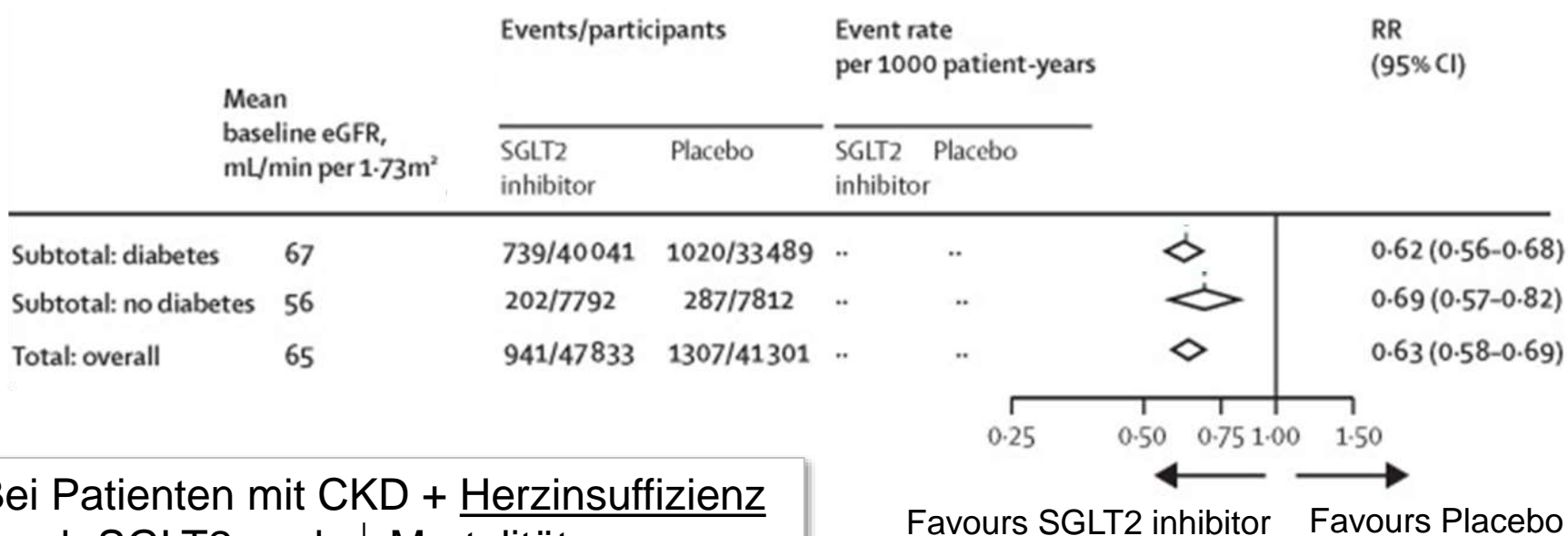
J Am Soc Nephrol 2022; 33: 1767-1777.

Nephrologie aktuell 2023; 27(05): 206-207

Adapted from Rhee EJ et al. J Lipid Atheroscler 2019;8:78-131, according to the Creative Commons license [33].  
GFR, glomerular filtration rate.

# Meta-Analyse: sGLT2 Inhibitoren bei chronischer Niereninsuffizienz positiver Effekt auf renale Endpunkte auch bei Nicht-Diabetikern

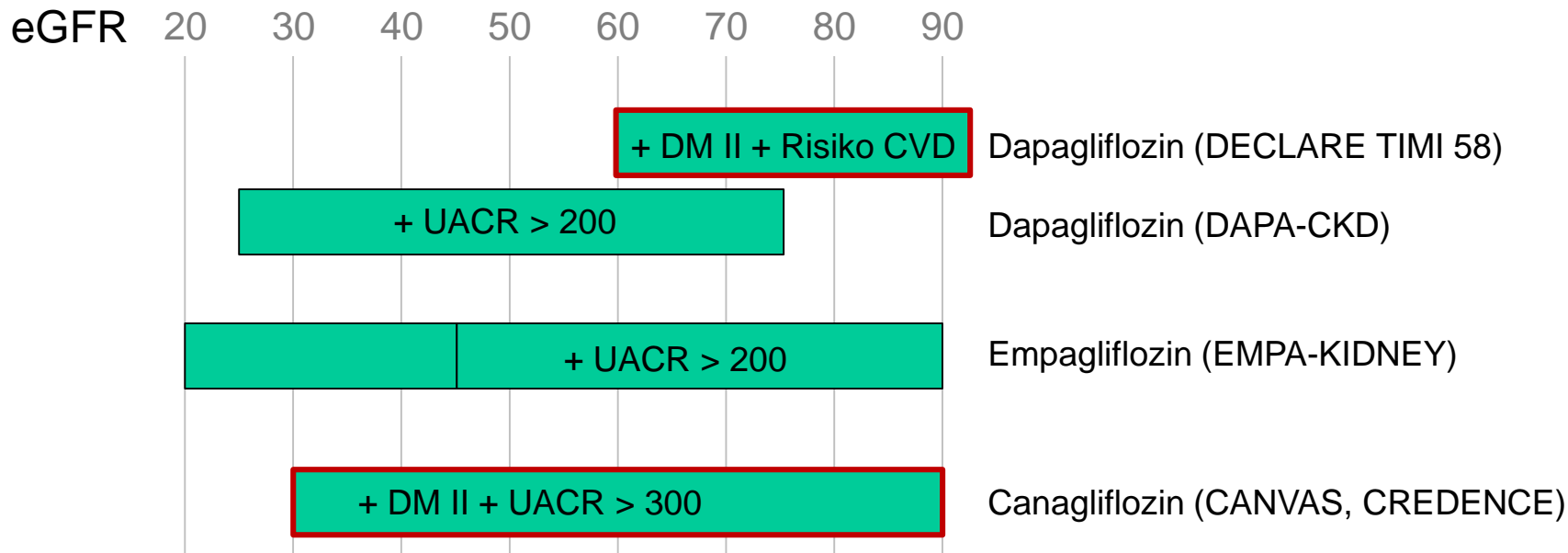
## Verbesserung des Endpunktes „Abnahme der Nierenfunktion“



Bei Patienten mit CKD + Herzinsuffizienz  
durch SGLT2 auch ↓ Mortalität.

UK Kidney Association Clinical Practice Guideline  
2023 UPDATE. BMC Nephrol 24, 310 (2023)

# sGLT2 Inhibitoren bei chronischer Niereninsuffizienz



eGFR in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>  
UACR in mg/g

# Empfehlungen zur Reduzierung von Nieren- und Herz-Kreislauf-Risiken bei Patienten mit CKD und T2D

	American Diabetes Association <b>ADA 2022</b>	European Society of Cardiology Eur. Assoc. for the Study of Diabetes <b>ESC/EASD 2019</b>	Kidney Disease Improving Global Outcome <b>KDIGO 2020</b>
<b>ACEi/ ARBs</b>	dringend empfohlen für Patienten mit <b>Hypertension</b> und UACR $\geq 300$ und/oder eGFR $< 60$	empfohlen für Pat. mit <b>Hypertension</b> , insbes. bei UACR $\geq 30$ , Proteinurie oder LV Hypertrophie	empfohlen für Pat. mit <b>Diabetes, Hypertension und Albuminurie</b>
<b>sGLT2</b>	empfohlen für Patienten mit eGFR $\geq 25$ und UACR $\geq 300$ ( $\downarrow$ kv Ereignisse/Risiko)	empfohlen bei <b>eGFR 30- &lt;90</b> (senkt Risiko für renale Endpunkte)	empfohlen bei <b>Diabetes</b> und eGFR $\geq 30$ in Kombination mit Metformin
<b>GLP 1 RA</b>	für Pat. mit CKD und $\uparrow$ <b>kardiovask. Risiko</b> zur Reduktion renaler (z.B. Alb.urie) und kv Endpunkte	empfohlen bei eGFR $>30$ (Liraglutid und Semagutid senken Risiko für renale Endpunkte)	langwirks. GLP-1 RA für Pat. mit <b>T2D und CKD</b> , die unter Metformin/sGLT2 Glukose-Ziel nicht erreichen

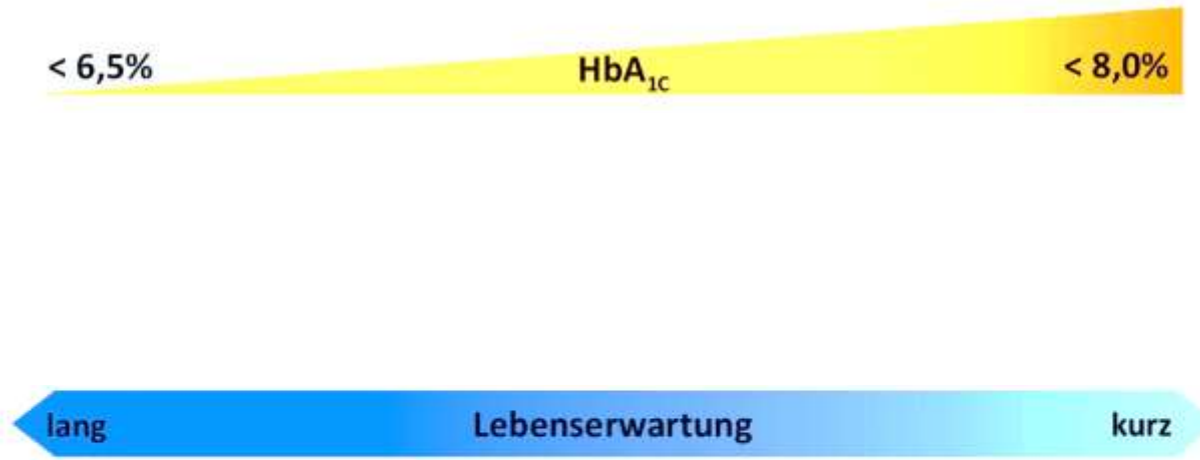
eGFR in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>  
UACR in mg/g

Diabetes Ther (2022) 13:S35–S49



## Niereninsuffizienz und Diabetes

### Entscheidungsfaktoren für individuelle HbA<sub>1c</sub>(Hämoglobin A1c)-Ziele



*Busch et al. 2021. Der Nephrologe 16:169-176, gemäß KDIGO*