



Medical University of Graz



Das weibliche Herz Herzinsuffizienz und Komorbiditäten

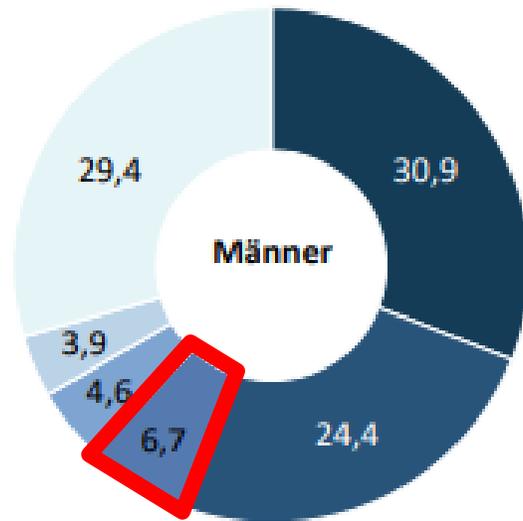
R.Prof. PD DDr. Markus Wallner, FESC, FHFA, FAHA

Leiter: Herzinsuffizienz/Herztransplantation, Abteilung für Kardiologie
ESC HFA Committee Member on Inflammatory Cardiomyopathies

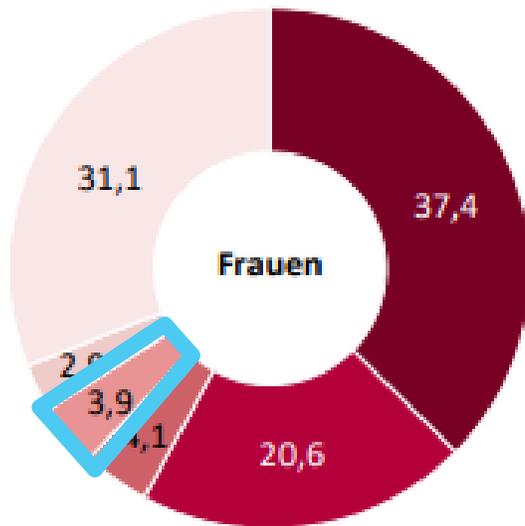
Assoc. Professor
Lewis Katz School of Medicine, Temple University, Philadelphia, USA



Häufigste Todesursachen (Österreich)



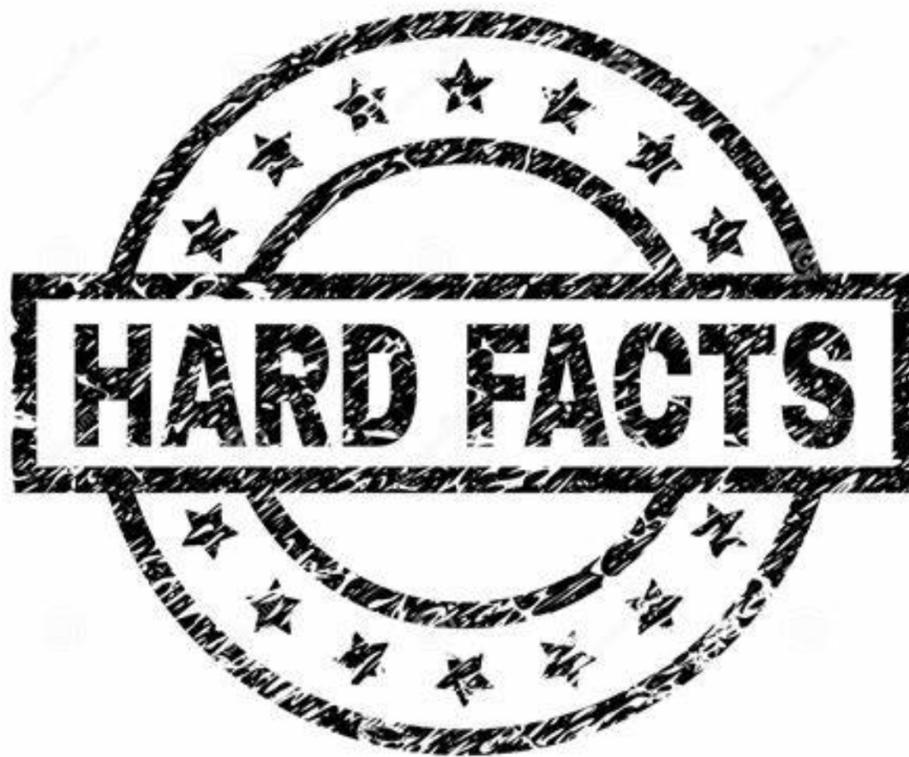
- Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems (I0-I99)
- Bösartige Neubildungen (C00-C97)
- Verletzungen und Vergiftungen (V01-Y89, U12)
- Krankheiten der Atmungsorgane (J00-J99)
- Krankheiten der Verdauungsorgane (K00-K92)
- Sonstige Krankheiten (A00-B99, D00-H95, L00-R99, U07-U10)



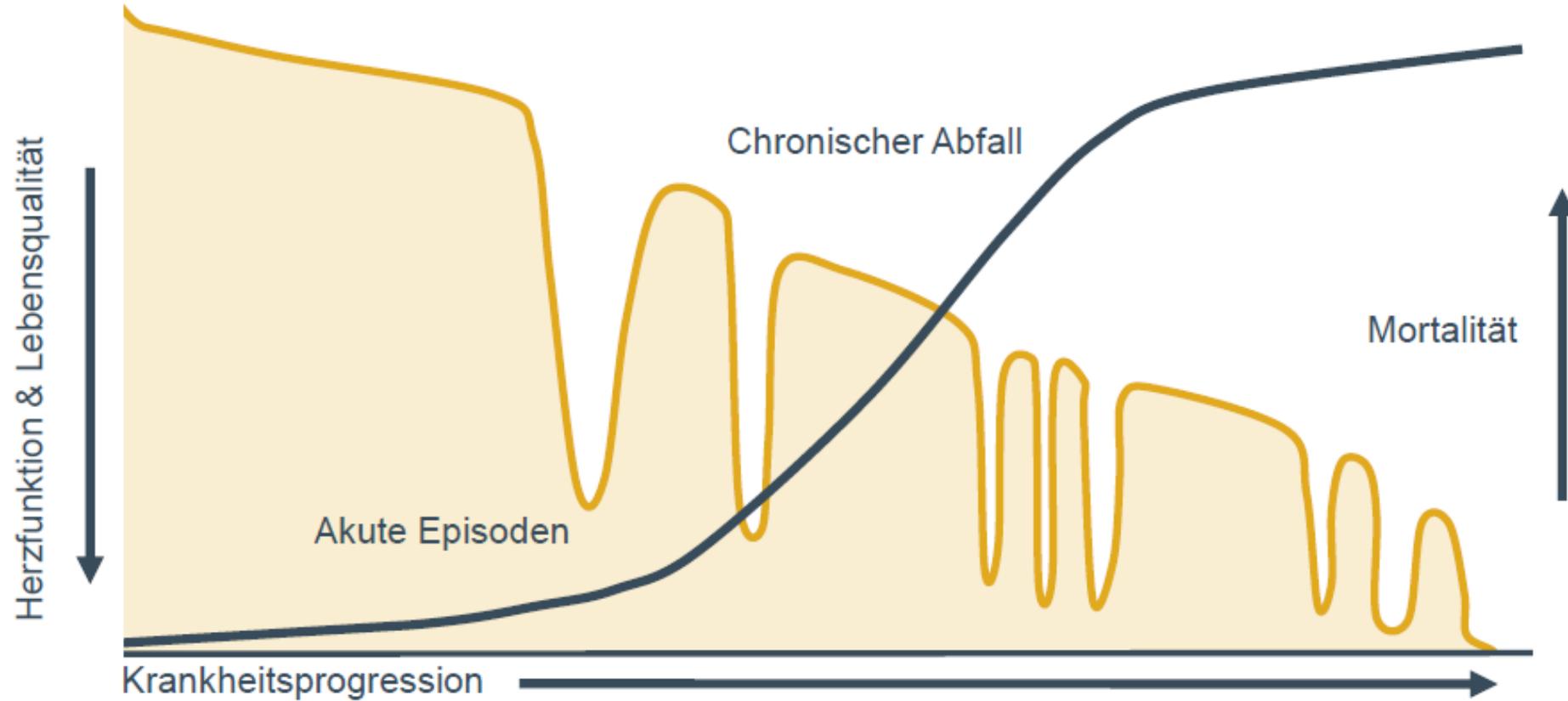
- Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems (I00-I99)
- Bösartige Neubildungen (C00-C97)
- Krankheiten der Atmungsorgane (J00-J99)
- Verletzungen und Vergiftungen (V01-Y89, U12)
- Krankheiten der Verdauungsorgane (K00-K92)
- Sonstige Krankheiten (A00-B99, D00-H95, L00-R99, U07-U10)

- ✓ **Hard Facts about Heart Failure**
- ✓ **Geschlechtsspezifische Unterschiede**
- ✓ **Modernes Herzinsuffizienz Management**

6

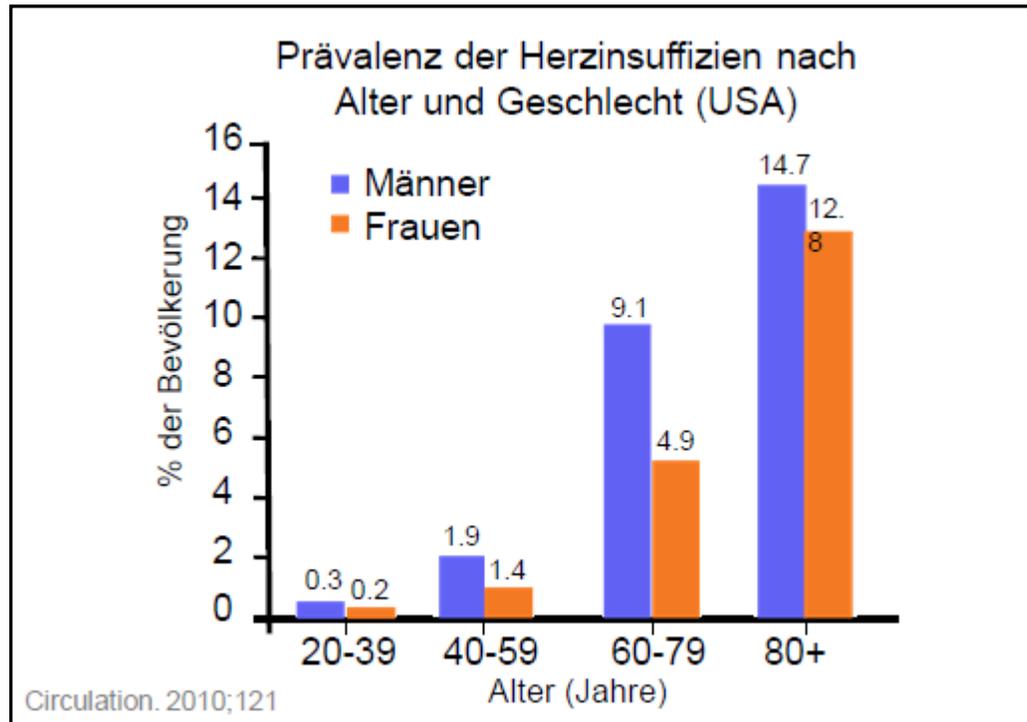


1. Chronisch, progressive Erkrankung!



2. Sehr häufig

- Ca. 1-2% der erwachsenen Bevölkerung leiden an Herzinsuffizienz
- Bei >70-jährigen leiden ca. 10% an HI



In Österreich: ~ 250.000 - 300.000
In der Steiermark: ~ 40.000

Welche Erkrankung fürchten die Menschen am meisten?

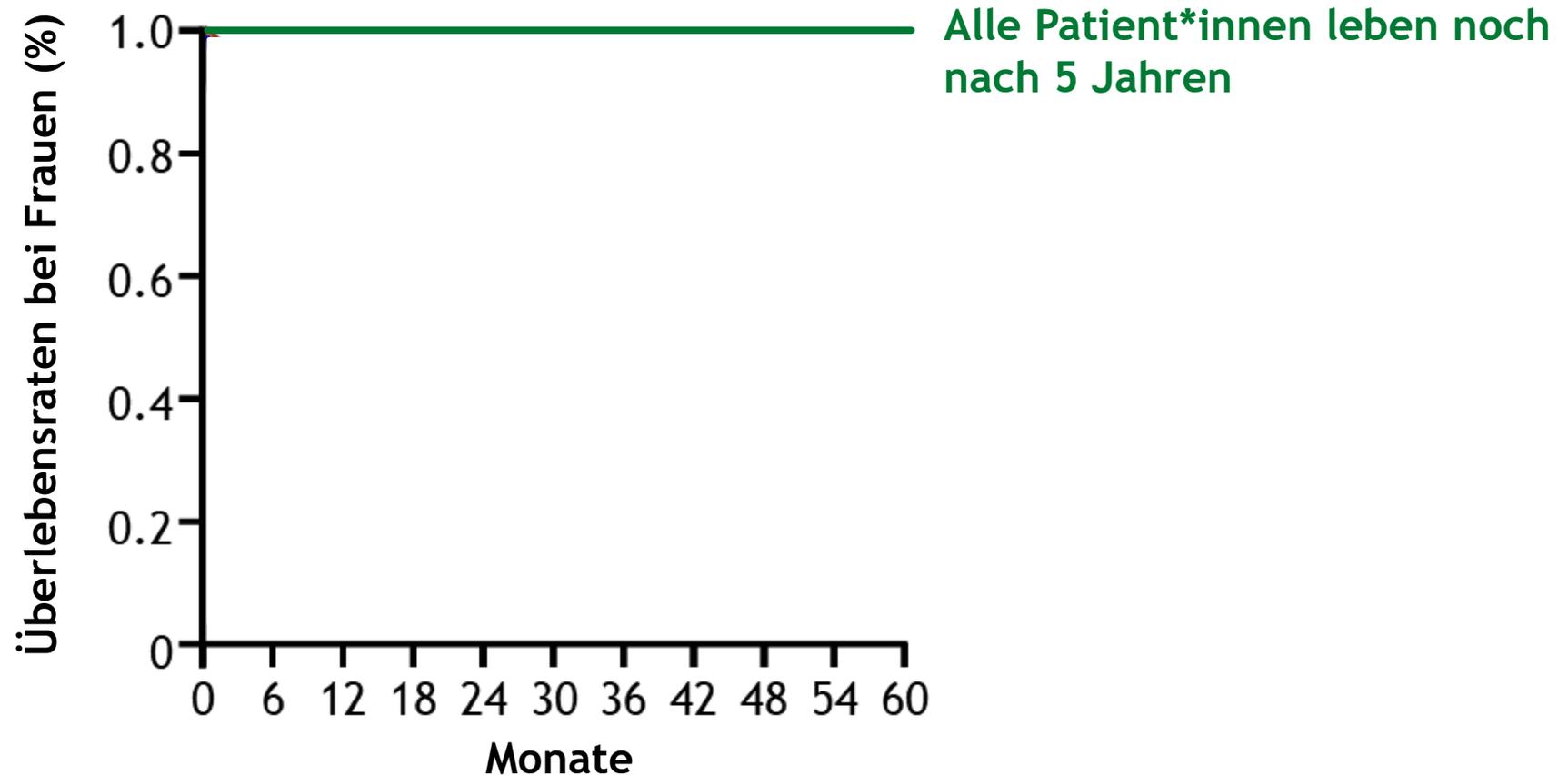
1. Demenz
2. Herzinsuffizienz
3. Krebs
4. Geschlechterkrankung
5. Diabetes

Insgesamt	14- bis 29-Jährige
<ol style="list-style-type: none"> 1. Krebs (69 Prozent) 2. Alzheimer / Demenz (49 Prozent) 3. Schlaganfall (45 Prozent) 4. Unfall mit Verletzungen (43 Prozent) 5. Herzinfarkt (38 Prozent) 6. Schwere Augenerkrankung (33 Prozent) 7. Psychische Erkrankung, wie Depression (30 Prozent) 8. Schwere Lungenerkrankung (21 Prozent) 9. Diabetes (16 Prozent) 10. Geschlechtskrankheit, wie z.B. Aids (11 Prozent) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Krebs (74 Prozent) 2. Unfall mit Verletzungen (45 Prozent) 3. Psychische Erkrankung, wie Depression (42 Prozent) 4. Schwere Augenerkrankung (40 Prozent) 5. Alzheimer / Demenz (40 Prozent) 6. Herzinfarkt (39 Prozent) 7. Schlaganfall (38 Prozent) 8. Geschlechtskrankheit, wie z.B. Aids (28 Prozent) 9. Schwere Lungenerkrankung (27 Prozent) 10. Diabetes (25 Prozent)

*Das Forsa-Institut führte für die DAK-Gesundheit vom 7. Oktober bis 1. November 2019 eine bundesweite und repräsentative Befragung von 2.814 Männern und Frauen durch

3. Schlechte Prognose!

Die Sterblichkeit bei **chron. Herzschwäche** ist höher als jene der meisten Krebsformen

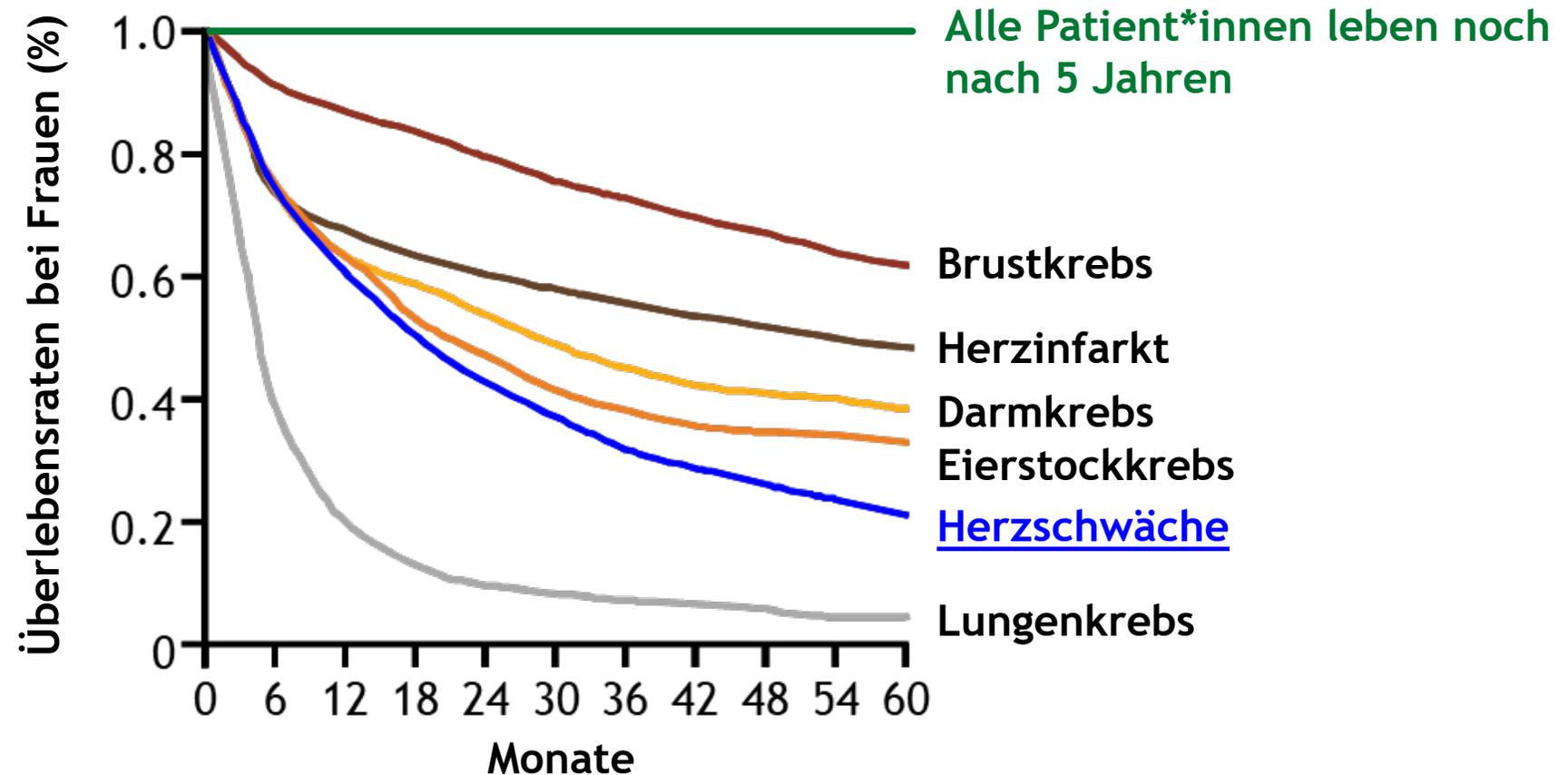


[1] Expertenstatement Herzinsuffizienz. Update Nr. 2/2011; ISSN 1726-0027

[2] Stewart S et al. Eurj Heart Fail 2001; 3:315-322

3. Schlechte Prognose!

Die Sterblichkeit bei **chron. Herzschwäche** ist höher als jene der meisten Krebsformen

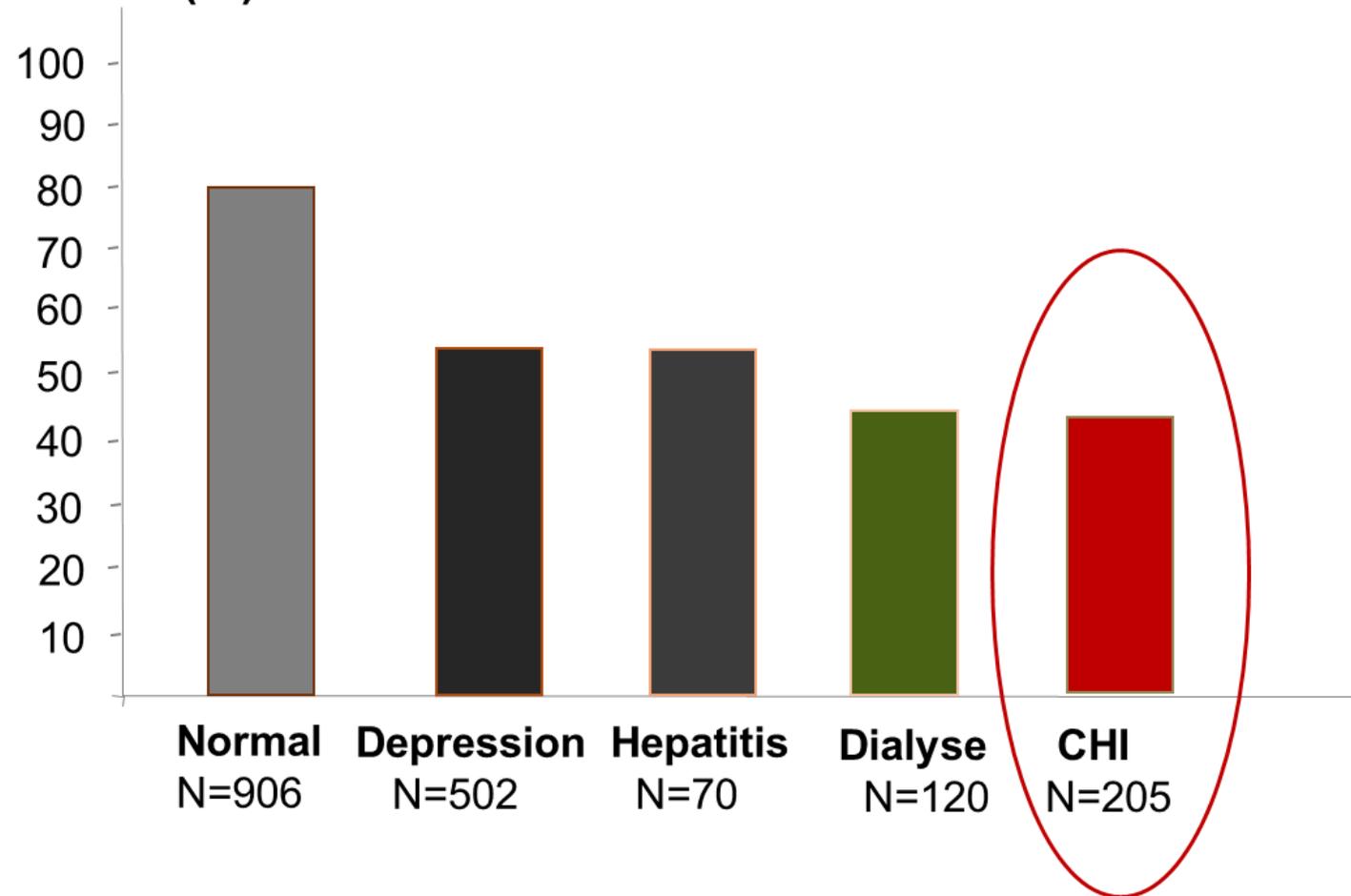


[1] Expertenstatement Herzinsuffizienz. Update Nr. 2/2011; ISSN 1726-0027

[2] Stewart S et al. Eurj Heart Fail 2001; 3:315-322

4. Schlechte Lebensqualität

SF-36 Score (%)



6. Geschlechtsspezifische Unterschiede

HERZINSUFFIZIENZ

**Wir müssen das
Bewusstsein für
Herzinsuffizienz
schärfen**

<https://lnkd.in/eytcx6XT>



Symptoms and/or signs of HF caused by a structural and/or functional cardiac abnormality



- EF < 50%
- LV Dilatation
- LVH
- ≥ moderate Klappenvitien
- E/e' ≥ 14

and corroborated by *at least one* of the following



Elevated natriuretic peptide levels



- NT-proBNP (pg/ml) ≥ 125 bzw. ≥ 300

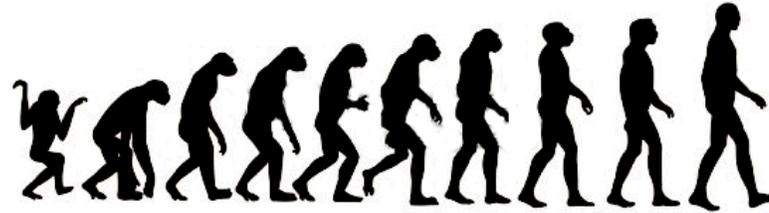
or

Objective evidence of cardiogenic pulmonary or systemic congestion



- Thorax Röntgen
- USKG (rest/provocation)
- PCWP (rest/provocation)

Figure 1. Universal definition of HF.



- Pre-1980s** **Nicht-pharmakologische Ära:** Bettruhe & Salz-/Flüssigkeitsrestriktion
- 1980s-1990s** **Pharmakologische Ära:**
- ✓ Früh: Digitalis, Diuretika & Vasodilatoren
 - ✓ Spät: Neurohumorale Signalwege entdeckt
(ACE inhibitors, β -blockers, MRA)
- 2000s -** **Device Ära:** ICDs, CRTs, LVADs, Hämodynamisches Monitoring

Fortschritt



ACEi / ARB / BB / MRA / ARB / ARNI / SGLT2i / GLP1RA

Gender equality?



women earn
16%
LESS THAN MEN
on average

Gender
pension gap
39%



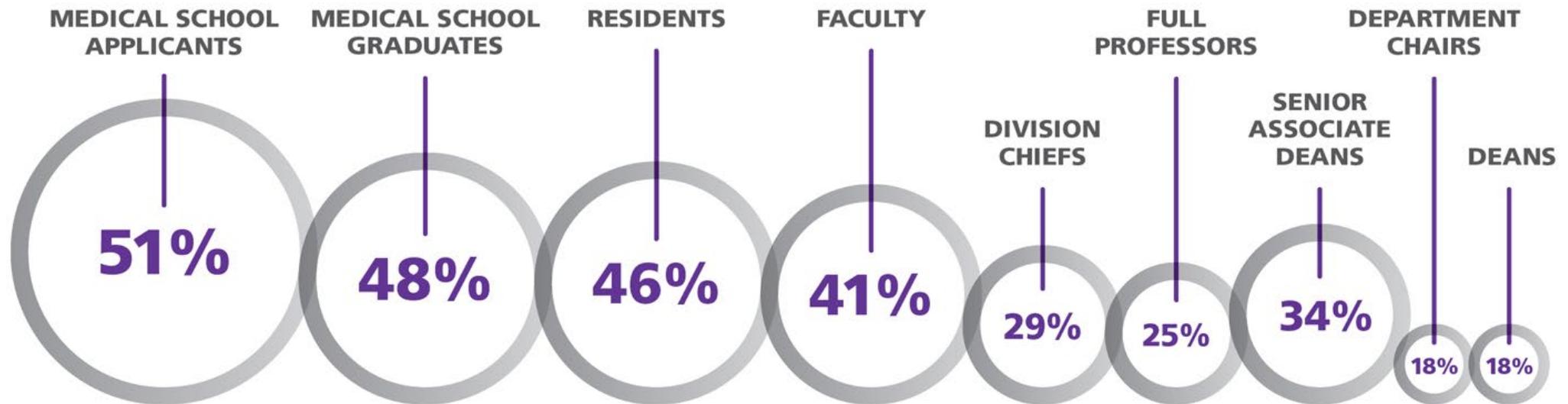
ONE
out
of 
THREE
women
experienced at
least one form
of sexist or
sexual violence
in the past
twelve months

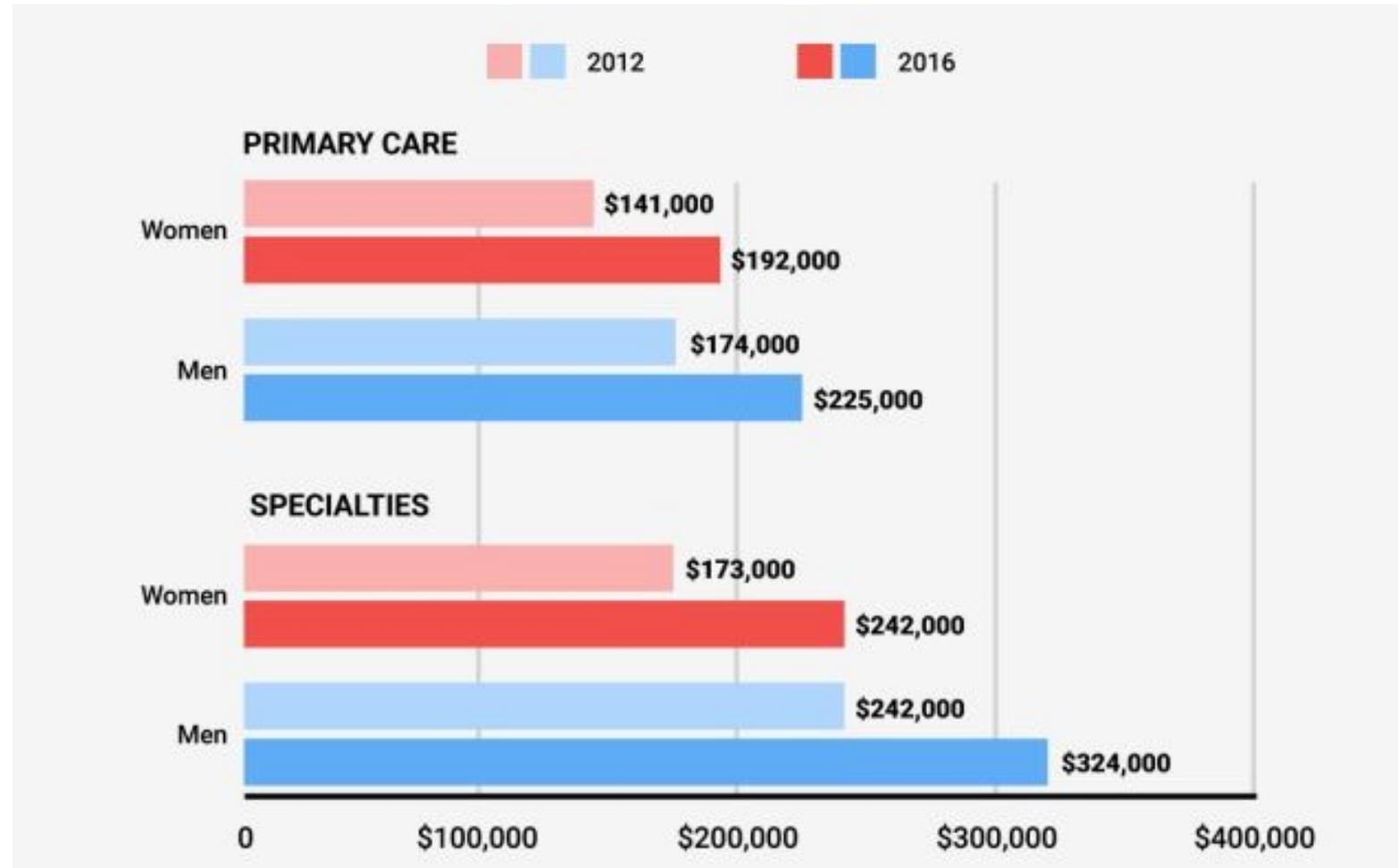
85%
of mayors
are men

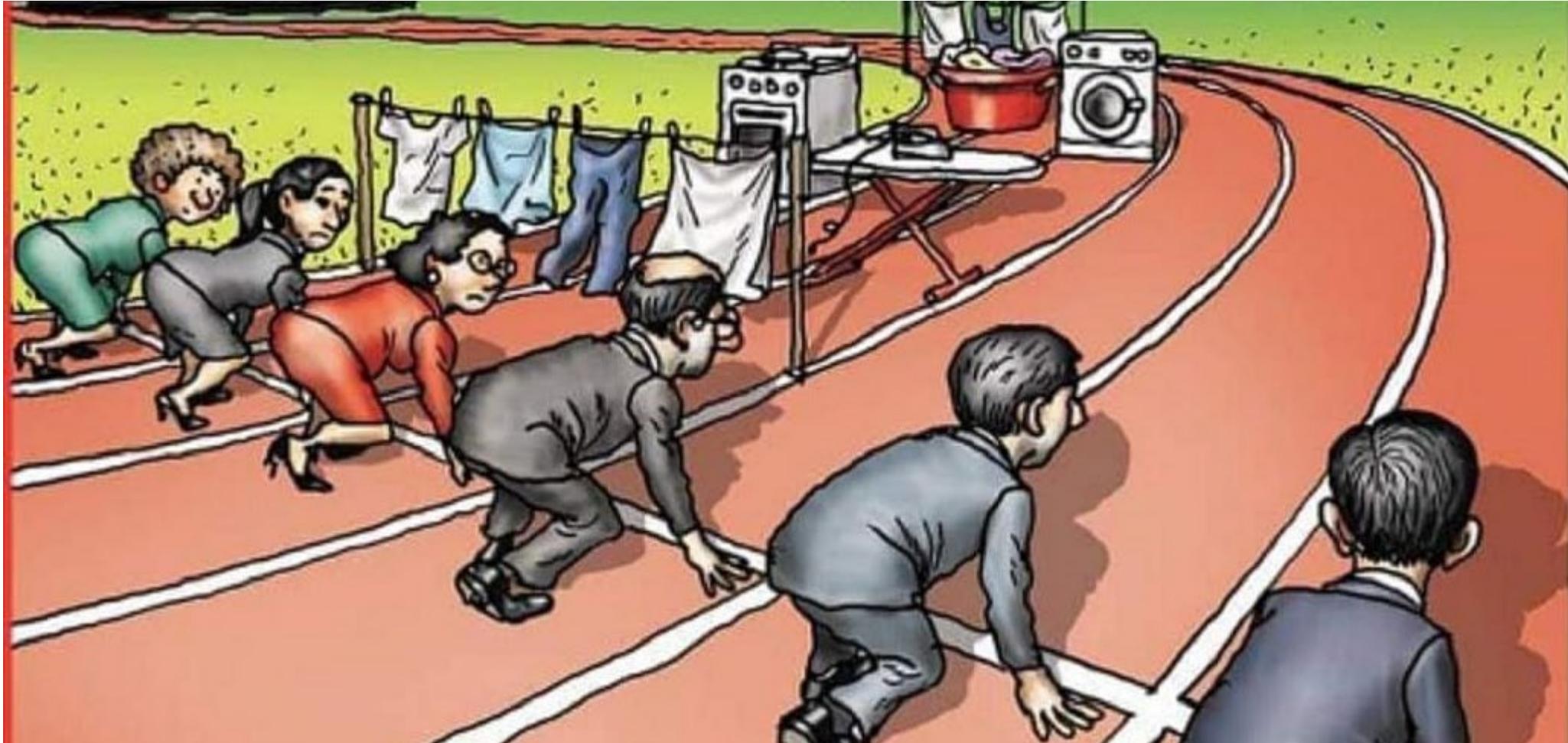

women live
longer but in
poorer health

56%
total proportion
of women victim of
street harassment
at least once
in their life

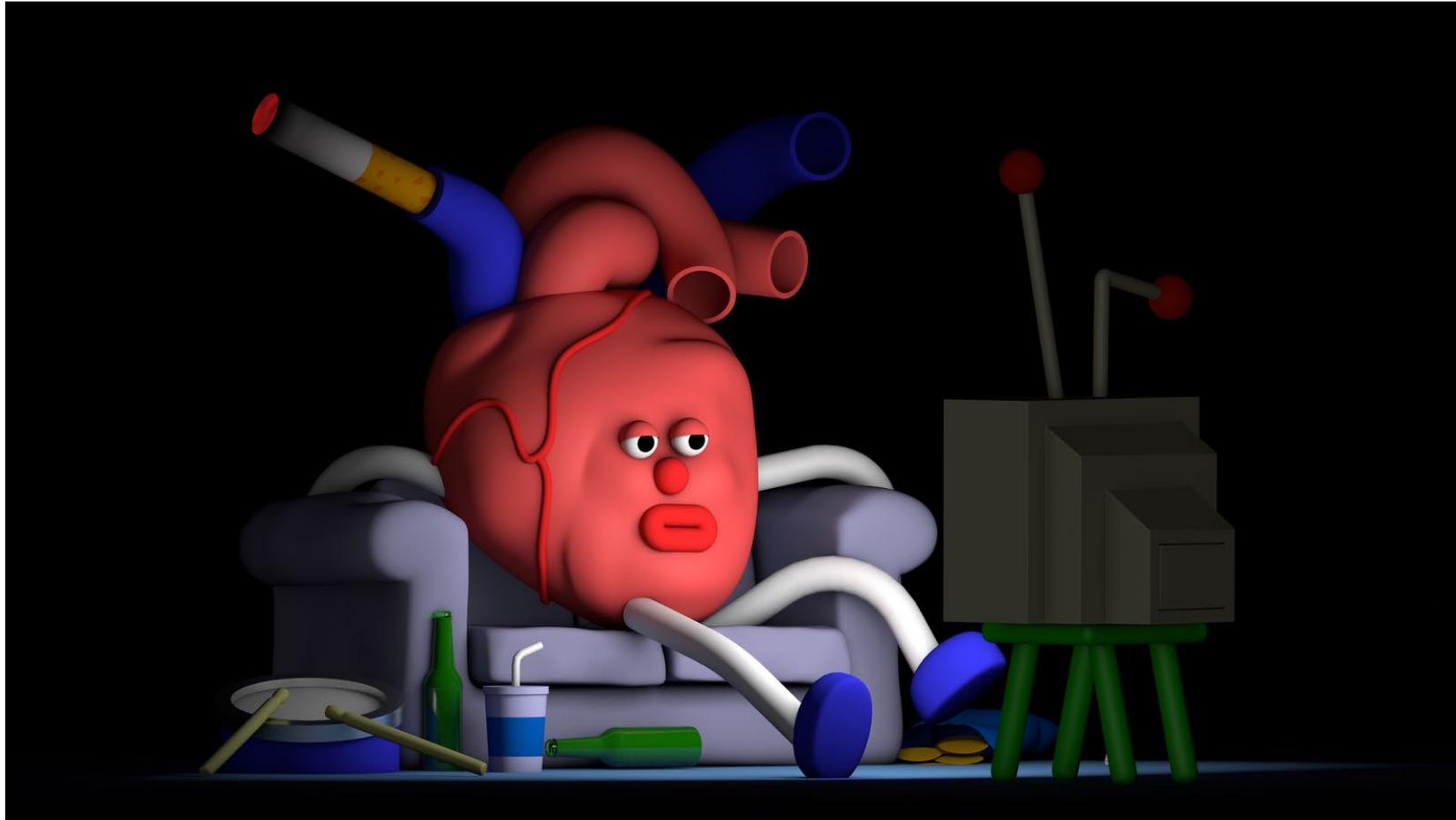
REPRESENTATION OF WOMEN IN ACADEMIC MEDICINE 2018-2019





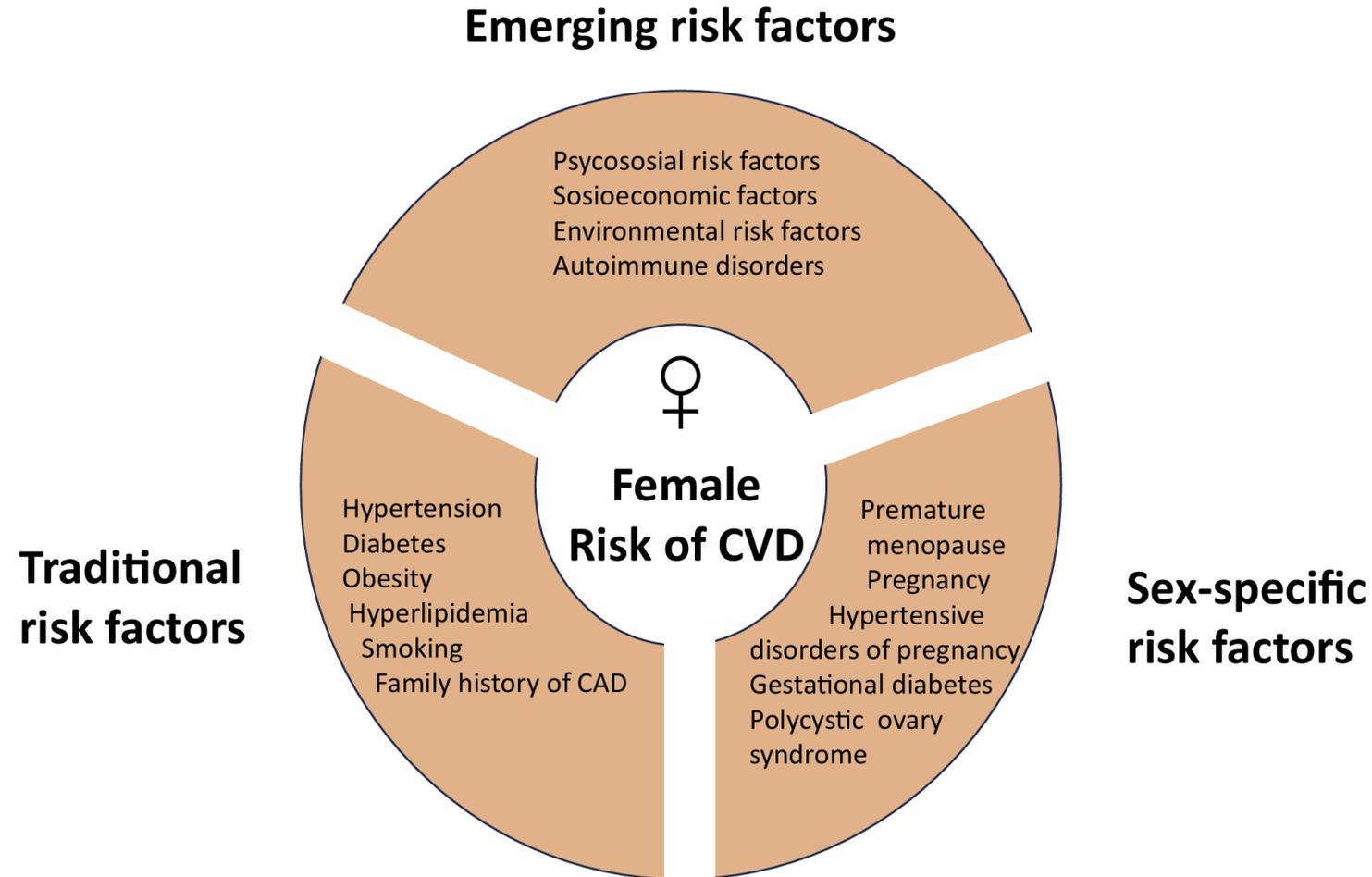


- ✓ **Risikofaktoren und Komorbiditäten**
- ✓ **Klinik und EF**
- ✓ **Pharmakodynamik/Pharmakokinetik**
- ✓ **Therapieansprechen**
- ✓ **Nebenwirkungen**
- ✓ **Prognose**



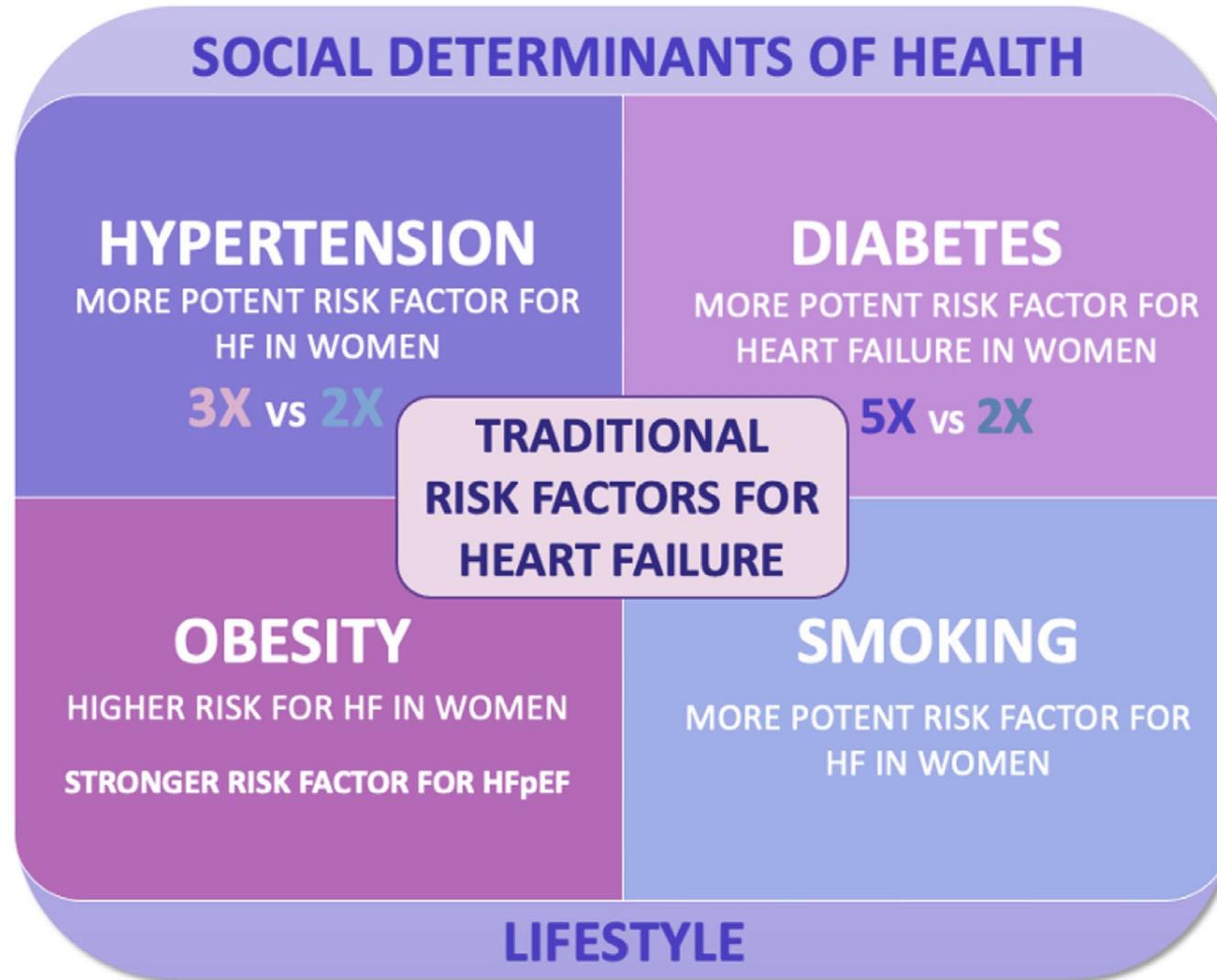
Risikofaktoren/Komorbiditäten

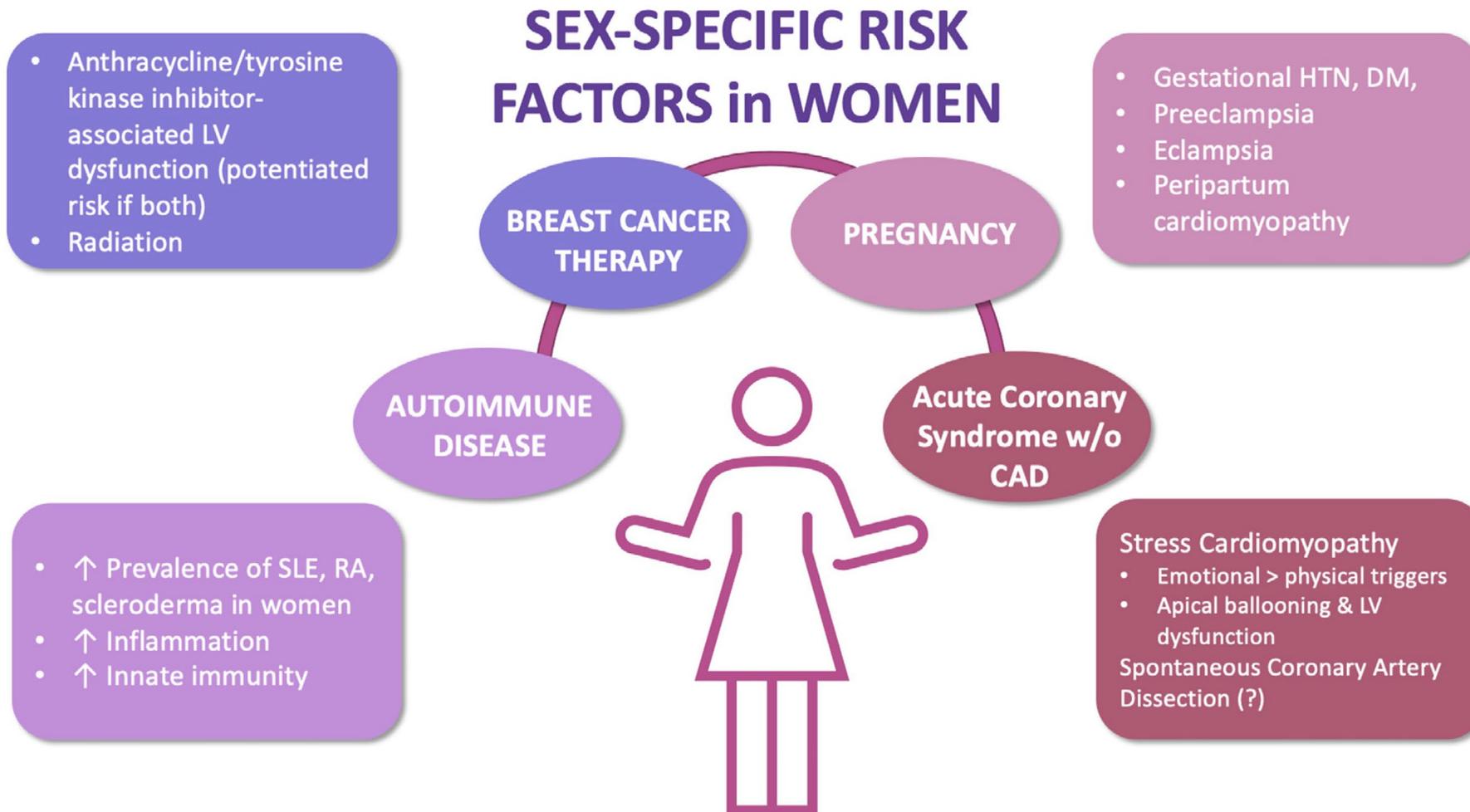
**Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Häufigkeit und Auswirkung
bei Herzinsuffizienz**



Marriage has been demonstrated to confer a cardiovascular benefit to men but not specifically to women

Risikofaktoren: unterschiedlicher Einfluss





- ✓ reversible LV-Dysfunktion mit Ausbuchtung des LV-Apex (apical ballooning)
- ✓ Tako-Tsubo betrifft v.a. Frauen jenseits des 60. LJ
- ✓ Auslöser: Emotionaler Stress (von “banal“ bis existenzbedrohend)

✓ Klinik

- Infarkttypische Schmerzen

✓ EKG

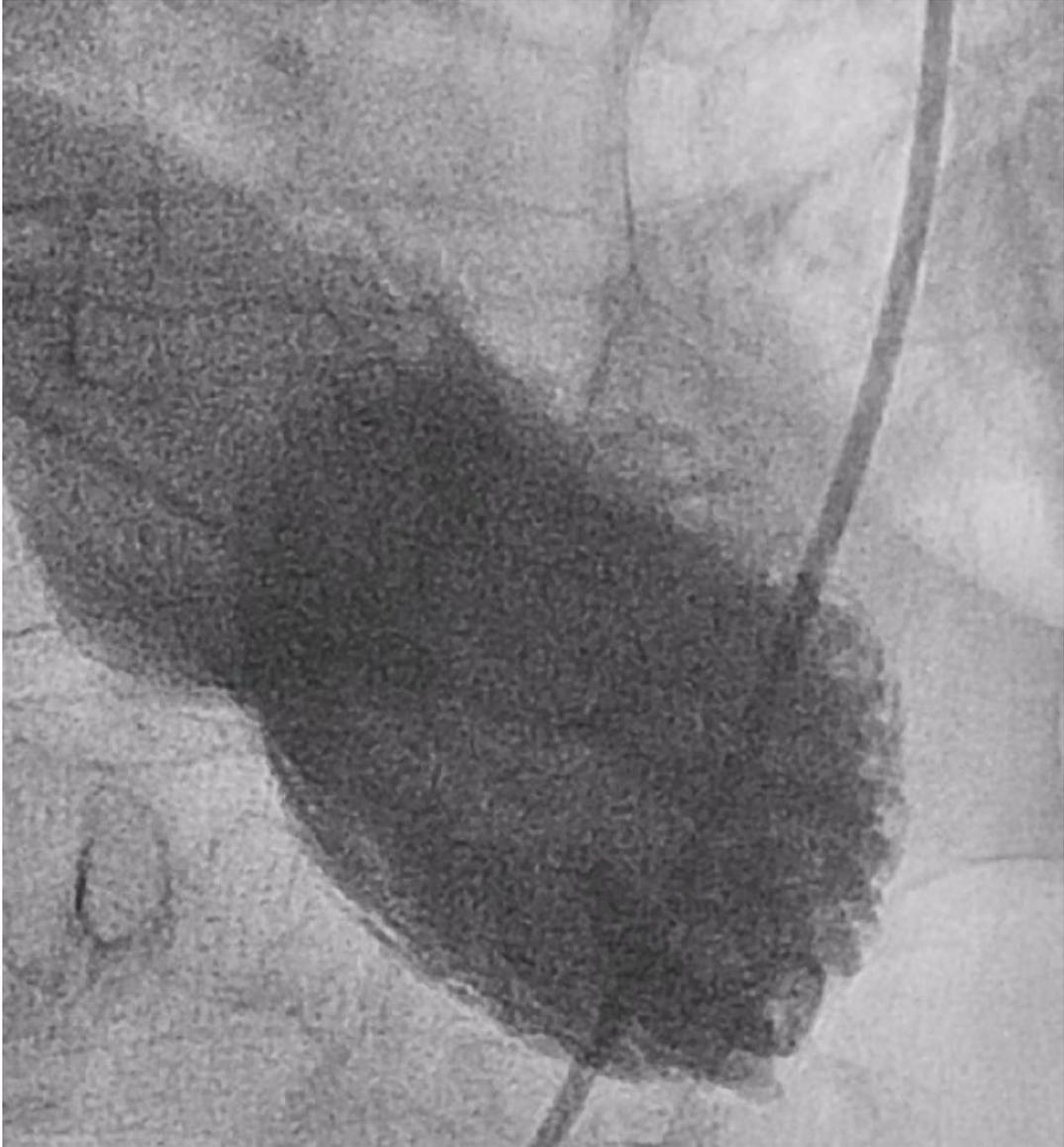
- ST-Streckenhebung über der Vorderwand

✓ Echokardiographie

- Ausbuchtung des apikalen Myokards bei hyperkontraktiler Basis

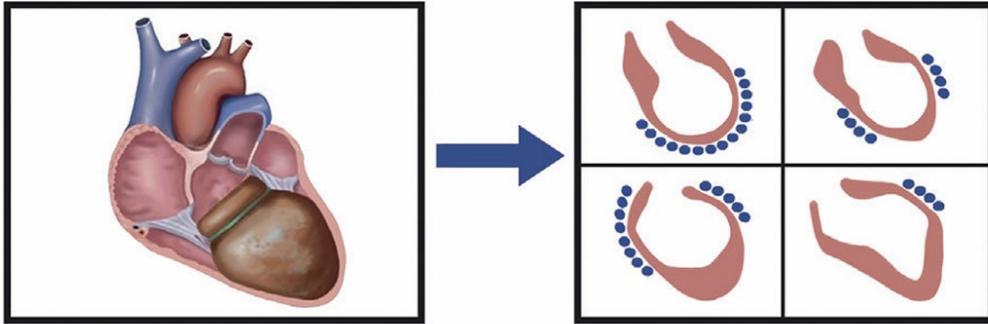
✓ Koronar-Angiographie

- Unauffällige Gefäße
-

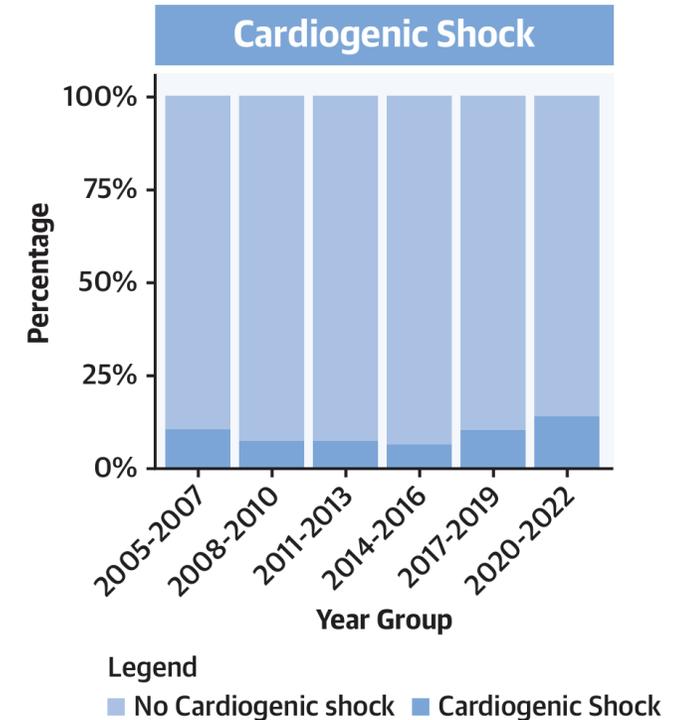
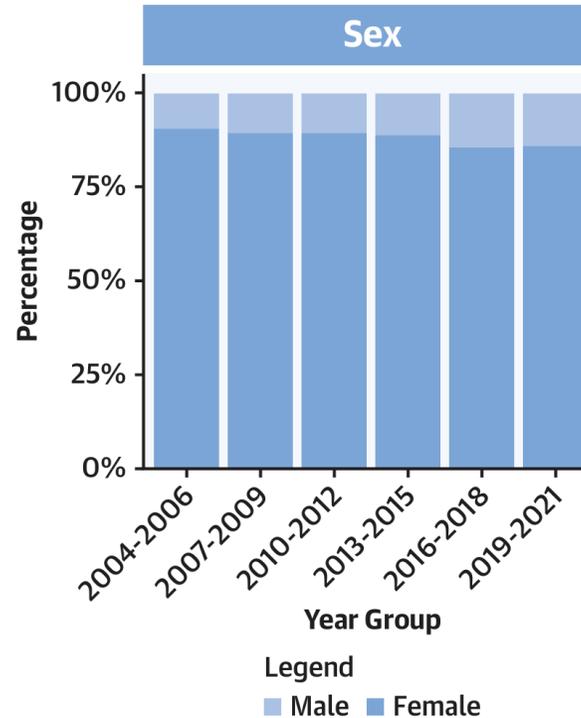
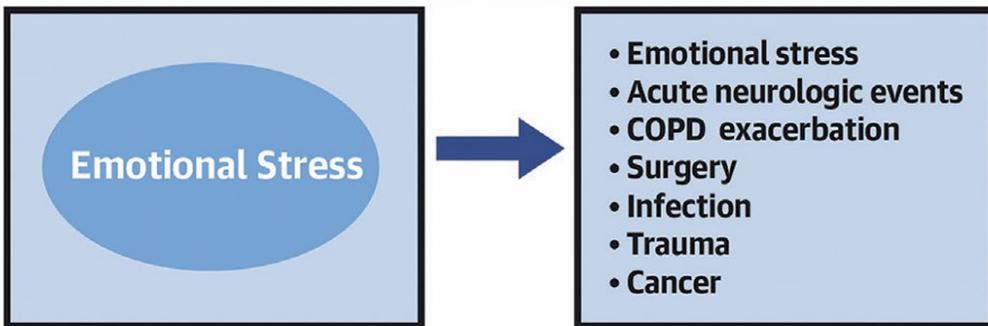


Temporal Trends - Intern. Takotsubo Registry

Defining Diverse Morphological Types



Physical Triggers Took Precedence Over Emotional Ones



✓ Therapie

- Betablocker
- ACE-Hemmer

✓ Prognose

- Meisten Fällen gut, völlige Normalisierung nach einigen Wochen;

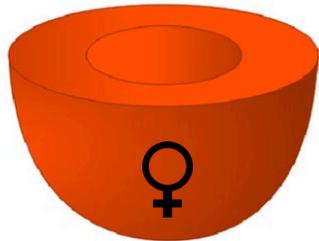
Katecholamine sind der Auslöser der Erkrankung und sollten nach Möglichkeit vermieden werden!

Unterschiede: Klinik & EF

- ✓ Frauen stärker Symptome und höheren Leidensdruck
- ✓ Höhere NYHA Klassen und höhere NTproBNP Werte



Eccentric hypertrophy



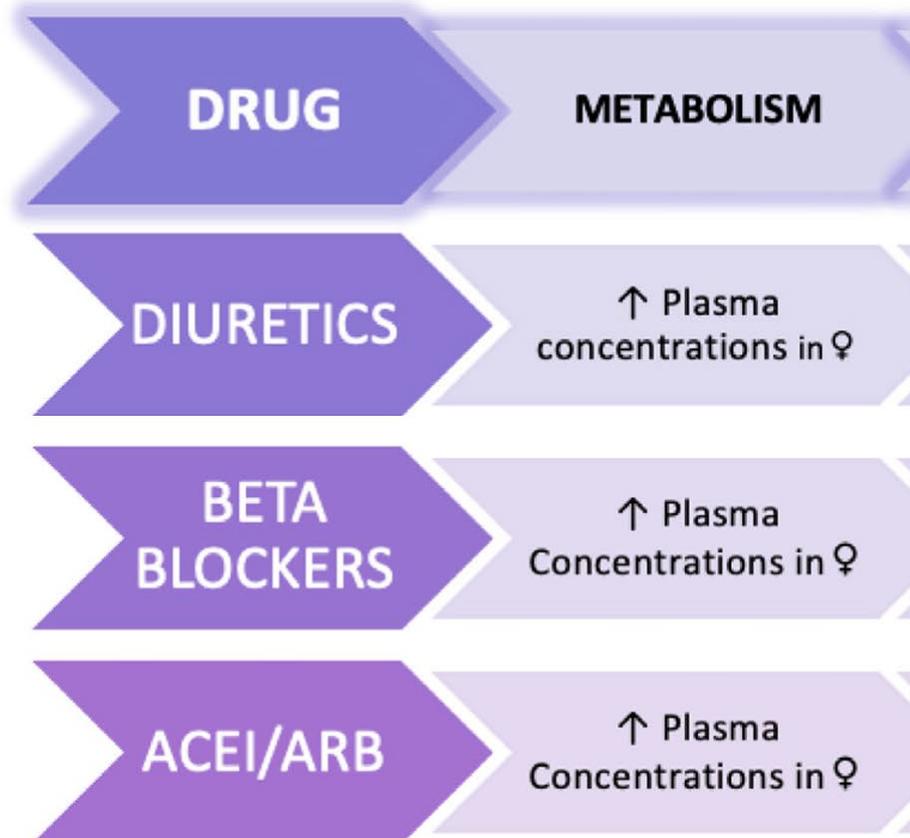
Concentric hypertrophy

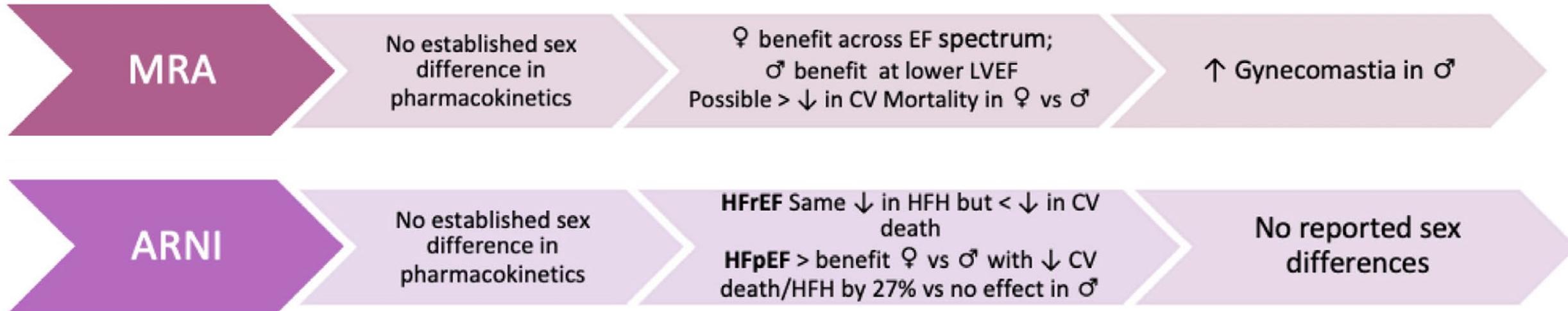
- ✓ Frauen höher EF; EF von 50% größere Reduktion als beim Mann
- ✓ Hypothese warum HI Medikamente bei Frauen auch in höheren EF Klassen noch wirken vs Männer
- ✓ Frauen besseres reverses remodelling (NTproBNP ↓ / ↑ EF)

Pharmakodynamik und -kinetik

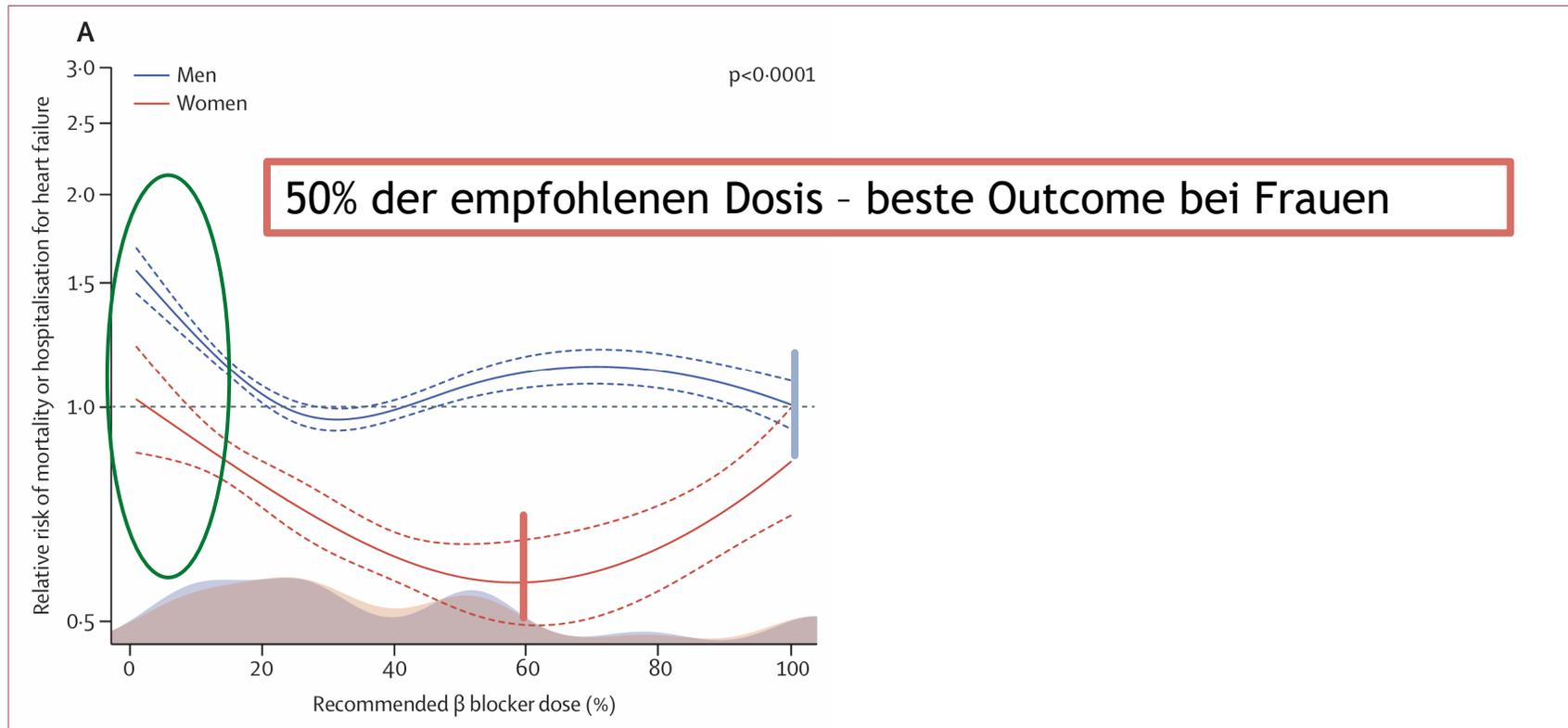
Parameter	Physiologic Differences	Pharmacokinetic Impact
ABSORPTION <ul style="list-style-type: none"> • Intestinal Transit Times • Transdermal Absorption 	 	<p>Slower Intestinal Transit in Women</p> <p>↑ Transdermal Absorption in Women</p>
DISTRIBUTION <ul style="list-style-type: none"> • Total Body Water • Women Greater Adipose Tissue • Plasma proteins modulated by Estrogen 	  	<p>↑ Total Body Water in Pregnant Women & Men</p> <p>↑ Adiposity in Women</p> <p>↑ Free Concentrations in Women (modulated by estrogen)</p>
METABOLISM <ul style="list-style-type: none"> • Organ Blood Flow • Cardiac Output • Body Fat 	  	<p>↓ Hepatic Blood Flow in Women</p> <p>↑ Cardiac Output/ Rate of Distribution in Men vs Women</p> <p>↑ Body Burden of Lipid Soluble Drugs in Women</p>
ELIMINATION <ul style="list-style-type: none"> • Renal Excretion • Liver Metabolism 	 	<p>↑ Glomerular Filtration Rate, Tubular Secretion & Resorption in Men</p> <p>↑ Renal Blood Flow in Pregnancy by 50%</p> <p>↓ Liver Enzyme Activity in presence of Estrogen: metabolism varies through pregnancy, menstrual cycle, use of contraceptives, after menopause in women</p>

Ansprechen auf Medikamente





- ✓ 11 Länder, prospektive Beobachtungsstudie; chron. Herzinsuffizienz (2010-2012)
- ✓ Suboptimale Dosierung von ARB/ACEi und B Blocker ($\leq 50\%$ der Zieldosis)



- ✓ B-blocker, ARB, ACEi - selbe Dosis führt zu 2.5x höhere Plasmaspiegel bei Frauen
- ✓ B Blocker: HF und Blutdruck stärker gesenkt bei Frauen mit gleicher Dosierung
- ✓ 50-70% höheres Risiko für Nebenwirkungen
- ✓ Häufig schwerer Nebenwirkungen in Frauen vs Männer
- ✓ Absetzen von Medikamenten, welche Prognose verbessern

Digitalis - DIG Trial (1997)

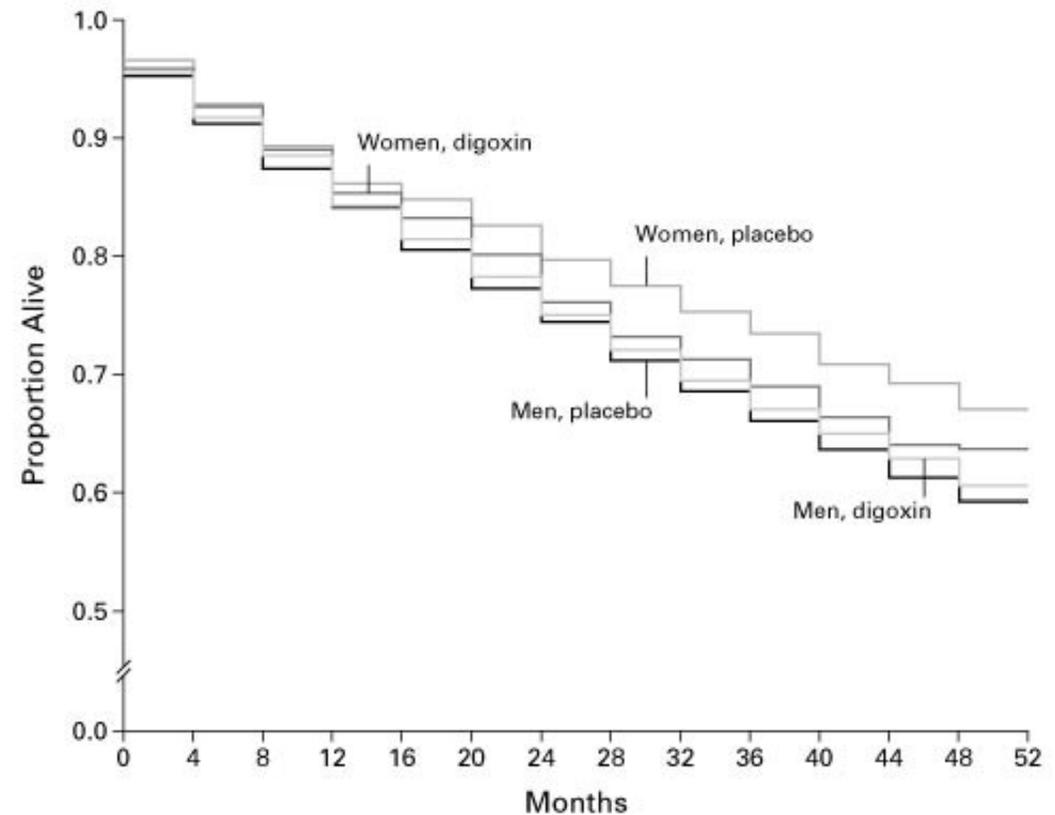
- ✓ EF < 45%
- ✓ Digitalis vs Placebo
- ✓ n=6800

INTERACTION BETWEEN SEX AND DIGOXIN THERAPY

SEX-BASED DIFFERENCES IN THE EFFECT OF DIGOXIN FOR THE TREATMENT OF HEART FAILURE

SAIF S. RATHORE, M.P.H., YONGFEI WANG, M.S., AND HARLAN M. KRUMHOLZ, M.D.

	Männer	Frauen
Dosierung	0.0093 mg	0.0084 mg
Plasmaspiegel	0.8 ng/mL	0.9 ng/mL



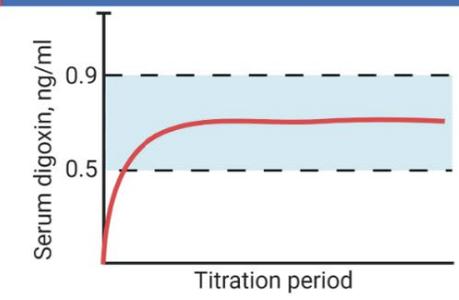
Digitalis assoziiert mit erhöhtem Mortalitätsrisikos bei Frauen, nicht bei Männern

DECISION Trial - low dose Digoxin in HF

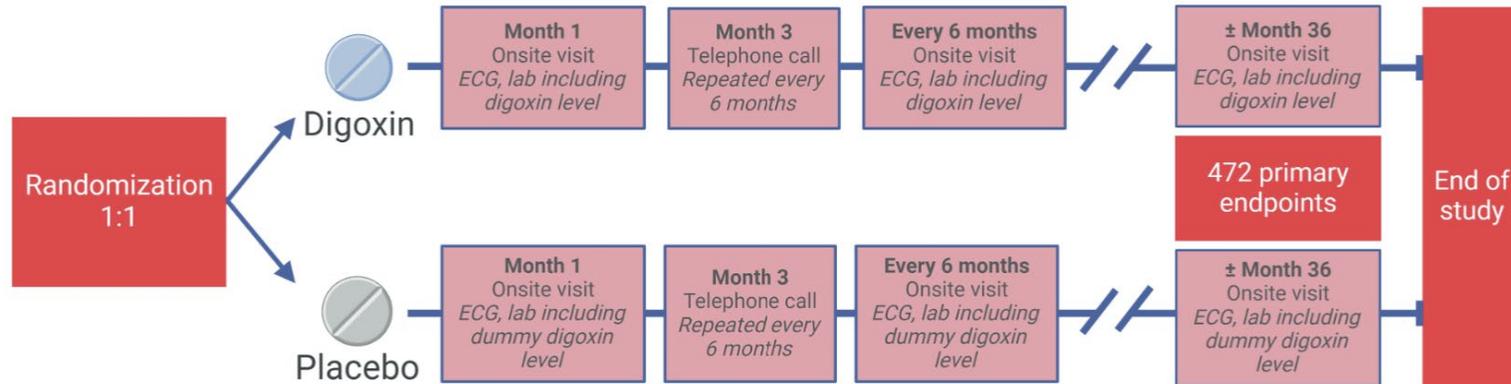
Digoxin Evaluation in Chronic heart failure: Investigational Study In Outpatients in the Netherlands:

DECISION

Double-blind, randomized, placebo controlled, multicenter trial

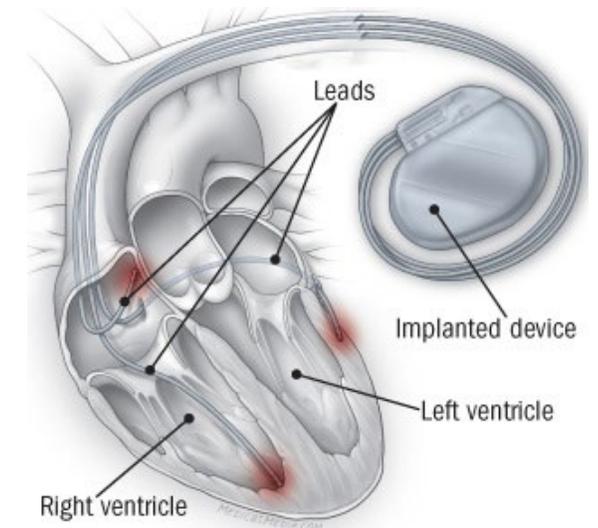
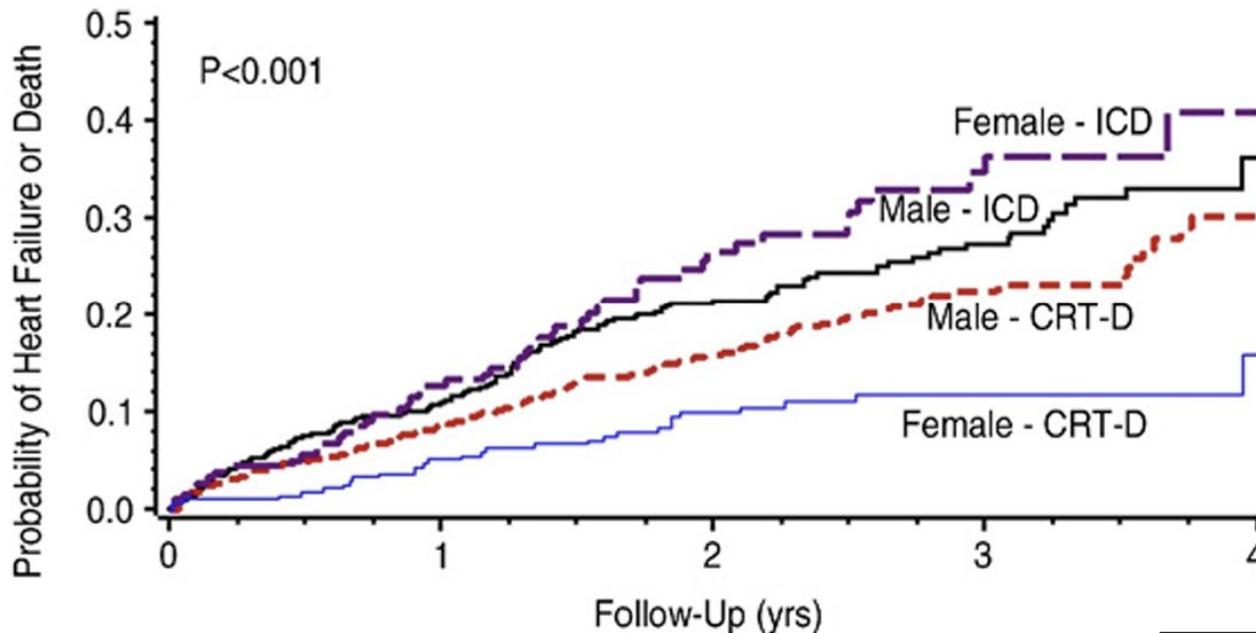
Main inclusion criteria	Digoxin concentration, target dose	Primary outcomes
<ul style="list-style-type: none"> Chronic HF NYHA class II-IV LVEF <50% NT-proBNP: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 600pg/ml if sinus rhythm ≥ 1000pg/ml if atrial fibrillation <p>1002 patients 43 participating Dutch sites</p>	 <p>Serum digoxin, ng/ml</p> <p>Titration period</p>	 <p>Cardiovascular death + heart failure hospitalization / urgent hospital visit (recurrent event analysis)</p>

Study design



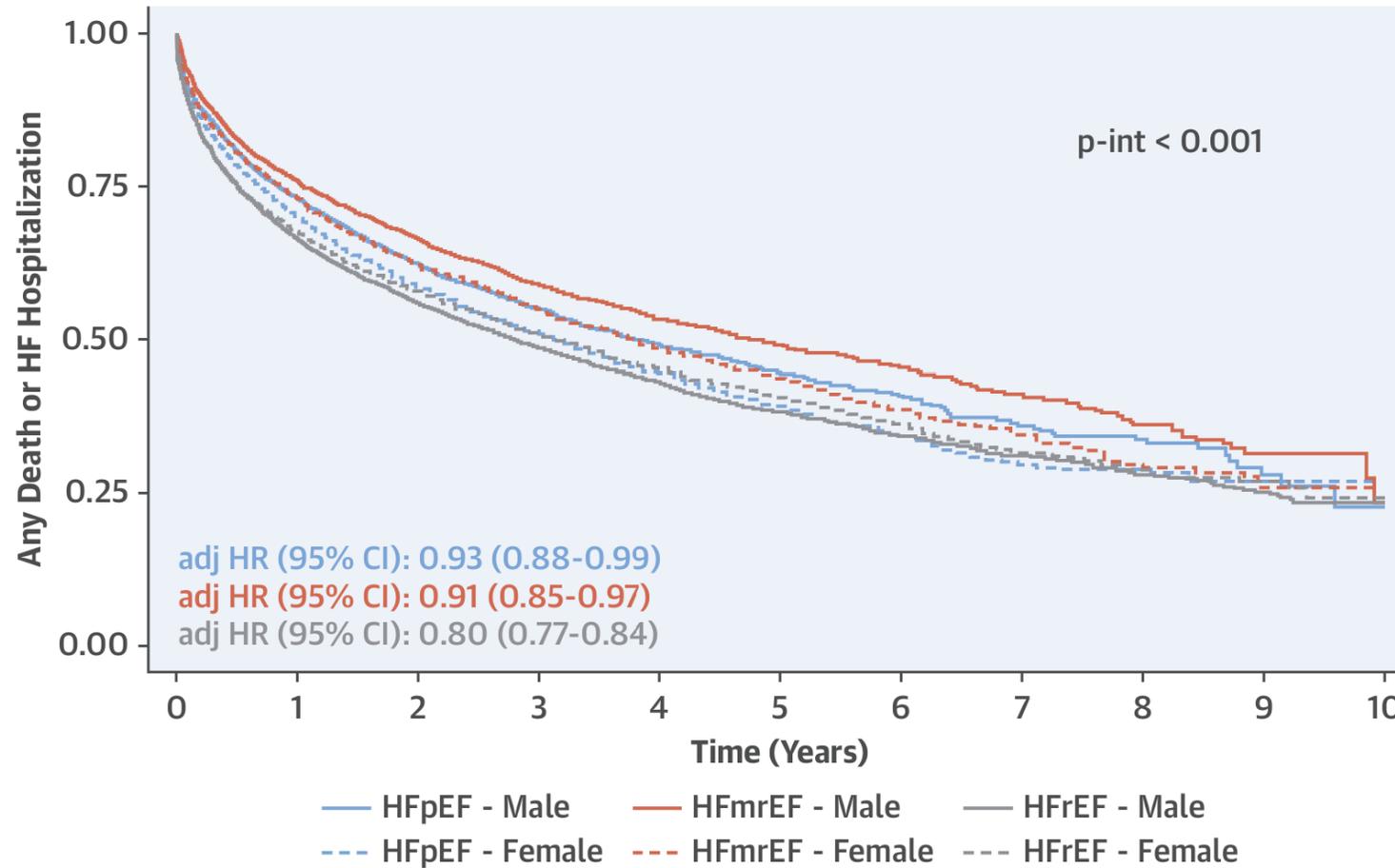
Devices - MADIT CRT Studie

- ✓ bei symptomatischer HI und hochgradig eingeschränkter LV-EF (<35%)
- ✓ zumindest 3-monatiger optimaler medikamentöser Therapie
- ✓ Verbreiterung des QRS-Komplexes >130msec



Guidelines selben Kriterien
Frauen bekommen seltener eine CRT

Any Death or HF Hospitalization



- ✓ Risikofaktoren wirken sich unterschiedlich auf Frauen aus
- ✓ Frauen schwerer Symptome und häufiger HFpEF
- ✓ HFrEF: Fantastic 4 wirken bei Frauen und Männer gleich
- ✓ HFpEF: ARNI und Spironolacton eventuell besser Wirkung in Frauen
- ✓ Therapien (Medikamente, Devices) werden bei Frauen zu selten verwendet
- ✓ Optimale RAASi und B Blocker Dosierung bei Frauen niedriger (50%)

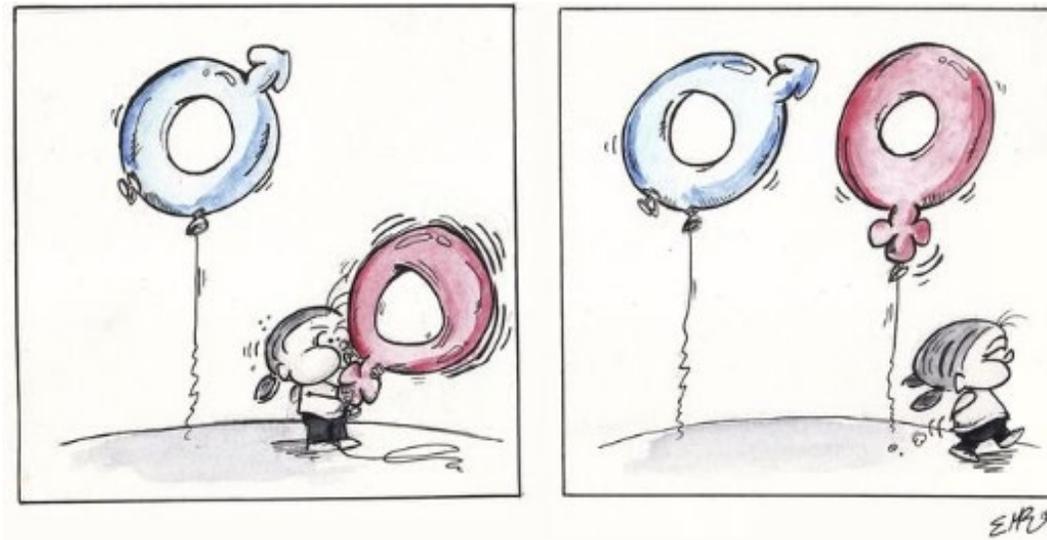


- ✓ Symptome
- ✓ Lebensqualität
- ✓ Therapieansprechen
- ✓ Prognose

**Internationale Guidelines machen
keinen Unterschied in der
Behandlung zwischen Frau/Mann**

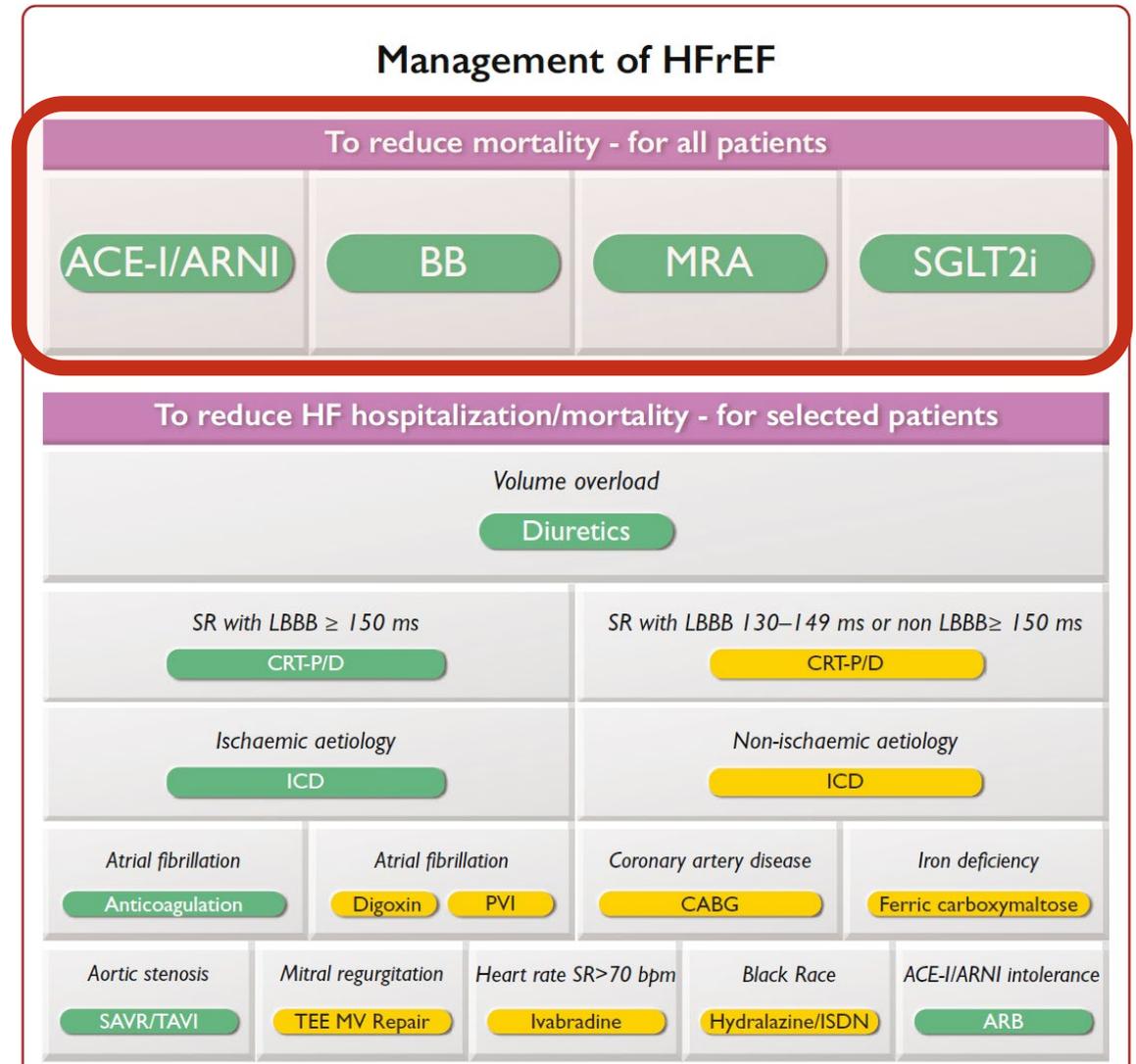
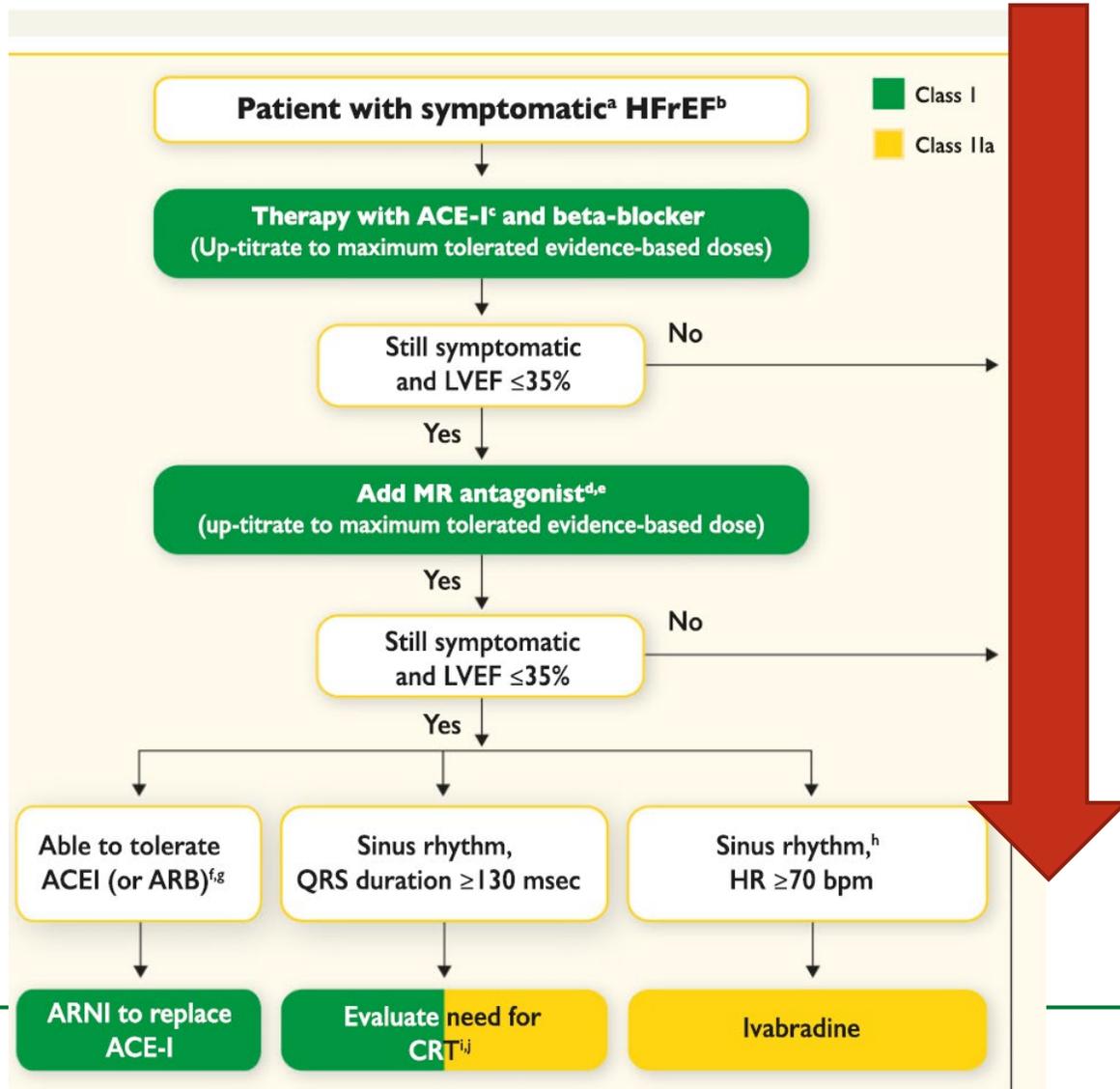
Es braucht mehr Frauen

- in Studien: geschlechtsspezifische Unterschiede analysieren
- als Studienleiterinnen
- als Journal editors
- als Entscheidungsträger (EMA, FDA)



2016

2021



Kampf gegen Herzinsuffizienz

ACEi/ARNI

SGLT2i

FANTASTIC 4

MRA

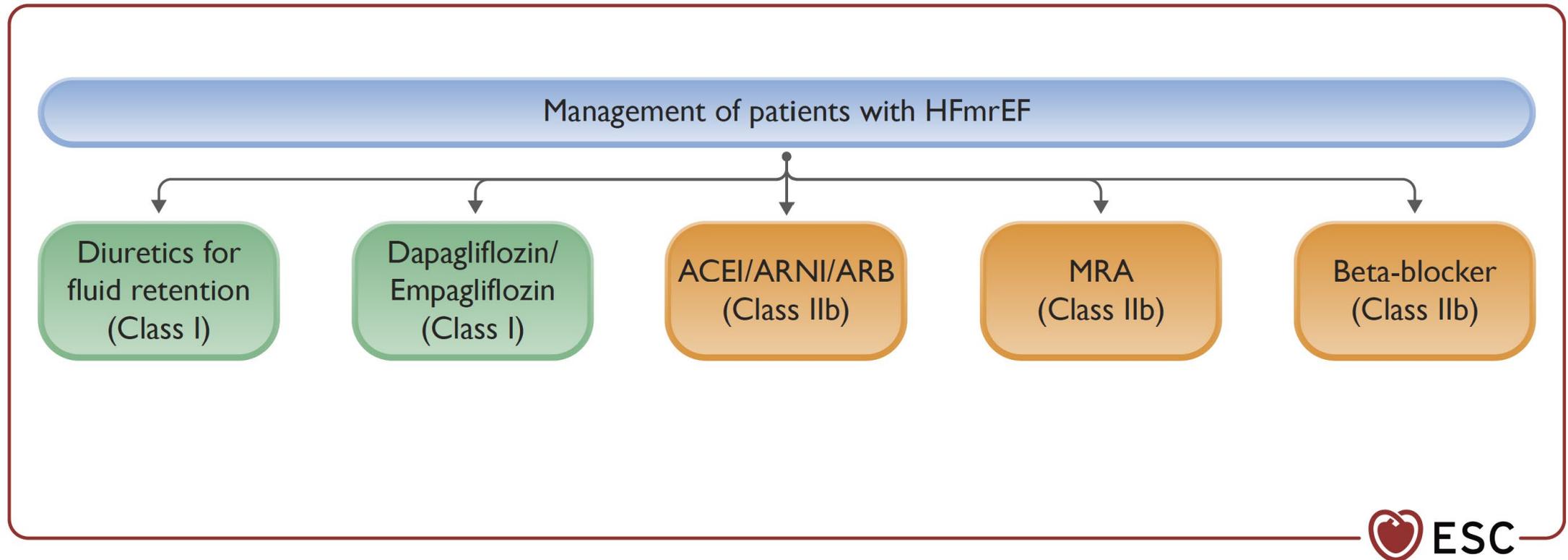
BB



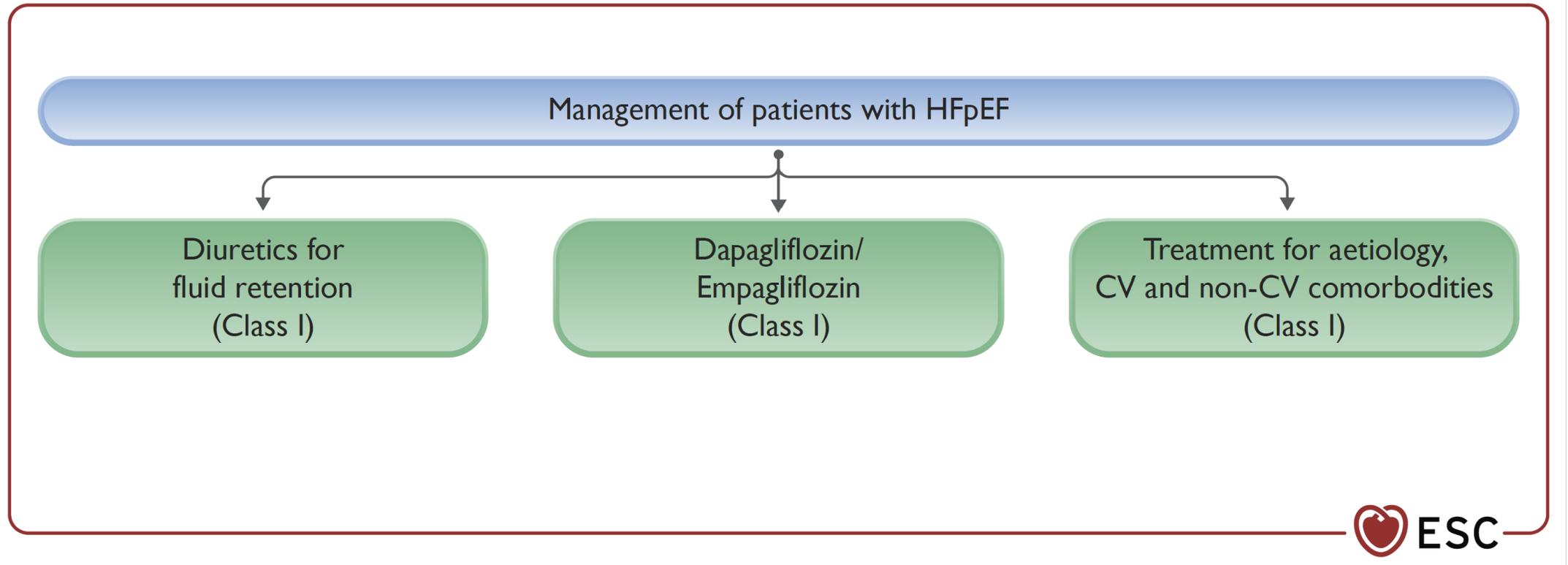
2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

- ✓ HFmrEF and HFpEF
- ✓ Acute HF

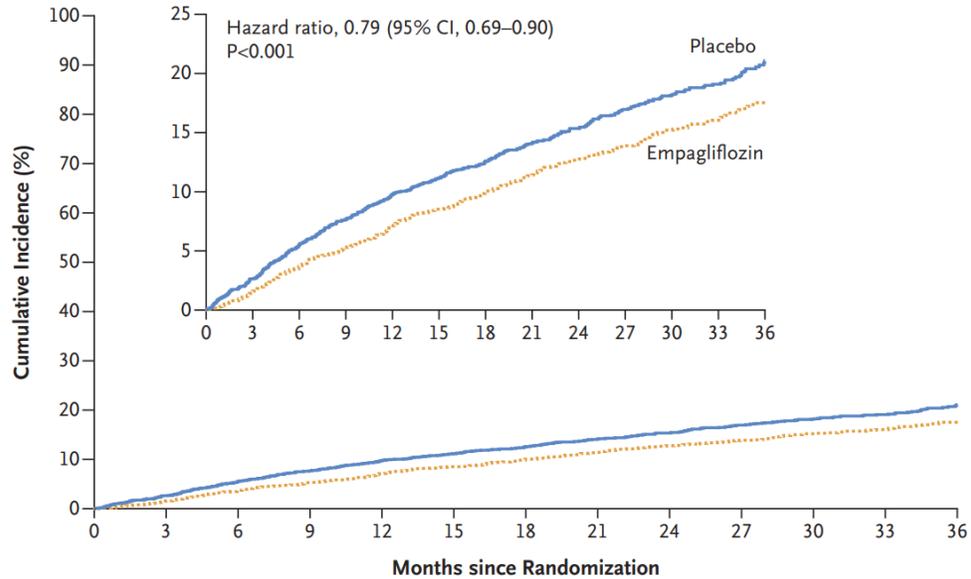
HF mildly reduced Ejection Fraction (EF 41-49%)



HF preserved Ejection Fraction (EF \geq 50%)



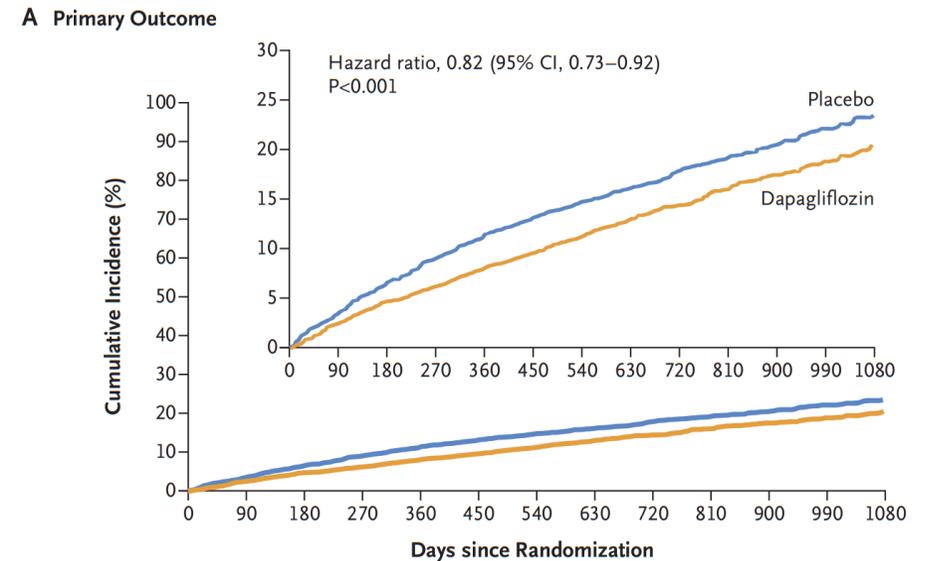
EMPEROR PRESERVED Empagliflozin



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozin	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

HR 0.79
(95% KI, 0.69-0.90)
p<0.001

DELIVER Dapagliflozin



No. at Risk	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810	900	990	1080
Placebo	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383
Dapagliflozin	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389

HR 0.82
(95% KI, 0.73-0.92)
p<0.001



Jardiance® 10mg Empagliflozin	HbA _{1c} > 7% (nach Metformin)	HFrEF / HFmrEF / HFpEF	eGFR < 90-20 ml/min/1,73m ² + ACE-I / AT-II-I
Dapagliflozin	HbA _{1c} > 7% (nach Metformin)	HFrEF	eGFR 75-25 ml/min/1,73m ² + ACE-I / AT-II-I



Eisen - essenziell für das Leben



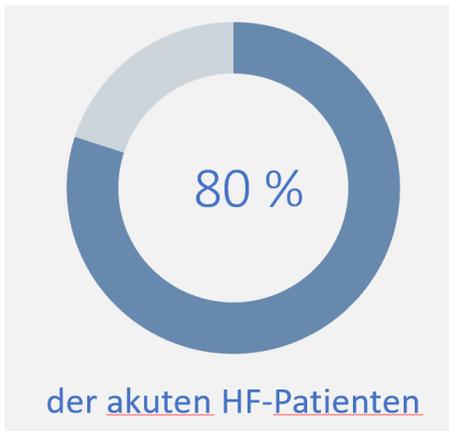
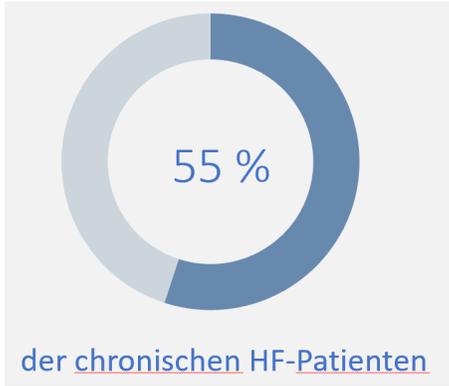
- ✓ 1/3 der Bevölkerung haben einen FE Mangel
- ✓ Hohes Risiko für FE Mangel

Kinder, Jugendliche, Frauen, ältere Menschen

chronischen Erkrankungen (Herzinsuffizienz, CKD, CED und Tumore)

- ✓ Gemüse (Fe^{3+}) - schlecht resorbiert
- ✓ Fleisch (Fe^{2+}) - besser resorbiert, kann nicht gespeichert werden

Herzinsuffizienz & Eisenmangel



In the setting of HF and iron deficiency (regardless of anaemia), patients demonstrate:

Impaired exercise capacity 	Poor QoL 	High hospitalisation risk 	High mortality 	High healthcare costs 
--	--	---	--	---

FE Mangel Definition - ESC HF Guidelines

Recommendations	Class ^a	Level ^b
i.v. FE Substitution bei symptomatischer HI (EF<50%) mit FE Mangel - Symptome & Lebensqualität zu verbessern	I	A
- Risiko für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zu reduzieren	IIa	A

© ESC 2023

DEFINITION VON EISENMANGEL

Serumsferritin <100 ng/mL



Serumsferritin 100-299 ng/mL mit TSAT <20%

Viele, aber nicht alle Pat. mit Herzinsuffizienz profitieren von iv Fe Substitution

- ✓ niedrige TSAT
- ✓ DM II
- ✓ chronischen Niereninsuffizienz
- ✓ KHK
- ✓ Anämie

größten Benefit (HI Hospitalisierungen & CV Tod)

Problem mit der aktuellen Definition von FE Mangel

Serumsferritin <100 ng/mL



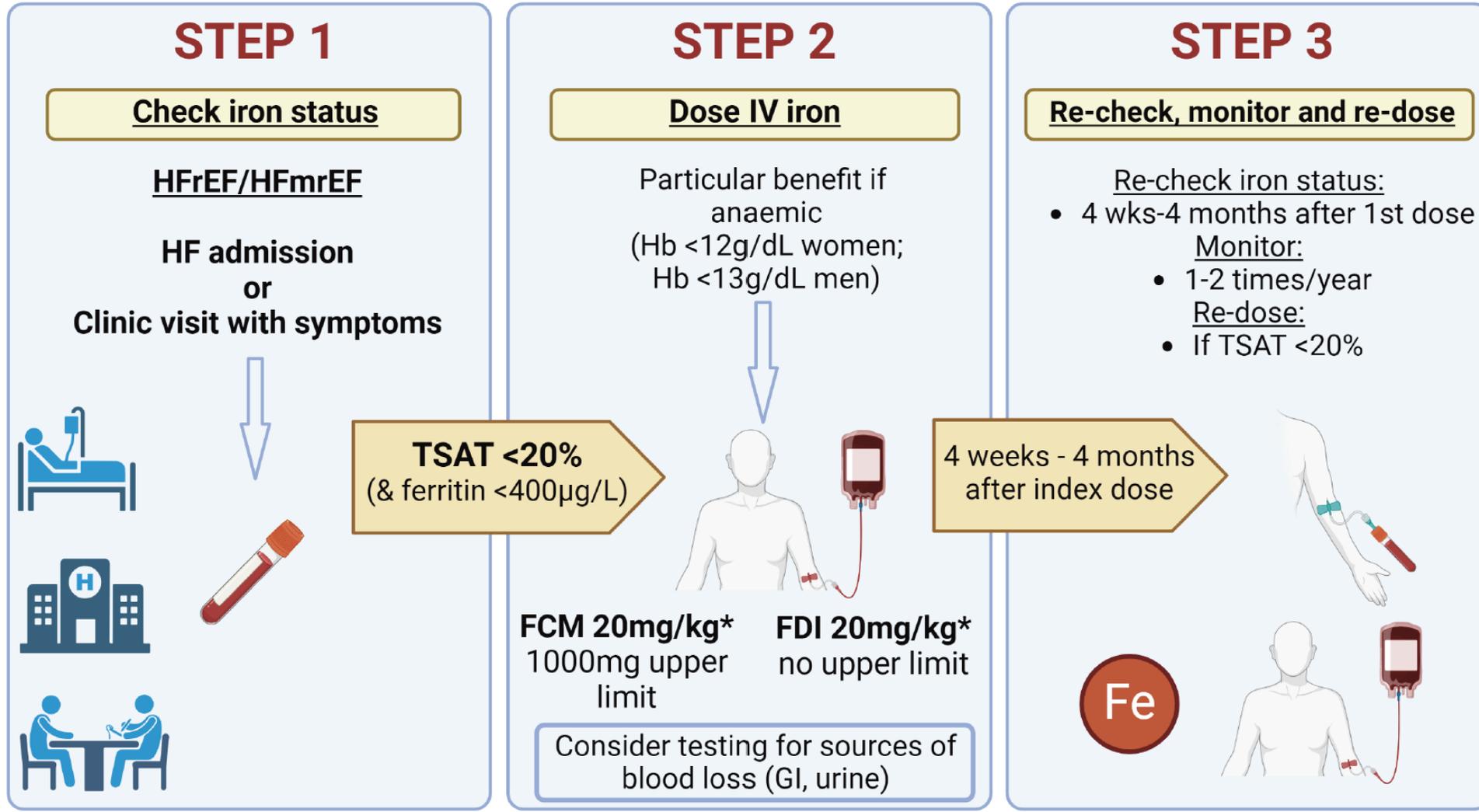
Serumsferritin 100-299 ng/mL mit TSAT <20%

- ✓ Willkürlich festgelegte Definition - keine Studien
- ✓ Ferritin <100 ng/ml, TSAT > 20%, behandelt Leute ohne Fe-Mangel („über-behandelt“)
- ✓ Ferritin 350ng/ml und TSAT 17% - hätte keinen FE-Mangel („nicht behandelt“)

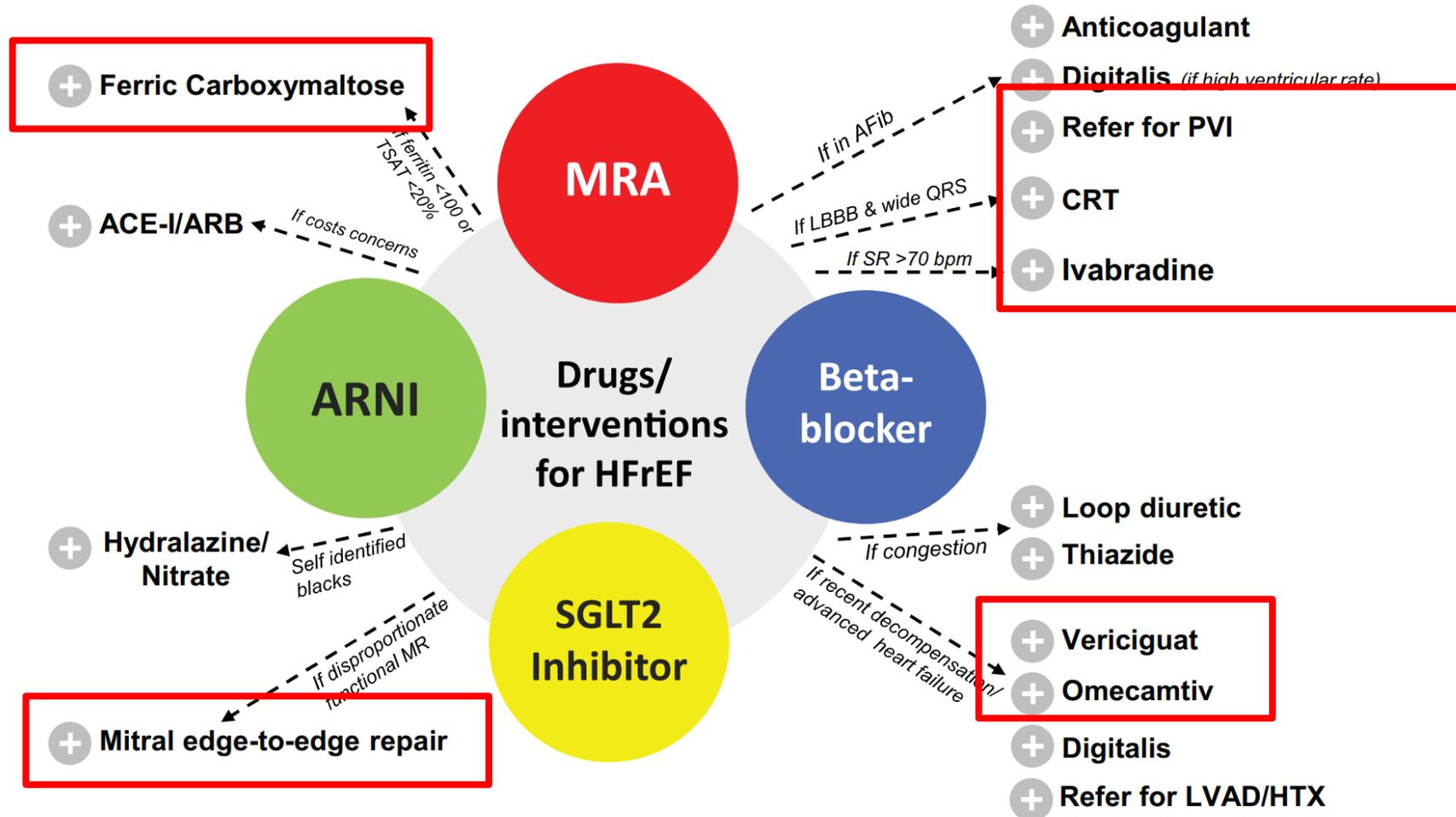
10-trial meta-analysis, inclusive of AFFIRM-AHF and IRONMAN	TSAT < 20%	2328	0.67 (0.49-0.92)	TSAT ≥ 20%	720	0.99 (0.74, 1.30)

33% relative Reduktion von Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Empfehlung für die Praxis



Modernes Herzinsuffizienzmanagement



Moderne Herzinsuffizienztherapie

Medikamente



Certified Chronic Heart Failure Nurse
Consultation on daily life



Doctor
Consultation on treatment



Pharmacist
Consultation on medicine

Devices



Physical Therapist
Consultation on rehabilitation

A team of specialists
are here
to provide advice
and support.



Medical Social Worker (MSW)
Consultation on nursing
and financial factors



Dietician
Consultation on food and nutrition



Clinical Engineer
Consultation on medical devices
such as pacemakers



Psychiatric Mental Health
Consultation on mental health

Interventionen

- Die Herzinsuffizienz ist eines der größten Gesundheitsprobleme des 21. Jh.
- Komplexes, heterogenes klinisches Syndrom - interdisziplinäres Management
- Etablierung der **Fantastic 4** innerhalb von **4 Wochen**
- Bei „Versagen“ der Fantastic 4 - **LVAD, HTx**
- **Screening auf Fe-Mangel (TSAT < 20%): Substitution mit iv Eisen**

- Devices (CRT-P/D) & Interventionen (PVI, PCI, MitraClip)
- Disease Management Programme (HerzMobil) und Rehabilitation
- **CAVE: Vulnerable Phase nach Entlassung**

markus.wallner@medunigraz.at

Drugs

Devices



Nephrologie
Kardiatechnik
Anästhesie
Herzchirurgie
Kardiologie
Infektiologie
Immunologie
Endokrinologie
Gastroenterologie

Pulmologie
HNO/Augenklinik
Dermatologie
Psychokardiologie
Palliativ Team

Interventions

markus.wallner@medunigraz.at