

Stufentherapie dem klinischen Stadium entsprechend

Neue Behandlungsstrategien bei Herzinsuffizienz

M. Konermann, Marienkrankenhaus Kassel

NOTFALLMEDIZIN 2003; 29: 453–461

Der Begriff Herzinsuffizienz bezeichnet die Unfähigkeit des Herzens, die Gewebe ausreichend mit Blut und Sauerstoff zu versorgen, um ihren Stoffwechsel in Ruhe oder Belastung sicherzustellen. Herzinsuffizienz ist kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern ein Symptomenkomplex, dem eine kardiale Erkrankung zugrunde liegt.

■ Akute Herzinsuffizienz

Die akute Herzinsuffizienz, sei es als Erstmanifestation oder akute Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz, ist in der Regel eine Aufgabenstellung für die Klinik oder gar für die Intensivstation. Sie äußert sich im Lungenödem oder kardiogenen Schock, das heißt Abfall des Herzzeitvolumens und des Blutdrucks, gegebenenfalls in Verbindung mit einer Tachykardie. Die Ursachen sind vielfältig (Tab. 1). Die Therapie unterscheidet sich grundlegend von der der chronischen Herzinsuffizienz und ist auf eine akute Stützung des Kreislaufes und Behandlung der zugrunde liegenden Störung ausgerichtet (Tab. 1). Im Weiteren wird von der chronischen Herzinsuffizienz die Rede sein.

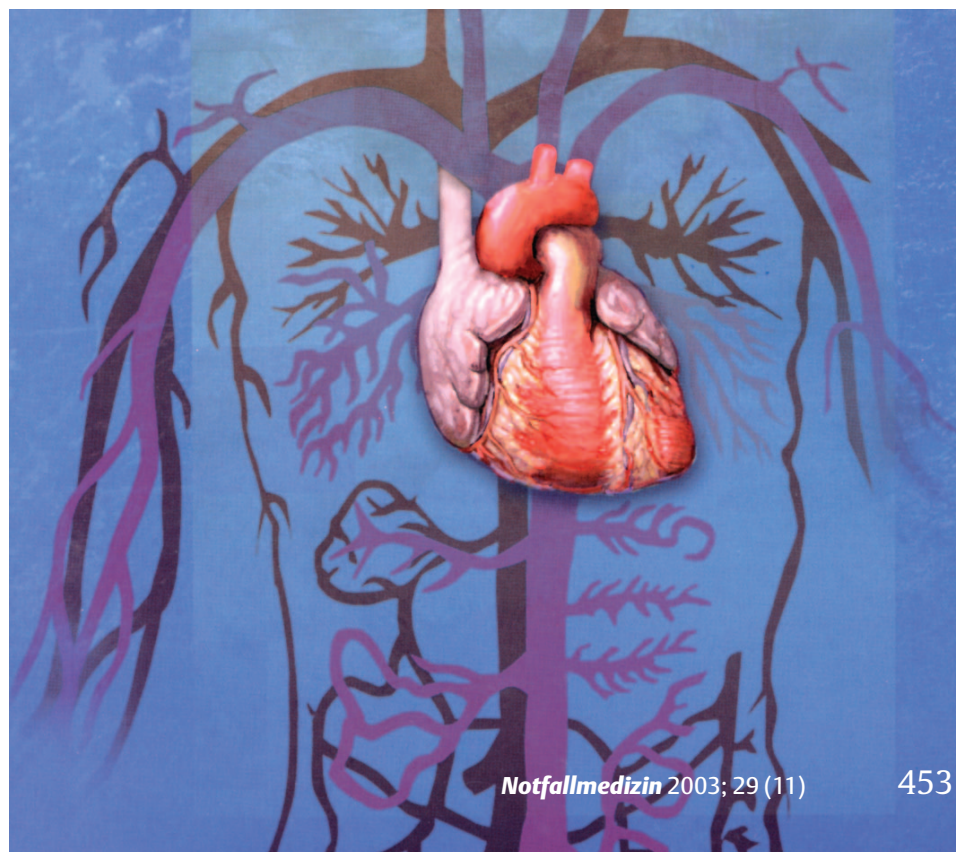
■ Epidemiologie

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der weltweit häufigsten Erkrankungen mit einer Prävalenz von etwa 15 Millionen im Jahre 1995 (5). Die Inzidenz ist altersabhängig: bis zum 55. Lebensjahr sind weniger als 1% der Bevölkerung betroffen, zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr 2–5%, bei über 80-jährigen fast 10%. Männer sind mit einem Verhältnis von 1,5 : 1 häufiger betroffen als Frauen. Im Zuge der zunehmenden Überalterung der Bevölkerung westlicher Industrie-

Die Herzinsuffizienz ist ein komplexes Krankheitsbild unterschiedlicher Ätiologie mit altersabhängiger Häufung und zunehmender Prävalenz. Die Prognose ist vom klinischen Stadium abhängig und insgesamt unbehandelt sehr schlecht. Durch in den letzten Jahren entwickelte neue Therapieregimes lassen sich Symptome und Lebenserwartung deutlich verbessern, dies erfordert jedoch eine langfristige, sorgfältige Behandlung und Betreuung der betroffenen Patienten.

Die akute Herzinsuffizienz äußert sich im Lungenödem oder kardiogenen Schock und ist ein Krankheitsbild für die Intensivmedizin, die Therapie zielt auf eine akute Stabilisierung des Kreislaufs und rasche Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung. Die häufigsten Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz sind die ischämische und die hypertensive Herzkrankung, andere Ursachen sind seltener. Basis der Herzinsuffizienz ist ein pathologisches Remodeling des Herzmuskels als Folge einer neurohumoralen Aktivierung, deren Antagonisierung auch den erfolgversprechendsten therapeutischen Ansatz darstellt.

Neben der Erfassung der häufigsten Symptome wie Müdigkeit, Dyspnoe und Flüssigkeitsretention zielt die Diagnostik auf die Erfassung der Herz- und Nierenfunktion sowie die Aufdeckung der zugrunde liegenden Herzerkrankung. Die Therapie ist abhängig von Grundkrankheit und klinischem Stadium, die Pharmatherapie beinhaltet ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptorblocker, Diuretika (Spironolacton), Betablocker und Digitalis. Bei Cheyne-Stokes-Atmung sollte auch die Sauerstoffgabe oder maschinelle Atemhilfstherapie erwogen werden. Begleitprobleme wie Herzrhythmusstörungen oder Gerinnungsstörungen müssen behandelt werden, unverzichtbar ist die Behandlung der Grundkrankheit. Bei terminaler Herzinsuffizienz ist die Herztransplantation zu erwägen.



nationen ist mit einer Häufung der Herzinsuffizienz zu rechnen (2).

Symptome, Einteilung und Prognose

Die Symptomatik der Herzinsuffizienz ist nicht einheitlich. Typische

Symptome sind Müdigkeit, Erschöpfung, Dyspnoe und Flüssigkeitsretention, eine Herzinsuffizienz kann aber auch asymptomatisch sein. Die gebräuchlichste Einteilung des Schweregrades ist die der New York Heart Association (NYHA) (Tab. 2).

Die Todesfallzahl durch Herzinsuffizienz hat sich seit 1968 mehr als vervierfacht. Über 90% der Todesfälle betreffen Patienten im Alter über 65 Jahren. Die Prognose ist abhängig vom Schweregrad, der Grunderkrankung und der Therapie. Im Stadium NYHA III und IV betrug die 5-Jahres-Mortalität bis 1988 70–80% und war damit deutlich schlechter als die der meisten Tumorerkrankungen (Abb. 1). Durch neue Therapiestrategien ist seitdem eine Verbesserung zu verzeichnen (3).

Ätiologie und Pathophysiologie

In den westlichen Industrienationen sind die häufigsten Ursachen der Herzinsuffizienz die ischämische Herzerkrankung und die arterielle Hypertonie, die jeweils für etwa 40% der Fälle verantwortlich sind. Seltener Ursachen sind idiopathische Kardiomyopathien, Vitien, Myokarditiden, Endo- und Perikar-

ditiden, metabolische Erkrankungen, Noxen, Pharmaka und Tumoren (9).

Unterschieden wird die diastolische von der systolischen Myokardinsuffizienz. Die diastolische Herzinsuffizienz beruht auf einer Versteifung des Myokards, meist durch Hypertrophie und Fibrosierung, ist mit zunehmendem Lebensalter häufiger und hat die bessere Prognose. Die häufigste Ursache ist die arterielle Hypertonie. Die systolische Herzinsuffizienz geht mit einer Kontraktionsstörung und meist Dilatation des linken Ventrikels einher und hat die schlechtere Prognose. Die häufigste Ursache ist die ischämische Herzerkrankung. In den meisten Fällen liegen allerdings Kombinationen diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz vor.

Relaxations- und Kontraktionsstörungen des Myokards führen zu einem Anstieg der myokardialen Wandspannung und damit zur Myokardhypertrophie, konsekutiv erhöhtem Sauerstoffverbrauch und vermehrter Kollageneinlagerung. Die Minderperfusion der Organe stimuliert – als Kompensationsmechanismus zur kurzfristigen Stabilisierung des Kreislaufes – eine neuroadrenerge Aktivierung mit Anstieg

Tab. 1 Mögliche Ursachen und Therapieoptionen der akuten Herzinsuffizienz

Ursachen der akuten Herzinsuffizienz

- Herzrhythmusstörungen (bradykard, tachykard)
- Myokardinfarkt
- Myokardruptur
- Myokarditis
- Klappenabriss
- Hypertensive Krise
- Lungenembolie
- Perikardtamponade
- Spannungspneumothorax
- Schock (septisch, endokrin, toxisch)

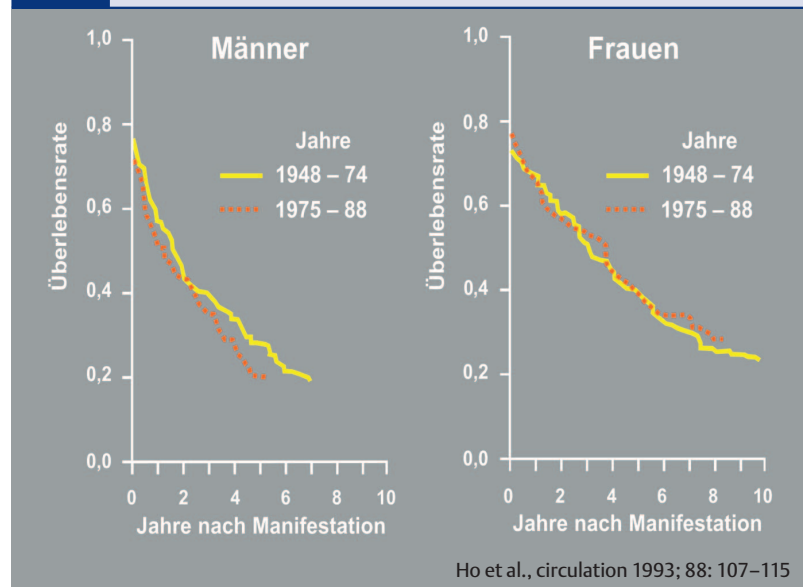
Therapieoptionen der akuten Herzinsuffizienz

- Positiv inotrope Substanzen (Katecholamine, Digitalis)
- Phosphodiesterasehemmer
- Neuropeptide
- Schleifendiuretika
- Antiarrhythmika
- Vorlastsenker, Nachlastsenker
- Opiate
- Sauerstoffsufflation
- Mechanische Ventilation (nichtinvasiv, invasiv)
- Hämofiltration
- IABP (intraaortale Ballon-Pulsation)
- Passagerer Schrittmacher
- Behandlung der Grunderkrankung (Thrombolyse, Punktion, Notoperation)

Tab. 2 Einteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA)

NYHA-Klasse	Beschreibung
I	Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkung
II	Herzerkrankung mit Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei alltäglicher Belastung. Keine Beschwerden in Ruhe
III	Herzerkrankung mit Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei geringer Belastung. Keine Beschwerden in Ruhe
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden in Ruhe. Bettlägerigkeit

Abb. 1 Überlebensrate von Männern und Frauen mit schwerer Herzinsuffizienz bis 1988

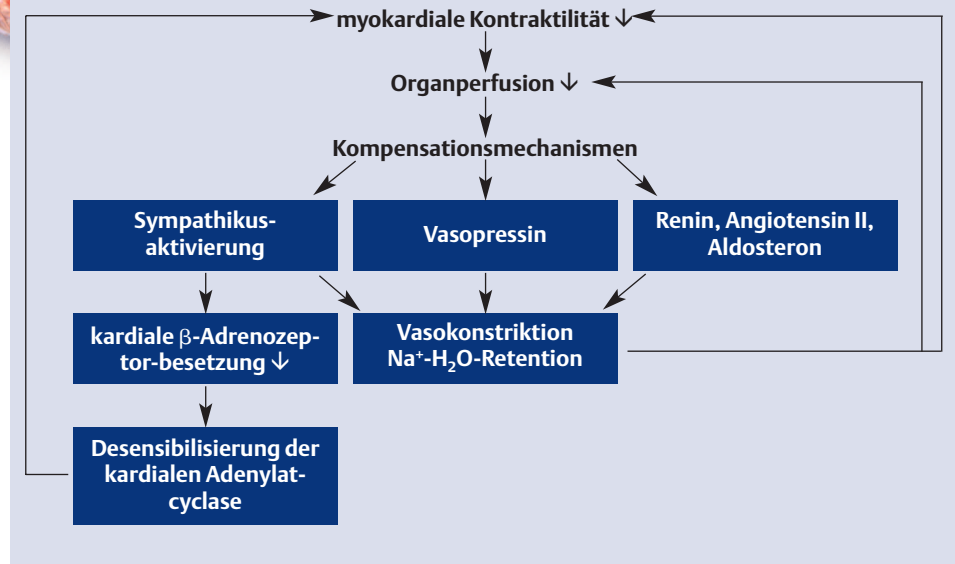


Ho et al., circulation 1993; 88: 107–115

NYHA III und IV: Überlebensrate von Männern und Frauen in unterschiedlichen Zeiträumen der Diagnosestellung.

des Sympathikotonus, vermehrter Vasopressinausschüttung und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems mit Stimulation der AT₁-Rezeptorexpression und gesteigerter Angiotensin-II-Bildung (18). Die Folgen sind eine Vasokonstriktion mit Erhöhung der Nachlast, Flüssigkeitsretention, Reduktion der myokardialen Katecholaminrezeptordichte und Förderung des myokardialen Zelltods (Apoptose) (16). All diese Prozesse erhöhen längerfristig die Belastung des Myokards und fördern in einem Circulus vitiosus das pathologische Remodeling, die Dilatation und den morphologischen Umbau des linken Ventrikels durch Myozytenreduktion und bindegewebige Umwandlung des Myokards (Abb. 2).

Abb. 2 Schema der neurohumoralen Aktivierung



■ Diagnostik

Bei typischer Symptomatik (Dyspnoe, Müdigkeit, Ödeme) sichert die körperliche Untersuchung die Diagnose (Ödeme, Jugularvenenstauung, Tachykardie, pulmonale Rasselgeräusche, 3. Herzton) und induziert die Suche nach der zugrunde liegenden kardialen Erkrankung. Bei oligosymptomatischen Patienten (NYHA I und II) kann die Erfassung einer Herzinsuffizienz klinisch schwierig sein (17).

In der Labordiagnostik (Tab. 3) sinnvoll ist ein Blutbild, da eine Anämie eine Herzinsuffizienz auslösen oder verstärken kann. Eine Schilddrüsenfunktionsstörung als Ursache muss ausgeschlossen werden. Serumelektrolyte und Blutzucker weisen auf zugrunde liegende Erkrankungen hin, der Nachweis einer Hyponatriämie deutet auf eine ungünstige Prognose. Eine Proteinurie im Urinstatus zeigt eine endotheliale Membranstörung an und ist ebenfalls ein Indikator einer ungünstigen Prognose. Von besonderer Wichtigkeit ist die Erfassung der Nierenfunktion anhand des Serumkreatinins oder, besser, der Bestimmung der Kreatininclearance mit der Formel von Cockcroft und Gault (Abb. 3). Die glomeruläre Filtrationsrate korreliert sogar besser mit der Prognose einer Herzinsuffizienz als die linksventrikulären Funktionsparameter (Abb. 4), da die Niere bei der

Herzinsuffizienz sowohl Opfer (Verschlechterung der Nierenfunktion durch Reduktion des Herzzeitvolumens) als auch Täter (Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems durch renale Perfusionsminderung) ist (7).

Neue Laborparameter zur Diagnostik der Herzinsuffizienz sind die Neuropeptide, insbesondere das BNP (brain natriuretic peptide). Diese leider noch sehr teuren Marker zeigen eine ausgezeichnete Trennschärfe und sind daher besonders geeignet zur Detektion leichter Fälle von Herzinsuffizienz sowie zur Verlaufsbeurteilung und Qualitätskontrolle einer medikamentösen Therapie (23). Aufgrund der Kosten können aber zurzeit nur schwierige Einzelfälle so untersucht werden.

Bei der apparativen Diagnostik hat die Farbdoppler-Echokardiographie (Abb. 5) den höchsten Stellenwert, da hiermit morphologische und funktionelle Parameter rasch erfasst werden. Sie gibt Auskunft über Größe und lokale wie globale Funktion der Herzhöhlen und des Myokards, Wanddicken, Klappenfunktion und Pulmonalarteriendruck (14). Eine Röntgenaufnahme der Thoraxorgane in zwei Ebenen ist sinnvoll zum Nachweis einer Herzvergrößerung, Lungenstauung oder eines Pleuraergusses. Das Elektrokardiogramm dient in erster Linie der Aufdeckung ischämischer Herzerkrankungen,

Myokardhypertrophie und Erregungsleitungsstörungen, zusätzlich können auch weiterführende Untersuchungen (Belastungs-EKG, Stresschokardiographie, Belastungs-Myokardszintigraphie, gegebenenfalls Koronarangiographie) sinnvoll sein, da bei ischämischem, vitalen Myokard die Perfusionsverbesserung (Bypassoperation) die Prognose günstig beeinflussen kann (15).

■ Therapie

Ziel jeder Behandlungsmaßnahme ist die Verbesserung der Prognose, der Belastbarkeit und

Tab. 3 Labordiagnostik bei chronischer Herzinsuffizienz

- Großes Blutbild
- TSH_{basal}
- Serumkreatinin, Berechnung der GFR
- Serumelektrolyte
- Blutzucker
- Urinstatus
- BNP (brain natriuretic peptide)

Abb. 3 Formel zur Berechnung der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault

$$Cl_{\text{krea}} \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Krea (mg/dl)}}$$

Bei Frauen mit 0,85 multiplizieren!

Lebensqualität sowie Reduktion der Hospitalisierungsnotwendigkeit. Gerade Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bedürfen aufgrund ihres Krankheitsempfindens und der oft notwendigen umfassenden Therapie einer sorgfältigen ärztlichen Langzeitbetreuung und psychologischen Führung.

Kausale Therapie

Ziel der Diagnostik ist unter anderem die Aufdeckung der der Herzinsuffizienz zugrunde liegenden kardialen Erkrankung, die selbstverständlich behandelt werden muss, zum Beispiel in Form einer optimalen Blutdruckeinstellung, einer Bypassoperation bei ischämischer Herzerkrankung oder eines Klappenersatzes bei Herzklappenvitium. Auch die Herztransplantation bei terminaler Herzinsuffizienz stellt eine kausale Therapie dar.

Nichtmedikamentöse Therapie

Die nichtmedikamentöse Therapie ist bei chronischer Herzinsuffizienz unverzichtbar und sollte immer sorgfältig mit Patienten und Angehörigen besprochen werden (Tab. 4). Eine Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion ist essentiell, und

Tab. 4 Nichtmedikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

- Kochsalzverzicht (< 5g/Tag)
- Reduktion der Flüssigkeitszufuhr
- Moderater Alkoholkonsum
- Nikotinverzicht
- Normalisierung und Kontrolle des Körpergewichtes
- NYHA I, II: körperliche Betätigung (Sport)
- NYHA III, IV: körperliche Schonung

Abb. 5 Pathologisches Remodeling des linken Ventrikels im apikalen transthorakalen Echokardiogramm

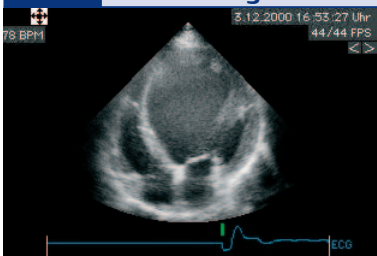
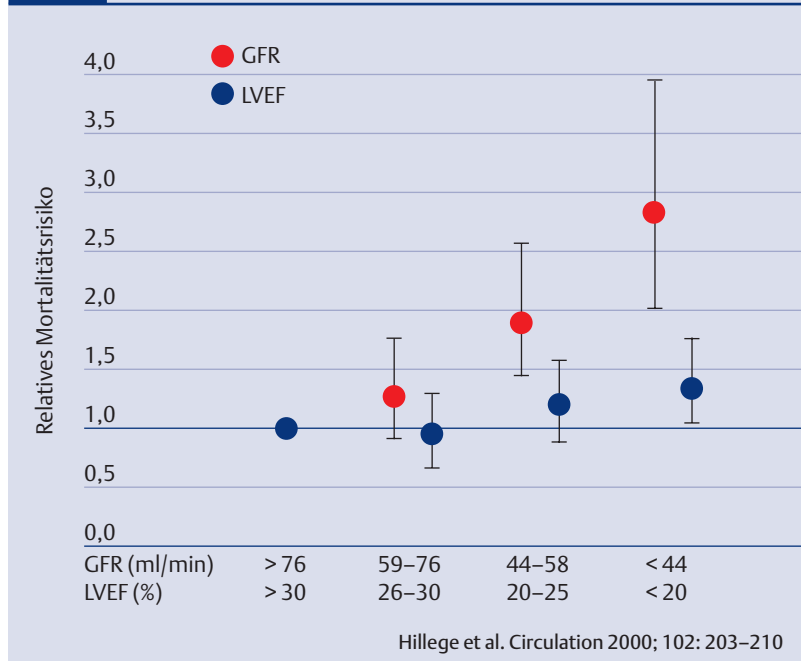


Abb. 4 Mortalität, Nierenfunktion und LVEF



Korrelation der GFR (glomeruläre Filtrationsrate) und der LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) mit der Mortalität bei Herzinsuffizienz.

die Patienten sollten zur täglichen Gewichtskontrolle angehalten werden, um bei rascher Gewichtszunahme (> 2 kg in 3 Tagen) den Arzt aufzusuchen. Die Normalisierung des Körpergewichtes verbessert die Belastbarkeit, Untergewicht ist zu vermeiden. Nikotinverzicht ist selbstverständlich, moderater Alkoholgenuss erlaubt. Sexuelle Betätigung ist im Stadium NYHA I und II unproblematisch, im Stadium NYHA III und IV kann eine akute kardiale Dekompensation ausgelöst werden, hier ist zur Zurückhaltung zu raten. Moderater Ausdauersport ist bei leichter Herzinsuffizienz (NYHA I und II) zu empfehlen, ab NYHA III ist hiervon abzuraten (24).

Medikamentöse Therapie

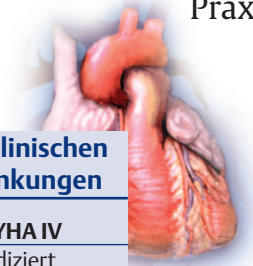
Die Pharmakotherapie richtet sich in Form einer Stufentherapie nach dem klinischen Stadium der Herzinsuffizienz, nach der zugrunde liegenden Erkrankung und Begleiterkrankungen. Detaillierte Empfehlungen sind den Tabellen 5 und 10 zu entnehmen.

ACE-Hemmer

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems ist

einer der entscheidenden Pathomechanismen für die Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz. Demzufolge kommt dem pharmakologischen Eingriff in dieses System eine zentrale Rolle zu. Die Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms, das die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II katalysiert, haben in zahlreichen großen Studien ihren hohen Wert zur Verbesserung von Prognose und Symptomatik der Herzinsuffizienz in allen klinischen Stadien unter Beweis gestellt (Tab. 6). ACE-Hemmer wirken der linksventrikulären Hypertrophie und Relaxationsstörung entgegen und sind so auch bei der diastolischen Herzinsuffizienz wirksam (4). Die Auswahl der Substanz scheint keine große Rolle zu spielen, wobei aber Substanzen mit langer Halbwertszeit aufgrund der geringeren Tagestablettenzahl die Compliance verbessern helfen, zumal Patienten mit Herzinsuffizienz oft eine Fülle von Pharmaka einnehmen müssen. Diese Überlegung gilt für jede medikamentöse Therapie.

Wenn auch in einigen Studien im Placebovergleich bereits mit geringen ACE-Hemmerdosen posi-



tive Effekte auf Befindlichkeit und Prognose nachweisbar waren, sind die optimalen Effekte nur mit hohen Dosen zu erreichen (ATLAS-Studie), die auch von den meisten Patienten bei langsamer Auftitration gut toleriert werden. Auch günstige Effekte auf die Progression der Atheromatose scheinen nur mit hohen Dosen lipophiler ACE-Hemmer zu erzielen sein (HOPE-Studie, EUROPA-Studie).

Bei hydropischen Patienten sollten die ACE-Hemmer mit Diuretika kombiniert werden, eine zu starke Dehydratation ist aber zu vermeiden, da dann symptomatische Blutdruckabfälle drohen, die beim euhydrierten normotensiven Patienten ansonsten nur selten zu beobachten sind. Ein besonderes Augenmerk in der Initialphase der Therapie gilt der Nierenfunktion, da ACE-Hemmer zu einer Erweiterung des Vas afferens und efferens im Glomerulum führen und so den Filtrationsdruck senken. Zwar wird die Niere hierdurch längerfristig geschützt, bei entsprechender Prädisposition, zum Beispiel beidseitiger Nierenarterienstenose, kann aber ein akutes Nierenversagen drohen. Ein Anstieg des Serum-Kreatinins um bis zu 50% des Ausgangswertes kann toleriert werden.

ACE-Hemmer reduzieren auch den Abbau von Bradykinin (Kininase-II-Wirkung), was zur Vasodilatation führt und eine Endothelprotektion bewirkt. Diese Fähigkeit ist aber wahrscheinlich auch für die Hauptnebenwirkungen der ACE-Hemmer, den bei 10–20% der Patienten auftretenden Husten und das seltene angioneurotische Ödem, verant-

Tab. 5 Therapieempfehlungen in Abhängigkeit vom klinischen Stadium der Herzinsuffizienz und Begleiterkrankungen

Medikament	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
AT ₁ -Blocker	Alternative bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit			
Betablocker	bei RR↑, Infarkt	indiziert	indiziert	indiziert
Digitalis	bei Vorhofflimmern	bei Vorhofflimmern	indiziert	indiziert
Schleifen-diuretika	bei RR↑	indiziert	indiziert	indiziert
Thiazid-diuretika	bei RR↑	bei geringer Hydropie	Potenzierung der Schleifen-diuretika	Potenzierung der Schleifen-diuretika
Spironolacton		bei K ⁺ ↓	bei EF < 35%	bei EF < 35%

wortlich. Chronischer Husten unter ACE-Hemmern zwingt meistens zum Absetzen, gelegentlich kann ein Wechsel auf einen anderen ACE-Hemmer den Husten stoppen.

Kontraindiziert sind ACE-Hemmer bei anamnestischem Angioödem, höhergradiger Obstruktion des linksventrikulären Ausflustraktes und beidseitiger Nierenarterienstenose.

AT₁-Rezeptorblocker

ACE-Hemmer können die Bildung von Angiotensin II nur unvollständig hemmen, da dessen Synthese zum Teil über andere Enzyme, zum Beispiel die im Herzmuskel in hoher Konzentration vorhandenen Chymasen, katalysiert wird (8). Daher versprach man sich von Substanzen, die den für die negativen Auswirkungen des Angiotensin II hauptverantwortlichen Rezeptor, den AT₁-Rezeptor, hemmen, noch

Tab. 6 ACE-Hemmerstudien bei chronischer Herzinsuffizienz

Studie	Substanz	Zieldosis
SAVE	Captopril	3 x 50 mg
SOLVD	Enalapril	2 x 10 mg
CONSENSUS	Enalapril	2 x 20 mg
Val-Heft II	Enalapril	2 x 10 mg
TRACE	Trandolapril	1 x 4 mg
AIREX	Ramipril	2 x 5 mg
ATLAS	Lisinopril	1 x 35 mg

bessere Auswirkungen auf Symptomatik und Progression der Herzinsuffizienz. Dies hat sich in der ersten Studie (ELITE II), in der Losartan mit Captopril verglichen wurde, nicht bestätigt. Die Beeinflussung von Symptomatik und Prognose war bei ACE-Hemmer und AT₁-Blocker vergleichbar, jedoch traten unter Losartan weniger Nebenwirkungen (insbesondere Husten) auf. Allerdings leidet die Interpretation der Studie

darunter, dass eine relativ niedrige AT₁-Blockerdosis (50 mg Losartan) mit einer hohen ACE-Hemmerdosis (150 mg Captopril) verglichen wurde. In der Val-Heft Studie und in der jüngst publizierte CHARM-Studie konnten AT₁-Blocker in hoher Dosis (320 mg Valsartan bzw. 32 mg Candesartan) als Alternative zu ACE-Hemmern einen vergleichbar günstigen Effekt, in Addition zu ACE-Hemmern eine weitere Verbesserung von Mortalität und Hospitalisierung um 16% (CHARM) demonstrieren. Allerdings waren bei der Kombinationstherapie in der CHARM-Studie die ACE-Hemmer nicht ausgereizt und nur wenige Patienten (17%) zusätzlich mit Spironolacton behandelt. Weitere Studien zum Vergleich beider Wirkstoffgruppen (VALIANT, ONTARGET) sind noch nicht abgeschlossen, derzeit können die AT₁-Blocker hochdosiert als gute Behandlungsalternative bei ACE-Hemmer-Nebenwirkungen gelten. Die Auswirkung auf die Nierenfunktion ist den ACE-Hemmern vergleichbar.

Digitalis

Herzglykoside (Digoxin, Digitoxin) gehören zu den ältesten Waffen im Kampf gegen die Herzinsuffizienz, eine Placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit wurde allerdings erst in jüngerer Zeit durchgeführt (DIG-Studie). Hier zeigte sich keine Verbesserung des Mortalitätsrisikos, allerdings eine Verbesserung der Befindlichkeit und Reduktion der Hospitalisierungsnotwendigkeit, sodass Digitalis bei jeder symptomatischen systolischen Herzinsuffizienz indiziert ist. Bei der rein diastolischen Herzinsuffizienz ist es

eher schädlich, da es die myokardiale Steifigkeit und den Sauerstoffverbrauch erhöht. Unabhängig von der Art der Herzinsuffizienz ist es beim Vorhofflimmern zur Verhinderung der schnellen AV-Überleitung indiziert. Die Auswahl des Glykosids ist für die Wirkung unerheblich, bei intakter Nierenfunktion haben Digoxin und seine Derivate die größere therapeutische Breite, bei eingeschränkter Nierenfunktion ist mit Digitoxin die Kumulationsgefahr geringer. Kontraindiziert sind Herzglykoside bei Bradykardie, AV-Block II. und III. Grades, WPW-Syndrom, Hypo/Hyperkaliämie, Hyperkalziämie, Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (Aortenstenose, HOCM) und Carotissinussyndrom.

Diuretika

Diuretika sind bei jedem hydroptischen Patienten mit Herzinsuffizienz aus symptomatischen Gründen indiziert. Sie verbessern die Befindlichkeit und reduzieren die Hospitalisationshäufigkeit (1). Eine Senkung der Mortalität ist nicht belegt. Wo immer möglich, sollten sie mit ACE-Hemmern kombiniert werden. Eine zu starke Dehydratation ist zu vermeiden, da eine ausgeprägte Senkung der Vorlast das Herzzeitvolumen senkt und damit zu symptomatischer Hypotension und Verschlechterung der Nierenfunktion führen kann. Plötzliches Absetzen kann aber zur akuten kardialen Dekompensation führen.

Bei leichter Hydroptie und erhaltener Nierenfunktion (GFR > 30 ml/min.) sind Thiaziddiuretika ausreichend, bei stärkerer Flüssigkeitsretention oder schlechter Nieren-

funktion müssen Schleifendiuretika eingesetzt werden. Bei erhaltener Nierenfunktion muss Furosemid aufgrund der kurzen Halbwertszeit zweizeitig gegeben werden. Bei therapierefraktärer Überwässerung kann die Kombination aus Thiaziden und Schleifendiuretika deren Wirkung potenzieren (sequentielle Nephronblockade) (1). Ein Monitoring der Nierenfunktion und Serum-elektrolyte ist zumindest in der Initialphase notwendig.

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Triamteren) können in Kombination mit ACE-Hemmern zur Hyperkaliämie führen und sollten vermieden werden, zumal sie bei eingeschränkter Nierenfunktion kumulieren.

Spironolacton

Bei starker Hypokaliämie unter Diuretika trotz ACE-Hemmer kann die additive Gabe kleiner Dosen Spironolacton (25–50 mg/die) hilfreich sein, erfordert aber zumindest initial ein sorgfältiges Monitoring der Nierenfunktion und Serum-elektrolyte.

In der RALES-Studie hat die niedrigdosierte Gabe von Spironolacton (12,5–50 mg/die) zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika bei Patienten im NYHA-Stadium III und IV die Mortalität signifikant um 27% senken können. Als Grund wird angesehen, dass die durch Diuretikagabe erhöhte Aldosteronproduktion durch die ACE-Hemmer nur unvollständig supprimiert wird, da durch enzymatische Bypässe die Angiotensin II-Synthese zu maximal 40% gehemmt wird. Indiziert ist Spironolacton bei allen schwer herzinsuffizienten Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion (EF < 35%) (22). Die Hauptnebenwirkung, die schmerzhaft Gynäkomastie, zwingt bei etwa 10% zum Absetzen und kann vielleicht in Zukunft durch neue Aldosteronantagonisten (Eplerenon) vermieden werden.

Betarezeptorenblocker

In den letzten zehn Jahren hat die Einführung der Betablocker in die Therapie der Herzinsuffizienz einen enormen Fortschritt für die Prognose erbracht. Bereits in den

Tab. 7 Übersicht über die großen Betablockerstudien bei Herzinsuffizienz

Studie	Substanz	NYHA	Zieldosis	relatives Mortalitätsrisiko
BEST	Bucindolol	I–III	2 x 50 mg	+ 8%
Merit HF	Metoprolol-succinat	I–III	1 x 200 mg	- 35%
CIBIS II	Bisoprolol	I–III	1 x 10 mg	- 35%
US-C	Carvedilol	I–III	2 x 25 mg	- 63%
COPERNICUS	Carvedilol	III–IV	2 x 25 mg	- 35%



70er Jahren konnte gezeigt werden, dass die myokardiale Katecholaminrezeptorverarmung durch Betablocker antagonisiert und damit eine verbesserte systolische Funktion erreicht werden kann. Der klinische Benefit ist ebenfalls bereits 1980 gezeigt worden (19), allerdings wurde initial viel zu hoch dosiert. Erst zu Beginn der 90er Jahre lernte man mit Betablockern bei der Herzinsuffizienz umzugehen. Basis des Erfolges ist die initiale Euhydration des Patienten und die vorsichtige, langsame Auftitration des Betablockers über Wochen bis Monate. Der Effekt scheint dosisabhängig zu sein, so dass – ebenso wie bei den ACE-Hemmern – die maximal tolerierte Dosis erreicht werden sollte.

Inzwischen ist in mehreren großen Studien der prognostische Nutzen der Betablockertherapie bei der Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II bis IV eindrucksvoll belegt (Tab. 7). Im Stadium NYHA I sind lediglich hämodynamische Verbesserungen belegt. Neben der Dosis scheint die Substanzwahl entscheidend für den Erfolg, da in einer Studie (BEST) das Bucindolol, ein unselektiver Betablocker mit ISA (intrinsic sympathicomimetic activity) die Prognose verschlechterte. Derzeit muss die Empfehlung gelten, nur die in den großen Studien geprüften Substanzen Bisoprolol, Carvedilol und Metoprololsuccinat bei der Herzinsuffizienz einzusetzen. Ob es eine Überlegenheit einzelner Substanzen gibt, wird derzeit geprüft (COMET-Studie, Carvedilol vs. Metoprololtartrat). Auch Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis profitierten von der Therapie, bei Asthma bronchiale sind Betablocker allerdings kontraindiziert.

Nachlastsenker

Für die Kombination Dihydralazin/Isosorbidinitrat auf dem Boden einer Diuretika- und Digitalistherapie ist eine Verbesserung der Symptomatik und Letalität bei Herzinsuffizienz belegt. Da diese aber deutlich schlechter ist als unter ACE-Hemmern (6), und da bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit mit den AT₁-Blockern gleichwertiger Ersatz zur

Verfügung steht, kann diese Kombination nicht mehr empfohlen werden, zumal Dihydralazin einen Medikamentenlupus induzieren kann und Langzeitnitrate im Verdacht stehen, über eine Förderung der Superoxidproduktion im Endothel die Atheromatose zu begünstigen.

Für andere Nachlastsenker, zum Beispiel Alpha-1-Rezeptorblocker, ist bei der Herzinsuffizienz kein Nutzen belegt.

Kalziumantagonisten

Verapamil, Gallopamil und Diltiazem wirken negativ inotrop und können eine Herzinsuffizienz verschlechtern. Sie sind allenfalls bei Betablockerunverträglichkeit zur Behandlung einer schnellen AV-Überleitung beim Vorhofflimmern indiziert. Die älteren Dihydropyridine (z.B. Nifedipin) können unter Umständen die Prognose verschlechtern. Lediglich Amlodipin und Felodipin führen nachweislich zwar nicht zu einer Besserung, aber auch nicht zu einer Verschlechterung der Prognose der Herzinsuffizienz und können bei gegebener Indikation (Bluthochdruck, Angina pectoris) eingesetzt werden (21).

Antiarrhythmika

Antiarrhythmika beeinflussen die Herzinsuffizienz nicht, können aber beim Vorhofflimmern eingesetzt werden und die Inzidenz des plötzlichen Herztods reduzieren. Wegen proarrhythmogener Potenz und schlechter Verträglichkeit bei Herzinsuffizienz sollten Klasse-I-Antiarrhythmika und Sotalol vermieden werden. Amiodaron wirkt nicht negativ inotrop, besitzt die höchste Potenz zur Konversion und Rezidivprophylaxe eines Vorhofflimmerns (12) und kann, insbesondere in Kombination mit Betablockern, bei höhergradigen ventrikulären Rhythmusstörungen die Inzidenz des plötzlichen Herztods senken (EMIAT-, CAMIAT-Studien). Hierin sind allerdings die implantierbaren Defibrillatoren überlegen. Kontraindikationen und Nebenwirkungen des Amiodarons (Hypo-, Hyperthyreose, Lungenfibrose, Corneaeinlagerungen) sind zu beachten.

Tab. 8 Pharmaka, die bei Herzinsuffizienz gemieden werden sollten

- NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika)
- Klasse I-Antiarrhythmika
- Kalziumantagonisten: Diltiazem, Verapamil-Typ, Dihydropyridine der 1. Generation
- Kortikosteroide
- Trizyklische Antidepressiva
- Lithium
- Appetitzügler

Tab. 9 Ursachen für ein Therapieversagen bei Herzinsuffizienz

Kardiale Ursachen

- Vorhofflimmern
- Ventrikuläre Arrhythmien
- Bradykardie
- Klappendysfunktion (Mitral-, Tricuspidalinsuffizienz)
- Myokardischämie
- Zu starke Vorlastsenkung (ACE-Hemmer + Diuretika)

Nichtkardiale Ursachen

- Schlechte Compliance (Medikamente, Salz, Flüssigkeitszufuhr)
- Alkoholabusus
- Additive Pharmaka (Antiarrhythmika, NSAR, Kalziumantagonisten, Betablocker)
- Nierenfunktionsverschlechterung (ACE-Hemmer, Diuretika, NSAR)
- Anämie
- Schilddrüsendysfunktion
- Lungenembolie
- Infektion
- Schlafbezogene Atmungsstörung (Schlafapnoe, Cheyne-Stokes-Atmung)

Antikoagulantien

Bei Vorhofflimmern, großem Herzwandaneurysma und nach Kunstklappenimplantation besteht eine klare Indikation zur oralen Antikoagulation, da hiermit die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen drastisch gesenkt werden kann. Bei Kontraindikationen können niedermolekulare Heparine subcutan langfristig eingesetzt werden. Bei globaler schlechter linksventrikulärer Funktion ist der prognostische Nutzen einer Antikoagulation nicht gesichert, zu erwägen ist sie bei vorausgegangenem Thromboembolien, Nachweis intracavitärer Thromben und sehr niedriger

Ejektionsfraktion (EF < 25%). Die Indikation zur Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern besteht bei der ischämischen Herzkrankung.

Phytopharmaka

Crataegus-Extrakt wirkt leicht vasodilatierend und positiv inotrop. Er konnte in klinischen Studien bei systolischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II eine subjektive Beschwerdeverbesserung erzielen (11). Objektive Daten zur Prognose und Hämodynamik liegen nicht vor, sodass Crataegus bei der symptomatischen Herzinsuffizienz nicht empfohlen werden kann.

Pharmaka, die vermieden werden sollten

Einige Pharmaka können eine Herzinsuffizienz ungünstig beeinflussen (Tab. 8), sodass sie gemieden werden sollten. Insbesondere die Kombination von ACE-Hemmern und NSAR (nichtsteroidalen Antirheumatika) ist zu vermeiden, da die NSAR die ACE-Hemmer-bedingte Dilatation des glomerulären Vas afferens aufheben und damit den glomerulären Filtrationsdruck so weit senken können, dass ein akutes Nierenversagen die Folge ist (so genannte „chemische Nephrektomie“).

Schrittmachertherapie

Ein- und Zweikammerschrittmacher können bei bradykarden Rhythmusstörungen indiziert sein, bei erhaltenem Sinusrhythmus ist die AV-sequentielle Stimulation vor-

zuziehen, da eine erhaltene Vorhof-Kammer-Synchronisation das Herzzeitvolumen um bis zu 20% steigern kann. Eine biventrikuläre Schrittmacherstimulation kann bei Patienten mit Schenkelblock (QRS > 0,15 sec.) die Symptomatik verbessern, Daten zur Prognoseverbesserung liegen noch nicht vor.

Operative Verfahren

Eine koronare Revaskularisation kann bei Nachweis vitalen, ischämischen (hibernating) Myokards zur symptomatischen Verbesserung führen und die Prognose günstig beeinflussen. Größere, kontrollierte Studien hierzu liegen allerdings nicht vor. Der prognostische Nutzen einer Ventrikelresektion (Batista-Operation) bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz ist nicht belegt. Diese Methode ist keine Alternative zur Herztransplantation bei terminaler Insuffizienz, deren symptomatischer und prognostischer Nutzen klar belegt ist.

Cheyne-Stokes-Atmung

Patienten mit Herzinsuffizienz zeigen in Abhängigkeit vom Schweregrad in 30–40% eine periodische Atmung, die überwiegend im Schlaf, gelegentlich auch im Wachzustand zu beobachten ist. Die Ursachen liegen in einer verlängerten Kreislaufzeit, einer verstärkten Atemantwort auf CO₂-Anstiege und einem veränderten Reaktionszeitpunkt der Chemorezeptoren im Atemzentrum. Die Cheyne-Stokes-Atmung bei Herzinsuffizienz geht mit einer erhebli-

chen Verschlechterung der Prognose einher (10). Daher sollte bei Patienten mit Herzinsuffizienz unbedingt ein Screening nach schlafbezogenen Atmungsstörungen erfolgen. Die Behandlung mit Sauerstoffinsufflation oder Atemhilfsgeräten (nCPAP-Therapie, AutoSet CS®) verbessert die Prognose deutlich (13, 20).

Gründe für Therapieversagen

Die Gründe für ein schlechtes therapeutisches Ansprechen oder eine sekundäre Verschlechterung der Herzinsuffizienz sind vielfältig (Tab. 9). Nur durch sorgfältige Überwachung der Patienten können die Ursachen erkannt und behoben werden.

Zusammenfassende Therapieempfehlungen

Die Therapie einer chronischen Herzinsuffizienz erfordert die sorgfältige Zusammenarbeit von niedergelassenem Arzt, Kliniker, Patienten und Angehörigen, verbunden mit einer sorgfältigen Aufklärung, einer behutsamen psychologischen Betreuung und konsequentem Monitoring, um negativen Entwicklungen des Krankheitsbildes rechtzeitig begegnen zu können. Die Stufentherapie richtet sich nach dem klinischen Stadium (Tab. 10). Zu Beginn steht die vorsichtige Dehydratation und ACE-Hemmer-Aufsättigung, bei Unverträglichkeit alternativ der AT₁-Blocker. Auf dieser Basis erfolgt in Abhängigkeit vom klinischen Stadium die additive Therapie mit Beta-blocker, Digitalis und Spironolacton. Nicht vergessen werden darf die Suche nach der kardialen Grunderkrankung und deren Therapie.

Derzeit besteht in weiten Teilen der Welt noch ein erhebliches Defizit in der Erfassung und umfassenden pharmakologischen Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz. Erst die sorgfältige, fein abgestimmte und umfassende Therapie ermöglicht aber eine Optimierung von Befinden und Prognose.

Summary

Heart failure is a complex disease of varying aetiology showing age-related accumulation and increasing prevalence. The prognosis is determined

Tab. 10 Optimierte pharmakologische Therapie der Herzinsuffizienz			
Klasse	Symptomatische Therapie	Prognostische Therapie	Alternative bei Intoleranz
NYHA I		ACE-Hemmer	AT ₁ -Blocker
NYHA II	Diuretikum	ACE-Hemmer Betablocker	AT ₁ -Blocker ACE-Hemmer + AT ₁ -Blocker
NYHA III	Diuretikum Digitalis	ACE-Hemmer Betablocker Spironolacton	AT ₁ -Blocker ACE-Hemmer + AT ₁ -Blocker
NYHA IV	Diuretikum (sequentielle Nephronblockade) Digitalis	ACE-Hemmer Betablocker Spironolacton	AT ₁ -Blocker ACE-Hemmer + AT ₁ -Blocker

by the clinical stage and, in the absence of treatment, is very poor. Although new therapeutic regimens developed in recent years appreciably improve symptoms and life expectancy, optimal treatment and patient management over the long term is still required.

Acute heart failure manifests as pulmonary oedema or cardiogenic shock and is a case for intensive medicine with treatment aimed at achieving acute stabilization of the cardiovascular system and rapid treatment of the underlying disease. The most common causes of chronic heart failure are ischaemic and hypertensive cardiac disease, with other causes being less common. The basis of cardiac insufficiency is the pathological remodelling of the myocardium as a result of neurohumoral activation, the blocking of which also represents the most promising therapeutic approach. In addition to the most common symptoms such as lassitude, dyspnea and fluid retention, the diagnosis aims at establishing cardiac and renal function and identifying the underlying cause. Treatment is determined by the underlying disease and clinical stage, and pharmacotherapeutic options include ACE inhibitors or AT-1 receptor blockers, diuretics (spironolactone), beta-blockers and digitalis. If Cheyne-Stokes respiration presents, administration of oxygen or mechanical ventilation may be considered. Such accompanying problems as arrhythmias or coagulation disorders must be treated, and management of the underlying disease is mandatory. For terminal heart failure, transplantation should be considered.

Literatur

1. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994; 71: 146–150
2. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229–241
3. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000; 83: 505–510
4. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95–110
5. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. *J Intern Med* 1995; 237: 135–141
6. Fonarow GC, Chelimsky-Fallick C, Stevenson LW et al. Effect of direct vasodilation with hydralazine versus angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on mortality in advanced heart failure: the Hy-C Trail. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 842–850
7. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ et al. Renal function, neurohumoral activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203–210
8. Johnston CI. Angiotensin receptor antagonists: focus on losartan. *Lancet* 1995; 346: 1403–1407
9. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951–957
10. Lanfranchi PA, Braghirolo A, Bosimini E et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435–1440
11. Leuchtgens H. Crataegus-Spezialextract WS 1442 bei Herzinsuffizienz II. *Fortschr Med* 1993; 111: 352–354
12. Levy S, Breithardt G, Campbell RW. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998; 19: 1294–1320
13. Mehta RM, Groth ML. Continuous positive airway pressure in patients with congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea. *Circulation* 2001; 103: E121
14. Mosterd A, de Bruijne MC, Hoes AW et al. Usefulness of echocardiography in detecting left ventricular dysfunction in population-based studies (The Rotterdam Study). *Am J Cardiol* 1997; 79: 103–104
15. Pasquet A, Robert A, D'Hondt AM et al. Prognostic value of myocardial ischemia and viability in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 141–148
16. Poole-Wilson PA. Relation of pathophysiologic mechanisms to outcome in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl. A): 22a–29a
17. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 10: 884–888
18. Swedberg K. Importance of neuroendocrine activation in chronic heart failure. Impact on treatment strategies. Review. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 229–233
19. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; 44: 117–133
20. Teschler H, Dohring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 614–619
21. Thackray S, Witte K, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update: OPTIME–CHF, PRAISE–2, ALL–HAT. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 209–212
22. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (The Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996; 78: 902–907
23. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126–1130
24. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working Group on Heart failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 125–135

Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. med. Martin Konermann
 Marienkrankenhaus Kassel
 Marburger Str. 85
 34127 Kassel
 Fax 05 61/8 07 31 34
 E-Mail: MKH-Kassel.Konermann@T-online.de

