

Akute und chronische Herzinsuffizienz – ein Update

POSTGRADUATE MEDICINE

In ihrer Übersicht plädieren die amerikanischen Kardiologen Francis Q. Almeda und Steven M. Hollenberg dafür, die heutigen Möglichkeiten der Pharmakotherapie bei der Herzinsuffizienz stadiengerecht auszuschöpfen.

Das klinische Syndrom der Herzinsuffizienz ist durch die Unfähigkeit des Herzens charakterisiert, bei normalen ventrikulären Füllungsdrücken soviel Auswurfleistung zu erbringen, dass die Bedürfnisse der Gewebe gedeckt werden.

Die in dieser Übersicht diskutierte systolische linksventrikuläre Dysfunktion ist definiert durch eine Auswurfleistung von weniger als 35 bis 40 Prozent. Gewöhnlich ist sie begleitet von einem Anstieg des end-systolischen und diastolischen Durchmessers der linken Herzkammer.

Als Reaktion aktiviert der Organismus verschiedene kompensatorische Mechanismen, die zunächst nützlich sind, in späteren Stadien jedoch schädlich werden, da sie zu einem Umbau des linken Ventrikels führen, der einen erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch hervorruft. Dies verschlechtert die kardiale Funktion noch weiter. Diese Kompensationsmechanismen umfassen die Stimulation des sympathischen Nervensystems, die Aktivierung

des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und eine lokale Vasoregulation.

Akute und chronische Form der Herzinsuffizienz unterscheiden sich in der Art des Auftretens der Symptome und in deren Schweregrad. Früher sah man beide Typen primär als hämodynamisches Problem und versuchte daher die Myokardkontraktilität zu verbessern (Inotropika), den Volumenzustand zu optimieren (Diuretika) sowie die Pumpleistung durch Reduktion der Nachlast zu fördern (Vasodilatoren). Obwohl viele dieser Medikamente kurzfristig die Symptomatik besserten, führten sie oft nicht zu signifikanten langfristigen Überlebensvorteilen. Im Gegensatz dazu hat sich gezeigt, dass Wirkstoffe, die das neurohumorale System blockieren (ACE-Hemmer und Betablocker) nicht nur Symptomerleichterung bringen, sondern auch das Langzeitüberleben verlängern.

Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Um für den individuellen Patienten eine massgeschneiderte Therapie zu finden, ist die Einschätzung der funktionellen Behinderungsklasse nach den Kriterien der New York Heart Association (NYHA) wichtig (Tabelle 1).

Die Behandlungsziele bei der chronischen Herzinsuffizienz umfassen:

- Symptomlinderung
- Verbesserung der Lebensqualität
- Verhütung der Progression der myokardialen Dysfunktion
- Lebensverlängerung.

Die verschiedenen heute zur Verfügung stehenden Medikamentengruppen tragen unterschiedlich zum Erreichen dieser Therapieziele bei. Diese Unterschiede sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 1: Funktionelle Klassifikation der New York Heart Association

Klasse	Funktioneller Zustand
I	Alltagsaktivitäten ohne Symptome möglich; keine Einschränkung der körperlichen Aktivität
II	Körperliche Alltagsaktivitäten rufen Symptome (z.B. Dyspnoe, Brustschmerzen, Müdigkeit, Palpitationen) hervor
III	Schon geringere körperliche Aktivität führt zu Symptomen; mässige Einschränkung der körperlichen Aktivität
IV	Symptome in Ruhe vorhanden; schwere Einschränkung der körperlichen Aktivität

Die Beurteilung des Aktivitätsgrads muss unter Berücksichtigung der Altersgruppe des Patienten erfolgen.

ACE-Hemmer

In der SOLVD-Studie bei Patienten mit mässiger bis mittelschwerer Herzinsuffizienz (NYHA II und III) führte die Behandlung mit Enalapril (z.B. Acepril®, Reniten®) in einer Dosierung von ≤ 20 mg/Tag zu einer 16-prozentigen Reduktion der Mortalität aller Ursachen im Vergleich zu Placebo (35,2% vs. 39,7%, $p = 0,0036$) sowie zu einer 26-prozentigen Abnahme des Risikos für Todesfall oder Hospitalisation wegen Verschlechterung der Insuffizienz ($p < 0,0001$). Selbst Patienten mit reduzierter kardialer Funktion (Auswurfleistung $\leq 35\%$), die asymptomatisch sind, profitieren von einer ACE-Hemmer-

Akute und chronische Herzinsuffizienz – ein Update

Tabelle 2: **Im Management der chronischen Herzinsuffizienz eingesetzte Medikamente und NYHA-Klasse**

Medikamente	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Kommentar
Diuretika	-	+	+	+	Hauptpfeiler der Volumenkontrolle; kein bewiesener Nutzen für die Mortalität
Digoxin	-	+	+	+	Neutral hinsichtlich Mortalität; symptomatischer Nutzen; Absetzen assoziiert mit Exazerbation der Herzinsuffizienz
ACE-Hemmer	+	+	+	+	Nützliche Effekte auf Morbidität und Mortalität bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz; First-line-Medikamente bei Herzinsuffizienz
Spirolacton	-	-	+	+	Mortalitätsvorteile bei Patienten in den Klassen NYHA III und NYHA IV, die schon ACE-Hemmer einnehmen; Monitoring auf Hyperkaliämie; Zusatznutzen bei Zugabe zur Kombination ACE-Hemmer/Betablocker unbekannt
Betablocker	-	+	+	+	Mortalitätsvorteil bei Patienten in den Klassen NYHA II bis NYHA IV; First-line-Medikamente bei chronischer Herzinsuffizienz; Einsatz bei NYHA-IV-Patienten nur, wenn klinischer Zustand stabil
A-II-Antagonisten	-	+	+	+	Verbesserung von zusammengesetzten Endpunkten bei Patienten der Klassen NYHA II bis NYHA IV; Vorsicht bei Patienten, die schon ACE-Hemmer und Betablocker einnehmen; Second-line-Medikamente bei Patienten, die ACE-Hemmer wegen Husten oder Angioödem nicht vertragen
Hydralazin plus Nitrate	-	+	+	+	Verbesserungen von Symptomatik und Hämodynamik; Second-line-Medikamente bei Patienten, die wegen Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie oder Hypotonie weder ACE-Hemmer noch A-II-Antagonisten vertragen
Kalziumantagonisten	-	-	-	-	Einsatz von Nonhydropyridin-Kalziumantagonisten bei Patienten mit systolischer Dysfunktion kontraindiziert; Amlodipin (Norvasc®) oder Felodipin (Plendil®) kommen in Betracht bei Patienten mit schwerer, auf die oben erwähnten Medikamente nicht ansprechender Hypertonie

+ = werden eingesetzt; - = werden nicht eingesetzt

Behandlung. Dies führt zur Empfehlung, alle Patienten mit Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion mit einem ACE-Hemmer zu behandeln, sofern keine Kontraindikationen bestehen (*Abbildung*).

Betablocker

Ist die Herzinsuffizienz mit einer effektiven Dosis eines ACE-Hemmers stabilisiert, sollte eine Betablockerbehandlung angefangen werden. In grossen randomisierten klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II oder III und systolischer Dysfunktion wegen ischämischer oder nicht-ischämischer Kardiomyopathie, die schon

ACE-Hemmer einnehmen, von einer Verbesserung der Mortalitätsrate profitieren, wenn sie zusätzlich mit Carvedilol (Dilatrend®), Bisoprolol (Concor® COR) oder retardiertem Metoprolol (z.B. Beloc® COR) behandelt werden.

In der US Carvedilol Heart Failure Study reduzierte Carvedilol (mittlere Dosis 45 ± 27 mg/Tag) die Mortalitätsrate im Vergleich zu Placebo um 65 Prozent (3,2% vs. 7,8%, p < 0,001), verringerte die kardiovaskuläre Hospitalisationsrate um 27 Prozent (14,1% vs. 19,6%, p = 0,036) und senkte das kombinierte Todesfall- und Hospitalisationsrisiko um 38 Prozent (15,8 vs. 24,6%, p < 0,001).

Ähnlich signifikante Vorteile zeigte auch die CIBIS-II-Studie mit Bisoprolol (Dosierung ≤ 10 mg/Tag) oder Placebo.

Vergleichbar sind auch die Ergebnisse mit Metoprolol CR/XL in der randomisierten MERIT-HF-Studie. Hier führte die Behandlung mit ≤ 200 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion der Mortalitätsrate um 35 Prozent (7,2% vs. 11,0%, p = 0,0062).

Die COPERNICUS-Studie untersuchte die Wirksamkeit der Betablockertherapie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV) und sah im Vergleich zu Placebo nach einer mittleren Beobachtungszeit von 10,4 Monaten eine signifikante

Akute und chronische Herzinsuffizienz – ein Update

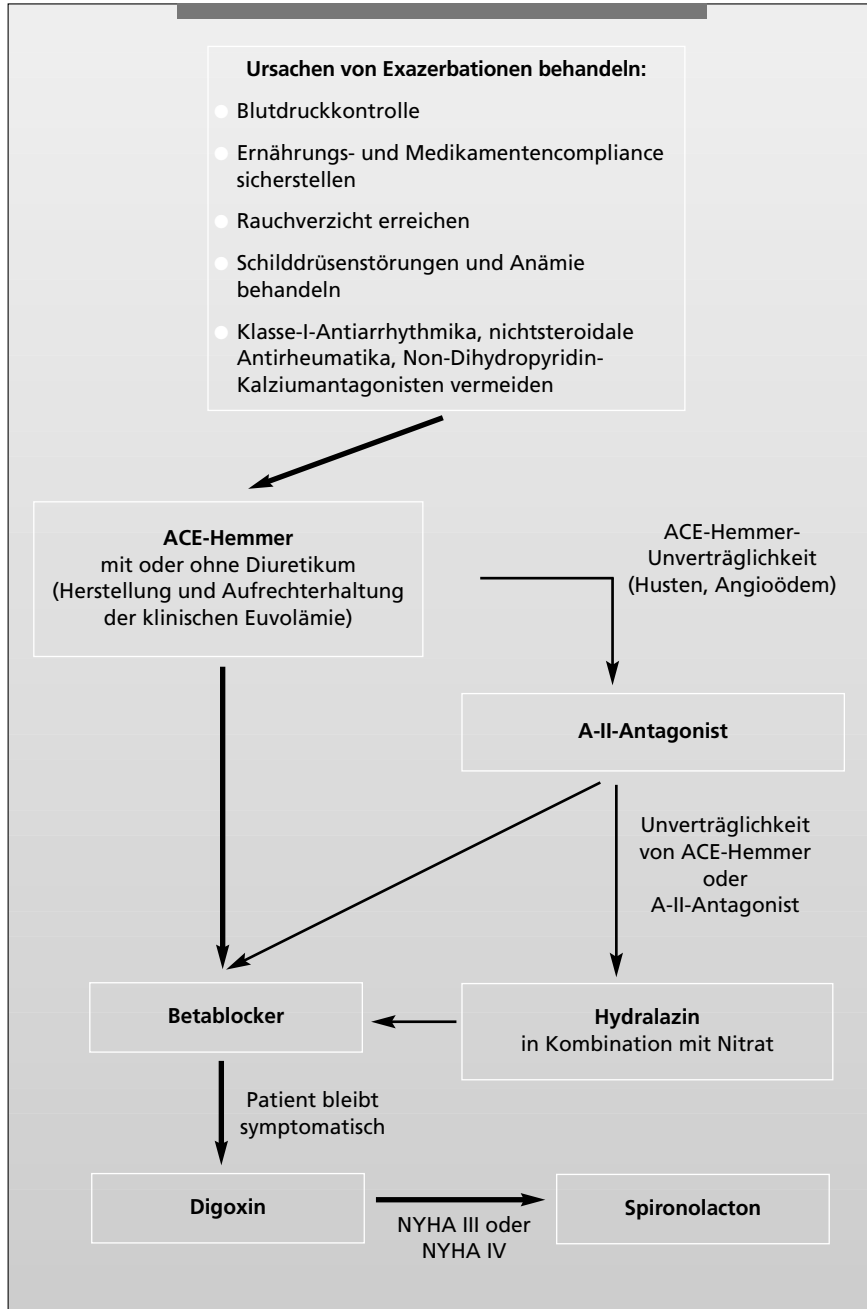


Abbildung: Behandlungsalgorithmus für Patienten mit symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion bei chronischer Herzinsuffizienz

35-prozentige Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Carvedilol (mittlere Dosis 37 mg/Tag). Die Kriterien dieser Studie schlossen jedoch Patienten mit klinischen Dekompensationszeichen, akuter kardialer oder nichtkardialer Komorbidität sowie intensiv therapiebedürftiger Reduktion der Auswurfleistung aus.

Auf der Basis dieser Studienergebnisse empfehlen die neuesten Richtlinien den Beginn einer Betablockerbehandlung bei allen symptomatischen Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion, sofern sie in klinisch stabilem Zustand sind und keine Kontraindikationen für diese Therapie bestehen (Abbildung).

Diuretika

Der Einsatz von Thiaziddiuretika richtet sich gegen die Flüssigkeitsüberlastung. Diese Wirkstoffe sollten nicht allein eingesetzt werden, selbst wenn die Symptome so unter guter Kontrolle sind, da für sie klar gezeigt wurde, dass sie die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöhen.

Diuretika können zu rascher Symptom-erleichterung führen und sind für die Einstellung einer optimalen Flüssigkeitsbalance entscheidend. Sie sollen aber bei Patienten mit Neigung zur Flüssigkeitsretention immer zusammen mit einem ACE-Hemmer und einem Betablocker eingesetzt werden.

Spironolacton (z.B. Aldactone®) hemmt die neurohumorale Achse direkt durch Blockierung der Aldosteronwirkung am distalen Tubulus. In der RALES-Studie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV) wurde unter Spironolacton (≤50 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo nach 24 Monaten eine Mortalitätsreduktion um 30 Prozent (35% vs. 46%, p<0,001) und eine Senkung der Hospitalisationsfrequenz um 35 Prozent beobachtet. Wichtige Ausschlusskriterien waren hier deutlich erhöhte Kreatinin- und Kaliumwerte.

Angiotensin-II-Rezeptorblocker (A-II-Antagonisten)

Es gibt Hinweise dafür, dass ACE-Hemmer die Bildung von Angiotensin II nicht vollständig zu unterdrücken vermögen. A-II-Antagonisten hemmen die Angiotensin-II-Wirkung auf der Rezeptorebene und blockieren so auch die nicht durch das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) vermittelten Effekte. Auf klinischer Ebene verursachen sie seltener Husten als die ACE-Hemmer. Langzeitstudien haben für A-II-Antagonisten bei chronischer Herzinsuffizienz eine mit den ACE-Hemmern vergleichbare Beeinflussung von Symptomatik und Mortalität ergeben, schreiben Almeda und Hollenberg. In der Val-HeFT-Studie erhielten Herzinsuffizienzpatienten (NYHA II, III oder IV) zusätzlich zur Standardtherapie mit ACE-Hemmern, Betablockern, Digoxin und Diuretika entweder ≤ 160 mg Valsartan (Diovan®) oder Placebo. Zwischen den beiden Gruppen war

Akute und chronische Herzinsuffizienz – ein Update

die Mortalität gleich, aber der kombinierte Endpunkt von Morbidität und Mortalität war unter Valsartan um 13,2 Prozent tiefer ($p = 0,009$), was vor allem an einem geringeren Hospitalisationsrisiko lag. Eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch für diejenigen Patienten, die eine Tripeltherapie aus ACE-Hemmer, Beta-blocker und dem A-II-Antagonisten erhielten, ungünstige Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität.

Digitalis

Digitalis führt zu einer gesteigerten kardialen Kontraktilität, scheint nach neueren Untersuchungen mit Digoxin aber auch die Aktivierung des neurohumoralen Systems abzuschwächen. In der DIG-Studie ergab sich für Digoxin im Vergleich zu Placebo keine Verlängerung des Überlebens, aber eine Abnahme des Risikos für Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz um 28 Prozent (26,8% vs. 34,7%, $p < 0,001$).

Digoxin wird empfohlen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die trotz Behandlung mit ACE-Hemmer und Beta-blocker symptomatisch bleiben, sowie bei gleichzeitigem Vorhofflimmern, das eine Kontrolle der Ventrikelfrequenz erfordert.

Hydralazin und Nitrate

Eine Langzeitbehandlung mit Vasodilatoren ist, zusätzlich zu Digoxin und Diuretika verabreicht, in der Lage, die Symptomatik zu bessern und im Vergleich zu Placebo die Mortalität zu verringern, jedoch nicht in dem Ausmass, wie dies die ACE-Hemmer vermögen.

Therapie der akuten Herzinsuffizienz

Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz sollten eine aggressive Therapie erhalten, die vor allem auf eine Verbesserung der Hämodynamik und der Endorganfunktion ausgerichtet ist. Bei akuten Exazerbationen sollen der hämodynamische und der Flüssigkeitszustand umfassend bestimmt und nach auslösenden Faktoren gesucht werden.

Klinisch ist es nützlich, Patienten mit akuten Herzinsuffizienz-Exazerbationen in vier

weite Gruppen einzuteilen, denen sich jeweils eigene Therapieoptionen zuordnen lassen (Tabelle 3). In der Praxis kommen jedoch auch Kombinationen dieser Befunde vor, und ein und derselbe Patient kann im Verlauf von einer in die andere Gruppe wechseln, was eine intensive Überwachung und Therapieanpassung erforderlich macht. Der Volumenzustand muss falls notwendig mit Diuretika optimiert werden, und es müssen stabile hämodynamische Verhältnisse vorliegen, bevor mit einer neurohumoral blockierenden Therapie begonnen wird. Intravenös verabreichtes Nitroprussidnatrium erlaubt eine rasch anzupassende Nachlastreduktion. Diese erzielt bei schwerem Herzversagen auch die intraaortale Ballonpumpe, die auch zur Überbrückung vor definitiven Therapien dient.

Ist ein stabilerer Zustand erreicht, lässt sich die Dosistitration mit einem kurz wirksamen oralen ACE-Hemmer im Vergleich zu einem lang wirksamen einfacher durchführen. Bei akuter dekompensierter Herzinsuffizienz ist der Beginn einer Beta-blockade kontraindiziert, da sie die linksventrikuläre Funktion vorübergehend verschlechtern kann. Ist der Patient ambulant schon unter einem Betablocker gestanden, umfassen die therapeutischen Optionen:

- weitere Einnahme des Betablockers und zusätzliche aggressive intravenöse Diuretikumgabe

- Halbierung der ambulanten Beta-blocker-dosis
- vorübergehende Unterbrechung der Betablockertherapie.

Die Wahl hängt vom Schweregrad der klinischen Symptomatik ab.

Ist der Zustand hinsichtlich Hämodynamik und Volumen wieder stabil, kann eine Betablockertherapie schrittweise (wieder) begonnen werden.

Kurzfristig sind positiv inotrope Wirkstoffe zwar sehr nützlich, bei oraler Langzeittherapie oder intermittierenden intravenösen Infusionen haben sich jedoch potenziell deletäre Auswirkungen auf das Überleben herausgestellt. Eine Inotropika-Therapie kommt als kontinuierliche Infusion höchstens bei ganz ausgewählten Patienten in Frage, die nicht Kandidaten für eine mechanische Unterstützung oder eine Herztransplantation sind.

Schlussfolgerungen

Das Management der akuten und der chronischen Herzinsuffizienz ist in raschem Wandel begriffen. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz hat die Inhibition der neurohumoralen Achse mit ACE-Hemmern und Betablockern die Morbiditäts- und Mortalitätsraten signifikant verbessert. Im Gegensatz dazu bedürfen Patienten mit akuter Exazerbation oder Dekompensation einer aggressiven Behandlung zur Verbesserung der Hämody-

Tabelle 3: **Behandlungsansätze bei schwerer akuter Herzinsuffizienz**

Klinische Beurteilung	Therapieoptionen
erhöhtes Volumen, normaler kardialer Output	Diuretika
erhöhtes Volumen, niedriger kardialer Output	Nachlast-reduzierende Wirkstoffe; Diuretika; Inotropika; intraaortale Ballonpumpe
tiefes Volumen, tiefer kardialer Output	vorsichtiger Volumenersatz
normales Volumen, tiefer kardialer Output	Nachlast-reduzierende Wirkstoffe; Inotropika; intraaortale Ballonpumpe

Die intraaortale Ballonpumpe kann auch als temporäre Überbrückungsmassnahme bis zur Durchführung einer definitiven Therapie eingesetzt werden.

Akute und chronische Herzinsuffizienz – ein Update

Merk- sätze

- Diuretika sollten in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz nicht allein eingesetzt werden – selbst wenn die Symptome gut kontrolliert sind.
- Patienten mit akuter Exazerbation einer dekompensierten Herzinsuffizienz müssen aggressiv behandelt werden; Ziel ist eine Verbesserung der Hämodynamik und der Endorganfunktion.

namik und der Endorganfunktion. Eckpfeiler beim Management der akuten Herzinsuffizienz sind die Identifikation potenziell reversibler Ursachen und die unverzügliche Einleitung einer supportiven Therapie. Inotropika und die Platzierung einer intraaortalen Ballonpumpe können bis zur definitiven Therapie signifikante hämodynamische Vorteile bieten. Führen die konventionellen Massnahmen nicht zum Therapieerfolg, ist eine Herztransplantation – und zur Überbrückung ein Kunstherz – in Betracht zu ziehen. Die Betreuung von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz ist und bleibt eine grosse Herausforderung, die die adäquate Wahl der pharmakologischen, interventionellen und mechanischen Optionen erfordert. ●

Francis Q. Almeda (Section of Cardiovascular Disease, Rush-Presbyterian–St Luke's Medical Center, Chicago/USA), Steven M. Hollenberg (Johnson Medical School, Cooper Hospital/University Medical Center, Camden, New Jersey/USA): Update on therapy for acute and chronic heart failure. Postgraduate Medicine 2003; 113: 36–48.

Halid Bas

Interessenkonflikte: keine deklariert.



Unser Angebot - Ihr Erfolg