

Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz

Nutzen Sie die Kombinationsmöglichkeiten!

DIETRICH STRÖDTER

Bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz stehen Medikamente im Zentrum der Überlegungen. Je nach Stadium sind Kombinationen sinnvoll. Dabei stellen ACE-Hemmer und AT₁-Antagonisten die Basistherapie dar. Weitere Verbesserungen der Prognose sind durch Beta-blocker und Aldosteronantagonisten möglich.

Die Prognose der Herzinsuffizienz ist vergleichbar mit der eines Malignoms. Da die Erkrankung vor allem den älteren Menschen betrifft, steht die Altersgruppe der über 60-Jährigen in den grossen Herzinsuffizienz-Therapiestudien im Vordergrund. Therapieziel ist neben einer Verbesserung der Lebensqualität auch eine Verbesserung der Prognose.

Den entscheidenden Fortschritt in der Therapie der Herzinsuffizienz hat eine neue pathophysiologische Sichtweise, nämlich das *neuroendokrine Konzept*, gebracht. Dieses besagt, dass die chronische Linksherzinsuffizienz massgeblich durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-

Aldosteron-Systems (RAAS) und des sympathischen Nervensystems zustande kommt. Hierbei wird aus einer zunächst günstigen Kompensation, bestehend aus Vasokonstriktion und Hypervolämie, schliesslich eine Dekompensation. Vorlast und Nachlast nehmen zu und münden letztlich in Pumpversagen oder akuten Herztod. Aus dem neuroendokrinen Konzept ergeben sich die neuen Therapiestrategien mit ACE-Hemmern, AT₁-Antagonisten, Beta-blockern und Aldosteron-Antagonisten, die heute vorrangig neben Diuretika zum Einsatz kommen.

Vor- und Nachlast senken!

Ziel der Therapie ist eine Verbesserung der Herzauswurfleistung (*Abbildung 2*). Das Herzzeitvolumen entspricht dem Produkt aus Herzfrequenz und Schlagvolumen. An der Herzfrequenz greift der Betablocker an. Das Schlagvolumen wird in seiner Grösse wiederum durch drei Determinanten festgelegt: die Vorlast, die Nachlast, die Kontraktilität. Hauptproblem bei chronischer Linksherzinsuffizienz ist nicht die verminderte Kontraktilität, was lange geglaubt wurde, sondern die pathologisch erhöhte Vorlast und Nachlast, die es zu senken gilt.

ACE-Hemmer

sind heute die Basistherapeutika bei Herzinsuffizienz in allen Stadien. Ihr Nutzen ist in mehreren Studien belegt. In SOLVD¹ senkte Enalapril bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II bis III und einer Auswurffraktion (EF) < 35 Prozent im Vergleich zu Placebo die Mortalität signifikant um 16 Prozent. In der V-HeFT-II²-Studie ist der ACE-Hemmer bei Patienten mit EF < 45 Prozent der Kombination aus Hydralazin und Nitraten überlegen.

Merk-sätze

- ACE-Hemmer sind heute die Basistherapeutika bei Herzinsuffizienz in allen Stadien.
- Nur für hohe Dosierungen von ACE-Hemmern sind lebensverlängernde Effekte belegt.
- Die AT₁-Antagonisten Losartan, Valsartan und Candesartan bieten sich als ACE-Hemmer-Alternative in allen NYHA-Stadien an.
- Diuretika sollten nicht als Monotherapie angewandt werden, sondern immer in Kombination mit ACE-Hemmern.
- Digitalis ist heute bei der Therapie der Herzinsuffizienz von nachrangiger Bedeutung, da es nur symptomatische Effekte hat.

Selbst asymptomatische Patienten mit systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (EF < 35%) haben in der SOLVD-Präventionsstudie von einer Monotherapie mit Enalapril profitiert. Zudem ergab die Nachbeobachtung über zwölf Jahre (X-SOLVD), dass die Patienten der ehemaligen Enalaprilgruppe im Vergleich zur früheren Placebogruppe eine signifikant geringere Mortalität aufwiesen (50,9 vs 56,4%).

In allen diesen Studien wurde die Dosis des verwendeten ACE-Hemmers hoch gewählt. Damit sind nur für diese hohen Dosierungen lebensverlängernde Effekte belegt (*Tabelle*). Die Therapie mit einem ACE-Hemmer sollte einschleichend begin-

Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz



Abbildung 1: Röntgen-Thoraxbefund vor (links) und nach (rechts) aktueller Herzinsuffizienztherapie

nen und dann alle drei bis sieben Tage – je nach Verträglichkeit – bis zur Zieldosis gesteigert werden. Eine Besserung der Symptomatik ist in der Regel erst nach vier bis zwölf Wochen erkennbar.

Trotz einer ACE-Hemmer-Therapie bleibt die Prognose einer chronischen Herzinsuffizienz schlecht. So war im SOLVD-Therapiearm nach 3 1/2 Jahren jeder dritte Patient verstorben! Weitere Therapieansätze sind daher notwendig. Zudem kommt es unter einem ACE-Hemmer im Lauf der Zeit zu einem RAAS-Escape-Phänomen mit Wiederanstieg von Angiotensin II, Aldosteron und Katecholaminen. Dies ist eine Rationale der Zusatztherapie mit Aldosteron-Antagonisten, AT₁-Antagonisten beziehungsweise Betablockern.

Betablocker

Der Einsatz der Betablocker hat sich bei Herzinsuffizienz von der Kontraindikation zur Indikation gewandelt. Für vier Betablocker (Carvedilol, Bisoprolol, Metoprololsuccinat und Nebivolol) liegen grosse Herzinsuffizienz-Studien vor (vorrangig NYHA II und III). Diese haben eindeutig lebensverlängernde Effekten ergeben, wenn der Betablocker zur herkömmlichen Therapie, die auch einen ACE-Hemmer einschliesst, appliziert wird. Selbst bei Schweregrad NYHA IV konnte in der COPERNICUS³-Studie mit Carvedilol eine Senkung der Mortalität nach einem Jahr um 35 Prozent erreicht werden. Damit sind Betablocker, speziell Carvedilol, heute bei NYHA II bis IV indiziert.

Auch mit dem Betablocker sollte immer die Dosierung angestrebt werden, für die der günstige Effekt gezeigt wurde (*Tabelle*). Die Dosistitration hat jedoch hierbei viel langsamer und vorsichtiger als beim ACE-Hemmer zu erfolgen. Der Nutzen dieser Therapie ist erst nach zirka zwei Monaten nachweisbar.

AT₁-Antagonisten

Auch für einige AT₁-Rezeptor-Antagonisten sind günstige Effekte bei Herzinsuffizienz nachgewiesen. In der ELITE-II⁴-Studie verringerten 3 x 50 mg/Tag Captopril die Mortalität nicht signifikant, sondern nur tendenziell stärker als 1 x 50 mg/Tag Losartan. In dieser Studie wurde jedoch eine

hohe Dosis des ACE-Hemmers mit einer niedrigen Dosis des AT₁-Antagonisten verglichen.

In der Val-HeFT⁵-Studie hat sich bei Patienten mit ACE-Hemmer-Unverträglichkeit der AT₁-Antagonist Valsartan in einer Subgruppe bewährt, woraufhin Valsartan von der FDA die Zulassung für die Therapie der Herzinsuffizienz erhielt. Die VALIANT⁶-Studie hat ergeben, dass Valsartan bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und/oder Herzinsuffizienz während der frühen Postinfarktphase die Morbidität und Mortalität ähnlich gut vermindert wie Captopril.

Mit CHARM-Alternative⁷ liegt eine weitere aktuelle Herzinsuffizienz-Studie vor, in der sich unter hochdosiertem Candesartan bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts kardiovaskulärer Tod und Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz von 30 Prozent findet. Damit bieten sich die bei Herzinsuffizienz untersuchten AT₁-Antagonisten Losartan, Valsartan und Candesartan als ACE-Hemmer-Alternative in allen NYHA-Stadien an.

ACE-Hemmer plus AT₁-Antagonist

Die in der Val-HeFT-Studie (NYHA II und III) untersuchte Kombination aus ACE-Hemmer und Valsartan im Vergleich zur ACE-Hemmer-Monotherapie führt wohl zu

Parameter	Therapie
Vorlast	Diuretika, Nitrate ACE-H., AT ₁ -A.
Nachlast	ACE-H., AT ₁ -A. Dihydralazin
Kontraktilität	inotrope Agenzien

Nach D. Strödter: Evidenz-basierte Therapie in der Kardiologie, UNI-Med Verlag 2003

Abbildung 2: Vor- und nachlastsenkende Medikamente

Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz

Tabelle: **Initial- und Zieldosen bei Medikamenten zur Behandlung der Herzinsuffizienz**

Wirkstoff	Initialdosis (pro Tag)	Zieldosis (pro Tag)
<i>ACE-Hemmer</i>		
Benazepril (Cibacen®)	1 x 2,5 g	2 x 5–10 mg
Captopril (Lopirin® und Generika)	3 x 6,25 mg	3 x 25–50 mg
Enalapril (Reniten® und Generika)	1 x 2,5 mg	2 x 10 mg
Lisinopril (Zestril® und Generika)	1 x 2,5 mg	1 x 5–20 mg
Quinapril (Accupro®, Quiril®)	1 x 2,5–5 mg	1 x 5–10 mg
Perindopril (Coversum®)	1 x 2 mg	1 x 4 mg
Ramipril (Triatec®, Vesdil®)	1 x 1,25–2,5 mg	2 x 2,5–5 mg
Trandolapril (Gopten®)	1 x 1 mg	1 x 4 mg
<i>Betablocker</i>		
Bisoprolol (Concor® und Generika)	1 x 1,25	1 x 10 mg
Carvedilol (Dilatrend®)	2 x 3,125 mg	2 x 25 mg
Metoprolol (Beloc®, Lopresor®, Metopress®)	1 x 12,5–25 mg	1 x 200 mg
<i>AT₁-Blocker</i>		
Losartan (Cosaar®)	1 x 12,5 mg	1 x 50 mg
Valsartan (Diovan®)	2 x 40–80 mg	2 x 160 mg
Candesartan (Atacand®, Blopress®)	1 x 4–8 mg	1 x 32 mg

keiner zusätzlichen Mortalitätssenkung, mindert jedoch unter anderem die Zahl stationärer Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz signifikant um 24 Prozent. Auch in der CHARM-Added-Studie hat sich die Zweierkombination Candesartan/ACE-Hemmer in den Stadien NYHA II und III bewährt (signifikante Reduktion von kardiovaskulärem Tod/Hospitalisation um 15%).

Mit der Zweierkombination ACE-Hemmer plus AT₁-Antagonist sollte wegen des RAAS-Escape-Phänomens jedoch nicht simultan begonnen werden, sondern zeitversetzt. Sie ist bei NYHA II bis III sinnvoll.

Aldosteron-Antagonisten

Die Gabe von niedrig dosiertem Spironolacton ([Aldactone® u. Generika] 25–50 mg/Tag) zusätzlich zu einer Basistherapie aus ACE-Hemmer plus Schleifendiuretikum führt bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III und IV im Vergleich zu Placebo zu einer Senkung der Mortalität um 30 Prozent, wie die RALES[®]-Studie gezeigt hat. Deshalb ist niedrig dosiertes Spironolacton in den Stadien NYHA III und IV heute Teil der Standardtherapie. Bei dieser

Kombinationstherapie sind aber Kalium- und Kreatininkontrollen zunächst in Fünf- bis Siebentag-Abständen notwendig.

Der neue hochselektive Aldosteron-Antagonist Eplerenon (bisher in der Schweiz nicht zugelassen) hat sich in der EPHESUS[®]-Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes

bewährt. Die Gabe von Eplerenon (25–50 mg/Tag) führt bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt, der durch linksventrikuläre Dysfunktion und Herzinsuffizienz kompliziert war, zu einer Senkung der Gesamtmortalität um 15 Prozent und zu einer Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Hospitalisationsrate wegen kardiovaskulärer Gründe um 13 Prozent. Der plötzliche Herztod war unter Eplerenon um 21 Prozent seltener.

Die Tripel-Therapie

aus ACE-Hemmer, AT₁-Antagonist und Betablocker hat zwar in der Val-HeFT-Studie in einer Subgruppenanalyse ungünstige Effekte hinsichtlich Mortalität und Morbidität beobachten lassen. Diese haben sich jedoch weder in der CHARM-Added-Studie noch in der VALIANT-Studie bestätigt. Damit ist diese Tripel-Therapie bei Bedarf durchaus eine Therapieoption bei NYHA II bis III.

Eine andere Tripel-Therapie, nämlich die Kombination aus ACE-Hemmer (oder AT₁-Antagonist), Betablocker und Aldosteron-Antagonist, ist für das NYHA-Stadium III und IV eine Option.

Thiazide und Schleifendiuretika

Für Patienten mit Herzinsuffizienz und Flüssigkeitsretention ist das Diuretikum die wirksamste symptomatische Behandlung. Diuretika sollten jedoch nicht als

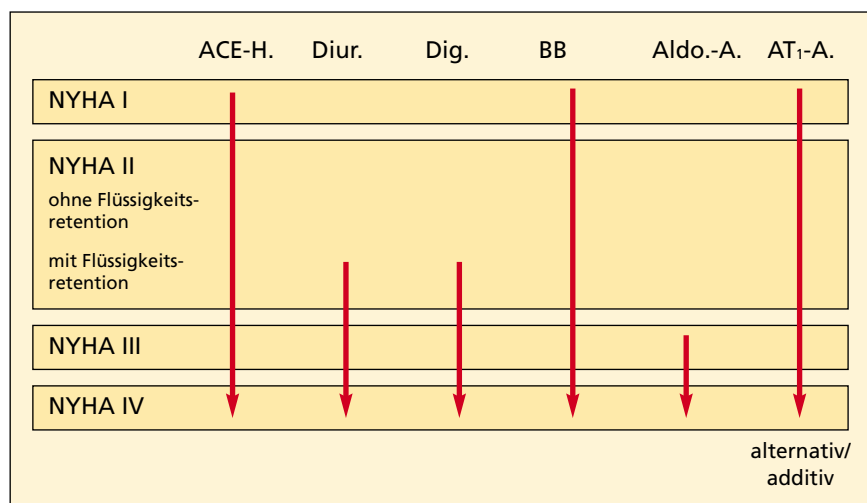


Abbildung 3: Einsatz verschiedener Medikamentenklassen bei Herzinsuffizienz in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium

Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz

- ¹ SOLVD = Studies of left Ventricular-Dysfunction
- ² V-HeFT II = Veterans Administration Cooperative Study
- ³ COPERNICUS = Carvedilol Prospective Randomised Survival Trial
- ⁴ ELITE II = Evaluation of Losartan in the Elderly
- ⁵ Val-HeFT = Valsartan Heart Failure Trial
- ⁶ VALIANT = Valsartan in acute Myocardial Infarction Trial
- ⁷ CHARM-Alternative = Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
- ⁸ RALES = Randomized Aldactone Evaluation Study Investigation
- ⁹ EPHEsus = Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study
- ¹⁰ DIG = Digitalis Investigation Group

Monotherapie angewandt, sondern immer mit ACE-Hemmern kombiniert werden. Eine zu hohe Dosis sollte man ver-

meiden, da Hypovolämie, Hypotonie und eine Verschlechterung der Nierenfunktion die Folge sein könnten.

Bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium II) sind Thiazide durchaus ausreichend, bei schwerer Herzinsuffizienz, das heisst ab NYHA III, sind Schleifendiuretika zu bevorzugen. Von den Schleifendiuretika hat Torasemid (Torem® u. Generika) eine bessere Bioverfügbarkeit (80–100%) als Furosemid ([Lasix® u. Generika] 13–90%).

Digitalis

Digitalis ist heute bei der Therapie der Herzinsuffizienz von nachrangiger Bedeutung, da es nur symptomatische Effekte hat, die Mortalität jedoch nicht verringert. In der DIG¹⁰-Studie führte Digitalis zusätzlich zu ACE-Hemmer und Diuretikum wohl zu keiner Mortalitätsabnahme, aber zu einer Senkung der Zahl der stationären Aufnahmen um 28 Prozent. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass vor allem Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz von Digitalis profitieren, das heisst Patienten mit EF < 25 Prozent oder Patienten mit NYHA III bis IV. Dies ist heute

daher das mögliche Digitalis-Einsatzkollektiv. Gemäss einer Nachanalyse werden nur noch niedrige Digoxinspiegel (0,5 ng/ml) angestrebt. Ob allerdings bei heutiger Kombinationstherapie mit Betablockern und Aldosteron-Antagonisten die DIG-Patienten einen Nutzen gehabt hätten, ist unklar. ●

Literaturverzeichnis beim Verfasser

Prof. Dr. med. Dietrich Strödter
I. Med. Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Giessen
D-35392 Giessen

Interessenkonflikte: keine

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 11/2005. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.