

# Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

## Leitfaden Stand 2004

Pedro Trigo Trindade<sup>1</sup>



### Einleitung

Die zum Ende des vergangenen Jahrhunderts erzielten Fortschritte in der Erforschung der pathophysiologischen Prozesse der Herzinsuffizienz bilden die Grundlagen für die Durchführung zahlreicher prospektiver, randomisierter und kontrollierter klinischer Multicenter-Studien, in denen die Optionen der Herzinsuffizienztherapie untersucht werden. Diese klinischen Forschungen ermöglichen es, evidenzbasierte Therapieempfehlungen auszusprechen – und bereits heute haben ihre Ergebnisse zu einer Senkung der Morbidität und Mortalität dieser Erkrankung geführt. So konnte im Zeitraum von 1988 bis 2000 die Mortalität schwedischer Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren ein Jahr nach Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz von 36% auf 20% gesenkt werden, was einem Rückgang von 44% entspricht [1]. Besonderen Vorschub leistete dieser Entwicklung ein Paradigmenwechsel im Therapieansatz: Das rein «hämodynamische» Modell der Herzinsuffizienz wurde durch das «neurohormonale» Modell ersetzt [2]. Letzteres Modell beruht auf der Theorie, dass es infolge einer Läsion des Myokards (z.B. Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, toxische Substanzen) zu einer neurohormonalen Aktivierung (mit einer Erhöhung der Noradrenalin-, Angiotensin-II-, Aldosteron- und Endothelinplasmaspiegel) sowie zu einer Freisetzung von Zytokinen (unter anderem dem Tumornekrosefaktor TNF-alpha) kommt. Obgleich sich diese Systeme zunächst positiv auf die Herzinsuffizienz auswirken, haben sie langfristig deletäre Effekte und bilden die Ursache für den progressiven Krankheitsverlauf. Daher erstaunt es nicht, dass die Substanzgruppen, deren günstige Wirkung auf die Herzinsuffizienztherapie nachgewiesen werden konnte, diese neurohormonale Aktivierung gegenregulieren. Anliegen dieses Artikels ist, einen zusammenfassenden Überblick über die pharmakologische Behandlung der chronischen, systolischen Herzinsuffizienz gemäss den Empfehlungen der Fachgesellschaften – insbesondere den ESC/ACC/AHA-Leitlinien [3, 4] – sowie über die Ergebnisse der jüngsten klinischen Studien zu geben.

### Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Bei einem Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion verfolgt die Therapie drei Ziele. Zunächst ist das Fortschreiten der Herzinsuffizienz infolge der systolischen, linksventrikulären Dysfunktion zu verhindern, zweitens sollen die Symptome reduziert und drittens die Überlebenszeit verbessert werden. In den Überlegungen zur Behandlung eines chronisch herzinsuffizienten Patienten wird zwischen allgemeinen Massnahmen, Pharmakotherapie und den interventionellen oder operativen/chirurgischen Massnahmen unterschieden. Die allgemeinen Massnahmen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Bei der medikamentösen Therapie ist zwischen den Substanzklassen mit nachgewiesener Wirkung, den kontraindizierten oder wirkungslosen und den noch in der Studienphase befindlichen Wirkstoffen zu unterscheiden (Tab. 2). Die nicht-medikamentösen Therapien werden hier nicht behandelt, da sie in einem anderen Artikel erörtert werden (Heft 50).

### Allgemeine Therapiemassnahmen

Zur Optimierung der Therapie bei linksventrikulärer Dysfunktion muss der Patient zuerst über die Symptome einer kardialen Dekompensation informiert und zur täglichen Kontrolle seines Gewichts angehalten werden. Der Patient ist darüber aufzuklären, dass er im Falle

Korrespondenz:  
Dr. med. Pedro Trigo Trindade  
Service de Cardiologie  
Hôpitaux Universitaires  
24, rue Micheli-du-Crest  
CH-1211 Genève 14

[Pedro.Trigo-Trindade@hcuge.ch](mailto:Pedro.Trigo-Trindade@hcuge.ch)

<sup>1</sup> Dieser Artikel erscheint im Rahmen des Aufklärungsprogramms «Herzinsuffizienz». Publiziert wird er im Namen der Projektgruppe «Herzinsuffizienz» der Schweizerischen Herzstiftung und der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie. Die folgenden Mitglieder haben zu dieser Publikation beigetragen: Trigo Trindade P., Genf (Redaktion); Buser P., Basel, Brunner HP., Basel; Conen D., Aarau (Vertreter der SGIM); Darioli R., Lausanne; Hess OM., Bern; Lerch R., Genf; Mohacsi P., Bern, Mordasini R., Bern; Noll G., Zürich; Périat P., Riehen (Vertreter der SGAM); Pfisterer M., Basel; Rütishauser W., Genf; Szucs Th., Basel.

**Tabelle 1. Allgemeine Massnahmen zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.**

Symptome und tägliche Gewichtskontrolle
Ernährung überwachen: Übergewicht, Salzaufnahme, Flüssigkeitszufuhr
Rauchen
Alkohol
Körperliche Betätigung
Ruhe bei dekompensierter Herzinsuffizienz
Schutzimpfungen
Kaliumbilanz kontrollieren (bei Einnahme von Diuretika, ACE-Hemmern etc.)

**Tabelle 2. Pharmakotherapeutische Optionen zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.**

Pharmakotherapie
Klinisch erprobte Substanzgruppen
Angiotensin-converting-enzyme (ACE)-Hemmer
Betablocker
Diuretika
Digoxin
Klinisch erprobte Substanzgruppen für bestimmte Indikationen
Angiotensin-II-Rezeptorblocker
Aldosteronantagonisten
Hydralazin und Isosorbiddinitrat
Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer
Nicht empfohlene oder kontraindizierte Substanzgruppen
Antiarrhythmika der Klasse I
Kalziumantagonisten mit Ausnahme von Amlodipin
Nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika
Trizyklische Antidepressiva
Kortikoide
Lithium
Hormonbehandlungen (z.B. Schilddrüsenhormone und Wachstumshormone)
Nahrungsergänzungen (z.B. Carnitin, Taurin, Antioxidanzien)
In der klinischen Forschung befindliche Substanzgruppen
Zytokinantagonisten
Endothelinantagonisten
Vasopeptidasehemmer

einer Gewichtszunahme von mehr als 2 kg innerhalb von 1 bis 3 Tagen den Arzt konsultieren muss. Ferner ist die Kochsalzzufuhr einzuschränken, um Diuretika nur in geringen Dosierungen verabreichen zu können und damit Nebenwirkungen zu vermeiden. Eine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr wird nur im Falle einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz bei Auftreten einer Hyponatriämie empfohlen. Es muss jede Möglichkeit genutzt werden, den Patienten davon zu überzeugen, nicht zu rau-

chen und auch keinen Alkohol zu konsumieren, da dieser eine negativ inotrope Wirkung hat und somit Herzrhythmusstörungen und eine kongestive bzw. dilatative Kardiomyopathie auslösen kann. Da Atemwegsinfektionen Ursache einer kardialen Dekompensation sein können, ist es angebracht, Herzinsuffizienzpatienten durch eine Grippe- und Pneumokokkenimpfung zu schützen.

Viele Jahre wurde von körperlicher Betätigung abgeraten. Heute ist jedoch bekannt, dass regelmässige körperliche Betätigung wie Spaziergehen, Schwimmen oder Fahrradfahren dem Patienten gut tut, da sie der Schwächung der peripheren Muskulatur, welche die Symptome der Herzinsuffizienz verstärkt, vorbeugt [5, 6]. Von starken isometrischen Anstrengungen wird aber weiterhin abgeraten. Desgleichen ist im Falle akuter oder dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz Ruhe zu verordnen. Bei einer länger andauernden Ruhigstellung ist eine Antikoagulation in Betracht zu ziehen.

Herzinsuffizienzpatienten neigen zu Hypo- oder Hyperkaliämie, die zum plötzlichen Tod führen können [7]. Diese Elektrolytstörungen resultieren aus der Grunderkrankung (durch die Aktivierung des beta-adrenergen Systems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) und der Wirkung der in der Herzinsuffizienztherapie eingesetzten Substanzen. Aus diesen Gründen ist eine engmaschige Kontrolle der Kaliumbilanz und gegebenenfalls die Korrektur einer eventuellen Hypokaliämie durch gezielte Verabreichung von Kaliumpräparaten erforderlich.

## Pharmakotherapie: Die klinisch erprobten Wirkstoffe

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt finden vier Arzneimittelklassen Anwendung in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz: Diuretika, ACE-Hemmer, Betablocker und Digoxin [3, 4]. Die Wirksamkeit wurde für viele dieser Stoffgruppen im Rahmen zahlreicher gross angelegter Arzneimittelstudien nachgewiesen. Selbstverständlich ist das Wirkungsprinzip je nach Arzneimittelklasse vollkommen unterschiedlich. Diuretika dienen zur Reduktion eines erhöhten Plasmavolumens, zur Aufrechterhaltung der Euvolämie und zur Symptomkontrolle. ACE-Hemmer und Betablocker müssen in der Dosierung aufgebaut und bei guter Verträglichkeit dauerhaft verordnet werden, da sie die Prognose der Herzinsuffizienzpatienten verbessern. Digoxin schliesslich verbessert die Symptomatik und die physische Belastbarkeit, allerdings ohne Wirkung auf die Überlebenszeit.

### Diuretika

Daten aus kontrollierten Studien belegen, dass Diuretika die klinischen Symptome der Wasser- und Natriumretention mindern und die Gewichtsreduktion bei Herzinsuffizienzpatienten fördern [8]. Ferner wurde nachgewiesen, dass eine Behandlung mit Diuretika die funktionelle NYHA-Klasse, die Belastbarkeit bei Anstrengung und die Herzfunktion dieser Patienten verbessert [9]. Dagegen ist die Wirkung der meisten Diuretika – mit Ausnahme von Spirolacton [10] – auf den progressiven Verlauf und die Mortalität der Herzinsuffizienz noch nicht bekannt. Grund für diesen Kenntnismangel ist, dass bisher keine randomisierten, plazebokontrollierten Studien mit Endpunkt Überlebenszeit durchgeführt wurden; aufgrund des nachgewiesenen Nutzens der Diuretika in der Symptomenkontrolle ist es im übrigen kaum wahrscheinlich, dass derartige Untersuchungen in Zukunft durchgeführt werden.

Bei der Auswahl der Diuretikatherapie ist zwischen Schleifendiuretika (Bumetanid, Furosemid und Torasemid) und Diuretika, die vor allem im distalen Nierentubulus wirken (Thiazide, Metolazon und kaliumsparende Diuretika), zu unterscheiden. Während Thiazide zur Kontrolle des Plasmavolumens in den Anfangsstadien der Herzinsuffizienz ausreichen, verlieren sie in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien ihre Wirkung und die Verabreichung von Schleifendiuretika ist angezeigt. Darüber hinaus ist bei Bestehen einer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) eine Behandlung mit Thiaziden unwirksam und nur noch in Kombination mit Schleifendiuretika sinnvoll.

In den ACC/AHA-Empfehlungen werden bestimmte Aspekte hinsichtlich der Anwendung von Diuretika zur Herzinsuffizienztherapie hervorgehoben: 1) Diuretika verbessern die Symptome schneller als jede andere Arzneimittelklasse; 2) bei Herzinsuffizienz bieten nur Diuretika die Möglichkeit, die Wasser- und Natriumretention wirksam zu kontrollieren; 3) Diuretika sollten in der Behandlung der Herzinsuffizienz nicht allein eingesetzt werden, da sie langfristig die klinische Stabilität nicht aufrechterhalten können; 4) von zentraler Bedeutung in der Herzinsuffizienztherapie ist die korrekte Verabreichung der Diuretika, da bei ungenügender Dosierung die Natriumretention und die Stauungssymptomatik bestehen bleiben, was die Wirkung von gleichzeitig verabreichten ACE-Hemmern beeinträchtigt und die Risiken einer Behandlung mit Betablockern erhöht; andererseits steigt bei Überdosierung die Gefahr eines starken Blutdruckabfalls und einer Niereninsuffizienz, wenn gleichzeitig ACE-Hemmer und/oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen werden.

### Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer)

Diese Arzneimittelklasse wurde in zahlreichen prospektiven, randomisierten Studien an über 7000 Patienten in den Schweregraden der NYHA-Klassifikation I–IV bei bestehender systolischer Dysfunktion (Auswurfraction [EF] <35–40%), mit oder ohne Natrium- und Wasserretention, getestet [11]. Den Patienten wurden Diuretika verabreicht, zum Teil in Kombination mit einer Behandlung mit Digoxin. Die Auswertung der Ergebnisse lässt den Schluss zu, dass bei symptomatischen Patienten ACE-Hemmer die Symptomatik verbessern und die Zahl der Hospitalisationen sowie das Mortalitätsrisiko senken [12–14]. Auch bei asymptomatischen oder geringfügig symptomatischen Patienten ist die Behandlung sinnvoll, da ACE-Hemmer das Auftreten von Symptomen verzögern und die Hospitalisierungsrate senken [15]. Diese günstigen Effekte wurden sowohl bei komitierender koronarer Herzkrankheit (KHK) als auch ohne beobachtet. Darüber hinaus konnte bei Patienten mit KHK ein Rückgang der Rate der Reinfarkte und Angina-pectoris-Fälle nachgewiesen werden [16]. Wenngleich die Studien ein breites Spektrum unterschiedlicher Patiententypen einschlossen, waren Patienten ohne systolische Dysfunktion sowie Hypotoniker und Patienten mit Niereninsuffizienz unterrepräsentiert.

Angesichts dieser Ergebnisse sollten Patienten mit Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion unabhängig von ihrer funktionellen NYHA-Klasse ACE-Hemmer verordnet werden, sofern keine Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen.

Derzeit werden ACE-Hemmer häufig zusammen mit Betablockern verordnet und müssen im Fall einer Natrium- und Wasserretention mit Diuretika kombiniert werden [9]. Im übrigen sollte ACE-Hemmern der Vorzug gegeben werden vor den Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten [17] oder anderen Vasodilatoren (z.B. Kombinationen von Nitraten und Hydralazin) [12].

In keinem Fall dürfen ACE-Hemmer angewendet werden bei einem Angioödem in der Anamnese, einer anurischen Niereninsuffizienz bei einer früheren Einnahme von ACE-Hemmern sowie in der Schwangerschaft. Besondere Vorsicht ist ebenfalls bei bestehender Hypotonie (systolischer Blutdruck <80 mm Hg), Niereninsuffizienz, beidseitiger Nierenarterienstenose oder Hyperkaliämie angezeigt.

Da die positive Beeinflussung von Morbidität und Mortalität bei verschiedenen Vertretern dieser Substanzklasse nachgewiesen werden konnte, vermutet man hier einen Klasseneffekt. Trotzdem wird bei der Auswahl eines ACE-Hemmers empfohlen, auf die in den grossen klinischen Studien dokumentierten Wirkstoffe

zurückzugreifen (Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril), da in diesen Untersuchungen die Dosierungen mit dem grösstmöglichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf festgelegt wurden. Die optimale Dosierung ist noch nicht eindeutig bekannt; es wird aber empfohlen, mit niedrigen Dosen zu beginnen (Tab. 3) und diese schrittweise zu erhöhen, wobei in regelmässigen Abständen die Nebenwirkungen, insbesondere die Nierenfunktion und die Kaliumbilanz, zu überwachen sind, bis die Zieldosis bzw. Erhaltungsdosis erreicht ist, die in den grossen klinischen Studien festgelegt wurde. Nach Einstellung des ACE-Hemmers auf die erforderliche Erhaltungsdosis kann die Behandlung in vielen Fällen langfristig aufrecht erhalten werden. Die Risiken dieser Behandlung sind auf ihre pharmakologischen Wirkungen wie Angiotensinsuppression und verminderten Kininabbau zurückzuführen. Zu den unerwünschten Wirkungen gehören Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und Nierenfunktionsstörungen, insbesondere bei Bestehen einer beidseitigen Nierenarterienstenose oder bei paralleler Einnahme nicht-steroidaler Antiphlogistika/Antirheumatika. Ausserdem klagten 5 bis 10% der Patienten europäischer Herkunft über Reizhusten (höhere Rate bei asiatischen Patientenpopulationen) [18]; bevor in Erwägung gezogen wird, die Behandlung mit ACE-Hemmern abzu-

brechen, ist jedoch abzuklären, ob der Husten nicht in Zusammenhang mit einem Lungenödem steht.

### Betablocker

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien verfügbar, in denen über 10 000 Herzinsuffizienzpatienten mit Betablockern behandelt wurden [19–22]. Die meisten dieser Patienten litten an Herzinsuffizienz der NYHA-Schweregrade II und III, wiesen eine verringerte systolische LV-Funktion auf (LVEF  $\leq$ 40%) und wurden bereits mit einem ACE-Hemmer und einem Diuretikum – mit oder ohne Kombination mit Digoxin – behandelt. In jüngster Zeit wurden in der COPERNICUS-Studie [22] Patienten aus der funktionellen NYHA-Klasse IV eingeschlossen, mit Ausnahme von Patienten mit Natrium- und Wasserretention, die aufgrund eines koronaren Ereignisses hospitalisiert und intravenös mit Inotropika oder Vasodilatoren behandelt wurden. Über Patienten mit erhaltener systolischer LV-Funktion, Hypotonie und Bradykardie liegen hingegen nur sehr geringe Erkenntnisse vor.

Aus den Ergebnissen dieser Studien lässt sich schliessen, dass drei Vertreter von Betablockern (Carvedilol, Bisoprolol und Metoprolol) die Symptomatik und die NYHA-Klasse

**Tabelle 3. Dosierung der in der Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz üblichen Substanzengruppen [4].**

Substanzgruppe	Initialdosis	Höchstdosis
<b>Schleifendiuretika</b>		
Bumetanid	0,5–1,0 mg ein- bis zweimal/tägl.	Anpassung an Körpergewicht (bis 10 mg/tägl.)
Furosemid	20–40 mg ein- bis zweimal/tägl.	Anpassung an Körpergewicht (bis 400 mg/tägl.)
Torasemid	10–20 mg ein- bis zweimal/tägl.	Anpassung an Körpergewicht (bis 200 mg/tägl.)
<b>ACE-Hemmer</b>		
Captopril	6,25 mg dreimal/tägl.	50 mg dreimal/tägl.
Enalapril	2,5 mg zweimal/tägl.	10–20 mg zweimal/tägl.
Fosinopril	5–10 mg einmal/tägl.	40 mg einmal/tägl.
Lisinopril	2,5–5 mg einmal/tägl.	20–40 mg einmal/tägl.
Quinapril	10 mg zweimal/tägl.	40 mg zweimal/tägl.
Ramipril	1,25–2,5 mg einmal/tägl.	10 mg einmal/tägl.
<b>Betablocker</b>		
Carvedilol	3,25 mg zweimal/tägl.	25 mg zweimal/tägl.
	50 mg zweimal/tägl. bei Körpergewicht >85 kg	
Bisoprolol	1,25 mg einmal/tägl.	10 mg einmal/tägl.
Metoprololtartrat	6,25 mg zweimal/tägl.	75 mg zweimal/tägl.
Metoprololsuccinat	12,5–25 mg einmal/tägl.	200 mg einmal/tägl.
<b>Herzglykoside</b>		
Digoxin	125–250 mg einmal/tägl.	125–250 mg einmal/tägl.

Empfehlungen für die pharmakologische Behandlung der chronischen systolischen LV-Dysfunktion.

ACE-Hemmer: Angiotensin-converting-enzyme-Inhibitoren, ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker, NYHA: New York Heart Association.

verbessern und die Hospitalisierungsrate aufgrund kardialer Dekompensation sowie die Mortalität dieser Patienten senken. Diese Wirkungen wurden unabhängig von der Ätiologie der Herzinsuffizienz festgestellt.

Die Studie CAPRICORN [23] untersuchte die Wirkung von Carvedilol auf die Morbidität und die Mortalität von Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach Myokardinfarkt im Rahmen der Revaskularisation. Der kombinierte primäre Studienendpunkt berücksichtigte unter anderem die Gesamtmortalität und die Hospitalisierung aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung. Obgleich dieser primäre Endpunkt keinen statistisch signifikanten Unterschied ergab, waren in der Gruppe der mit Carvedilol behandelten Patienten die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität und die Zahl der nicht tödlichen Myokardinfarkte niedriger.

Auf der Basis dieser Aussagen wird empfohlen, die oben genannten Betablocker allen Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz aufgrund linksventrikulärer Dysfunktion, einschliesslich der Postinfarktpatienten, zu verordnen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Patienten, die einer Behandlung mit Betablockern unterzogen werden sollen, dürfen mithin keine Hypervolämie aufweisen, keine i.v.-Behandlung mit positiv inotrop wirkenden Substanzen benötigen, oder an Störungen der Erregungsleitung (AV-Block, SA-Block) oder an Asthma leiden. In den meisten Fällen sind Betablocker mit einem ACE-Hemmer und einem Diuretikum zu kombinieren. Die Verabreichung eines Diuretikums ist in jedem Fall zu erwägen, da die Einnahme eines Betablockers eine Natrium- und Wasserretention verursachen oder verstärken kann. Der Beginn der Behandlung sollte stets nach dem Grundsatz «start low, go slow» erfolgen; das heisst, es ist mit einer sehr geringen Initialdosis zu beginnen, die anschliessend in kleinen Schritten aufgebaut wird. Laut ACC/AHA-Empfehlungen birgt die Initialphase der Therapie mit Betablockern vier Risiken, die kontinuierlich zu überwachen sind: Natrium- und Wasserretention und die Verschlimmerung der Herzinsuffizienz, Müdigkeit, Bradykardie und AV- bzw. SA-Block und Hypotonie. Die Ziel- bzw. Erhaltungsdosis sollte der in den grossen klinischen Studien ermittelten wirksamen Dosierung entsprechen (Tab. 3). Nach Titration des ACE-Hemmers auf die adäquate Dosis ist oft eine langfristige Aufrechterhaltung der Behandlung möglich. Bei Auftreten einer kardialen Dekompensation wird empfohlen, vor einem etwaigen Abbruch der Therapie mit Betablockern zunächst die Diuretikagabe zu erhöhen. Sollten sich jedoch die klinischen Zeichen einer Hypoperfusion manifestieren, wird die Entscheidung für eine Fortführung der Behandlung mit Betablockern schwieriger und

es wird im allgemeinen empfohlen, über einen begrenzten Zeitraum positiv inotrope Substanzen zu verabreichen, und zwar primär Stoffe ohne Wirkung auf die Betarezeptoren (z.B. Phosphodiesterasehemmer). Bei einer Unterbrechung der Behandlung mit Betablockern wird dazu geraten, die Therapie nach ausreichender Stabilisierung des Patienten fortzuführen, um eine weitere Verschlechterung des klinischen Bildes zu verhindern.

Trotz der erzielten Fortschritte bleibt eine Vielzahl von Fragen bezüglich der Anwendung der Betablocker in der Herzinsuffizienztherapie und insbesondere der Auswahl der Patienten offen. In der Tat ist der Nutzen der Betablocker bei erhaltener systolischer LV-Funktion, asymptomatischer systolischer LV-Dysfunktion oder schwerer Herzinsuffizienz, die eine Behandlung mit Amininen erfordert, nicht geklärt. Ferner gibt es noch keine eindeutigen Empfehlungen hinsichtlich Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Diabetes. In bezug auf die Wahl zwischen einem kardioselektiven Betablocker und einem nichtselektiven Betablocker erlaubt die kürzlich veröffentlichte randomisierte Studie COMET [24], in der Carvedilol und Metoprolol miteinander verglichen werden, den Schluss, dass die Verabreichung von Carvedilol vorzuziehen ist. Diese Schlussfolgerung muss aber nuanciert werden: erstens wurde in der COMET-Studie das Präparat Metoprolol-Tartrat eingesetzt und nicht das Metoprolol-Succinat, das in der MERIT-HF-Studie benutzt worden war; zweitens hat die Dosierung von Metoprolol-Tartrat in COMET einen geringeren Bradykardie-Effekt als Carvedilol erzielt.

### Herzglykoside

Das am häufigsten verwendete Herzglykosid ist Digoxin. Sein Nutzen in der Herzinsuffizienztherapie wird weniger seinem positiv inotropen Effekt als vielmehr seiner Eigenschaft zugeschrieben, die Impulse aus dem sympathischen Nervensystem und die Reninfreisetzung zu senken. Diese Beobachtungen stehen damit im Einklang mit dem neurohormonalen Modell der progressiven Entwicklung der Herzinsuffizienz.

Mehrere plazebokontrollierte Kurzzeitstudien haben ergeben, dass bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Herzinsuffizienz eine Behandlung mit Digoxin die Symptome, die Lebensqualität und die Belastungstoleranz verbessert [25, 26]. Dagegen ergab eine multizentrische Studie, in der Patienten der NYHA-Klassen II und III randomisiert Digoxin und Plazebo zugeordnet wurden, keine Senkung der Sterblichkeitsrate, obgleich die Zahl der Hospitalisationen in der Digoxin-Gruppe niedriger lag.

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse wird daher empfohlen, Digoxin in Kombination mit

ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika zu verabreichen, um die Symptome von Herzinsuffizienzpatienten zu verbessern und die Hospitalisierungsrate aufgrund einer Herzdekompensation zu senken. Ferner wird Digoxin bei herzinsuffizienten Patienten mit Vorhofflimmern empfohlen, wenngleich sich mit Hilfe von Betablockern eine wirksamere Kontrolle der Herzfrequenz, insbesondere bei Anstrengung, erzielen lässt.

Die Behandlung mit Digoxin erfordert keine Initialdosis; eine geringere Dosierung ist bei älteren Patienten, bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder geringem Körpergewicht zu verabreichen. In den empfohlenen Dosierungen (Tab. 3) wird Digoxin häufig gut vertragen. Allerdings sind Nebenwirkungen wie Arrhythmien, gastrointestinale sowie neurologische Symptome zu überwachen. Bestimmte Störungen des Elektrolythaushalts (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), Hypothyreose und Wechselwirkungen mit einigen Substanzen (Quinidin, Verapamil, Spironolacton, Flecainid, Propafenon oder Amiodaron) können das Risiko einer Digitalisintoxikation erhöhen.

## Pharmakotherapie – die klinisch erprobten Wirkstoffe für spezifische Indikationen

### Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten

Da die Synthese von Angiotensin II nur teilweise durch das Konversionsenzym erfolgt und andere nichtspezifische Enzyme beteiligt sind, die nicht auf die ACE-Hemmer ansprechen, wurden grosse Hoffnungen in die Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) gesetzt. Ausserdem beeinflusst diese Wirkstoffgruppe nicht den Kininabbau und verhindert damit das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen der ACE-Hemmer. Zwar liegen für die ARB in der Herzinsuffizienztherapie weniger Erfahrungen vor als für die ACE-Hemmer; in mehreren kontrollierten Studien konnte für diese Indikation aber eine positive hämodynamische, klinische und neurohormonale Wirkung der ARB nachgewiesen werden [28, 29]. Trotz dieser ermutigenden Ergebnisse konnte die Studie ELITE II [17] jedoch nicht belegen, dass die Behandlung einer systolischen Herzinsuffizienz mit einem ARB in bezug auf die Mortalität einem ACE-Hemmer überlegen ist. Ferner zeigte in der Studie OPTIMAAL [30] der Wirkstoff Captopril, der einem Kollektiv von Postinfarktpatienten mit systolischer linksventrikulärer Dysfunktion verabreicht wurde, eine tendenziell günstigere Wirkung auf die Überlebensrate als Losartan. Dahingegen wurde Losartan deutlich besser vertragen und die Zahl der Therapieabbrüche lag in der Losartan-Gruppe niedriger. Angesichts

dieser Ergebnisse bleiben die ACE-Hemmer die Therapie der ersten Wahl bei linksventrikulärer Dysfunktion, unabhängig von einem vorausgehenden Myokardinfarkt. Allerdings sind die ARB besser verträglich und daher als therapeutische Alternative in Betracht zu ziehen, wenn aufgrund eines Angioödems oder Reizhustens ACE-Hemmer kontraindiziert sind. Die Frage, ob die zusätzliche Gabe eines ARB zu einer Behandlung mit ACE-Hemmern eine günstige Wirkung auf die Mortalität ausübt, wurde in der Studie Val-HeFT [31] untersucht; Ergebnis: Es konnte kein Effekt auf die Gesamtmortalität dokumentiert werden. Dagegen verzeichnete die Valsartan-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe einen Rückgang der Hospitalisationen aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz. Ausserdem verbesserte Valsartan die NYHA-Funktionsklasse, die Auswurfraction sowie die Lebensqualität der Patienten. Eine *Post-hoc*-Analyse, die folglich vorsichtig zu interpretieren ist, ergab jedoch einen deletären Effekt von Valsartan in der Patientenuntergruppe, der gleichzeitig ein ACE-Hemmer und Betablocker appliziert wurde. Die kürzlich publizierte CHARM-Added-Studie [32] hat erlaubt, diese Beobachtungen zu verfeinern. In dieser klinischen Studie wies die Gruppe von Patienten in der NYHA-Funktionsklasse II–IV, die schon mit einem ACE-Hemmer behandelt waren und denen man ausserdem Candesartan verabreichte, in der Tat eine geringere kardiovaskuläre Mortalität und eine geringere Anzahl an Hospitalisationen aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz auf. Dieser Vorteil war in allen Untergruppen vorhanden, einschliesslich bei den Patienten unter Betablocker-Therapie. Zudem zeigte die Untergruppe von Patienten, welche in der Val-HeFT-Studie aufgrund einer Unverträglichkeit keine ACE-Hemmer erhielten, sondern mit Valsartan behandelt wurden, einen Rückgang des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos um 44%. Auch die CHARM-Alternative-Studie [33] hat diese Ergebnisse bestätigt, indem sie einen Rückgang der Morbidität und der kardiovaskulären Mortalität aufzeigte bei Patienten mit chronischer symptomatischer Herzinsuffizienz, die einen ACE-Hemmer nicht tolerierten. In Anbetracht dieser Ergebnisse wird empfohlen, einen Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten zu verschreiben, wenn ein Patient unter einem ACE-Hemmer an Nebenwirkungen leidet. Ausserdem muss bei symptomatischen Patienten, die schon mit einem ACE-Hemmer und einem Betablocker therapiert werden, die Verordnung eines Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten in Betracht gezogen werden.

### Aldosteronantagonisten

Ein Grund für den Einsatz von Aldosteronantagonisten bei Patienten mit Herzinsuffizienz

leitet sich aus der Beobachtung ab, dass die Aldosteronfreisetzung unter Gabe von ACE-Hemmern nicht dauerhaft supprimiert ist. Ferner ist bekannt, dass Aldosteron das linksventrikuläre Remodelling und die Kollagenablagerung bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, insbesondere nach Myokardinfarkt, verstärkt. Diese Erkenntnisse veranlassten die Studie RALES [10], in der die Wirkung einer geringen Dosis Spironolacton untersucht wurde, an Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz aufgrund systolischer LV-Dysfunktion, die ACE-Hemmer einnahmen. Mit dieser Studie konnte der günstige Effekt von Spironolacton auf die Mortalität und die Hospitalisierungsrate bei diesen Patienten nachgewiesen werden. Als häufigste Nebenwirkungen sind Hyperkaliämie und Gynäkomastie bei Männern zu erwähnen.

Ein neuer selektiver Antagonist des Mineralokortikoidrezeptors des Aldosterons, Eplerenon, war Gegenstand der Studie EPHEsus [34]. Diese klinische Studie hat gezeigt, dass der Aldosteronblocker Eplerenon die Gesamtmortalität um 15% senkt. Ausserdem ergab sich eine Reduktion um 13% der kardiovaskulären Mortalität oder der Zahl der Hospitalisationen von Patienten mit akutem Myokardinfarkt, bei dem als Komplikation eine linksventrikuläre Dysfunktion mit Herzinsuffizienz auftrat, unter optimaler Therapie, d.h. unter Kombination eines ACE-Hemmers oder ARB mit einem Betablocker. Die Zahl der Episoden einer Hyperkaliämie war in der Eplerenon-Gruppe signifikant erhöht, während die Zahl der Hypokaliämien signifikant niedriger lag als in der Vergleichsgruppe. Ferner ist zu bemerken, dass sich die Rate der Gynäkomastien und Impotenz zwischen den beiden Gruppen nicht unterschied, was belegt, dass Eplerenon über eine stärkere Affinität zum Mineralokortikoidrezeptor verfügt als Spironolacton. Die Studienergebnisse weisen darauf hin, dass die Gabe von Aldosteronblockern bei linksventrikulärer Dysfunktion, insbesondere nach Myokardinfarkt, nützlich ist, wenn die Patienten eine Herzinsuffizienz NYHA IV unter optimaler Therapie sowie eine erhaltene Nierenfunktion oder Kaliumbilanz im Normbereich aufweisen. Dennoch, obgleich mit Eplerenon weniger Nebenwirkungen auftreten, besteht nach dem aktuellen Forschungsstand kein Grund, bei chronischer Herzinsuffizienz diesen Wirkstoff der Behandlung mit Spironolacton vorzuziehen.

#### **Hydralazin und Isosorbiddinitrat**

Ursprünglich wurden in der Zeit, in der man die Herzinsuffizienz weitgehend auf die hämodynamischen Prozesse zurückführte, diese beiden Substanzen aufgrund ihrer vasodilatatorischen Eigenschaften für die Indikation der Herzinsuffizienztherapie geprüft. Eine grosse multizentrische Studie [35] verglich die Wir-

kung der Kombination von Hydralazin und Isosorbiddinitrat mit Placebo bei Herzinsuffizienzpatienten, die mit Diuretika und Digoxin, aber ohne ACE-Hemmer oder Betablocker behandelt wurden. Sie ergab eine günstige Wirkung der vasodilatatorischen Therapie auf die Mortalität, während allerdings kein Effekt auf die Hospitalisationsrate erzielt wurde. In einer anderen Studie [12], die einen Vergleich zwischen Hydralazin kombiniert mit Isosorbiddinitrat und Captopril anstellt, erwies sich die Behandlung mit ACE-Hemmern der Kombination von Vasodilatoren im Hinblick auf die Mortalität als überlegen. Ausserdem muss erwähnt werden, dass keinerlei Erkenntnisse über die Wirkung dieser Kombination bei Patienten vorliegen, die bereits ACE-Hemmer und Betablocker einnehmen.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse empfehlen die ACC/AHA den Einsatz von Hydralazin und Isosorbiddinitrat, wenn die Verabreichung eines ACE-Hemmers aufgrund einer Niereninsuffizienz oder Hypotonie kontraindiziert ist. Kann ein ACE-Hemmer hingegen aufgrund eines Angioödems oder Reizhustens nicht verabreicht werden, ist die Gabe eines ARB von Vorteil. Da im übrigen keine Erkenntnisse über die Kombination eines ACE-Hemmers mit Isosorbiddinitrat und Hydralazin vorliegen, sollten vor einer Behandlung mit Vasodilatoren zunächst andere Substanzgruppen, wie Betablocker, mit ACE-Hemmern kombiniert werden.

#### **Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien**

Die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse in einer breiten Population von Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion wird auf 2% jährlich geschätzt [36]. Dieses Risiko steigt bei Patienten mit Vorhofflimmern signifikant an, wie die Studie SPAF ergeben hat, in der sich das Risiko einer Apoplexie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern auf 10,3% jährlich und sogar auf 17,7% bei Patienten mit jüngst diagnostizierter Herzinsuffizienz belief [37]. In der prospektiven Untersuchung erwies sich jedoch das Vorhofflimmern als einziger thromboembolischer Risikofaktor. Auch ein frei flottierender linksventrikulärer Thrombus, thromboembolische Ereignisse in der Anamnese und eine stark herabgesetzte systolische LV-Funktion sind vermutliche Risikofaktoren; sie wurden aber keiner prospektiven Bewertung unterzogen.

Oral applizierte Antikoagulantien senken das Risiko einer Apoplexie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern [38]. Dagegen liegen keine bestätigten Daten darüber vor, dass bei Patienten mit erhaltenem Sinusrhythmus bei bestehender linksventrikulärer Dysfunktion eine Antikoagulantientherapie von

Nutzen wäre. Trotz fehlender wissenschaftlicher Nachweise ist es üblich, herzinsuffizienten Patienten mit früheren thromboembolischen Ereignissen, einem intrakavitären Thrombus, einem grossen Ventrikulaneurysma und einer starken Reduktion der Auswurfraction Antikoagulantien zu verabreichen.

Der Nutzen einer aggregationshemmenden Therapie mit dem Ziel, das Todesrisiko und das Auftreten vaskulärer Ereignisse bei Herzinsuffizienzpatienten zu beeinflussen, ist ebenfalls umstritten, sofern nicht eine Arteriosklerose vorliegt. Ferner besteht eine Kontroverse über die Wechselwirkungen zwischen Aspirin® und ACE-Hemmern, in der die Frage diskutiert wird, ob die Einnahme des Aggregationshemmers die Blockierung des Renin-Angiotensin-Systems verringert. Die grossen ACE-Hemmer-Studien zeigen jedoch, dass trotz einer möglichen Interaktion die Gabe eines ACE-Hemmers zusätzlich zu Aspirin sämtliche vaskulären Studienparameter signifikant verbessert hat [39]. Daher besteht kein Grund, diese Kombination auszuschliessen.

Derzeit läuft eine prospektive Studie, in der die Wirksamkeit von Kumarin mit derjenigen einer Kombination aus Aspirin® und Clopidogrel bei Herzinsuffizienzpatienten verglichen wird.

### **Antiarrhythmika**

Nicht selten ist eine Herzinsuffizienz begleitet von Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, vorübergehenden oder anhaltenden Kammertachykardien. Schätzungen zufolge ist die Hälfte der Todesfälle auf ventrikuläre Rhythmusstörungen zurückzuführen. Trotzdem ist eine Prophylaxe mit Antiarrhythmika nicht angezeigt. In der Tat sind Antiarrhythmika der Klasse I aufgrund ihrer negativ inotropen und proarrhythmogenen Wirkung kontraindiziert. In bezug auf Amiodaron, ein Antiarrhythmikum der Klasse III, wurde in klinischen Versuchen der Einsatz dieser Substanz in der Behandlung asymptomatischer Herzinsuffizienzpatienten mit kurzen ventrikulären Tachykardien geprüft. Eine Verbesserung der Prognose wurde nur in einer randomisierten, aber nicht kontrollierten Studie [40] nachgewiesen, während eine zweite Studie [41] diesen Effekt nicht bestätigen konnte. Auf der Grundlage dieser Resultate wird Amiodaron bei Herzinsuffizienz gekoppelt mit Vorhofflimmern (zur Wiederherstellung und Aufrechterhaltung eines normofrequenten Sinusrhythmus), bei symptomatischen, ventrikulären Tachyarrhythmien und nach Implantation eines Kardioverter-Defibrillators zur Senkung der elektrischen Defibrillationen empfohlen. Eine systematische Verabreichung von Amiodaron zu prophylaktischen Zwecken ist jedoch nicht indiziert.

## **Pharmakotherapie – Wirkstoffe in der Phase der klinischen Prüfung**

### **Endothelinantagonisten**

Für die Herzinsuffizienztherapie sind die Endothelinantagonisten von Interesse, da das Peptidhormon Endothelin-1 die Kontraktilität des Herzens erhöht, gleichzeitig aber einen deletären Effekt auf die Herz- und Gefässstruktur ausübt. Zwei Pilotstudien mit hochdosiertem Bosentan [42, 43] ergaben eine positive Wirkung auf die Symptomatik und die Hämodynamik von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz. Gleichzeitig wurde jedoch eine Störung der Leberfunktion beobachtet. In der Studie ENABLE [44] wurden Patienten der NYHA-Klassen III–IV mit einer Ejektionsfraction <35% und unter optimaler, leitliniengetreuer Behandlung nach niedrig dosiertem Bosentan und Placebo randomisiert. Der primäre Studienendpunkt setzte sich aus der Gesamtmortalität und der Hospitalisation wegen dekompensierter Herzinsuffizienz zusammen. Die Resultate ergaben keinerlei Vorteil der Behandlung mit Bosentan; dagegen wurde bei den Patienten der Bosentan-Gruppe ein vorzeitiges Risiko einer dekompensierten Herzinsuffizienz festgestellt, die eine Hospitalisation aufgrund von Natrium- und Wasserretention erforderte. Darüber hinaus manifestierten sich in dieser Gruppe signifikant viele Leberfunktionsstörungen, die jedoch nach Abbruch der Behandlung reversibel waren.

Fazit: Trotz günstiger Studienergebnisse, die für eine Anwendung von Endothelinantagonisten in der Herzinsuffizienztherapie sprechen, sind die klinischen Untersuchungen mit den unselektiven Antagonisten bisher enttäuschend verlaufen; für die selektiven Antagonisten liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Demzufolge wird derzeit kein Endothelinantagonist für die klinische Behandlung dieser Indikation empfohlen.

### **TNF-alpha-Antagonisten**

Tierversuche ergaben, dass das inflammatorische Zytokin TNF-alpha mehrere Aspekte der Herzinsuffizienz simuliert und haben damit das Interesse zahlreicher Wissenschaftler geweckt. In klinischen Untersuchungen wurde festgestellt, dass bei herzinsuffizienten Patienten der TNF-alpha überexprimiert war, die Freisetzung von TNF-alpha parallel zur Verschlechterung der NYHA-Klasse anstieg und dass die Plasmaspiegel mit der Mortalität korrelierten [45, 46]. Diese Resultate gaben den Anlass zu der Studie RENEWAL, die aus einer europäischen Studie (RECOVER) und einer amerikanischen Studie (RENAISSANCE) bestand und deren Ziel es war, die Wirkung des TNF-alpha-Antagonisten Eta-

nercept zu untersuchen. Der primäre Endpunkt kombinierte Mortalität und die Zahl der Hospitalisationen wegen dekompensierter Herzinsuffizienz [47]. Allerdings wurde die Studie nach einer Zwischenauswertung anhand im Vorfeld festgelegter Kriterien abgebrochen, da die Untersucher einen Therapieerfolg selbst bei vollständiger Durchführung der Studie als sehr unwahrscheinlich erachteten. Angesichts dieser Ergebnisse scheint der Antagonisierung von TNF-alpha durch Etanercept zum aktuellen Zeitpunkt noch kein Stellenwert in der Herzinsuffizienztherapie beizumessen zu sein.

### Vasopeptidasehemmer

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems aktiviert parallel auch das System der natriuretischen Peptide, wobei letztere als endogene Gegenregulatoren des RAAS bezeichnet werden können. Daher haben diese Peptide eine günstige hämodynamische Wirkung, die in der Herzinsuffizienztherapie genutzt werden kann. Die Inaktivierung der natriuretischen Peptide erfolgt zum Teil durch die neutrale Endopeptidase. Die Entdeckung, dass dieses Enzym eine mit dem Angiotensin-converting-enzyme verwandte Struktur aufweist, eröffnete den Weg zur Entwicklung einer neuen Wirkstoffklasse, den Vasopeptidase-Inhibitoren, die gleichzeitig die Aktivität des Konversionsenzym und der neutralen Endopeptidase hemmen. In der Studie IMPRESS [46] zeigte der Vasopeptidasehemmer Omapatrilat hinsichtlich des NYHA-Schweregrades, der Mortalität, den Hospitalisationen wegen kardialer Dekompensation und der Therapieabbrüche aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz gegenüber dem Wirkstoff

Lisinopril eine überlegene Wirkung. Daraufhin wurde die Studie OVERTURE [47] durchgeführt, um einen Vergleich zwischen Omapatrilat und Enalapril anzustellen mit dem kombinierten Studienendpunkt Mortalität und Hospitalisationen wegen kardialer Dekompensation bei Patienten in der NYHA-Klasse II-IV mit linksventrikulärer Dysfunktion. Diese Studie ergab keinen Wirkungsvorteil von Omapatrilat gegenüber Enalapril. Allerdings zeigte sich unter Gabe des Vasopeptidasehemmers eine erhöhte Inzidenz an Angioödem und symptomatischen Hypotonieepisodes. Vor dem Hintergrund dieser Daten bleiben die ACE-Hemmer die Therapie der Wahl im Falle einer symptomatischen linksventrikulären Dysfunktion.

## Schlussfolgerungen

Die grossen Fortschritte in der Herzinsuffizienztherapie leiten sich vom neurohormonalen Modell ab. Anhand dieses Ansatzes konnte nachgewiesen werden, dass Diuretika und Digoxin bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion die Symptomatik verbessern und die Hospitalisierungsrate senken und dass ACE-Hemmer und Betablocker sowohl Morbidität als auch Mortalität günstig beeinflussen. Ferner haben jüngste randomisierte Studien ergeben, dass ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz nach wie vor die Therapie der ersten Wahl sind, bei Intoleranz aber durch einen ARB ersetzt werden sollten. Die Kombination eines ARB mit einem ACE-Hemmer muss auch erwogen werden, selbst wenn die Patienten bereits unter einem Betablocker stehen. Auch die Erkenntnisse im Hinblick auf die Einführung eines Aldosteronantagonisten haben sich erhärtet, zumal mit der Entwicklung selektiver Antagonisten die Nebenwirkungen reduziert werden können.

Trotz pathophysiologischer Argumente zugunsten des Einsatzes von Vasopeptidase-Inhibitoren sowie Endothelin- und TNF-alpha-Antagonisten haben diese Substanzklassen derzeit in der Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz (noch) keinen Stellenwert.

Der Fokus der therapeutischen Forschung liegt zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf der inflammatorischen Theorie des progressiven Verlaufs der Herzinsuffizienz, einem besseren Verständnis der Zelltodprozesse (Apoptose und Nekrose) zur Reduktion des Verlusts von Herzmuskelgewebe sowie auf dem Gewebersatz durch Zelltransplantation.

## Quintessenz

- Diuretika sind bei allen Patienten mit Natrium- und Wasserretention angezeigt.
- ACE-Hemmer müssen allen Patienten verabreicht werden, sofern keine Kontraindikationen gegen diese Substanzgruppe vorliegen.
- Betablocker sind nach der Methode «start low, go slow» zu verabreichen, und zwar allen Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz ohne Natrium- und Wasserretention, die in jüngerer Vergangenheit keine positiv inotropen Wirkstoffe eingenommen haben.
- Digoxin dient der Symptomenkontrolle.
- Aldosteronantagonisten sind bei Patienten der NYHA-Klasse III und IV mit erhaltener Nierenfunktion und normgerechter Kaliämie in Betracht zu ziehen.
- ARB sind dann zu verordnen, wenn eine Unverträglichkeit gegen ACE-Hemmer vorliegt.

### Internetadressen zum Abruf der ESC/ACC/AHA-Leitlinien

[www.escardio.org](http://www.escardio.org)  
[www.americanheart.org](http://www.americanheart.org)  
[www.acc.org](http://www.acc.org)

## Literatur

- 1 Swedberg K, Köster M, Rosén M, et al. Decreasing one-year mortality from heart failure in Sweden: data from the Swedish Hospital Discharge Registry – 1988 to 2000. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(suppl): 190A (abstract).
- 2 Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248–54.
- 3 The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527–60.
- 4 Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2103–13.
- 5 McElvie RS, Teo KK, Mc Cartney N, Humen D, Montague T, Yusuf S. Effects of exercise training in patients with congestive heart failure: a critical review. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:789–96.
- 6 Chati Z, Zannad F, Jeandel C, et al. Physical deconditioning may be a mechanism for the skeletal muscle energy phosphate metabolism abnormalities in chronic heart failure. *Am Heart J* 1996;131:560–6.
- 7 Packer M, Gottlieb SS, Kessler PD. Hormone-electrolyte interactions in the pathogenesis of lethal cardiac arrhythmias in patients with congestive heart failure. Basis of a new physiologic approach to control of arrhythmia. *Am J Med* 1986;80: 23–9.
- 8 Patterson JH, Adams KF Jr, Applefield MM, Corder CN, Masse BR. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. *Torsemide Investigators Group. Pharmacotherapy* 1994;14:1514–21.
- 9 Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, Parameshwar J, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Double-blind comparison of captopril alone against furosemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet* 1987;2:709–11.
- 10 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–17.
- 11 Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450–6 [erratum *JAMA* 1995;274:462].
- 12 Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:303–10.
- 13 The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the cooperative north scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–35.
- 14 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325: 293–302.
- 15 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;327:685–91.
- 16 Dickstein K, Kjekshus J and the OPTIMAAL Steering Committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752–60.
- 17 Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582–7.
- 18 Israili ZH, Wall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992;117: 234–42.
- 19 Lechat P, Packer M, Chalon S, Cuherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomised trials. *Circulation* 1998;98:1184–91.
- 20 CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
- 21 The MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–7.
- 22 Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–8.
- 23 The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385–90.
- 24 The COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
- 25 The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988;259:539–44.
- 26 Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *RADIANCE Study. N Engl J Med* 1993;329:1–7.
- 27 The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525–33.
- 28 Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, et al. Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;88:1602–9.
- 29 Riegger GA, Bouzo H, Petr P, et al. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. *Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators. Circulation* 1999;100:2224–30.
- 30 Dickstein K, Kjekshus J and the OPTIMAAL Steering Committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752–60.
- 31 Cohn JN, Tognoni G, for the Val-sartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75.
- 32 McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–71.
- 33 Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–6.
- 34 Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348: 1309–21.
- 35 Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547–52.
- 36 Diet F, Erdmann E. Thromboembolism in heart failure: who should be treated? *Eur J Heart Fail* 2000;2: 355–63.
- 37 The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:1–5.
- 38 Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–57.

- 39 Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al. Effects of long term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360:1037-43.
- 40 Doval HC, Nul DR, O'Grancelli HO, et al. for Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA): Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994;344:493-8.
- 41 Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. for the survival trial of anti-arrhythmic therapy in congestive heart failure. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333:77-82.
- 42 Sutsch G, Kiowski W, Yan WX, et al. Short-term oral endothelin-receptor antagonist therapy in conventionally treated patients with symptomatic severe chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:2262-8.
- 43 Packer M, Caspi A, Charlon V, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of long-term endothelin blockade with bosentan in chronic heart failure - results of the REACH-1 Trial. *Circulation* 1998;98(suppl.):I-3 (abstract).
- 44 Karla PR, Moon JCC, Coats AJS. Do results of the ENABLE study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure. *Int J Cardiol* 2002;85:195-7.
- 45 Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323:326-41.
- 46 Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055-9.
- 47 Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002;86:123-30.
- 48 Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000;356:615-20.
- 49 Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106:920- 6.