

U. C. Hoppe  
M. Böhm  
R. Dietz  
P. Hanrath  
H. K. Kroemer  
A. Osterspey  
A. A. Schmaltz  
E. Erdmann

in Zusammenarbeit mit der  
Arzneimittelkommission  
der Deutschen Ärzteschaft

## Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

---

Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.  
Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie  
R. H. Strasser, D. Andresen, F. de Haan, G. Ertl, H. Mudra,  
A. Osterspey, H. J. Trappe, K. Werdan, außerdem G. Arnold,  
H. M. Hoffmeister, E. Fleck

---

Diese Leitlinie ist eine wissenschaftlich und systematisch erarbeitete Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), die den gegenwärtigen Erkenntnisstand zum Thema wiedergibt und allen behandelnden Ärzten und ihren Patienten die Entscheidungsfindung für eine angemessene Behandlung dieser spezifischen Krankheitssituation erleichtern soll. Diese Leitlinie ersetzt nicht die ärztliche Evaluation des individuellen Patienten und die Anpassung der Diagnostik und Therapie an die spezifische Situation des einzelnen Patienten.

### Empfehlungsgrad Definition

- I. Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
- II. Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.
  - IIa. Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme.
  - IIb. Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt.

### Evidenzniveau Definition

- A. Die Empfehlung wird mindestens durch zwei randomisierte Studien gestützt.
- B. Die Empfehlung wird durch eine randomisierte Studie und/oder eine Metaanalyse nicht-randomisierter Studien gestützt.
- C. Konsensus-Meinung von Experten, basierend auf Studien und klinischer Erfahrung.

---

Priv.-Doz. Dr. Uta C. Hoppe (✉)  
Universität zu Köln  
Klinik III für Innere Medizin  
Kerpener Straße 62  
50937 Köln, Germany

### Hinweise zur Erstellung der Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz:

Diese Leitlinien wurden vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft erstmals 1998 und in überarbeiteter Version 2001 herausgegeben [39, 40]. Dies ist die zweite revidierte Fassung. Der Erstellung dieser Fassung lagen bis Mai 2004 veröffentlichte Arbeiten zum Thema „chronische Herzinsuffizienz“ zugrunde. Eine systematische Literaturrecherche der letzten 15 Jahre wurde durchgeführt. Berücksichtigt wurden auch die Publikationen und Empfehlungen der WHO 1995, der amerikanischen Fachgesellschaften (AHA/ACC) 2001 und die vorläufige Fassung von 2004 der European Society of Cardiology [41, 89]. Die Leitlinien wurden durch eine Arbeitsgruppe erstellt, mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft abgesprochen, von der Kommission für klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie diskutiert und vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie verabschiedet. Die Leitlinien werden auch in einer Kurzzusammenfassung erscheinen. Es ist vorgesehen, dass eine Überarbeitung der Leitlinie zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz in 3 Jahren erfolgen soll.

Die Behandlungsempfehlungen wurden entsprechend der verfügbaren Studienlage und dem Grad der Evidenz bewertet [88].

---

## Grundlagen

### ■ Definition

Bei der Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, die Gewebe mit genügend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebe-

**Tab. 1** Ausmaß des Behandlungseffektes

	Klasse I	Klasse IIa	Klasse IIb
<b>Evidenz/ Empfehlung</b>	Der Nutzen übersteigt deutlich das Risiko, keine weiteren Studien erforderlich Maßnahme/Therapie sollte erfolgen	Der Nutzen übersteigt das Risiko, weitere Studien mit speziellen Fragestellungen erforderlich Maßnahme/Therapie ist angemessen	Der Nutzen übersteigt das Risiko oder gleicht dem Risiko, weitere Studien erforderlich; zusätzliche Register-Daten hilfreich Maßnahme/Therapie ist nicht unangemessen
<b>Level A</b> Zahlreiche (3–5) bevölkerungsbezogene Risikoschichten evaluiert Grundsätzliche Übereinstimmung in Richtung und Ausmaß der Wirkungen	Empfehlung, dass die Maßnahme/Therapie nützlich/wirksam ist Eindeutige Evidenz aus mehreren randomisierten Studien oder Metaanalysen	Empfehlung, dass die Maßnahme/Therapie eher nützlich/wirksam ist Überwiegend positive (wenig uneinheitliche) Evidenz aus mehreren randomisierten Studien oder Metaanalysen	Empfehlung einer Maßnahme/Therapie, die möglicherweise nützlich/wirksam ist Insgesamt noch positive (mehr uneinheitliche) Evidenz aus mehreren randomisierten Studien oder Metaanalysen
<b>Level B</b> Einige (2–3) bevölkerungsbezogene Risikoschichten evaluiert	Empfehlung, dass die Maßnahme/Therapie nützlich/wirksam ist Unzureichende Evidenz aus einzelner randomisierter oder nicht randomisierten Studie(n)	Empfehlung, dass die Maßnahme/Therapie eher nützlich/wirksam ist Überwiegend positive (wenig uneinheitliche) Evidenz aus einzelner randomisierter oder nicht randomisierten Studie(n)	Empfehlung einer Maßnahme/Therapie, die möglicherweise nützlich/wirksam ist Insgesamt noch positive (mehr uneinheitliche) Evidenz aus einzelner randomisierter oder nicht randomisierten Studie(n)
<b>Level C</b> Sehr begrenzt (1–2) bevölkerungsbezogene Risikoschichten evaluiert	Empfehlung, dass die Maßnahme/Therapie nützlich/wirksam ist Nur Expertenmeinung, Fallberichte oder geübter Therapie-Standard	Empfehlung, dass die Maßnahme/Therapie eher nützlich/wirksam ist Nur widersprüchliche Expertenmeinungen, Fallberichte oder geübter Therapie-Standard	Empfehlung einer Maßnahme/Therapie, die möglicherweise nützlich/wirksam ist Nur widersprüchliche Expertenmeinungen, Fallberichte oder geübter Therapie-Standard

Klasse I–IIb: Ausmaß des Behandlungseffekts; Level A–C: Abschätzung der Sicherheit (Präzision) des Behandlungseffekts

stoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen (*pathophysiologische Definition*). *Klinisch* liegt dann eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome (Dyspnoe, Müdigkeit, Flüssigkeitsretention) bestehen, denen ursächlich eine kardiale Funktionsstörung zugrunde liegt [89]. Bei einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion besteht eine objektivierbare kardiale Dysfunktion, der Patient ist jedoch unter Therapie beschwerdefrei.

### ■ Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten internistischen Erkrankungen dar. In Europa wird die Zahl herzinsuffizienter Patienten auf mehr als 10 Mio. geschätzt. Eine vergleichbar große Patientengruppe weist darüber hinaus eine systolische kardiale Dysfunktion ohne Herzinsuffizienzsymptome auf. Die Prävalenz und Inzidenz sind altersabhängig. Im Alter zwischen 45 und 55 Jahren leidet weniger als 1% der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz, zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr bereits 2–5% und bei über 80-Jährigen fast 10% [53]. Männer sind mit einer Geschlechterrelation von etwa 1,5:1 häufiger

als gleichaltrige Frauen betroffen. In höherem Lebensalter nimmt besonders bei Frauen der Anteil einer diastolischen Herzinsuffizienz zu und macht bei älteren Patienten mehr als 30%, bei Patientinnen mehr als 40% aus [38].

### ■ Vorbemerkungen zur Ätiologie und Pathophysiologie

Eine chronische Herzinsuffizienz kann auf verschiedenen Ursachen basieren (Tab. 2). Bei 80–90% der herzinsuffizienten Patienten beruhen Symptome auf einer ventrikulären Funktionsstörung, wobei in etwa 60% der Fälle eine systolische Dysfunktion mit einer  $EF \leq 40\%$  vorliegt [75]. Bei Patienten mit klinischen Herzinsuffizienzzeichen, aber überwiegend erhaltener systolischer Pumpfunktion geht man von einer diastolischen Herzinsuffizienz aus [30]. Die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz in westlichen Ländern ist die koronare Herzerkrankung (54–70%), die bei 35–52% dieser Patienten von einer arteriellen Hypertonie begleitet ist [11, 53]. Eine isolierte arterielle Hypertonie wird bei 9–20% als Herzinsuffizienzursache angenommen.

**Tab. 2** Ursachen einer Herzinsuffizienz

■ Koronare Herzerkrankung
■ Arterielle Hypertonie
■ Dilatative Kardiomyopathie
■ Hypertrophe Kardiomyopathie
■ Restriktive Kardiomyopathie
■ Vitien
■ Perikarderkrankungen
■ Entzündliche Erkrankungen (z. B. Myokarditis)
■ Stoffwechselstörungen (z. B. Hyperthyreose)
■ Toxische Wirkungen (z. B. Chemotherapeutika)
■ Bradykarde/tachykarde Arrhythmien
■ Andere

Nach einer initialen myokardialen Schädigung (Druck-/Volumen-Überlastung, Gewebeerlust) kommt es über eine lokale und systemische neuroendokrine Aktivierung zu einem ventrikulären Remodeling und einer weiteren myokardialen Zellschädigung [15]. Aus der neuroendokrinen Aktivierung resultiert zudem eine periphere Vasokonstriktion, Flüssigkeitsretention und Arrhythmie neigung des Herzens sowie eine Zunahme der Symptomatik des Patienten.

**■ Klassifikation**

Die Einteilung der Herzinsuffizienz kann nach der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation entsprechend der Leistungsfähigkeit der Patienten erfolgen (Tab. 3). Ein Patient im NYHA-Stadium I hat dementsprechend eine objektive kardiale Dysfunktion, ist jedoch unter Therapie asymptomatisch. Darüber hinaus können Patienten nach der Klassifikation der American Heart Association, die mehr die Entstehung und Progredienz der Erkrankung berücksichtigt, eingestuft werden (Tab. 4) [41].

**Tab. 3** NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz

Funktionelle Klassifizierung	
I.	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
II.	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
III.	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
IV.	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit

**Tab. 4** Herzinsuffizienzklassifikation der American Heart Association

Stadium A	Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind; keine strukturelle Herzerkrankung, noch nie Herzinsuffizienzsymptome
Stadium B	Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, bisher keine Herzinsuffizienzsymptome
Stadium C	Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung
Stadium D	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich, z. B. HTX, iv-Inotropika, assist device)

**■ Prognose**

Die Prognose von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz wird durch den Grad der Pumpfunktionsstörung, die Symptomatik, die Belastbarkeit und Begleiterkrankungen beeinflusst (Tab. 5) [5]. Entsprechend epidemiologischer Analysen ist die Prognose bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion günstiger als bei systolischer Dysfunktion, aber deutlich reduziert im Vergleich zu Herzgesunden [36].

**Tab. 5** Risikostratifizierung bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz

Prädiktoren (*starke)					
Anamnese	Klinische Parameter	Elektro-physiologie	Belastbarkeit	Blut	Hämodynamik
Hohes Alter*	Hohe Herzfrequenz	Breiter QRS-Komplex	Max. O <sub>2</sub> -Aufnahme < 10–14 ml/kg/min*	Hohes BNP/ hohes NT-proBNP*	Niedrige LVEF*
Koronare Herzerkrankung	Niedriger Blutdruck	Niedrige Herzfrequenzvariabilität	Hohe VE/VCO <sub>2</sub> -Ratio	Hohes Noradrenalin	Erhöhtes LV-Volumen
Diabetes	Resistenter hoher Jugularvenendruck	Anhaltende ventrikuläre Tachykardien	Kurze 6-min Gehstrecke	Niedriges Serum-Natrium*	Niedriges Herzzeitvolumen
Reanimierter plötzlicher Herztod*	NYHA-Stadium III–IV*			Hohes Kreatinin*	Hoher LV-Füllungsdruck
	Untergewicht			Hohes Bilirubin* Anämie	Restriktiver Mitralffluss* Trikuspidalinsuffizienz

LV linksventrikulär

## Therapierelevante Diagnostik

Die nachfolgenden Empfehlungen zur therapierelevanten Diagnostik basieren nur auf Expertenmeinungen (Evidenz Level C).

### ■ Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz in der klinischen Praxis

Für die Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz müssen charakteristische Symptome bestehen und eine kardiale Dysfunktion muss objektiviert werden (Tab. 6–9). Bei einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion besteht eine objektivierbare kardiale Dysfunktion, der Patient ist jedoch unter Therapie beschwerdefrei.

### ■ Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz

- Symptome und Zeichen können auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz hindeuten. Eine chronische Herzinsuffizienz muss jedoch durch objektive Tests bestätigt werden.

Typische Symptome entsprechend der Framingham-Kriterien für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz sind in Tab. 6 aufgeführt [72].

### ■ Elektrokardiogramm

- Bei einem völlig normalen EKG sollte die Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz sorgfältig

**Tab. 6** Framingham-Kriterien für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz (nach [72])

Kriterien 1. Ordnung
Paroxysmal nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe
Halsvenenstauung
Pulmonale Rasselgeräusche
Kardiomegalie
Akutes Lungenödem
3. Herztton
Erhöhter zentraler Venendruck (> 16 cm H <sub>2</sub> O)
Zirkulationszeit ≥ 25 s
Hepatojugulärer Reflux
Gewichtsabnahme über 4,5 kg in 5 Tagen unter Herzinsuffizienztherapie
Kriterien 2. Ordnung
Unterschenkelödeme
Nächtlicher Husten
Belastungsdyspnoe
Hepatomegalie
Pleuraergüsse
Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 120 pro Minute)
Vitalkapazität vermindert auf weniger als 1/3 des Maximums

Für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz müssen 2 Kriterien 1. Ordnung oder 1 Kriterium 1. Ordnung und 2 Kriterien 2. Ordnung vorhanden sein

**Tab. 7** Laboruntersuchungen bei Herzinsuffizienz

Wesentliche Laborparameter	Laborparameter bei spezieller Indikation
Blutbild	Myokardiale Biomarker (Troponin T/I, CK/CK-MB)
Serumelektrolyte	BNP/NTproBNP
Kreatinin	Schilddrüsenhormone
Glukose	Harnstoff
Serumlipide	Harnsäure
Leberenzyme	Gerinnungsparameter
Urinstatus	
C-reaktives Protein	

überprüft werden. EKG-Veränderungen haben andererseits nur einen niedrigen positiv-prädiktiven Wert für die Diagnose einer Herzinsuffizienz.

Bei herzinsuffizienten Patienten finden sich meist Veränderungen im Oberflächen-EKG, die evtl. auf die zugrunde liegende Ursache hindeuten können (abgelaufener Myokardinfarkt, Myokardhypertrophie). Darüber hinaus ist das Oberflächen-EKG hilfreich zur Erkennung von Leitungsstörungen, besonders unter  $\beta$ -Blocker-Therapie sowie bei Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder eventuellen ventrikulären Rhythmusstörungen.

### ■ Röntgen-Thorax

- Eine Röntgen-Thorax-Aufnahme kann zum Nachweis von Pleuraergüssen, einer pulmonalen Stauung oder Kardiomegalie durchgeführt werden. Ein unauffälliger Befund schließt eine Herzinsuffizienz jedoch nicht aus.

Zur Beurteilung der Herzgröße (Kardiomegalie: Herz-Thorax-Durchmesser > 0,50) hat der Röntgen-Thorax nur einen orientierenden, deutlich niedrigeren Stellenwert als die Echokardiographie (s. u.). Eine Röntgen-Thorax-Aufnahme kann begleitende pulmonale Erkrankungen, die zu einer Dyspnoe beitragen bzw. diese verursachen, aufdecken.

### ■ Laboruntersuchungen/Biomarker

- Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollten bei der Primärdiagnostik die in Tabelle 7 aufgeführten Laborparameter zur Beurteilung von Begleiterkrankungen bestimmt werden. Wichtig ist die verlässliche Beurteilung der Nierenfunktion vor und unter der Therapie der Herzinsuffizienz. Der Serum-Kreatininwert kann insbesondere bei den häufig älteren Patienten mit Herzinsuffizienz

**Tab. 8** Routinemäßige Untersuchungen zur Diagnostik und Klärung der Ätiologie einer chronischen Herzinsuffizienz

	Diagnose einer Herzinsuffizienz			Alternative oder zusätzliche Diagnose
	Notwendig für	Unterstützt	Widerspricht	
Typische Symptome	+++		+++ wenn fehlend	
Klinische Zeichen		+++	+++ wenn fehlend	
Kardiale Dysfunktion (Bildgebung, meist Echokardiographie)	++		+++ wenn fehlend	
Ansprechen auf Therapie		+++	+++ wenn fehlend	
EKG			+++ wenn normal	
Röntgen-Thorax		Pulmonale Stauung, Kardiomegalie	+ wenn normal	Pulmonale Erkrankung
Blutbild				Anämie, sekundäre Polyzythämie
Klinische Chemie, Urinstatus				Renale/hepatische Erkrankung, Diabetes
BNP-Spiegel		+ wenn erhöht	+++ wenn normal	

+++ = sehr stark; ++ = stark

in die Irre führen. Schon ein berechneter Clearance-Wert ergibt eine ausreichend verlässliche Beurteilung der Nierenfunktion.

- Die Bestimmung der Plasmakonzentration von BNP oder NTproBNP kann für die Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz hilfreich sein. Niedrig normale Konzentrationen von BNP/NTproBNP bei unbehandelten Patienten machen eine Herzinsuffizienz als Ursache der Symptomatik unwahrscheinlich.

Der Stellenwert einer BNP/NTproBNP-Bestimmung in der klinischen Routine besteht derzeit in einem Ausschluss einer relevanten kardialen Dysfunktion bei der Abklärung des Leitsymptoms „Dyspnoe“ in der Notfallmedizin [56]. Bei normalen Konzentrationen ist eine weitere kardiologische Abklärung, speziell eine Echokardiographie, in dieser Situation in der Regel nicht erforderlich. Die Bestimmung von Biomarkern hat noch keine Bedeutung bei der frühen Diagnose einer asymptomatischen kardialen Dysfunktion [73]. Eine BNP/NTproBNP-Bestimmung kann beim individuellen Patienten zur Beurteilung der klinischen Situation und Medikamenteneinstellung ergänzend hilfreich sein. Die Dosierung der Therapie sollte aufgrund unzureichender Daten jedoch noch nicht entsprechend der BNP/NTproBNP-Spiegel gesteuert werden.

Außer bei einer systolischen Herzinsuffizienz finden sich erhöhte BNP-Werte bei diastolischer Dysfunktion, ventrikulärer Hypertrophie, Herzklappen-erkrankungen, akuter und chronischer Ischämie so-

wie arterieller Hypertonie und der Lungenembolie. Darüber hinaus führt eine renale Funktionsstörung zu erhöhten BNP-Werten. Die Grenzwerte sind abhängig von dem durchgeführten Test. Bei der Beurteilung der Grenzwerte ist zudem zu berücksichtigen, dass Frauen und ältere Patienten physiologisch höhere Werte aufweisen [20, 59].

### ■ Echokardiographie

- Die Echokardiographie ist die wichtigste nichtinvasive Methode zur Dokumentation einer kardialen Dysfunktion.
- Wiederholte Echokardiographien sollten bei Änderung des klinischen Status durchgeführt werden.

Mittels transthorakaler Echokardiographie können die globale und regionale systolische Funktion, die Myokarddicke, eine diastolische Dysfunktion und Klappenvitien beurteilt werden. Darüber hinaus kann bei einer Trikuspidalklappeninsuffizienz der systolische pulmonalarterielle Druck abgeschätzt werden und Perikard- sowie Pleuraergüsse erkannt werden.

Zur Erfassung einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion gelten eine eingeschränkte Relaxation und verminderte diastolische Dehnbarkeit als wesentliche Parameter. Die Quantifizierung der Relaxationsgeschwindigkeit und Dehnbarkeit erfordert

**Tab. 9** Mögliche ergänzende Untersuchungen zur Diagnostik und Differentialdiagnostik einer Herzinsuffizienz

Test	Diagnose Herzinsuffizienz		Alternative oder zusätzliche Diagnose
	Unterstützt	Widerspricht	
Belastungstest	+	+++	
	wenn pathologisch	wenn normal	
Lungenfunktion			Pulmonale Erkrankung
Schilddrüsenfunktion			Schilddrüsen- erkrankung
Herzkatheter			Koronare Herz- erkrankung, Ischämie
Cardiac Output	+++ wenn in Ruhe erniedrigt	+++ wenn normal, besonders bei Belastung	
Linksatrialer Druck (PCWP)	+++ wenn in Ruhe erhöht	+++ wenn ohne Therapie normal	
Oberbauchsonographie	+ wenn pathologisch		Lebervenen- stauung, V. cava- Dilatation (atemfixiert?)

+++ = sehr stark; += stark

invasive Methoden, die in der klinischen Routine nicht praktikabel sind. Stattdessen kann es hilfreich sein, echokardiographisch die diastolische Füllung zu beurteilen [91]. Hierzu eignen sich die dopplerechokardiographische Messung des transmitralen und pulmonalvenösen Flusses und die Gewebe-Dopplerdarstellung der Mitralklappenringgeschwindigkeit [23]. Zudem sollten strukturelle Veränderungen wie eine linksatriale Vergrößerung und linksventrikuläre Hypertrophie, die häufig mit einer diastolischen Dysfunktion assoziiert sind, in die Beurteilung einbezogen werden [95]. Im frühen Stadium der diastolischen Dysfunktion (eingeschränkte myokardiale Relaxation) findet sich eine Verminderung des maximalen frühen transmitralen Druckgradienten und damit eine Reduktion der frühen transmitralen Flussgeschwindigkeit (E/A-Verhältnisses < 1). Bei schwerer diastolischer Dysfunktion tritt ein „restriktives Füllungsprofil“ mit einer kurzen isometrischen Relaxationszeit (IVRT), einer erhöhten E-Welle, einer verkürzten E-Dezelerationszeit und einem deutlich vergrößerten E/A-Verhältnis auf. Bei Patienten mit einem Zwischenstadium zwischen gestörter Relaxation und Restriktion kann das mitrale Flussprofil „pseudonormalisiert“ sein. Ein pseudonormales Flussprofil kann von einer normalen Füllung bei einem Teil der Patienten einfach durch ein Valsalva-

manöver demaskiert werden (E/A-Verhältnis < 1 unter Valsalva). Eine Pseudonormalisierung lässt sich auch bei guter Beschallbarkeit des Patienten durch aufwendigere pulmonalvenöse Flussmessungen oder eine reduzierte maximale Geschwindigkeit des Mitralklappenannulus in der klinisch noch nicht routinemäßig verfügbaren Gewebe-Dopplerechokardiographie erkennen. Bei der Beurteilung dieser Flussparameter ist ein Vergleich mit alterskorrigierten Referenzwerten wesentlich.

### Transösophageale Echokardiographie

Eine transösophageale Echokardiographie ist nicht routinemäßig zu empfehlen. Sie kann jedoch bei schlechten transthorakalen Ableitbedingungen hilfreich sein. Darüber hinaus kann eine transösophageale Echokardiographie bei unklaren Klappenbefunden und Verdacht auf Shuntvitien weiter helfen.

### Stressechokardiographie

Bei Patienten, bei denen eine Ruheeckokardiographie keine ausreichenden Informationen erbracht hat, und bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung kann mittels Stressechokardiographie eine Ischämie als reversible oder eine Narbe als persistierende Ursache der kardialen Dysfunktion erkannt werden.

### ■ Belastungstests

- Für die Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz sind Belastungsuntersuchungen von untergeordneter Bedeutung. Eine normale maximale Leistungsfähigkeit bei unbehandelten Patienten schließt jedoch eine Herzinsuffizienz aus.
- Der wesentliche Stellenwert von Belastungsuntersuchungen bei chronischer Herzinsuffizienz liegt in der Beurteilung der Leistungsfähigkeit und dem Ansprechen auf eine Behandlung sowie in der prognostischen Risikostratifizierung.

Bei schwer herzinsuffizienten Patienten eignet sich der 6-min-Gehtest zur Therapiekontrolle. Dieser kann auf einem Laufband oder auch einer abgemessenen Strecke beispielsweise auf Fluren erfolgen. Als Maß für die subjektiv empfundene Dyspnoe eignet sich die Borg-Skala [58]. Zur Risikostratifizierung ist die maximale Sauerstoffaufnahme aussagefähiger und reproduzierbarer als die Belastungszeit [90]. Eine maximale  $VO_2 < 10$  ml/kg/min spricht für einen Hochrisikopatienten. Eine maximale  $VO_2 > 18$  ml/kg/min deutet auf ein niedriges Risiko hin.

## ■ Langzeit-EKG-Registrierung

- Mittels Langzeit-EKG-Registrierung können supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien, die Herzinsuffizienzsymptome verursachen bzw. verschlechtern, erfasst werden.

Eine Langzeit-EKG-Registrierung sollte vor allem bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und symptomatischen Arrhythmien durchgeführt werden. Eine routinemäßige Langzeit-EKG-Registrierung bei allen herzinsuffizienten Patienten ist hingegen nicht erforderlich [85].

## ■ Nuklearmedizinische Verfahren

- Nuklearmedizinische Verfahren stellen keine Routinediagnostik bei herzinsuffizienten Patienten dar, sondern sind speziellen Fragestellungen vorbehalten.

## ■ Magnetresonanztomographie (MRT)

- Derzeit sollte eine MRT bei Patienten durchgeführt werden, bei denen andere bildgebende Verfahren keine ausreichende Diagnose erzielt haben.

Die Kernspintomographie ermöglicht eine genaue und reproduzierbare Bestimmung des kardialen Volumens, der Wanddicke, der linksventrikulären Masse, eines verdickten Perikards, die Darstellung eines entzündlichen Ödems und eine Quantifizierung von myokardialen Nekrosen, Perfusion und Funktion.

## ■ Lungenfunktion

- Eine Lungenfunktionsuntersuchung ist zur Abgrenzung einer pulmonalen Ursache für eine Dyspnoe hilfreich.

Die Messung der Lungenfunktion hat eine wesentliche Bedeutung für die Erkennung eines hyperreagiblen Bronchialsystems, einer Diffusionsstörung und Pseudoobstruktion bei pulmonaler Staunung [31, 77]. Sie ist vor und nach Einleitung einer  $\beta$ -Blocker-Therapie bei chronisch obstruktiver Bronchopneumopathie zu empfehlen.

## ■ Invasive Diagnostik

- Eine Herzkatheteruntersuchung ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz zur Klärung der zugrunde liegenden Ätiologie indiziert, nicht jedoch zur Dokumentation der Herzinsuffizienz.

- Zudem sollte eine Koronarangiographie bei Patienten mit Angina pectoris oder anderen Zeichen einer Myokardischämie sowie bei Patienten mit unklarer Dekompensation durchgeführt werden.
- Eine Endomyokardbiopsie ist nur bei ausgewählten Patienten mit unklarer nicht ischämischer Herzinsuffizienz sinnvoll und hilfreich zur Klärung der Ätiologie.

## Therapie

### ■ Behandlungsziele (Tab. 10)

### ■ Prävention einer chronischen Herzinsuffizienz

- Die Prävention einer chronischen Herzinsuffizienz kann durch eine frühzeitige Behandlung kausaler Erkrankungen erzielt werden (IA).

Dies beinhaltet beispielsweise die konsequente Therapie koronarvaskulärer Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus), die Behandlung einer Myokardischämie, die frühzeitige Revaskularisation bei akutem Myokardinfarkt, die Vorbeugung eines Reinfarkts sowie eine zeitgerechte Therapie von Klappenfehlern, angeborenen Herzvitien und Rhythmusstörungen.

Tab. 10 Behandlungsziele bei chronischer Herzinsuffizienz

1. Sterblichkeitssenkung
2. Senkung der Hospitalisationsrate
3. Progressionshemmung
4. Beschwerdebesserung
5. Günstige Beeinflussung/Verminderung nachteiliger Effekte einer möglicherweise vorliegenden Komorbidität

Tab. 11 Mögliche kausale Therapieansätze bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Ätiologie der Herzinsuffizienz	Kausale Therapie
Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie	Antihypertensive Therapie, Blutzuckereinstellung, Statine
Koronare Herzerkrankung mit Myokardischämie („hibernating“ Myokard)	Myokardrevaskularisation (Bypassoperation, Angioplastie)
Erworbene/kongenitale Vitien Perikarderguss, Perikardkonstriktion	Operation, Ballonvalvuloplastie Perikardpunktion, Ballonperikardiotomie, operative Perikardektomie
Tachykardieinduziert	Katheterablation, Kardioversion, Antiarrhythmika
Bradykardieinduziert	Schrittmacher
Metabolisch bedingt (z. B. Schilddrüsenfunktionsstörung, Beri-beri-Erkrankung)	Ausgleich hormoneller und metabolischer Faktoren

**Tab. 12** Nichtmedikamentöse Therapie- und Verhaltensempfehlungen bei chronischer Herzinsuffizienz

■ Gewichtsnormalisierung	(IIaC)
■ Begrenzte Kochsalzzufuhr, kein Nachsalzen	(IIaC)
■ Limitierung der Flüssigkeitszufuhr auf 2 l/Tag, bei schwerer Herzinsuffizienz 1–1,5 l/Tag Anpassung in besonderen Situationen (Wärme, Erbrechen, Diarrhö, Fieber etc.) tägliche Gewichtskontrolle morgens nüchtern	(IC)
■ Reduktion koronarvaskulärer Risikofaktoren	(IC)
■ Begrenzung des Alkoholkonsums (Männer ≤ 30 g/Tag entsprechend etwa 0,5 l Bier oder 0,25 l Wein; Frauen ≤ 20 g/Tag entsprechend etwa 0,3 l Bier oder 0,20 l Wein)	(IIbC)
■ Nikotinkarenz	(IC)
■ Keine Reisen in große Höhe, heißes oder feuchtes Klima kurze Flüge günstiger als längere Reisen mit anderen Transportmitteln, bei schwerer Herzinsuffizienz können lange Flüge zu Dehydratation, peripheren Ödemen oder tiefen Venenthrombosen führen, Anpassung der Diuretika-/Vasodilatantiendosis entsprechend des Klimas	(IC)
■ Ein moderates körperliches Ausdauertraining ist bei stabiler chronischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium I–III zu empfehlen	(IB)
Zur Dyspnoe führende körperliche Anstrengungen und speziell isometrische Belastungen, die zu einer peripheren Widerstandserhöhung führen, sind generell zu vermeiden	(IC)
Strenge körperliche Schonung und Bettruhe nur bei akuter bzw. dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz indiziert	(IC)
■ Bei systolischer Herzinsuffizienz Begleitmedikation mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, Kalzium-Antagonisten (Verapamil, Diltiazem, Dihydropyridine der 1. Generation), trizyklischen Antidepressiva, Klasse-I-Antiarrhythmika, Kortikosteroiden und Lithium vermeiden	(IC)

■ **Kausale Therapie** (Tab. 11)

Bei jedem Patienten sollten zunächst kausale Therapieansätze (operativ, katheterinterventionell, medikamentös) zur Beseitigung der Ursache einer Herzinsuffizienz ausgeschöpft werden.

**Nichtmedikamentöse Therapie- und Verhaltensempfehlungen** (Tab. 12)

**Pharmakotherapie** (Tab. 13; Abb. 1)

■ **ACE-Hemmer**

■ ACE-Hemmer werden bei allen Patienten mit verminderter linksventrikulärer systolischer Funktion (entsprechend einer Ejektionsfraktion ≤ 35–40%) unabhängig von der Symptomatik (NYHA I–IV) und bei Patienten, die im Rahmen eines Herzinfarkts eine Herzinsuffizienz entwickelt haben, empfohlen (IA).

In mehreren kontrollierten Studien konnte durch ACE-Hemmer im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Herzinsuffizienz in den NYHA-Stadien II–IV die Symptomatik und Belastungstoleranz verbessert, die Hospitalisationsrate aufgrund einer progredienten Herzinsuffizienz vermindert und die Sterblichkeit signifikant reduziert werden [18, 81]. In diese Studien wurden zur überwiegenden Mehrheit Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz eingeschlossen.

**Tab. 13** Medikamentöse Stufentherapie bei systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (EF < 40%)

Medikament	Asymptomatische LV-Dysfunktion/NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	Indiziert	Indiziert	Indiziert	Indiziert
β-Blocker (ohne ISA)	■ nach Myokardinfarkt ■ bei Hypertonie	Indiziert*	Indiziert*	Indiziert*
Diuretika				
■ Thiazide	Bei Hypertonie	Bei Flüssigkeitsretention oder ehemals vorgelegener Flüssigkeitsretention	■ indiziert ■ zur Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung	■ indiziert ■ zur Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung
■ Schleifendiuretika	–	Bei Flüssigkeitsretention oder ehemals vorgelegener Flüssigkeitsretention	Indiziert	Indiziert
Aldosteron-Antagonisten	Nach Myokardinfarkt	Nach Myokardinfarkt	Indiziert	Indiziert
AT <sub>1</sub> -Rezeptor-Blocker	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz
Herzglykoside	Bei tachysystolischem Vorhofflimmern	■ bei tachysystolischem Vorhofflimmern ■ im Sinusrhythmus nach Besserung von schwerer Symptomatik**	Indiziert**	Indiziert**

ISA intrinsische sympathomimetische Aktivität; NW Nebenwirkung

\* nur bei stabilen Patienten, langsam einschleichend unter engmaschiger Kontrolle; \*\* mit niedrigen Zielerumspiegeln

Auch bei asymptomatischen Patienten mit systolischer linksventrikulärer Dysfunktion und einer  $EF \leq 40\%$  vermindert eine ACE-Hemmer-Therapie die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz und senkt die Hospitalisationsrate (SOLVD-Präventions-Studie) [80]. Eine signifikante Senkung der Sterblichkeit konnte bei diesen Patienten bisher nicht verifiziert werden. Bei beschwerdefreien Patienten zeigte sich jedoch in einer retrospektiven Analyse unter kombinierter Behandlung mit einem ACE-Hemmer und  $\beta$ -Blocker auch eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu den Einzelsubstanzen und Placebo [26].

Nach Myokardinfarkt verbessern ACE-Hemmer bei Patienten mit klinischen Herzinsuffizienzzeichen im Rahmen des Infarkts oder mit einer systolischen Pumpfunktionsstörung ( $EF \leq 35\%$ ) signifikant die Überlebensrate und vermindern die Reinfarktrate und Häufigkeit einer erneuten Krankenhauseinweisung wegen einer Herzinsuffizienz. Die Langzeitprognose nach Myokardinfarkt ist unter ACE-Hemmern verbessert [12, 46, 62]. Eine einmal begonnene Behandlung mit ACE-Hemmern sollte bei herzinsuffizienten Patienten mit und ohne Myokardinfarkt beibehalten werden, da auch langfristig (Studien-ergebnisse über 5–12 Jahre) eine Verbesserung der Überlebensrate nachweisbar ist [28, 44].

### Dosierung

- Therapiebeginn nach Diagnosestellung.
- Die Erstdosis eines ACE-Hemmers sollte niedrig gewählt werden.
- Die Dosis sollte alle 2 Wochen verdoppelt werden (bei asymptomatischen Patienten ggf. schneller).
- ACE-Hemmer sollten bis zu den hohen Dosierungen, die in großen Interventionsstudien der Herzinsuffizienz effektiv waren, oder bis zur maximal tolerablen Dosis gesteigert werden (Tab. 14) (IA).

**Tab. 14** ACE-Hemmerdosierung bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz

ACE-Hemmer	Initiale Einzeldosis [mg]	Zieldosis [mg]
Benazepril	2,5	2×5–10
Captopril	3×6,25	3×25–50
Enalapril	2,5	2×10
Fosinopril	10	20
Lisinopril	2,5	5–20
Perindopril	2	4
Quinapril	2,5–5	5–10
Ramipril	1,25–2,5	1×10
Trandolapril	1	4

In der ATLAS-Studie, in der eine Lisinopril-Hochdosis- (32,5–35 mg/Tag) mit einer Niedrigdosistherapie (2,5–5 mg/Tag) verglichen wurde, fand sich in der Hochdosisgruppe eine tendenziell niedrigere Gesamtsterblichkeit und eine signifikant geringere kombinierte kardiovaskuläre Sterblichkeit und Hospitalisationsrate bei gleicher Nebenwirkungshäufigkeit [61].

### Verlaufskontrollen

Regelmäßige Kontrollen von Blutdruck, Retentionswerten und Kalium (vor Therapie, 1–2 Wochen nach jeder Dosissteigerung, nach 3 Monaten, dann in 6-monatlichen Intervallen; bei Therapieänderung; bei Patienten mit vorbekannter renaler Dysfunktion oder Elektrolytstörungen häufiger; während jeder Hospitalisation).

### Nebenwirkungen/Probleme

Niedrige Blutdruckwerte (systolisch  $< 90$  mmHg) sind bei asymptomatischen Patienten akzeptabel.

Bei symptomatischer Hypotension evt. zunächst andere Vasodilanzien und Antihypertensiva absetzen, ggf. die Diuretikadosis reduzieren, erst dann die ACE-Hemmer-Dosis vermindern.

Bei Husten andere Ursachen ausschließen, besonders ein Lungenödem oder bronchiale/pulmonale Erkrankungen. Bei ACE-Hemmer-induziertem Husten Umstellung auf  $AT_1$ -Antagonisten erwägen.

Das Serumkreatinin (jedoch  $\leq 3$  mg/dl;  $\leq 264$   $\mu$ mol/l) und Serumkaliums ( $< 5,5$  mmol/l) steigt bei den meisten Patienten unter einer ACE-Hemmer-Therapie initial an, bleibt dann aber konstant oder fällt wieder ab. Kalium sparende Diuretika oder eine Kaliumsubstitution sollten während der Initiierung einer ACE-Hemmertherapie pausiert werden. Während bei milder Hyperkaliämie ACE-Hemmer verordnet werden können, stellt ein Kaliumserumwert  $\geq 5,5$  mmol/l eine Kontraindikation gegen eine Neuverordnung oder Dosissteigerung dar. Die ACE-Hemmer-Dosis darf zudem bei einem Kreatininanstieg auf  $> 3$  mg/dl ( $> 264$   $\mu$ mol/l) nicht gesteigert und muss engmaschig von einem in dieser Therapie erfahrenen kontrolliert werden.

### Kontraindikationen

Beidseitige Nierenarterienstenosen, hypertrophische Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes, Schwangerschaft, Angioödem während einer frühen ACE-Hemmer-Therapie.

## ■ **$\beta$ -Adrenozeptor-Blocker**

- $\beta$ -Blocker sind bei allen Patienten mit symptomatischer stabiler ischämischer oder nicht ischämischer systolischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II–IV zusätzlich zu einer Standardtherapie mit ACE-Hemmer und ggf. Diuretika indiziert, falls keine Kontraindikationen bestehen (IA).
- Bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion mit oder ohne Symptomen einer Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt vermindert eine langfristige  $\beta$ -Blockerbehandlung zusätzlich zum ACE-Hemmer die Sterblichkeit (IB).
- Derzeit können nur die  $\beta$ -Blocker Bisoprolol, Carvedilol und Metoprololsuccinat und beim älteren Patienten Nebivolol zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz empfohlen werden (IA).

In größeren und kleinen randomisierten Studien wurde an über 15 000 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II–IV additiv zu einer ACE-Hemmer-Basismedikation durch die  $\beta$ -Blocker Bisoprolol, Carvedilol und Metoprololsuccinat eine Senkung der Gesamtsterblichkeit, der kardiovaskulären Sterblichkeit, der Inzidenz des plötzlichen Herztodes und der Todesfälle aufgrund einer Progression der Herzinsuffizienz nachgewiesen [8, 37, 47, 54, 60]. Darüber hinaus fanden sich eine Verminderung der Hospitalisationshäufigkeit und Verbesserung der Belastbarkeit. Die Morbiditäts- und Sterblichkeitssenkung wurde in Subgruppen unabhängig von Alter, Geschlecht, NYHA-Stadium, linksventrikulärer Ejektionsfraktion und der Ätiologie der Herzinsuffizienz (ischämisch oder nicht ischämisch) nachgewiesen [25]. Diese günstigen Effekte der erwähnten  $\beta$ -Blocker können nicht generell auf andere Substanzen übertragen werden. So fand sich z. B. unter Bucindolol kein Überlebensvorteil [4]. In einer Vergleichsstudie zwischen Carvedilol (50 mg/Tag) und Metoprololtartrat (100 mg/Tag) zeigte sich eine niedrigere Gesamtsterblichkeit in der Carvedilolgruppe [66]. Dieses Ergebnis unterstreicht, dass Metoprololtartrat in der angewandten Dosierung bei Herzinsuffizienz nicht eingesetzt werden sollte. In der SENIORS-Studie wurde bei älteren Patienten (>70 Jahre) mit systolischer Herzinsuffizienz oder Hospitalisation wegen einer Herzinsuffizienz durch Nebivolol (10 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo der kombinierte Endpunkt aus Sterblichkeit und Krankenhauseinweisungen signifikant reduziert, nicht jedoch die Gesamtsterblichkeit [27].

## Dosierung

- Beginn einer  $\beta$ -Blocker-Therapie nur bei stabiler Herzinsuffizienz ohne Flüssigkeitsretention.

- Initial mit sehr niedriger Dosierung (etwa 1/10 der Zieldosis) beginnen.
- Die Dosis sollte alle 2 Wochen verdoppelt werden (bei schwerer Herzinsuffizienz ggf. langsamer).
- $\beta$ -Blocker sollten bis zu den hohen Dosierungen, die in großen Interventionsstudien der Herzinsuffizienz effektiv waren, oder bis zur maximal tolerablen Dosis gesteigert werden (Tab. 15) (IA).

## Verlaufskontrollen

Während der Dosissteigerung regelmäßige Kontrollen von Herzinsuffizienzzeichen, Flüssigkeitsretention, Blutdruck, Bradykardien.

## Nebenwirkungen/Probleme

- Bei symptomatischer Hypotension Indikation für evt. andere Vasodilantien und Antihypertensiva überprüfen.
- Bei Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptomatik Therapieversuch mit Steigerung der Diuretikadosis.
- Bei Bradykardie ggf. andere bradykardisierende Medikamente (z. B. Digitalis, Amiodaron) absetzen.
- Auch bei COPD ist eine  $\beta$ -Blocker-Therapie (wie oben ausgeführt) zu empfehlen und wird meist gut vertragen. Bei COPD mit reversibler Obstruktion sind  $\beta_1$ -selektive  $\beta$ -Blocker zu bevorzugen [79].
- Etwa 5–10% der europäischen Bevölkerung metabolisieren aufgrund eines Genpolymorphismus (CYP2D6) Metoprolol und Carvedilol verzögert, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen führen kann [93]. Da die Elimination von Bisoprolol nicht von diesem Genpolymorphismus beeinflusst wird, kann bei Nebenwirkungen unter Metoprolol oder Carvedilol eine Umstellung auf Bisoprolol versucht werden.
- Bei therapierefraktären Symptomen  $\beta$ -Blocker reduzieren, ggf. absetzen.

## Kontraindikationen

Asthma bronchiale, AV-Block II. und III. Grades, symptomatische Bradykardie/Hypotonie sowie Sinusknotensyndrom sind Kontraindikationen.

## ■ Diuretika (Tab. 15)

- Diuretika sind bei jeder Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention oder ehemals vorgelegener Flüssigkeitsretention (z. B. periphere Ödeme, Lungenstauung) indiziert (IA).

**Tab. 15**  $\beta$ -Blockertherapie bei chronischer stabiler Herzinsuffizienz

$\beta$ -Blocker	Startdosis <sup>a</sup> (mg)	Zieldosis (mg)
Metoprololsuccinat <sup>b</sup>	1×12,5–25	1×200
Bisoprolol	1×1,25	1×10
Carvedilol	2×3,125	2×25
Nebivolol <sup>c</sup>	1×1,25	1×10

<sup>a</sup> Dosisverdoppelung nicht eher als alle 14 Tage, wenn toleriert;

<sup>b</sup> Wirkung belegt für die Succinatzubereitung bei schwächerer Evidenz (Verminderung der Herztransplantationshäufigkeit (MDC-Studie) für das Tartrat

<sup>c</sup> beim älteren Patienten >70 Jahre (SENIORS-Studie)

#### ■ Diuretika sollten wenn möglich immer mit ACE-Hemmern kombiniert werden (IC).

Diuretika führen bei Patienten mit Flüssigkeitsretention zu einer schnellen symptomatischen Besserung mit Abnahme der pulmonalen Stauung. Bei einer milden bis mäßiggradigen Flüssigkeitseinlagerung können Thiazide mit Erfolg eingesetzt werden. Bei schwerer Herzinsuffizienz oder eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininwerte >1,8 mg/dl, >158  $\mu$ mol/l bzw. Kreatinin-clearance <30 ml/min) ist die Gabe von Schleifendiuretika erforderlich. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz benötigen häufig erhöhte Dosen von Schleifendiuretika, ggf. intravenös. Dies kann auf einer Verschlechterung der Nierenfunktion, einer verminderten gastrointestinalen Absorption oder einer erhöhten Natriumresorption im proximalen Tubulus mit vermindertem Substratangebot in der Henle-Schleife beruhen. Aufgrund der sehr variablen Resorptionsrate von Furosemid kann besonders bei Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz die Therapie mit Schleifendiuretika, die eine stabile, fast vollständige Resorption haben, wie Torasemid, günstiger sein [19, 57]. Bei therapieresistenten Ödemen hat sich die Kombinationstherapie von einem Schleifendiuretikum mit einem Thiazid durch eine sequenzielle Nephronblockade als effektiv erwiesen. Die Thiaziddiuretikatherapie im Rahmen dieser sequenziellen Nephronblockade ist auch bei einer glomerulären Filtrationsrate <30 ml/min wirksam, bedarf jedoch einer besonders engmaschigen Kontrolle durch einen in dieser Therapie erfahrenen Therapeuten.

#### Dosierung (Tab. 16)

- Dosierung entsprechend der Diurese und Symptomatik.
- Günstiger Kontrollparameter: (tägliches) Wiegen des Patienten.

**Tab. 16** Dosierung und Wirkdauer einiger häufig verwandter Diuretika (orale Applikation)

Diuretikum	Dosisbereich (mg/Tag)	Wirkeintritt (h)	Wirkdauer (h)	Wichtige Nebenwirkungen
<i>Thiazide/Derivate</i>				
Hydrochlorothiazid	25–50	1–2	6–12	Hypokaliämie
Chlorthalidon	50–200	2	48–72	Hyponatriämie
Indapamid	2,5	1	12–24	Hypomagnesiämie
Xipamid	10–80	1	24	Hypotonie
<i>Schleifendiuretika</i>				
Furosemid	40–160	0,5	6–8	Hyperurikämie
Torasemid	5–20	1	6–8	Glucosetoleranzstörung Erektile Dysfunktion
Etacrynsäure	50–200	0,5	6–8	
Piretanid	3–20	1	4–6	
<i>Kaliumsparende Diuretika</i>				
Spironolacton	12,5–100	2–6	24–36	Hyperkaliämie, Gynäkomastie
Epleronon	12,5–50	2–6	24–36	Hyperkaliämie
Triamteren	50–100	2	8–16	
Amilorid	5–10	2	10–24	

#### Verlaufskontrollen

Regelmäßige Kontrollen von Serumelektrolyten (besonders Kalium) und Retentionswerten sowie Beurteilung der Flüssigkeitsretention.

#### Nebenwirkungen/Probleme

- Bei Hypokaliämie trotz Kombination mit ACE-Hemmern Ausgleich durch Kalium sparende Diuretika. Dies ist effektiver als eine orale Kaliumsubstitution.
- Bei symptomatischer Hypotonie und persistierender Flüssigkeitsretention Reduktion vasodilatierender Medikamente.
- Bei persistierender Flüssigkeitsretention und Anstieg der Retentionswerte (Kreatinin >5,5 mg/dl, >484  $\mu$ mol/l) Hämofiltration oder -dialyse erwägen.

#### ■ Aldosteron-Antagonisten

- Aldosteron-Antagonisten sollten niedrig dosiert (12,5–50 mg/Tag) bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) additiv zu einer Basistherapie mit ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker und Diuretikum verordnet werden (IB).
- Niedrig dosierte Aldosteron-Antagonisten vermindern bei Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion zusätzlich zum ACE-Hemmer und  $\beta$ -Blocker die Sterblichkeit und Morbidität (IB).

- Aldosteron-Antagonisten oder ggf. andere Kalium sparende Diuretika sollten bei persistierender Hypokaliämie trotz ACE-Hemmer-Behandlung eingesetzt werden (IC).
- Aldosteron-Antagonisten können im Rahmen einer sequenziellen Nephronblockade die Diurese potenzieren.

In der RALES-Studie führte eine additive Gabe niedrig dosierten Spironolactons (12,5–50 mg/Tag) zu einer Basistherapie mit ACE-Hemmer und Schleifen-diuretikum bei schwer herzinsuffizienten Patienten (NYHA III–IV, EF ≤ 35%) zu einer Verbesserung der Symptomatik und zu einer Reduktion der Hospitalisationshäufigkeit, der plötzlichen Herztodesrate und Sterblichkeit infolge Pumpversagens [9, 68]. Obwohl in dieser Untersuchung nur 11% der Patienten einen  $\beta$ -Blocker erhielten, fand sich eine vergleichbare Sterblichkeitssenkung auch in dieser Subgruppe. Inwieweit Aldosteron-Antagonisten im NYHA-Stadium II bzw. bei asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion günstige Effekte aufweisen, ist derzeit unbekannt.

In der EPHEBUS-Studie wurde auch bei Postinfarktpatienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (≤ 40%) und Herzinsuffizienzsymptomen durch den niedrig dosierten Aldosteron-Antagonisten Eplerenon (25–50 mg/Tag) eine Sterblichkeitssenkung der plötzlichen Herztodesrate und der Häufigkeit einer Hospitalisation wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz nachgewiesen [65]. In dieser Untersuchung erhielten fast alle Patienten einen ACE-Hemmer und  $\beta$ -Blocker.

### Dosierung

- Zur diuretischen Wirkung oder zum Ausgleich einer Hypokaliämie initial 50–100 mg pro Tag, als Erhaltungsdosis nach 3–6 Tagen zumeist 25–50 mg pro Tag.
- Zur Prognoseverbesserung bei schwerst herzinsuffizienten Patienten sowie beim Postinfarktpatienten mit systolischer Kontraktionsstörung und Herzinsuffizienzbeschwerden 12,5–25 mg/Tag, ggf. 50 mg/Tag.

### Verlaufskontrollen

Regelmäßige Kontrollen von Serumelektrolyten (besonders Kalium) und Retentionswerten sowie Beurteilung der Flüssigkeitsretention (während der Einleitung alle 5–7 Tage, bei einer Dauertherapie alle 3–6 Monate).

### Nebenwirkungen/Probleme

- Bei schmerzhafter Gynäkomastie Umstellung auf Eplerenon vornehmen.
- Dosisreduktion/keine Neuverordnung bei einem Kreatinin > 2,5 mg/dl (> 220  $\mu$ mol/l) und Serumkalium > 5 mmol/l.

### AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker

- AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker sind eine sinnvolle Alternative zu ACE-Hemmern bei Patienten mit symptomatischer systolischer chronischer Herzinsuffizienz und ACE-Hemmer-Intoleranz zur Verbesserung der Morbidität und Sterblichkeit (IA).
- Bei akutem Myokardinfarkt mit Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion senken AT<sub>1</sub>-Antagonisten und ACE-Hemmer in gleichem oder ähnlichem Maße die Sterblichkeit (IA).
- AT<sub>1</sub>-Antagonisten reduzieren additiv zu einem ACE-Hemmer bei chronisch-herzinsuffizienten Patienten mit persistierender Symptomatik unter optimaler Therapie nicht die Gesamtsterblichkeit, vermindern aber die Hospitalisationsrate (IIbA).

Bei Patienten mit symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz und einer ACE-Hemmer-Intoleranz führte der AT<sub>1</sub>-Antagonist Candesartan (32 mg) im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit und Hospitalisation aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz [34]. In einer Subgruppenanalyse der ValHeFT-Studie wurde durch den AT<sub>1</sub>-Antagonisten Valsartan (2×160 mg) bei Patienten, die keinen ACE-Hemmer erhielten, ebenfalls der kombinierte Endpunkt aus Sterblichkeit und Morbidität signifikant vermindert [16, 50].

Im direkten Vergleich zwischen AT<sub>1</sub>-Antagonist und ACE-Hemmer bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz wurde in der ELITE-II-Studie durch Losartan (50 mg) eine nicht signifikant unterschiedliche Morbiditäts- und Sterblichkeitssenkung im Vergleich zu Captopril (3×50 mg) erzielt [43, 64]. Bei Postinfarktpatienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und Herzinsuffizienzzeichen unterschied sich hinsichtlich der Senkung der Gesamtsterblichkeit Losartan (50 mg) nicht signifikant von Captopril (3×50 mg) [21], für Valsartan (2×160 mg) konnte eine vergleichbare Effektivität wie für Captopril (3×50 mg) nachgewiesen werden [63].

Die additive Gabe eines AT<sub>1</sub>-Antagonisten zusätzlich zum ACE-Hemmer bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und persistierender Symptomatik verminderte in der ValHeFT-Studie durch Valsartan (2×160 mg) und in der CHARM-Added-

Studie durch Candesartan (32 mg) die Morbidität und die Hospitalisationsrate aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz [16, 52]. Darüber hinaus wurde in der CHARM-Added-Studie die kardiovaskuläre Sterblichkeit reduziert. Da in beiden Untersuchungen unter der Kombinationstherapie eine höhere Rate von Hypotensionen, Nierenfunktionsstörungen und Hyperkaliämien auftrat, ist bei diesen Patienten eine engmaschige Kontrolle von Blutdruck, Nierenfunktion und Kaliumwerten erforderlich.

In der ELITE-II-Studie und der ValHeFT-Studie wurde der Verdacht auf eine prognostisch ungünstige Wirkung der Kombination von Losartan mit einem  $\beta$ -Blocker bzw. von Valsartan plus ACE-Hemmer mit einem  $\beta$ -Blocker erhoben. Entsprechend weiterer aktueller Studien ergibt sich derzeit jedoch keine Evidenz, dass die Kombination eines  $AT_1$ -Antagonisten und  $\beta$ -Blockers (OPTIMAAL) bzw. eines  $AT_1$ -Antagonisten, ACE-Hemmers und  $\beta$ -Blockers (CHARM-Added, VALIANT) bei chronischer Herzinsuffizienz oder postinfarziell ungünstig ist [21, 52, 63].

#### Dosierung (Tab. 17)

- Mit niedriger Dosierung beginnen.
- Dosisverdopplung etwa alle 2 Wochen.
- Da in der ELITE-II- und OPTIMAAL-Studie Zieldosierungen von 50 mg Losartan nicht signifikant unterschiedlich, aber auch nicht ganz so effektiv waren wie Captopril ( $3 \times 50$  mg), hingegen durch hohe Dosen von Candesartan (32 mg) bzw. Valsartan (bis zu 320 mg) eine vergleichbare Senkung der Morbidität und Sterblichkeit wie mit ACE-Hemmern erzielt wurden, erscheinen hohe  $AT_1$ -Antagonisten-Dosierungen erforderlich, um positive Effekte bei chronischer Herzinsuffizienz zu erzielen (Tab. 17).

Tab. 17 Dosierung von  $AT_1$ -Rezeptorantagonisten

$AT_1$ -Antagonist	Einstiegsdosis [mg]	Zieldosis [mg]
Candesartan	1 $\times$ 4	32
Eprosartan	1 $\times$ 300	400–800
Irbesartan	1 $\times$ 75	150–300
Losartan	1 $\times$ 12,5	50–100
Olmесartan	1 $\times$ 10	40
Telmisartan	1 $\times$ 20	40–80
Valsartan	2 $\times$ 40	2 $\times$ 160

#### Verlaufskontrollen

Regelmäßige Kontrollen von Blutdruck, Retentionswerten und Kalium (vor Therapie, 1–2 Wochen nach jeder Dosissteigerung, nach 3 Monaten, dann in 6-monatlichen Intervallen; bei Therapieänderung; bei Patienten mit vorbekannter renaler Dysfunktion oder Elektrolytstörungen häufiger; während jeder Hospitalisation).

#### Nebenwirkungen/Probleme

- Niedrige Blutdruckwerte (systolisch  $< 90$  mmHg) sind bei asymptomatischen Patienten akzeptabel.
- Bei symptomatischer Hypotension Indikation für evt. andere Vasodilanzien und Antihypertensiva überprüfen, ggf. die Diuretikadosis reduzieren oder letztlich die  $AT_1$ -Antagonisten-Dosis vermindern.
- Während bei milder Hyperkaliämie  $AT_1$ -Antagonisten verordnet werden können, stellt ein Kaliumserumwert  $\geq 5,5$  mmol/l eine Kontraindikation gegen eine Neuverordnung oder Dosissteigerung dar. Die  $AT_1$ -Antagonisten-Dosis darf zudem bei einem Kreatinin-Anstieg auf  $> 3$  mg/dl ( $> 264$   $\mu$ mol/l) nicht gesteigert werden.

#### ■ Herzglykoside

- Herzglykoside sind zur Frequenzkontrolle bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern indiziert (IB).
- Die Kombination von Herzglykosiden mit einem  $\beta$ -Blocker erscheint den Einzelsubstanzen bei der Frequenzkontrolle überlegen (IIaB).
- Unzureichende Daten liegen für eine Therapie mit Herzglykosiden bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus zusätzlich zu ACE-Hemmern,  $\beta$ -Blockern und ggf. Diuretika sowie bei schwerer Herzinsuffizienz zusätzlich zu Aldosteron-Antagonisten vor. Bei diesen Patienten ist bei persistierenden Symptomen eine Behandlung mit Herzglykosiden mit niedrigen Zielserspiegeln zu erwägen (IIaC).

Bei Sinusrhythmus und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion  $< 35$ – $40\%$ ) kann die ergänzende Gabe eines Herzglykosids zu einer Therapie mit ACE-Hemmer und Diuretikum die Symptomatik verbessern und die Notwendigkeit der Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz vermindern [22]. In der Gesamtpopulation dieser Studie ergab sich kein Einfluss der Herzglykoside auf die Überlebensrate. In einer retrospektiven Analyse zeigte sich bei Männern bei niedrigen Digoxinspiegeln (0,5–0,8 ng/ml) ein Überlebensvorteil, bei mittleren

**Tab. 18** Herzglykosidtherapie bei Herzinsuffizienz mit normaler Nierenfunktion

Herzglykosid	Langsame Sättigung (Gesamtdosis [mg] über 2–5 Tage)	Erhaltungsdosis (mg/Tag)	Elimination	Tägliche Abklingquote (%)	Zielplassmaspiegel (ng/ml)	Toxische Plasmaspiegel (ng/ml)	Wesentliche Nebenwirkungen*
Digitoxin	1,0	0,05–0,07	hepatisch/renal	7		> 25 (Digitoxin)	AV-Blockierung ventrikuläre Tachykardien
Digoxin	1,0	0,1–0,5	renal	20	0,5–0,8	> 1,5 (Digoxin)	
$\beta$ -Acetyldigoxin	1,0	0,1–0,4	renal	20	0,5–0,8	> 1,5 (Digoxin)	Farbsehstörungen
$\beta$ -Methyldigoxin	1,0	0,1–0,3	renal	15–20	0,5–0,8	> 1,5 (Digoxin)	Übelkeit

\* Gilt für alle Herzglykoside, erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei Hypokaliämie

Spiegel (0,9–1,1 ng/ml) kein Unterschied und bei hohen Digoxinkonzentrationen (> 1,1 ng/ml) eine Übersterblichkeit im Vergleich zu Placebo [69]. Ein ähnlicher dosisabhängiger Effekt wurde auch bei Frauen nachgewiesen.

### Dosierung (Tab. 18)

- Dosisreduktion von Digoxinderivaten bei eingeschränkter Nierenfunktion.
- Therapeutisch sollten niedrige Digoxin-Serumkonzentrationen von 0,5–0,8 ng/ml angestrebt werden [69, 70].

### Verlaufskontrollen

Nach Initiierung Kontrolle von Bradykardien/AV-Überleitung.

### ■ Vasodilanzien

- Bei systolischer Herzinsuffizienz gibt es *keine* speziellen Indikationen für reine Vasodilanzien.
- Vasodilanzien können jedoch ergänzend zur Therapie einer Angina pectoris oder Hypertonie eingesetzt werden (IIbC).
- Bei einer Intoleranz gegen ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Antagonisten kann ein Therapieversuch mit einer Hydralazin-Isosorbiddinitrat-Kombination unternommen werden (IIbB). Diese Indikation ist jedoch sehr selten.

### Hydralazin-Isosorbiddinitrat-Kombination

Die Kombinationstherapie von Hydralazin und Isosorbiddinitrat zusätzlich zu einer Diuretika- und Digitalis-Medikation führte bei symptomatischer Herzinsuffizienz zu einer Beschwerdebesserung und Sterblichkeitssenkung, die jedoch geringer als bei einer ACE-Hemmer-Therapie ist [13, 14]. Eine Kom-

binationsbehandlung mit Hydralazin (Zieldosis 300 mg/Tag) und Isosorbiddinitrat (Zieldosis 160 mg/Tag) stellt somit keine gleichwertige Alternative zu einer ACE-Hemmer- oder AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker-Therapie dar, sondern ist nur bei ACE-Hemmer/AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikation zu erwägen. Bei Schwarzafricanern im NYHA-Stadium III–IV reduzierte die additive Gabe von Hydralazin (Zieldosis 225 mg/Tag) und Isosorbiddinitrat (Zieldosis 120 mg/Tag) zu einer Standardtherapie mit ACE-Hemmer und  $\beta$ -Blocker signifikant die Gesamtsterblichkeit [84]. Vergleichbare Daten bei anderen ethnischen Gruppen liegen nicht vor. Wesentliche Nebenwirkungen einer Kombinationstherapie mit Hydralazin und Isosorbiddinitrat sind Kopfschmerzen, Hypotonien, Arthritiden und ein Lupus erythematodes.

### Kalzium-Antagonisten

Kalzium-Antagonisten sind zur Therapie einer systolischen chronischen Herzinsuffizienz *nicht* zu empfehlen, da sie zu einer Verschlechterung der Pumpfunktion und einer Übersterblichkeit führen können. Dies gilt für Kalzium-Antagonisten des Diltiazem- und Verapamiltyps sowie für Dihydropyridinderivate (außer Amlodipin und Felodipin).

Lediglich für die additive Gabe von Amlodipin (10 mg/Tag) und Felodipin (2×5 mg/Tag) zu einer Basistherapie mit ACE-Hemmer, Diuretikum und Digitalis fand sich keine Übersterblichkeit bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz [17, 24]. Unter Amlodipin traten im Vergleich zu Placebo symptomatische kardiale Ischämien und unkontrollierte Hypertensionen zwar seltener auf, Herzinsuffizienzzeichen wie periphere und pulmonale Ödeme waren unter einer Amlodipintherapie jedoch häufiger. Diese beiden Kalzium-Antagonisten können somit bei therapierefraktärer arterieller Hypertonie oder Angina pectoris eingesetzt werden (IA).

## $\alpha$ -Blocker

Es liegen keine Studienergebnisse vor, die günstige Effekte einer  $\alpha$ -Blocker-Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz belegen. Bei der Hypertoniebehandlung traten unter  $\alpha$ -Blockern häufiger Ödeme auf als unter anderen Antihypertensiva [67, 92].

### ■ Positiv inotrope Substanzen (außer Herzglykosiden)

- Eine wiederholte oder längerfristige Behandlung mit positiv inotropen Substanzen, die über einen cAMP-Anstieg wirken, erhöht die Sterblichkeit und ist zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz *nicht* zu empfehlen.
- Eine intravenöse Gabe positiv inotroper Substanzen wird zur Überbrückung schwerer Episoden einer Herzinsuffizienz oder bis zur Herztransplantation bei terminaler Herzinsuffizienz eingesetzt. Behandlungsassoziierte Komplikationen sind nicht selten, der Effekt auf die Prognose ist unklar (IIaB).

Dies gilt sowohl für Substanzen, die eine Phosphodiesterase III inhibierende Wirkung haben (z.B. Amrinon, Milrinon, Enoximon, Vesnarinon, Pimobendan) als auch für  $\beta$ -adrenerge Agonisten wie Katecholamine (z.B. Dobutamin), Dopamin-Agonisten (z.B. Ibopamin) und partiell agonistische  $\beta$ -Blocker (z.B. Xamoterol). Bei akuter Herzinsuffizienz führte die intravenöse Gabe von Milrinon zu keiner Änderung der Hospitalisationsdauer und Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse, jedoch zu einer erhöhten Inzidenz behandlungsassoziiierter Komplikationen wie Vorhofflimmern und Hypotensionen im Vergleich zu Placebo [32].

Der neuere Kalziumsensitizer Levosimendan führte bei Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz zu einer symptomatischen Besserung mit geringerer Nebenwirkungsrate als Dobutamin. Die Gabe von Levosimendan ist bei symptomatisch vermindertem Herzzeitvolumen auf dem Boden einer kardialen systolischen Dysfunktion ohne schwerwiegende Hypotension zu erwägen [29, 42].

### ■ Antithrombotische Therapie/Antikoagulation

- Eine Antikoagulation ist bei Herzinsuffizienz und chronischem oder paroxysmalem Vorhofflimmern indiziert (IA).
- Es liegt keine ausreichende Evidenz vor, dass eine antithrombotische Therapie die Sterblichkeit oder Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus vermindert.

- Nach Myokardinfarkt wird Acetylsalicylsäure (ASS) oder eine Antikoagulation zur Sekundärprophylaxe empfohlen (IIaB).

Bei Patienten mit Sinusrhythmus wird eine orale Antikoagulation häufig bei vorausgegangenen thromboembolischen Ereignissen und linksventrikulären Thromben oder höchstgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion durchgeführt, obwohl hierfür keine kontrollierten Langzeitstudien vorliegen. Bisherige randomisierte Ergebnisse zeigen keinen Unterschied zwischen einer Gabe von ASS, systemischer Antikoagulation oder keiner antithrombotischen Therapie.

ASS kann bei Patienten mit koronarer Herzkrankung die Inzidenz von Koronareignissen vermindern. Eine Interferenz von ASS mit der vasodilatierenden Wirkung von ACE-Hemmern wird bisher noch kontrovers beurteilt, und die klinische Relevanz ist fraglich. In einer Metaanalyse von mehr als 22 000 Patienten zeigte sich nur eine geringe Minderung der ACE-Hemmer-Effekte durch ASS. Hingegen konnte ein klarer Nutzen einer ACE-Hemmer-Therapie bei systolischer Herzinsuffizienz auch bei einer Kombination mit ASS belegt werden [86].

### ■ Antiarrhythmika

- Generell besteht *keine* Indikation zu einer prophylaktischen antiarrhythmischen Therapie bei Herzinsuffizienz (außer  $\beta$ -Blocker).
- Eine Indikation zu einer antiarrhythmischen Therapie kann bei individuellen Patienten bei Vorhofflimmern, Vorhofflattern, nicht anhaltenden oder anhaltenden ventrikulären Tachykardien bestehen (IC).

#### Klasse-I-Antiarrhythmika

Klasse-I-Antiarrhythmika sollten wegen negativ inotroper und proarrhythmischer Effekte sowie einer Verschlechterung der Prognose bei Herzinsuffizienz vermieden werden.

#### Klasse-II-Antiarrhythmika

$\beta$ -Blocker vermindern die plötzliche Herztodesrate bei Herzinsuffizienz [49, 54] (IA). Sie eignen sich zur Frequenzkontrolle bei tachykardem Vorhofflimmern in Kombination mit Herzglykosiden, müssen bei Herzinsuffizienz wegen ihrer negativ inotropen Wirkung jedoch vorsichtig und einschleichend gegeben werden. Sie können auch zusammen mit Amiodaron zur Behandlung nichtanhaltender und anhaltender ventrikulärer Tachykardien eingesetzt werden (IIaC).

## Klasse-III-Antiarrhythmika

Sotalol sollte wegen seiner proarrhythmischen Wirkung bei Herzinsuffizienz nur in Ausnahmefällen gegeben werden. Amiodaron wirkt bei oraler Gabe nicht negativ inotrop, verbessert evtl. sogar geringgradig die systolische linksventrikuläre Pumpfunktion [51]. Amiodaron ist das effektivste Antiarrhythmikum für die Mehrzahl supraventrikulärer und ventrikulärer Herzrhythmusstörungen (IIaA). Amiodaron kann bei einem Teil herzinsuffizienter Patienten mit Vorhofflimmern den Sinusrhythmus wiederherstellen und erhalten [33]. Bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion nach Herz-Kreislauf-Stillstand oder hämodynamisch gravierender, anhaltender ventrikulärer Tachykardie war die ICD-Implantation effektiver als eine Amiodaron-Therapie [76, 87]. Amiodaron hat keinen negativen Einfluss auf die Sterblichkeit, ist jedoch auch nicht zur Primärprophylaxe ventrikulärer Arrhythmien zu empfehlen [3, 78] (IA). Wesentliche Nebenwirkungen von Amiodaron sind eine Hyper- oder Hypothyreose, Kornea-Ablagerungen, eine erhöhte Photosensibilität der Haut, Hepatitiden oder pulmonale Fibrosen.

### ■ Phytopharmaka und Coenzym Q

- Die Gabe von Crataegus-Extrakten kann nach den bisherigen Daten *nicht* empfohlen werden).
- Die Gabe von Coenzym Q kann *nicht* empfohlen werden.

### ■ Pharmakotherapie der diastolischen Herzinsuffizienz (Tab. 19)

Empfehlungen zur Behandlung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion bzw. einer diastolischen Herzinsuffizienz basieren im wesentlichen auf kleinen Studien und klinischer Erfahrung, da diese Patienten von den meisten großen randomisierten Studien ausgeschlossen wurden (Evidenzgrad Level C). Eine Verbesserung der Symptomatik kann bei einem Teil der Patienten mit normosystolischer Herzinsuffizienz durch eine Senkung des ventrikulären Füllungsdrucks und damit einer Verminderung der venösen Stauung mittels Diuretika und Nitraten erreicht werden. Da die kardiale Auswurfleistung aber entscheidend von der Vorlast abhängt, dürfen Diuretika und Nitrate nur vorsichtig in einem Maße gegeben werden, das den erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck senkt, ohne das Schlagvolumen zu vermindern. In einer randomisierten Studie zeigte sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener systolischer Funktion unter dem

Tab. 19 Mögliche Pharmakotherapie bei diastolischer Herzinsuffizienz

- Antihypertensive Therapie (besonders mit Pharmaka, die eine Regression der Myokardhypertrophie begünstigen)
- Sinusrhythmus erhalten/wiederherstellen
- $\beta$ -Blocker zur Senkung der Herzfrequenz und Verlängerung der Diastolendauer
- Bei (nicht konvertierbarem) tachysystolischem Vorhofflimmern Herzfrequenzkontrolle mit  $\beta$ -Blockern, Verapamil und/oder Herzglykosiden
- Diuretika und/oder Nitrate zur Vorlastsenkung vorsichtig dosieren

AT<sub>1</sub>-Antagonisten Candesartan tendenziell eine Reduktion der Hospitalisationsrate [94]. Ein Effekt auf die Gesamtsterblichkeit wurde nicht belegt. Mit steigender Herzfrequenz verkürzt sich vorrangig die diastolische ventrikuläre Füllungsdauer. Daher profitieren einige Patienten von einer Herzfrequenzsenkung durch  $\beta$ -Blocker.  $\beta$ -Blocker und Verapamil sollen zudem eine direkte positive Wirkung auf die Ventrikelrelaxation haben. Bei Patienten mit Vorhofflimmern sollte eine Konversion in den Sinusrhythmus angestrebt und der Sinusrhythmus so lange wie möglich erhalten werden, um eine aktive Ventrikel-füllung durch die atriale Systole zu gewährleisten. Bei tachysystolischem Vorhofflimmern (das nicht konvertierbar ist) sollte die Herzfrequenz mit  $\beta$ -Blockern, Verapamil und/oder Herzglykosiden kontrolliert werden. Außer bei Vorhofflimmern sind Herzglykoside und andere positiv inotrope Substanzen zur Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz nicht geeignet.

Neben einer rein symptomatischen Therapie sollten stets evtl. zugrunde liegende Ursachen behandelt werden. Eine arterielle Hypertonie sollte adäquat eingestellt werden, vorrangig mit Medikamenten, die dem ventrikulären Remodeling entgegenwirken und zu einer Regression der Myokardhypertrophie beitragen. Bei koronarer Herzerkrankung kann die ventrikuläre Relaxation durch eine Verminderung der Myokardischämie (medikamentös oder interventionell) verbessert werden. Bei ursächlichen Klappenventien (z.B. Mitralstenose) oder einer Perikardrestriktion sollte eine Operation oder Katheterintervention erwogen werden.

## Operative und apparative Therapie

### ■ Revaskularisation/Aneurysmektomie

- Bei ischämischer systolischer Herzinsuffizienz kann eine Myokardrevaskularisation zu einer symptomatischen Verbesserung führen (IIaC).

Voraussetzung einer Myokardrevaskularisation wegen Herzinsuffizienz ist der Nachweis ischämischer, vitalen Myokards sowie bypassfähiger Koronarien. Trotz schwerer symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) kann bei ausgewählten Patienten mit Ischämienachweis („Hibernating“-Myokard in mindestens 2 Hauptgefäßregionen,  $\geq 50\%$  vitales Myokard, EF mindestens 20%, enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser  $< 70\text{--}75$  mm) eine Bypassoperation zu einer Verbesserung der Beschwerden und der Auswurfraction führen. Die perioperative Sterblichkeit liegt bei 2–7%. Die Langzeitüberlebensrate kann mit der nach einer Herztransplantation (unter Berücksichtigung der Wartezeit) vergleichbar sein (IIaC).

Eine ventrikuläre Aneurysmaektomie verbesserte in nichtkontrollierten Studien bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie die Symptomatik [1]. Prospektive randomisierte Untersuchungen stehen jedoch aus.

### ■ Mitralklappenchirurgie

In mehreren Beobachtungsstudien konnte belegt werden, dass eine Mitralklappenrekonstruktion auch bei Patienten mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion und hochgradiger, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz zu einer deutlichen symptomatischen Besserung führen kann. Die perioperative Letalität der elektiven Mitralklappenrekonstruktion liegt bei 6–7%, die Einjahresüberlebensrate bei 81–86% [35, 74].

### ■ Schrittmacher

- Konventionelle rechtsventrikuläre Schrittmacher haben keinen Stellenwert zur Behandlung einer Herzinsuffizienz, außer bei konventioneller Indikation zur Therapie einer Bradykardie.
- Die Resynchronisationstherapie durch biventrikuläre Stimulation ist bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion ( $EF < 35\%$ ), Sinusrhythmus, Linksschenkelblock oder echokardiographischem Nachweis einer ventrikulären Dyssynchronie und breitem QRS-Komplex ( $\geq 120$  ms), die auch unter optimaler Therapie schwer symptomatisch (NYHA III–IV) sind, zur Verminderung der Symptomatik und Sterblichkeit sinnvoll (IA).

Bei der Programmierung konventioneller Schrittmacher sollte darauf geachtet werden, dass z. B. bei Sinusknotendysfunktion oder intermittierendem AV-Block die rechte Kammer so wenig wie möglich stimuliert wird, da mit der Häufigkeit einer rechtsventrikulären Stimulation die Hospitalisationsrate wegen

Herzinsuffizienz und Inzidenz von Vorhofflimmern steigt [48, 83].

Durch eine biventrikuläre Stimulation kann bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III–IV und breitem QRS-Komplex die Symptomatik und Belastbarkeit verbessert werden. Darüber hinaus vermindert sich die Hospitalisationsrate und Gesamtsterblichkeit (Care-HF-Studie) [6, 10]. Bisher konnte kein signifikanter Unterschied der Sterblichkeit zwischen alleiniger Resynchronisationstherapie und einem kombinierten biventrikulären Schrittmacher-/Defibrillatorgerät nachgewiesen werden (COMPANION-Studie) [7].

### ■ Implantierbare Kardioverter/Defibrillatoren (ICD)

- Eine ICD-Therapie reduziert die Sterblichkeit von Patienten mit überlebtem plötzlichen Herztod oder symptomatischen anhaltenden ventrikulären Tachykardien (IA).
- Die Implantation eines ICD in Kombination mit einem biventrikulären Schrittmacher bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz ( $EF \leq 35\%$ , NYHA III–IV,  $QRS \geq 120$  ms) reduziert die Sterblichkeit (IIaB).
- Die Implantation eines ICD bei Patienten mit hochgradiger systolischer Dysfunktion und Zustand nach Myokardinfarkt verbessert die Überlebensrate (IB<sup>1</sup>).
- Bei Patienten mit nichtischämischer systolischer Herzinsuffizienz kann zur Primärprävention die Implantation eines ICD's nicht empfohlen werden.

Bei der Primärprävention konnte durch eine ICD-Implantation bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt und hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion ( $EF \leq 30\%$ , MADIT-II-Studie) eine Verminderung der Sterblichkeit erzielt werden [55]. Bei dilatativer Kardiomyopathie ergab sich in 3 randomisierten Studien keine signifikante Senkung der Gesamtsterblichkeit durch eine ICD-Implantation [2, 45, 82]. In der SCD-HeFT-Studie zeigte sich bei ischämischer und nichtischämischer Kardiomyopathie durch einen ICD eine Überlebensverbesserung bei Patienten mit systolisch eingeschränkter Pumpfunktion [3]. Daten zu einer eventuellen weiteren Risikostratifizierung liegen bisher nicht vor.

<sup>1</sup>Die Evidenz wird in einzelnen Expertengremien derzeit noch unterschiedlich bewertet, die Datenlage ist noch nicht abgeschlossen.

## ■ Radiofrequenz-Katheterablation

Bisher liegen unzureichende Daten über den Effekt einer Ablation von Vorhofflimmern oder ventrikulären Tachykardien bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor. Die Ablation kann bei einigen Patienten als additive Therapie zur Implantation eines Defibrillators erfolgen.

## ■ Herztransplantation

- Die Herztransplantation ist bei terminaler Herzinsuffizienz fest etabliert mit einer Verbesserung der Überlebensrate, Belastbarkeit und Lebensqualität im Vergleich zu einer konventionellen Therapie (IC).

Bei Patienten mit schwerster therapierefraktärer Herzinsuffizienz sollte eine Herztransplantation erwogen werden. In den meisten Zentren gelten ein Alter >60 Jahre, Drogen-/Alkoholabusus, fehlende Compliance, schwere andere Grunderkrankungen (z.B. Malignome mit <5 Jahren Remission, systemische Infektionen, schwere Nieren-/Leberfunktionsstörung, etc.) und eine fixierte pulmonale Hypertonie als Kontraindikationen für eine Transplantation. Die Fünfjahresüberlebensrate nach Herztransplantation liegt bei etwa 70–80% [71]. Besonders im ersten Jahr kann eine Abstoßung auftreten. Die Langzeitprognose wird durch Konsequenzen der Immunsuppression limitiert (Infektionen, Hypertension, renale Dysfunktion, Malignome, Transplantationsvaskulopathie).

## ■ Ventrikuläre Assist-Systeme (Unterstützungssysteme)/Kunsthertz

- Ventrikuläre Assist-Systeme oder ein Kunsthertz können zur Überbrückung bis zu einer Herztransplantation, bei Myokarditis mit schwerer Pumpfunktionsstörung oder in Einzelfällen zur dauerhaften hämodynamischen Unterstützung eingesetzt werden (IC).

Als mögliche Komplikationen treten Infektionen, Blutungen und Thrombembolien auf. In 88–96% ist mit Hilfe mechanischer Unterstützungssysteme eine Überbrückung bis zu einer Herztransplantation erfolgreich. Bei einzelnen Patienten können „assist devices“ nach kardialer Stabilisierung explantiert werden.

## ■ Weitere operative Verfahren

### Partielle Ventrikulektomie (Batista-Operation)

Die partielle Ventrikulektomie (Batista-Operation) kann *nicht* zur Therapie der Herzinsuffizienz empfohlen werden und stellt keine Alternative zu einer Herztransplantation dar. Die postoperative Morbidität und Sterblichkeit, besonders die Inzidenz ventrikulärer Tachyarrhythmien sind hoch.

### Kardiomyoplastie

- Die dynamische Kardiomyoplastie hat sich *nicht* bewährt und ist verlassen worden.
- Neuere chirurgische Versuche, das dilatierte, insuffiziente Herz mit einem biokompatiblen Polyester-Netz zu umhüllen bzw. einzuengen, um eine weitere Dilatation zu verhindern, können noch nicht abschließend beurteilt werden.

### Stammzelltherapie

Es ist derzeit ein experimentelles Verfahren und kann nicht empfohlen werden.

### Kardiales Unterstützungsnetz (Corcap)

In vorläufigen Ergebnissen der ACRON-Studie reduzierte ein kardiales Unterstützungsnetz bei dilatativer Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz NYHA III–IV die Ventrikelgröße, verminderte jedoch nicht die Hospitalisations- und Komplikationsrate. Es ist derzeit ein experimentelles Verfahren und kann nicht empfohlen werden.

## Literatur

1. Athanasuleas CL, Stanley AW, Jr, Buckberg GD, Dor V, DiDonato M, Blackstone EH (2001) Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive Endovascular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the LV. *J Am Coll Cardiol* 37:1199–1209
2. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, Block M, Gietzen F, Berger J, Kuck KH (2002) Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 105:1453–1458
3. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH (2005) Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 352:225–237
4. BEST Investigators (2001) A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 344:1659–1667
5. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW (2003) Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 89:605–609
6. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR (2003) Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 289:730–740
7. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM (2004) Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 350:2140–2150
8. CIBIS-II Investigators (1999) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 353:9–13
9. Ciccoira M, Zanolla L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, Brighetti G, Marino P, Zardini P (2002) Long-term, dose-dependent effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 40:304–310
10. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352:1539–1549
11. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J (2003) The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 24:442–463
12. Cleland JGF, Erhardt L, Murry G, Hall AS, Ball SG, on behalf of, the, AIRE, Study, Investigators (1997) Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Eur Heart J* 18:41–51
13. Cohn J, Johnson G, Ziesche S, Cobb FR, Francis GS, Tristani FE, Smith R, Dunkman WB, Loeb HS, Wong M, Bhat G, Golgman S, Fletcher RD, Doherty J, Hughes CV, Carson P, Cintron G, Shabetai R, Haakenson C (1991) A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in treatment of chronic congestive heart failure: V-HeFT II. *N Engl J Med* 325:303–310
14. Cohn JN, Archibald GD, Ziesche S, Franciosy JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman B, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B (1986) Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 314:1547–1552
15. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N (2000) Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 35:569–582
16. Cohn JN, Tognoni G (2001) A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 345:1667–1675
17. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L (1997) Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure. *Circulation* 96:856–863
18. CONSENSUS Trial Study Group (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316:1429–1435
19. Cosin J, Diez J (2002) Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 4:507–513
20. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH (2003) B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 362:316–322
21. Dickstein K, Kjekshus J (2002) Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 360:752–760
22. Digitalis Investigation Group (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 336:525–533
23. Erbel R, Neumann T, Zeidan Z, Bartel T, Buck T (2002) Echokardiographische Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz. *Herz* 27:99–106
24. Erdmann E (2003) Kalziumantagonisten. In: Erdmann E (Hrsg) Herzinsuffizienz, 3. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S 338–342
25. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H (2001) Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 3:469–479
26. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, Shelton B, Domanski MJ (1999) Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 33:916–923

27. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA (2005) Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 26:215–225
28. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E (2000) Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 355:1575–1581
29. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, Lehtonen LA (2002) Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 360:196–202
30. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, Little WC (2001) The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 344: 17–22
31. Gehlbach BK, Geppert E (2004) The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest* 125:669–682
32. Gheorghade M, Gattis WA, Klein L (2003) OPTIME in CHF trial: rethinking the use of inotropes in the management of worsening chronic heart failure resulting in hospitalization. *Eur J Heart Fail* 5:9–12
33. Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, Hillige H, Wiersfeld AC, Lie KI (1992) Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 267:3289–3293
34. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K (2003) 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* 362: 772–776
35. Gummert JF, Rahmel A, Bucarius J, Onnasch J, Doll N, Walther T, Falk V, Mohr FW (2003) Mitral valve repair in patients with end stage cardiomyopathy: who benefits? *Eur J Cardiothorac Surg* 23:1017–1022 (discussion 1022)
36. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Kober L (2003) Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 24:863–870
37. Hjalmarsen A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P (2000) Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 283:1295–1302
38. Hogg K, Swedberg K, McMurray J (2004) Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 43: 317–327
39. Hoppe UC, Erdmann E (1998) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Z Kardiol* 87:645–658
40. Hoppe UC, Erdmann E (2001) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Z Kardiol* 90:218–237
41. Hunt HA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LE, Russell RO, Smith SC Jr (2001) ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 104:2996–3007
42. Innes CA, Wagstaff AJ (2003) Levosimendan: a review of its use in the management of acute decompensated heart failure. *Drugs* 63:2651–2671
43. Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP (2002) Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 39:463–470
44. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI (2003) Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 361:1843–1848
45. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH (2004) Prophylactic defibrillator implantation in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 350:2151–2158
46. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC (1995) A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 333:1670–1676
47. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, Katus HA, Fowler MB, Packer M (2003) Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *Jama* 289:712–718
48. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, Marinchak RA, Flaker G, Schron E, Orav EJ, Hellkamp AS, Greer S, McAnulty J, Ellenbogen K, Ehlert F, Freedman RA, Estes NA, 3rd, Greenspon A, Goldman L (2002) Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus node dysfunction. *N Engl J Med* 346: 1854–1862
49. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP (1998) Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 98:1184–1191
50. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN (2002) Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 40:1414–1421
51. Massie BM, Shah NB (1996) The heart failure epidemic: magnitude of the problem and potential mitigating approaches. *Current Opinion Cardiol* 11:221–226

52. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA (2003) 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* 362:767–771
53. McMurray JJ, Stewart S (2000) Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83:596–602
54. MERIT-HF Study Group (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353:2001–2007
55. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML (2002) Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 346:877–883
56. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP (2004) Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 350:647–654
57. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennett SJ, Perkins SM, Smith FE, Lane KA, Adams LD, Tierney WM, Brater DC (2001) Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 111:513–520
58. Nava S, Larovere MT, Fanfulla F, Navalesi P, Delmastro M, Mortara A (2003) Orthopnea and inspiratory effort in chronic heart failure patients. *Respir Med* 97:647–653
59. Packer M (2003) Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation* 108:2950–2953
60. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 334:1349–1355
61. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF (1999) Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 100:2312–2318
62. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC et al (1992) Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 327:669–677
63. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM (2003) Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 349:1893–1906
64. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B (2000) 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* 355:1582–1587
65. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurlley S, Kleiman J, Gatlin M (2003) Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348:1309–1321
66. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene AM (2003) 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* 362:7–13
67. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS (2003) Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *Jama* 289:2534–2544
68. Ramires FJ, Mansur A, Coelho O, Maranhao M, Gruppi CJ, Mady C, Ramires JA (2000) Effect of Spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 85:1207–1211
69. Rathore SS, Curtis JB, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM (2003) Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *Jama* 289:871–878
70. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM (2002) Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 347:1403–1411
71. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation (1992) Ninth official report 1992. *J Heart Lung Transplant* 11:599–606
72. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ (1995) The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 75:220–223
73. Rodeheffer RJ (2004) Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure: good to go in 2004? *J Am Coll Cardiol* 44:740–749
74. Romano MA, Bolling SF (2003) Mitral valve repair as an alternative treatment for heart failure patients. *Heart Fail Monit* 4:7–12
75. Senni M, Redfield MM (2001) Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 38:1277–1282
76. Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, Gent M, Gardner M (2000) Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* 101:1660–1664
77. Sin DD, Man SF (2003) Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 107:1514–1519
78. Singh SN, Flechter RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzari D (1995) Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 333:77–82
79. Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel TH (2004) Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 44:497–502
80. SOLVD Investigators (1992) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 327:685–691
81. SOLVD Investigators (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325:293–302

82. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F (2003) Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 41:1707-1712
83. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA (2003) Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 107:2932-2937
84. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN (2004) Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 351:2049-2057
85. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, Kukin ML, Eichhorn EJ, Francis G, Packer M, Massie BM (2000) Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 101:40-46
86. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Torp-Pedersen C, Kober L, Hall A, Pogue J, Latini R, Collins R (2002) Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 360:1037-1043
87. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators (1997) A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 337:1576-1583
88. Trappe HJ (2003) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung. *Z Kardiologie* 92:689-693
89. WHO (1995) Physician Guidelines (for GPs) designed to be translated and distributed worldwide to primary care physicians
90. Working, Group, on, Cardiac, Rehabilitation, and, Exercise, Physiology (2001) Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 22:125-135
91. Working, Group, Report (1998) How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 19:990-1003
92. Wright (2002) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288:2981-2997
93. Wuttke H, Rau T, Eschenhagen T (2004) Genpolymorphismen in Arzneimittelabbauenden Enzymen. *Dtsch Med Wochenschr* 129:831-835
94. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J (2003) Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 362:777-781
95. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaefer GL, Ghali JK, Liebson PR (2001) Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation* 104:779-782