

# Herzinsuffizienz: Behandlung

P. Rickenbacher\*

## Einführung

In den letzten 15 Jahren sind, basierend auf neuen pathophysiologischen Erkenntnissen, enorme Fortschritte in der Behandlung der Herzinsuffizienz erzielt worden. Vor allem die medikamentöse Therapie beruht dabei auf den Resultaten von zahlreichen grossen, randomisierten, klinischen Studien. Europäische und amerikanische Behandlungsrichtlinien sind publiziert [1–3] und wegen der raschen Entwicklung zum Teil schon überholt, entsprechende schweizerische Richtlinien sind in Vorbereitung.

In der folgenden Übersicht soll das Schwergewicht auf aktuelle Aspekte der letzten fünf Jahre in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz infolge systolischer Dysfunktion gelegt werden. Auf die Therapie der akuten Herzinsuffizienz und von Rhythmusstörungen kann aus Platzgründen nicht näher eingegangen werden.

## Ziele der Behandlung

Die Ziele der Herzinsuffizienzbehandlung sind einerseits die Verbesserung von Symptomen, Belastungstoleranz und Lebensqualität, dann die Vermeidung von Hospitalisationen, die Verhinderung einer weiteren Progredienz sowie vor allem auch die Beeinflussung der Prognose.

## Allgemeine Massnahmen

Eine eingehende Beratung von Patienten und deren Angehörigen über die Erkrankung, die Wirkungen und Nebenwirkungen der Behandlung und allgemeine Massnahmen verbessert die Compliance und trägt dazu bei, Dekompensationen zu vermeiden. Grosse Bedeutung kommt der Kontrolle und Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren, inklusive Verzicht auf Nikotin und übermässigen Alkoholkonsum, zu. Bei der äthylischen Kardiomyopathie kann die absolute Alkoholabstinenz allein zu einer dramatischen Verbesserung der Ventrikelfunktion führen. Patienten mit Herzinsuffizienz haben aus verschiedenen Gründen ein erhöhtes Risiko für Malnutrition mit den entsprechenden Folgen; auf eine ausgewogene

Ernährung ist deshalb zu achten. Eine salzarme Diät (2–3 g/Tag) und Flüssigkeitsrestriktion (1–2 l/Tag) werden bei schwerer Herzinsuffizienz und hohen Diuretikadosen empfohlen. Die Patienten sollten dazu angehalten werden, sich täglich zu wiegen, um eine Flüssigkeitsretention frühzeitig zu erfassen. Bei chronischer Herzinsuffizienz besteht eine Prädisposition zu Infekten, und diese können wiederum die Herzinsuffizienz verschlechtern. Pneumokokken- und jährliche Grippeimpfungen sollten deshalb bei allen Patienten durchgeführt werden. Eine regelmässige körperliche Aktivität gilt heute als wesentliches Element in der Behandlung der stabilen, chronischen Herzinsuffizienz. Körperliches Training führt zu einer günstigen Beeinflussung der metabolischen und hämodynamischen Veränderungen in der Skelettmuskulatur, der neurohormonalen Aktivierung und der Endothelfunktion. Strukturierte ambulante Trainings- und Rehabilitationsprogramme bei Herzinsuffizienz sind sicher und verbessern die Lebensqualität, die Belastungstoleranz, die Hospitalisationsrate und möglicherweise die Prognose [4].

## Etablierte medikamentöse Therapie

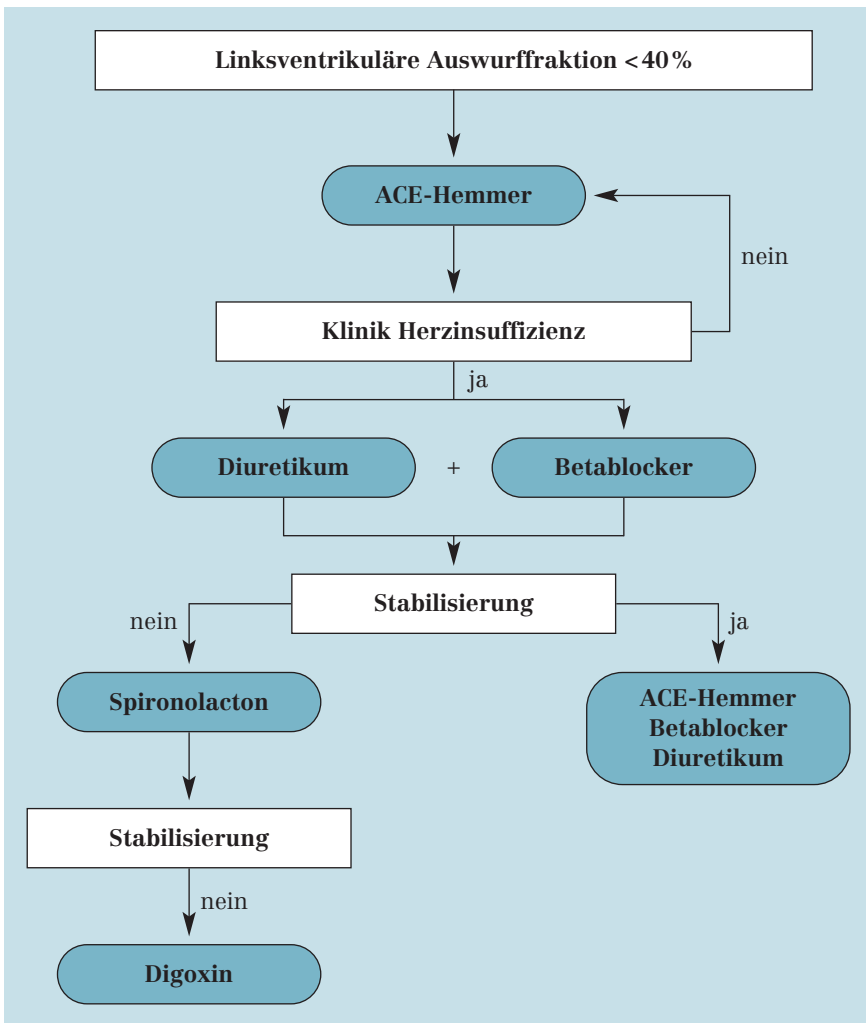
Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmer bilden, zum Teil seit Jahrzehnten, die Basis der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz [5, 6]. Die Behandlung mit diesen Substanzen soll deshalb hier nur kurz und unter besonderer Berücksichtigung neuer Aspekte zusammengefasst werden. Breiterer Raum wird klinischen Resultaten und praktischen Aspekten der neueren Behandlungsoptionen mit Beta-Blockern und Aldosteronantagonisten eingeräumt. Ein Algorithmus zum Einsatz der etablierten medikamentösen Therapie ist in Abbildung 1 aufgeführt, detaillierte Angaben zu Vorsichtsmassnahmen, Therapieeinleitung, Dosierung, Nebenwirkungen und Preis finden sich am Schluss des Artikels.

**Digoxin.** Digitalisglykoside werden seit über 200 Jahren in der Medizin eingesetzt. Bei Herzinsuffizienz verbessern sie die Symptome und die Leistungstoleranz. Unklar blieb lange Zeit der Effekt von Digoxin auf die Überlebensrate, vor allem angesichts der ungünstigen Erfahrungen mit anderen positiv inotropen Substanzen. Die DIG-Studie [7] mit 6800 Patienten hat 1997 konklusiv gezeigt, dass Digoxin einen neutralen Effekt auf die Überlebensrate hat. In dieser Studie wurde die Hospitalisationsrate wegen Herzinsuffizienz unter Digoxin gegenüber Plazebo zwar um 28%, die gesamte Hospitalisationsrate jedoch nur um 6% gesenkt. Die Indikationen für Digoxin bei chronischer Herz-

\*Kardiologie,  
Medizinische Universitätsklinik,  
Kantonsspital Bruderholz

Korrespondenz:  
PD Dr. P. Rickenbacher  
Kardiologie  
Medizinische Universitätsklinik  
Kantonsspital  
CH-4101 Bruderholz

[Peter.Rickenbacher@ksbh.ch](mailto:Peter.Rickenbacher@ksbh.ch)



**Abbildung 1**  
Algorithmus zum Einsatz  
der etablierten medikamentösen  
Therapie nach klinischen  
Gesichtspunkten.

insuffizienz umfassen die Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern und persistierende Symptome nach Ausschöpfung der übrigen Therapie.

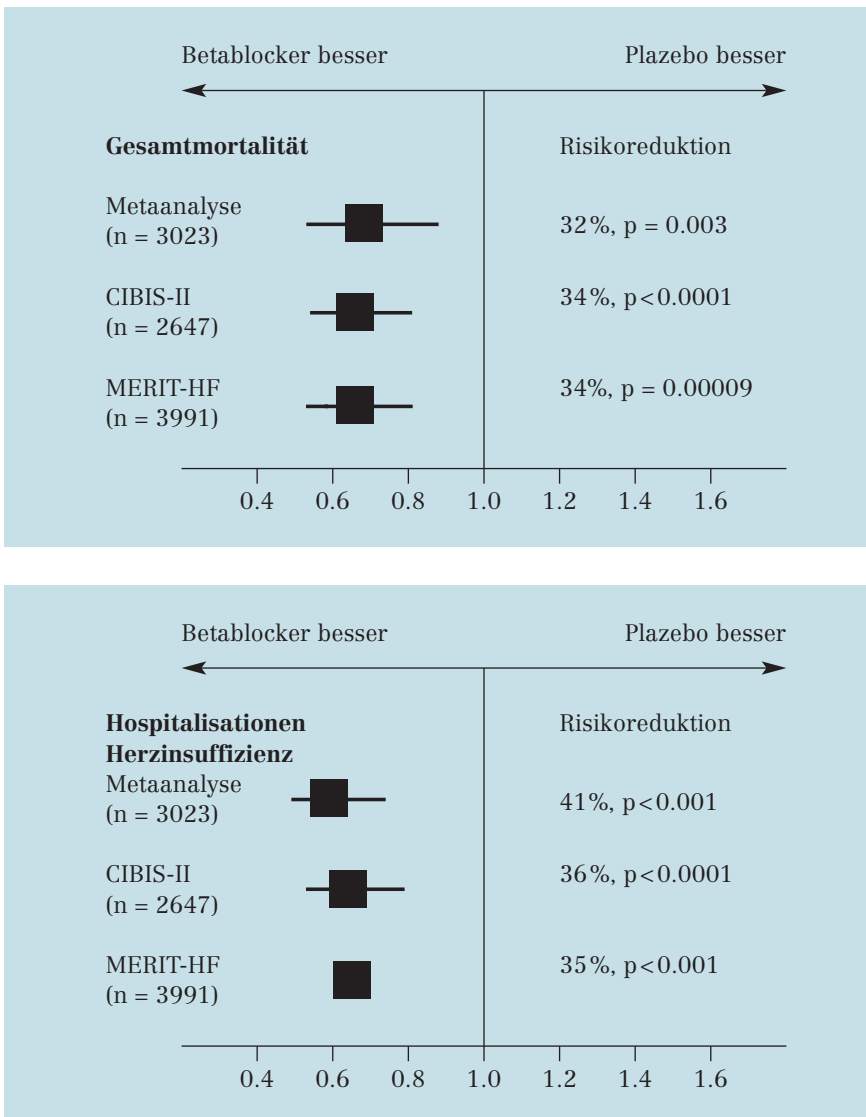
**Diuretika.** Grössere randomisierte Studien über die Therapie mit Diuretika liegen nicht vor. Der Nutzen dieser Medikamente bei Zeichen der Flüssigkeitsretention wie Lungenstauung oder Ödemen ist jedoch unbestritten. Diuretika verbessern unter diesen Umständen Symptome und Belastungstoleranz. Der Einfluss von Diuretika auf die Prognose ist unbekannt, diese Substanzen können jedoch, vor allem bei Überdosierung, zu weiterer neurohormonaler Aktivierung und Aggravation von Rhythmusstörungen infolge Elektrolytstörungen führen. Obwohl Diuretika bei schwerer Herzinsuffizienz selten abgesetzt werden können, erscheint es deshalb sinnvoll, die Dosis entsprechend der Symptomatik und dem Körpergewicht individuell anzupassen.

**ACE-Hemmer.** ACE-Hemmer sind indiziert bei asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion, symptomatischer Herzinsuffizienz jeden Schweregrads und nach Myokardinfarkt, vor

allem bei grösserem Infarkt, Zeichen der Links-herzinsuffizienz oder eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Sie beeinflussen alle therapeutischen Ziele günstig und verbessern insbesondere die Überlebensrate bei symptomatischer Herzinsuffizienz [8]. Trotz der eindrucklichen Evidenz für den Nutzen von ACE-Hemmern werden diese in der klinischen Praxis immer noch zu wenig häufig und in zu geringen Dosen eingesetzt. Neuere klinische Resultate weisen darauf hin, dass höhere ACE-Hemmer-Dosen ohne wesentliche Zunahme klinisch bedeutsamer Nebeneffekte wirksamer sind als tiefe Dosen.

Unter chronischer ACE-Hemmer-Therapie kommt es bei einem Teil der Patienten zu einem Wiederanstieg der Plasmaspiegel von Angiotensin II («Reaktivierung») und Aldosteron («Escape»). ACE-Hemmer supprimieren die Aktivität des «angiotensin converting enzyme» (ACE) nicht vollständig, und Angiotensin II wird über alternative Wege unabhängig vom ACE produziert. Inwieweit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten allein oder in Kombination mit ACE-Hemmern zu einer längerfristig vollständigeren Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und zu besseren klinischen Resultaten führen, ist im Moment offen. Die Kombination von Hydralazin und Isosorbiddinitrat wird nur noch selten bei ACE-Hemmer-Intoleranz eingesetzt. Sie ist gegenüber ACE-Hemmern weniger wirksam und wird häufig schlecht toleriert. Nitrate allein können zur Behandlung einer Angina pectoris sinnvoll sein.

**Betablocker.** Zu den vielversprechendsten Entwicklungen in der pharmakologischen Therapie der Herzinsuffizienz der letzten Jahre gehören die Betablocker. Diese wurden traditionell wegen des negativ inotropen Effekts als bei Herzinsuffizienz kontraindiziert angesehen. Einzelne Gruppen haben aber aus pathophysiologischen Überlegungen seit mehr als 20 Jahren die Wirkungen von Betablockern bei Herzinsuffizienz untersucht. Wie ACE-Hemmer interferieren sie mit endogenen neurohormonalen Systemen, welche bei Herzinsuffizienz aktiviert sind. Betablocker inhibieren primär die Effekte des sympathischen Nervensystems. Als weitere günstige Mechanismen werden die Senkung der Herzfrequenz und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, die Verbesserung der diastolischen Füllung und die Hochregulation von myokardialen Betarezeptoren postuliert. In kleineren klinischen Studien der letzten Jahre wurde ein günstiger Effekt der chronischen Betablockade auf Symptome, Belastungstoleranz und Ventrikelfunktion bei Herzinsuffizienz nachgewiesen [9]. Erste Hinweise auf eine Verbesserung der Prognose unter dieser Therapie ergab die kombinierte

**Abbildung 2**

Relatives Risiko (95% CI) für Gesamt mortalität und Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz unter chronischer Betablockertherapie bei chronischer Herzinsuffizienz [9, 11–13].

Analyse von 4 Studien mit Carvedilol [10]. Diese Resultate konnten in den zwei grossen Mortalitätsstudien CIBIS-II [11] mit Bisoprolol überwiegend bei Patienten im NYHA-Stadium 3 und MERIT-HF [12] mit Metoprolol CR/XL bei Patienten im NYHA-Stadium 2–3 eindrücklich bestätigt werden. Beide Studien wurden nach etwa einjähriger Nachkontrollzeit aufgrund der positiven Ergebnisse unter aktiver Therapie vorzeitig abgebrochen. Obwohl alle Patienten mit ACE-Hemmern vorbehandelt waren, konnte eine weitere Senkung der Gesamt mortalität um 34% unter Betablockade erreicht werden (Abb. 2). Dies war sowohl auf eine Reduktion der Todesfälle infolge plötzlichem Herztod als auch infolge Pumpversagen zurückzuführen. Weiter zeigte sich auch eine signifikante Senkung der Hospitalisationsrate [10, 11, 13]. In der MERIT-HF-Studie konnte auch eine Verbesserung der NYHA-Klasse und der Lebensqualität dokumentiert werden [13]. Die Vorteile der Therapie mit Betablockern zeigten sich unabhängig vom Schweregrad und

der Ursache der Herzinsuffizienz. Die Therapie wurde in der Regel gut toleriert, Bradykardien, Hypotonien und Schwindel wurden unter Betablockern etwas häufiger beobachtet. Die Therapie musste jedoch gesamthaft in der Plazebogruppe häufiger abgesetzt werden als unter Betablockern [10, 13].

Aufgrund der Resultate der klinischen Studien mit Betablockern bei nahezu 10 000 Patienten kann konklusiv geschlossen werden, dass Betablocker wie die ACE-Hemmer alle therapeutischen Endpunkte günstig beeinflussen und deshalb bei fehlenden Kontraindikationen bei allen Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz NYHA 2–3 und eingeschränkter systolischer Funktion zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika eingesetzt werden sollten. Neueste Daten der noch unpublizierten COPERNICUS-Studie mit Carvedilol bei 2289 Patienten mit stabiler schwerer Herzinsuffizienz (NYHA 4) deuten darauf hin, dass Betablocker auch in dieser Patientengruppe sicher und effektiv sind. In der Carvedilol-Gruppe wurde gegenüber Plazebo eine hochsignifikante Senkung der Mortalität um 35%, von jährlich 18,5% auf 11,4%, registriert.

Die Einleitung der Behandlung sollte mit tiefen Dosen erfolgen, welche je nach Toleranz über 2–3 Monate gesteigert werden («start low, go slow»). Die optimalen Dosen bei Herzinsuffizienz sind nicht bekannt, prinzipiell sollten deshalb die in den zitierten Studien verwendeten Dosierungen angestrebt werden. Entsprechende Empfehlungen werden in Tabelle 1 gegeben. Aufgrund des jetzigen Kenntnisstandes ist der Einsatz von Betablockern bei akuter Dekompensation oder instabilen Patienten weiterhin nicht zu empfehlen. Vor Therapiebeginn muss der Patient darauf aufmerksam gemacht werden, dass initial eine klinische Verschlechterung eintreten kann und eine symptomatische Verbesserung häufig erst nach 1–3 monatiger Therapie zu erwarten ist. Günstige Effekte konnten mit selektiven und nicht selektiven Betablockern dokumentiert werden. Die Frage, ob spezifische Unterschiede im therapeutischen Effekt zwischen verschiedenen Substanzen bestehen oder ob es sich um einen Klasseneffekt handelt, ist Gegenstand laufender Studien.

**Aldosteronantagonisten.** Aldosteron spielt eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz. Neben den bekannten mineralokortikoiden Effekten interagiert Aldosteron mit anderen neurohormonalen Systemen und trägt zu myokardialer und vaskulärer Fibrose bei. Experimente in Zellkulturen haben gezeigt, dass die aldosteroninduzierte Myokardfibrose durch Spironolacton vermindert werden kann. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde die 1999 publizierte RALES-Studie durchgeführt [14]. 1663 Patienten mit schwerer Herzinsuffi-

**Tabelle 1.**  
**Dosierungsempfehlungen für Betablocker bei Herzinsuffizienz.**

Wochen	Bisoprolol (Concor®)	Carvedilol (Dilatrend®)	Metoprolol CR/XL (Beloc Zok®)
1	1 × 1,25 mg	2 × 6,25 mg	1 × 12,5–25 mg
2	1 × 2,5 mg		I
3	1 × 3,75 mg	langsame	1 × 50 mg
4	1 × 5 mg	Dosis-	I
5	I	steigerung	1 × 100 mg
6	I		I
7	I		1 × 200 mg
8–11	1 × 7,5 mg	2 × 25–50 mg	I
12	1 × 10 mg	I	I

#### Praktische Hinweise

Dosierung und Kosten gebräuchlicher Medikamente in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Medikament	Initialdosis (mg)	Zieldosis (mg)
<b>Digitalis</b>		
Digoxin (Digoxin®, Lanoxin®)	1 × 0,125–0,25	1 × 0,125–0,25
<b>Diuretika</b>		
<i>Thiazide und Verwandte</i>		
Chlorthalidon (Hygroton®)	1 × 25–50	individuell
Hydrochlorothiazid (Esidrex®)	1 × 25–50	individuell
Metolazon (Zaroxolyn®)	1 × 2,5	individuell
<i>Schleifendiuretika</i>		
Bumetanid (Burinex®)	1 × 0,5–1	individuell
Furosemid (Lasix®)	1 × 20–40	individuell
Piretanid (Arelix®)	1 × 3–6	individuell
Torasemid (Torem®)	1 × 5	individuell
<i>Kaliumsparende Diuretika</i>		
Amilorid HCl (Midamor®)	1 × 5–10	individuell
Spirolacton (Aldactone®)*	1 × 25	1 × 25–50
<b>ACE-Hemmer</b>		
Benazepril (Cibacen®)	1 × 2,5	1 × 10–20
Captopril (Lopirin®, Tensobon®)*	3 × 6,25–12,5	3 × 50
Cilazapril (Inhibace®)	1 × 0,5	2 × 2,5–5
Enalapril Maleat (Reniten®)*	2 × 2,5	2 × 10–20
Fosinopril (Fositen®)	1 × 10	1 × 40
Lisinopril (Prinil®, Zestril®)	1 × 2,5	1 × 20–35
Quinapril HCl (Accupro®)	2 × 5	2 × 20
Perindopril (Coversum®)	1 × 2	1 × 2–4
Ramipril (Triatec®, Vesdil®)*	1 × 1,25	2 × 5
<b>Betablocker</b>		
Bisoprolol (Concor®)*	1 × 1,25	1 × 10
Carvedilol (Dilatrend®)*	2 × 6,25	2 × 25–50
Metoprolol XR/XL (Beloc Zok®)*	1 × 12,5–25	1 × 200

\* Signifikante Senkung der Mortalität bei Herzinsuffizienz nachgewiesen.

Medikamentenkombinationen sind nicht aufgelistet.

ziens NYHA 3–4 und einer Auswurfraction <35% mit ACE-Hemmern und Diuretika wurden randomisiert behandelt mit Spirolacton 25 mg täglich oder Plazebo. Ausschlusskriterien waren unter anderem ein Kreatinin >221 µmol/l oder ein Serum-Kalium von >5,0 mmol/l. Nach einer mittleren Nachkontrollzeit von 2 Jahren wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, nachdem unter aktiver Therapie eine signifikante Senkung der Mortalität um 27% und der Hospitalisationsrate wegen Herzinsuffizienz um 35% dokumentiert werden konnte. Weiter zeigte sich auch eine signifikante symptomatische Verbesserung. Schwere Hyperkaliämien wurden nur bei 1–2% der Patienten beobachtet. Bei 10% der Männer traten jedoch unter Spirolacton eine Gynäkomastie oder Brustschmerzen auf.

Spirolacton in den untersuchten Dosen kann somit empfohlen werden bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz unter Standardtherapie. Noch unklar ist der allfällige additive Nutzen unter Betablockade und die Wirksamkeit bei weniger schwerer Herzinsuffizienz. Eplerenon, ein selektiver, kompetitiver Antagonist des Mineralokortikoidrezeptors soll weniger Steroid-bezogene Nebenwirkungen als Spirolacton aufweisen und wird derzeit klinisch geprüft.

## Etablierte chirurgische Therapie

Eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion ist nicht per se eine Kontraindikation für herzchirurgische Eingriffe, das operative Risiko ist in dieser Situation allerdings erhöht. Obwohl kontrollierte Studien bei Herzinsuffizienz fehlen, sollte die Möglichkeit einer operativen oder interventionellen Revaskularisation bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Angina pectoris und dokumentierter Myokardischämie evaluiert werden. Eine Revaskularisation bei hibernierendem Myokard (chronisch minderperfundiertes, hypo- bis akinetisches aber viables Myokard) kann zu einer Verbesserung der Ventrikelfunktion führen. Auch bei hämodynamisch relevanter valvulärer Herzkrankheit, am häufigsten Aortenstenose oder Mitralinsuffizienz, sollte frühzeitig eine operative Sanierung erwogen werden.

Die Herztransplantation ist eine etablierte Behandlungsmethode bei schwerer, therapieresistibler Herzinsuffizienz nach Ausschöpfung aller übrigen therapeutischen Optionen. Bei sorgfältiger Indikationsstellung verbessert die Transplantation die Überlebensrate, die Belastungstoleranz, die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit. Trotz wachsendem Bedarf ist die Zahl der durchgeführten Transplantationen seit Jahren wegen Spendermangel konstant. Die Langzeitüberlebensrate wird unter anderem

### Wichtige unerwünschte Wirkungen und praktische Aspekte der gebräuchlichen Medikamente in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.

#### Digoxin

##### *Unerwünschte Wirkungen:*

Anorexie, Nausea, Erbrechen, Sehstörungen, Herzrhythmusstörungen.

##### *Praktische Aspekte:*

Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz und im Alter.

Bei chronischer Herzinsuffizienz Therapieeinleitung in der Regel mit der Erhaltungsdosis.

Kontrolle von Nierenfunktion und Elektrolyten.

Cave: Interaktionen (z. B. Amiodarone).

Serumspiegelmessungen bei älteren Patienten, Niereninsuffizienz, vermutete Nebenwirkungen und nach Kombination mit anderen Medikamenten (z. B. Amiodarone).

#### Diuretika

##### *Unerwünschte Wirkungen:*

Hypotonie, Schwindel, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Exanthem, gastrointestinale Beschwerden, allergische Reaktionen. Hyperkaliämie (kaliumsparende Diuretika), Gynäkomastie (Spironolacton).

##### *Praktische Aspekte:*

Behandlungsziel ist Verbesserung von Symptomen und Zeichen der Flüssigkeitsretention. Individuelle Dosisanpassung.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder schwerer Herzinsuffizienz primär keine Thiazide.

Regelmässige Kontrolle von Nierenfunktion und Elektrolyten.

Cave: Hyperkaliämie bei Kombination von kaliumsparenden Diuretika mit ACE-Hemmern.

Cave: zusätzliche Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika.

Bei ungenügendem Ansprechen (schwere Herzinsuffizienz, schlechte Compliance, schlechte Absorption, Niereninsuffizienz, zu hohe Salz- und Flüssigkeitszufuhr): Dosissteigerung, Kombination von Schleifen- und Thiaziddiuretika, zweimal tägliche Gabe von Schleifendiuretika, Zugabe von Metolazon, intravenöse Gabe.

#### ACE-Hemmer

##### *Unerwünschte Wirkungen:*

Hypotonie, Hyperkaliämie, Niereninsuffizienz, Husten, Exanthem, Angioödem.

##### *Kontraindikationen:*

Angioödem, schwere Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, schwere Hypotonie, Hyperkaliämie, bilaterale Nierenarterienstenose.

##### *Praktische Aspekte:*

Therapiebeginn: Absetzen von Diuretika für 24–48 Stunden wenn möglich. Beginn abends mit niedriger Dosis. Langsame Steigerung der Dosis über mehrere Wochen. Kaliumsparende Diuretika passager absetzen.

Cave: ältere Patienten, Hypotonie, Niereninsuffizienz, Hypovolämie, schwere Herzinsuffizienz.

Regelmässige Kontrolle von Elektrolyten und Nierenfunktion.

#### Betablocker

##### *Unerwünschte Wirkungen:*

Schwindel, Erschöpfung, Schlafstörungen, bradykarde Rhythmusstörungen, Hypotonie, Potenzstörungen, verminderte Sensierung von Hypoglykämien bei Diabetikern.

##### *Kontraindikationen:*

Höhergradige AV-Überleitungsstörungen, symptomatische Bradykardie, Hypotonie, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma bronchiale.

##### *Praktische Aspekte:*

Therapiebeginn: «start low – go slow» (s. Tab. 1). Einsatz nur bei stabilen Patienten. Eventuell zu Beginn passagere symptomatische Verschlechterung.

durch eine spezifische Form der koronaren Herzkrankheit, der Transplantatvaskulopathie, limitiert.

Der frühzeitige Einbezug eines spezialisierten Teams ist in der Evaluation von operativen Massnahmen unerlässlich.

## Spezielle Aspekte

**Diastolische Dysfunktion.** Praktische Empfehlungen zur Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz sind mangels Daten aus entsprechenden Studien schwierig abzugeben. Häufig besteht eine Kombination von systolischer und diastolischer Dysfunktion. Im Vordergrund steht die kausale Behandlung der zugrundeliegenden Ursache. Aus pathophysiologischen Überlegungen können die gleichen Substanzklassen, welche bei systolischer Dysfunktion effektiv sind, eingesetzt werden. Diuretika und Nitrate müssen vorsichtig titriert werden, um eine exzessive Vorlastsenkung und Abnahme des Herzminutenvolumens zu vermeiden. Digoxin ist bei diastolischer Dysfunktion eher kontraindiziert. Kalziumantagonisten vom Typ des Verapamils, welche bei systolischer Dysfunktion nicht empfohlen werden, verbessern bei diastolischer Herzinsuffizienz die linksventrikuläre Relaxation, und eine symptomatische Verbesserung ist in kleinen Studien beschrieben.

**Antithrombotische Therapie.** Viele Patienten mit Herzinsuffizienz werden traditionell zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse oral antikoaguliert. In retrospektiven Analysen von Daten aus grossen Studien wird die jährliche Inzidenz von Thromboembolien bei chronischer Herzinsuffizienz allerdings auf lediglich 1,5–3,5% geschätzt. Demgegenüber wird das Risiko von relevanten Blutungen unter Antikoagulation generell mit etwa 2% pro Jahr angegeben und liegt möglicherweise bei Herzinsuffizienz höher. Eine orale Antikoagulation bei Herzinsuffizienz wird empfohlen bei gleichzeitigem Vorliegen von Vorhofflimmern, einer Anamnese von Thromboembolien, grossen ventrikulären Aneurysmen oder mobilen intraventrikulären Thromben. Eine konklusive Evidenz für die routinemässige Antikoagulation für Patienten ohne obige Risikofaktoren besteht derzeit nicht.

Die meisten Patienten mit koronarer Herzkrankheit werden mit Aspirin behandelt. Bei Herzinsuffizienz ist kein günstiger Effekt dieser Therapie auf embolische Ereignisse oder Mortalität nachgewiesen, dagegen wird eine mögliche ungünstige Interaktion von Aspirin mit ACE-Hemmern diskutiert.

## Noch nicht etablierte Therapieformen

**Medikamentöse Therapie.** Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten repräsentieren eine neuere Substanzklasse zur Blockade des Renin-Angiotensin-Systems. Im Vergleich zu ACE-Hemmern hemmen sie selektiv den Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor, es kommt zu einem Anstieg von Angiotensin II mit Stimulation anderer Rezeptoren, deren Funktion unvollständig geklärt ist. Weiter interferieren Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten im Gegensatz zu ACE-Hemmern nicht mit dem Bradykinin-Abbau. Bei Herzinsuffizienz sind die Effekte der beiden Substanzklassen auf Hämodynamik und Belastungstoleranz vergleichbar. In der ELITE-II-Studie [15], der grössten bisher publizierten Studie bei Herzinsuffizienz, konnte die Hypothese einer Überlegenheit von Losartan im Vergleich zu Captopril in bezug auf Mortalität und Hospitalisationsrate nicht bestätigt werden. Losartan war jedoch signifikant besser verträglich als Captopril. Resultate von weiteren grossen Studien zum Vergleich von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und zur Kombination dieser Substanzen werden in Kürze erwartet. Bis dahin sollten Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten für Patienten mit ACE-Hemmer-Intoleranz reserviert bleiben.

Eine Vielzahl von anderen interessanten Substanzen befinden sich in unterschiedlichen Stadien der klinischen Prüfung. Dazu gehören intravenöse und orale Endothelin-Antagonisten (z.B. Bosentan, Tezosentan), lösliche «tumor necrosis factor alpha» Rezeptor-Antagonisten (Etanerzept), Vasopeptidase-Inhibitoren (Omapatrilat), natriuretische Peptide (z.B. Nesiritide) und Inhibitoren der neutralen Endopeptidase (z.B. Candoxatrilat), Arginin-Vasopressin-Antagonisten, Adrenomedullin und andere.

Positiv inotrope Substanzen und Kalziumantagonisten spielen in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz keine Rolle. Neue Dihydropyridine wie Amlodipin oder Felodipin können allenfalls zur gleichzeitigen Behandlung von Angina pectoris oder arterieller Hypertonie eingesetzt werden.

**Nichtmedikamentöse Therapie.** Die Resynchronization ist ein interessantes neues Konzept zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Durch eine biventrikuläre Schrittmacherstimulation soll die häufig bestehende links- und atrioventrikuläre Asynchronie korrigiert werden. Erste Resultate zeigen eine signifikante symptomatische Verbesserung bei ausgewählten Patienten. Zahlreiche klinische Studien sind im Gang oder geplant, um die Wertigkeit dieser neuen Therapie zu prüfen. Der Nutzen von operativen Verfahren wie der Kardiomyoplastie oder der Ventrikelreduktion nach Batista ist umstritten. Eine grössere Bedeutung dürfte zukünftig Systemen zur mechanischen Kreislaufunterstützung (ventrikuläre «assist»-Systeme, Kunstherz) zukommen, die bisher vor allem als Überbrückung bis zur Transplantation eingesetzt wurden.

## Ausschau

Auch für die nächsten Jahre ist ein rascher Wandel in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz zu erwarten. Zahlreiche neue medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieformen befinden sich im Stadium der klinischen Prüfung. Rasch wachsende Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung dürften in naher Zukunft zu völlig neuen Therapieansätzen führen. Obwohl die Herzinsuffizienz vor allem eine Erkrankung des höheren Alters ist, war diese Population in den meisten Studien unterrepräsentiert. Weitere Forschungsanstrengungen unter Berücksichtigung der spezifischen Problematik in dieser Altersgruppe sind vordringlich. Weiter wäre angesichts der zunehmenden Komplexität der Behandlung eine auf individuelle Bedürfnisse abgestimmte Therapie statt eines Standardschemas für alle wünschenswert. Hämodynamische und neurohormonale Parameter oder eventuell genetische Tests könnten zukünftig zur Selektion und Steuerung der Therapie eingesetzt werden.

## Verdankung

Herrn Dr. med. J. Krähenmann, Allgemeine Medizin FMH, Langackerstr. 3, 4142 Münchenstein, wird für die kritische Durchsicht des Manuskripts und wertvolle Hinweise gedankt.

## Quintessenz

- In den letzten Jahren sind enorme Fortschritte in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz erzielt worden.
- Eine Beratung der Betroffenen über ihre Erkrankung, die Behandlung und allgemeine Massnahmen verbessert die Compliance und verhindert Dekompensationen.
- Eine regelmässige körperliche Aktivität ist bei stabilen Patienten zu empfehlen.
- Die etablierte medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz umfasst ACE-Hemmer, Betablocker, Diuretika, Spironolacton und Digoxin. ACE-Hemmer, Betablocker und Spironolacton verbessern neben einem günstigen Effekt auf Symptome die Prognose und die Hospitalisationsrate.
- Bei koronarer und valvulärer Herzkrankheit sollten Massnahmen zur Revaskularisation und Korrektur von Vitien frühzeitig evaluiert werden. Die Herztransplantation ist eine etablierte Therapie bei terminaler Herzinsuffizienz.

## Literatur

- 1 ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1376–98.
- 2 The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:736–53.
- 3 Packer M, Cohn JN, Abraham WT, Colucci WS, Fowler MB, Greenberg BH, et al. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83(Suppl 2A):1A–38A.
- 4 Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99:1173–82.
- 5 Rickenbacher P, Buser P, Osswald S, Pfisterer M. Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz: Stand 1995. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;126:933–45.
- 6 Massie BM. 15 years of heart-failure trials: what have we learned? *Lancet* 1998;352(Suppl I):29–33.
- 7 The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–33.
- 8 Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575–81.
- 9 Lechat P, Packer M, Chalon S, Cuherat M, Arab T, Boissel J-P. Clinical effects of  $\beta$ -adrenergic blockade in chronic heart failure. A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998;98:1184–91.
- 10 Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart. *N Engl J Med* 1996;334:1349–55.
- 11 CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
- 12 MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–7.
- 13 Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295–1302.
- 14 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–17.
- 15 Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure. A randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582–87.