

Die therapierefraktäre Herzinsuffizienz: etablierte und neue Behandlungsmöglichkeiten

Paul Mohacsi^a, Thierry Carrel^{b, 1}



Einführung

Wenn von therapierefraktärer Herzinsuffizienz gesprochen wird, so wird impliziert, dass der Patient² bereits *eine optimale medikamentöse Therapie* («optimal medical management» = OMM) erhält. Es wird auch vorausgesetzt, dass der Patient eine sorgfältige *Compliance-Schulung* erhalten hat. Wie wir jedoch aus der Literatur und aus Erfahrung wissen, werden viele Herzinsuffizienzpatienten medikamentös nicht optimal behandelt [1]. Deshalb stellt sich die Frage, wann ist ein Herzinsuffizienzpatient wirklich «therapierefraktär»? Üblicherweise sind solche Patienten der funktionellen Klasse III bis IV zuzuordnen. Sie sind per definitionem nicht einfach zu stabilisieren. Trotz «Therapieresistenz» gibt es für diese Patienten verschiedene etablierte und neue Betreuungsstrategien, die in diesem Artikel zusammengefasst werden sollen. Sie umfassen die

- Behandlung der pseudorefraktären Herzinsuffizienz,
- Palliation,
- intravenöse (i.v.) inotrope und vasodilatierende Medikamente (Katecholamine, Phosphodiesterase-Inhibitoren, Nitroprussid, Prostaglandine, das lösliche «brain natriuretic peptide» (BNP) und «calcium sensitizer»),
- kardiale Resynchronisation (CRT), implantierbarer Kardiodibrillator (ICD),
- konventionelle herzchirurgische Verfahren (aortokoronare Bypass-Operation = ACBP, Klappenchirurgie, Batista-Operation, dynamische Kardiomyoplastie),
- Herzpumpen («ventricular assist devices» = VAD),
- Herztransplantation,
- Zelltransplantation.

Dieser Artikel soll einen Überblick über die therapierefraktäre Herzinsuffizienz und das breite Spektrum der etablierten, neuen und künftigen therapeutischen Möglichkeiten geben. Ob und wann eine oder mehrere dieser Behandlungsoptionen eingesetzt werden sollen,

ist im Einzelfall abzuwägen. Um besser entscheiden zu können, muss man über Etabliertes und Neues mit allen Vor- und Nachteilen informiert sein.

Die pseudotherapierefraktäre Herzinsuffizienz

Bereits Ende der Achtzigerjahre wies L.W. Stevenson darauf hin, dass rund zwei Drittel der für eine Herztransplantation zugewiesenen so genannt «therapierefraktären» Patienten mit relativ einfachen Mitteln medikamentös stabilisiert und ohne Indikationsstellung für eine Herztransplantation wieder nach Hause entlassen werden können [2] (Abb. 1). Viele dieser Patienten liessen sich vorher nicht stabilisieren, da unter anderem folgende Punkte ungenügend berücksichtigt wurden:

Die Abschätzung des Wasserhaushaltes (Volämie)

Der Schlüssel zur Einstellung einer «therapierefraktären» wie auch einer «normalen» Herzinsuffizienz ist die Beurteilung des *Wasserhaushaltes* («Volämie»). Häufig geschieht, dass Patienten unmittelbar nach Diagnosestellung einer dekompensierten Herzinsuffizienz solange mit Diuretika behandelt werden, bis sie sich in einer Normo- bis Hypovolämie befinden. Die einzutitrierenden «angiotensin converting enzyme»(ACE)-Hemmer resp. AT₁-Rezeptor-

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

^a Kardiologie und

^b Klinik für Herz- und Gefässchirurgie
Universitätsklinik Inselspital,
Bern

² Alle Bezeichnungen gelten für
Frauen und Männer

Korrespondenz:

PD Dr. P. Mohacsi
Leitender Arzt
Kardiologie,
Universitätsklinik Inselspital
CH-3010 Bern

paul.mohacsi@insel.ch

Abbildung 1.
Klinischer Status nach Einführung einer massgeschneiderten medikamentösen Therapie bei Patienten, die für eine Herztransplantation zugewiesen wurden [23].

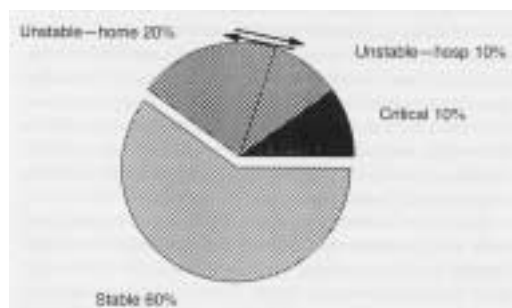


Abbildung 2.
Klinische Präsentationen der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (in Anlehnung an L. W. Stevenson, 1999).

		Überwässerung in Ruhe	
		Nein	Ja
Hypoperfusion in Ruhe	Nein	Warm und Trocken	Warm und Feucht
	Ja	Kalt und Trocken	Kalt und Feucht

Antagonisten werden in der – wenn auch nur leichtgradigen Hypovolämie – sodann schlecht «ertragen». Man spricht dann fälschlicherweise von «Therapieresistenz». Bei vorbestehender Hypovolämie führen Vasodilativa zudem rasch zu einer symptomatischen Hypotonie bis hin zu einem Anstieg des Kreatinins. Abbildung 2 soll bei der klinischen Beurteilung der Volämie und Hämodynamik Hilfe leisten [3]. Besonders gefährdet sind Herzinsuffizienzpatienten im «kalt und feucht»-Zustand [4].

Es ist empfehlenswert, dass sich dekompensierte Herzinsuffizienzpatienten bei Beginn resp. Wiedereinführung der ACE-Therapie in einem leicht hypervolämischen Zustand befinden. Mit der mittels ACE-Therapie erfolgten Vasodilatation kommt es dann zu einer «Euvolämie». Der Zustand der «Volämie» sollte zu diesem frühen Zeitpunkt der Medikamenteneinstellung aufmerksam, eventuell sogar täglich, verfolgt werden. Es ist sinnvoll, Patienten zu hospitalisieren, sofern man in der Praxis die entsprechenden Ressourcen nicht besitzt. Bezüglich Beginn oder Wiedereinführung der ACE- resp. Betablocker-Therapie gilt, wie üblich, das Motto «start low – go slow – target high».

Die tägliche Gesamtfüssigkeitsmenge

Die Limitierung der Gesamtfüssigkeitsmenge auf ca. 1,5 Liter pro Tag ist ein wichtiger Eckpfeiler bei der Betreuung von Patienten mit «therapierefraktärer» Herzinsuffizienz. Selbstverständlich muss diese Menge z.B. an Hitze-tagen oder bei Auftreten einer Diarrhoe ange-

passt werden. Der Patient sollte zu Beginn über die Flüssigkeitsmenge Buch führen, damit er einen Eindruck darüber bekommt, wie viel ml eine Tasse Kaffee resp. ein Glas Wasser ausmachen. Die *Compliance-Schulung von Patienten* kann bei etablierter Therapie eine «therapierefraktäre» Herzinsuffizienz häufig vermeiden. Das beste Mass, sich optimal bezüglich Flüssigkeitsmenge einzustellen, erhält der Patient durch *tägliches Wägen*.

Der Salzhaushalt

Auf salzarme Ernährung ist zu achten. Die Limitierung der Gesamtfüssigkeitsmenge auf ca. 1,5 Liter pro Tag führt bereits zu einem relativ faden Leben. Speisen dürfen deshalb beim Kochen durchaus leicht gesalzen werden (Zielbereich 5 bis 6 g Kochsalz pro Tag). Man sollte die Patienten jedoch dazu anhalten, nicht nachzusalzen und vor allem salzreiche Speisen zu meiden.

Der natriuretische Effekt von Schleifendiuretika kann zu schwerwiegenden *Hyponatriämien* führen, insbesondere, wenn der Patient sich zu pedantisch an eine Salzrestriktion hält. Es sollte zudem beachtet werden, dass das Serumnatrium nicht unter 125 mmol/l fällt.

Zusammenfassung: Die Optimierung des Flüssigkeits- und Salzhaushaltes bei «therapieresistenten» herzinsuffizienten Patienten ist eine *conditio sine qua non*. Die konventionelle Herzinsuffizienzmedikation (ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptor-Antagonisten, Betablocker, Aldosteronantagonisten) muss auf diesem Fundament aufgebaut werden. Ein «optimal medical management» (OMM) anzustreben, wird von Experten immer wieder als absolut entscheidende Massnahme erwähnt. Weiterführende Therapieformen (z.B. der intermittierende Einsatz von Katecholaminen, Phosphodiesterase-Inhibitoren, Prostaglandinen, Schilddrüsenhormonen oder – sofern in der Schweiz erhältlich – «calcium sensitiser» resp. Nesiritide) sind deshalb erst als weiterer Schritt von Bedeutung.

Die terapierefraktäre Herzinsuffizienz

Die terapierefraktäre Herzinsuffizienz ist synonym mit dem *Stadium D der ACC/AHA-Herzinsuffizienzeinteilung* [5] (Tab. 1). Sie wird auch «advanced heart failure» genannt. In der Regel sollten solche Patienten Spezialisten zugewiesen werden, da unter Umständen ein «bridging»-Verfahren vorbereitet werden muss. Als «bridging» versteht man eine zeitliche Überbrückung bis zur stabilisierenden medikamentösen, mechanischen (mittels künstlichem Ventrikel, so genannter «ventricular assist devices») oder chirurgischen Behand-

lung (mittels konventioneller Chirurgie oder Herztransplantation). Ein sogenanntes «medical bridging» erfordert üblicherweise eine Hospitalisation. Wenn eine mechanische Kreislaufunterstützung («mechanical bridging») mit dem Ziel einer Herztransplantation in Erwägung gezogen wird, so ist das Betreuungskonzept ein (medikamentöses und/oder mechanisches) «bridge-to-transplant»-Verfahren. Solch aufwendige Verfahren sind jüngeren Patienten (Maximalalter 65 Jahre) vorbehalten, die – voll-

umfänglich informiert – diesen langen Weg auch wirklich beschreiten wollen. Heute gibt es nach wie vor (noch) kein permanentes mechanisches Unterstützungsverfahren («destination mechanical support»), das den Namen auch wirklich verdient. Da es in der Schweiz pro Jahr ca. 40 Spenderherzen gibt, können jährlich maximal 60 «bridge-to-transplant»-Patienten akzeptiert werden. Die Differenz von 20 Patienten erklärt sich durch die erhebliche Mortalität bei mechanischer Unterstützung (bedingt durch Blutung, thromboembolische Komplikationen resp. Infektionen) resp. durch die wenigen Patienten, die sich kardial unter mechanischer Unterstützung wieder erholen («bridge-to-recovery»).

In der Schweiz gibt es ca. 1000 «therapierefraktäre» herzinsuffiziente Patienten [6]. Eine äusserst wichtige therapeutische Möglichkeit ist die *Palliation*. Betagten Patienten mit terapierefraktärer Herzinsuffizienz kann damit eine anständige Lebensqualität bis zum Tod ermöglicht werden. Palliative medikamentöse Massnahmen setzen einfühlsame ärztliche Erfahrung voraus. Leider wird diesem wichtigen Bereich der Medizin bei der Aus-, Weiter- und Fortbildung zu wenig Beachtung geschenkt.

Medikamentöse Behandlung der terapierefraktären Herzinsuffizienz
Vasodilatoren, Inotropika und die «tailored therapy of advanced heart failure» (TTAHF)
 Abbildung 3 gibt die homöostatische *Balance* als Folge der antagonistisch wirkenden neurohormonalen Aktivierung wieder. Herzinsuffiziente werden behandelt, indem das aktivierte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Abbildung 3. Homöostatische *Balance* als Folge der antagonistisch wirkenden neurohormonalen Aktivierung (in Anlehnung an [37]).

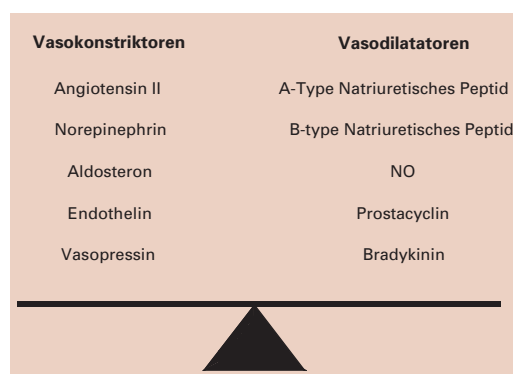


Abbildung 4. Vergleich von i.v.-Inotropika, die für die Behandlung der terapierefraktären Herzinsuffizienz verwendet werden (in Anlehnung an [4]).

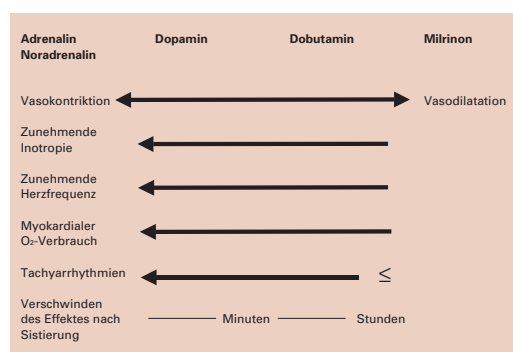


Tabelle 1. Klassifizierung der Herzinsuffizienz (CHF): Vergleich zwischen AHA/ACC-Stadien und NYHA-Klasse.

AHA/ACC Herzinsuffizienz-Stadium ^a	NYHA Funktionelle Klasse ^b
A Hohes Risiko für CHF, aber ohne strukturelle Herzerkrankung oder Symptome einer CHF (z.B. Patienten mit Hypertonie oder KHK)	–
B Strukturelle Herzkrankheit, aber ohne Symptome einer CHF	I, asymptomatisch
C Strukturelle Herzkrankheit mit vorausgehenden oder aktuellen Symptomen einer CHF	II, Symptome einer CHF bei moderater oder grosser Anstrengung III, Symptome einer CHF bei leichter Anstrengung
D Therapierefraktäre CHF (unter OMM), die (im Prinzip) eine spezialisierte Betreuung benötigt	IV, Symptome einer CHF in Ruhe (Pat. unter OMM)

^a Hunt SA, et al. J Am Coll Cardiol 2001;38:2101–13.

^b New York Heart Association. Boston: Little Brown, 1964.

Tabelle modifiziert nach Farrell MH, et al. JAMA 2002;287:890–7 und Silver MA, et al. Critical Pathways in Cardiology 2003;2:S1–S26.

Abkürzungen: CHF = chronic heart failure, OMM = optimal medical management, KHK = koronare Herzkrankheit, AHA = American Heart Association, ACC = American College of Cardiology.

durch ACE-Hemmer/AT₁-Rezeptor-Antagonisten und Aldosteroninhibition respektive das sympathische Nervensystem durch Beta-blocker gehemmt werden. Die neurohormonale Aktivierung führt zu einem *Circulus vitiosus*

mit resultierender Vasokonstriktion. Die obgenannte Hemmung führt zu einer kardialen «Entlastung». Die etablierten neurohormonalen Antagonisten bestechen dadurch, dass sie die Weiterentwicklung der Herzinsuffizienz

Tabelle 2. Vergleich verschiedener Medikamente für den Einsatz bei akuter dekompensierter Herzinsuffizienz.

Charakteristika	NS	DB	NT
Rasche Abnahme des PCWP	Ja	Nein	Ja (NS>NT)
Vasodilatativer Effekt (V und A)	Ja	Nein	Ja
Neurohumoraler Effekt	Ja	Nein	Nein
Diuretischer/natriuretischer Effekt	Ja	Nein	Nein
Inotroper Effekt	Nein	Ja	Nein
Zunahme des myokardialen O ₂ -Verbrauchs	Nein	Ja	Nein
Induziert eine Tachykardie	Nein	Ja	Nein
Arrhythmogen	Nein	Ja	Nein
Induziert Tachyphylaxie	Nein	Ja	Ja (NT>DB)
Induziert Hypotension	Ja	Nein	Ja
Benötigt invasives Monitoring	Nein	Nein	Nein
Benötigt Titration	Nein	Ja	Ja

NS = Nesiritide; DB = Dobutamin; NT = Nitroglycerin
PCWP = pulmonalkapillärer Wedgedruck; V = venös; A = arteriell

Tabelle 3. Massgeschneiderte Therapie der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz («tailored therapy for advanced heart failure» = TTAHF) (in Anlehnung an [3]).

Messung der Baseline-Hämodynamik

Intravenöses Nitroprussid und Diuretika, um folgende Hämodynamik zu erzielen

- PCWP ≤15 mm Hg
- SVR ≤1200 dyn.sec.cm⁻⁵
- RA ≤8 mm Hg
- SBP ≥80 mm Hg

Definition der optimalen Hämodynamik innerhalb 24 bis 48 Stunden

Titration von hochdosierten peroralen Vasodilativa resp. neurohormonalen Blockern

Maximale Dosierungen

- Captopril 400 mg/Tag
- Hydralazine 600 mg/Tag^a
- Isosorbiddinitrate 320 mg/Tag^a

Beginn mit Betablockade mit Zieldosis von maximal

- Carvedilol 50 mg/Tag, Metoprolol 200 mg/Tag, Bisoprolol 20 mg

Monitorisierung der Medikamentendosen mit vigilantem Einsatz von Diuretika (24–48 Stunden)

Weiterführung der Digoxinspiegel (1,0–1,5 ng/ml), sofern keine Kontraindikation

Detaillierte Patienteninformation

Flexible Dosierung der Diuretika

Rehabilitationsprogramm

Vigilante ambulante Weiterbetreuung des Patienten (zusammen mit dem Hausarzt)

PCWP = pulmonalkapillärer Wedgedruck; SVR = systemischer Gefässwiderstand (systemic vascular resistance), RA = Zentralvenöser Druck (right atrial pressure); SBP = systolischer Blutdruck (systolic blood pressure)

^a obsolet

eindämmen. Ferner führen sie zu einer Verbesserung der Kontraktilität, einer Reduktion des Füllungsdruckes und der Mortalität [7–10]. Ein wichtiges Element des «medical bridging» ist also der Einsatz vasodilatierender Substanzen.

Der Einsatz von *Inotropika* hingegen ist von limitiertem Nutzen. Sie führen zwar zu einer initialen Verbesserung der Auswurfraction, allerdings ohne langfristige Stabilisierung. Vorwiegend wegen ihres proarrhythmogenen Effektes führen sie zu einer erhöhten Mortalität [11, 12]. Inotropika können erwogen werden, wenn die Perfusion entscheidender Organe (z.B. der Nieren) infolge «low-output» (Laktatazidose) und hypotensiven Blutdruckwerten kritisch wird. Im Falle eines kardiogenen Schocks kann man Inotropika als kurzfristiges medikamentöses «bridging» einsetzen. Neben dem kurzzeitigen günstigen Effekt auf die Kontraktilität, dem verbesserten Herzminutenvolumen und systemischen Blutdruck können Inotropika nebst einer Verschlechterung der Ischämie (erhöhter Sauerstoffbedarf und Vaskonstriktion) auch atriale und ventrikuläre Rhythmusstörungen durch direkte und hämodynamische Effekte triggern. Die unerfreuliche Datenlage beim längerfristigen Einsatz von Inotropika macht den rechtzeitigen Einsatz einer mechanischen Unterstützung insbesondere bei jungen Patienten sinnvoll. Neuerdings besteht die Möglichkeit, im Sinn eines zeitlich limitierten mechanischen «bridging», ein so genanntes TANDEM-Herz zu implantieren. Gelegentlich lässt sich auch die Ursache des kardiogenen Schocks behandeln. Die häufigsten Ursachen sind: 1) akuter Myokardinfarkt, 2) fulminante Myokarditis und 3) akute nicht kardiale Umstände wie Lungenembolie, Sepsis oder Blutung.

Ist die Hypotension nicht schwerwiegend, so kann die Verabreichung von *Dobutamin* erwogen werden. Dobutamin führt durch Stimulation der β_1 -adrenergen Rezeptoren zu einem Anstieg der Produktion des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) [13]. Stimulation der peripheren β_1 -Rezeptoren mit nur minimaler Inhibition der α -Rezeptor-Stimulation führt zu einer leichten Reduktion des systemischen Widerstandes, was kardial von Vorteil ist.

Milrinon und andere *Phosphodiesterase-Inhibitoren* führen durch Hemmung des Abbaus zu einem Anstieg des cAMP [4] und neben dem positiv inotropen Effekt auch zu einer ausgeprägten peripheren Vasodilatation. Bei der Wahl zwischen Dobutamin und Milrinon entscheidet oft das Abwägen von Anstieg der Herzfrequenz und des Sauerstoffverbrauches (Dobutamin) auf der einen Seite und vom Risiko einer Hypotension (Milrinon) auf der anderen Seite (Abb. 4). Zu beachten gilt auch die verlängerte Wirksamkeit von Milrinon: Auch wenn

die pharmakologische Halbwertszeit von 2 bis 4 Stunden relativ kurz ist, wird die Elimination durch eine Niereninsuffizienz deutlich reduziert. Im Fall eines schweren und persistierenden Abfalls des Herzminutenvolumens, trotz zunehmender Dosis von Dobutamin, könnte der Zusatz von Milrinon die β_1 -Rezeptoren umgehen, was ein Vorteil ist, da sie infolge der Herzinsuffizienz und dem kontinuierlichen Einsatz eines Betaagonisten schon herunterreguliert sind.

Eine *weitere Indikation von tief dosierten Inotropika* per infusionem ist das Ausbleiben einer Diurese trotz Einsatz von i.v.-Diuretika (mit oder ohne Metolazon) [14]. Die Verbesserung der Diurese durch Inotropika ist wahrscheinliche Folge einer verbesserten renalen Perfusion, bedingt durch den Anstieg des Herzminutenvolumens [4]. Wegen der Stimulation der renalen dopaminergen Rezeptoren werden tiefe Dosen von Dopamin (4–12 mg/h) gelegentlich als «Nierendosis» verstanden [15, 16]. Die genannten tiefen Dosen führen allerdings auch zu einer messbaren Verbesserung des Herzminutenvolumens, mit den oben erwähnten Risiken bezüglich Ischämie oder Arrhythmie. Der klinische Effekt tiefer Dosen von Dopamin und Dobutamin scheint ähnlich zu sein [4] (Abb. 4).

Ein neues Medikament, Nesiritide, führt zu einer Vasodilatation und zu reduzierten Füllungsdrücken (Tab. 2). Dieser günstige Effekt ist bei Herzinsuffizienzpatienten unter Umständen nicht sichtbar, wenn die Nierenfunktion nicht zusätzlich unterstützt wird [4]. Eine rezidivierende Verschlechterung der Nierenfunktion (nach Sistierung von i.v.-Inotropika) wird auch als *i.v.-Inotropika-Abhängigkeit* bezeichnet [17]. Die Frage, ob Patienten im «warm und feucht»-Zustand (also ohne Zeichen für eine Hypoperfusion) mit Inotropika behandelt werden sollen, ist zu verneinen.

Der intermittierende ambulante Einsatz von Dobutamin wurde bei Patienten erwogen, die trotz kontinuierlichem Einsatz von Diuretika immer wieder hypervoläm werden. Dreitägige Dobutamin-Infusionen wurden vorgeschlagen, nachdem die Möglichkeit einer Dobutamintachyphylaxie beobachtet wurde [18]. Die wenigen diesbezüglichen Studien wurden allerdings nicht kontrolliert durchgeführt [19, 20]. Der längerfristige Einsatz von Dobutamininfusionen zeigte im Vergleich zu Nesiritide [21] und Levosimendan [18, 22] ein schlechteres Outcome.

Das Konzept der *massgeschneiderten Therapie* der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz («tailored therapy of advanced heart failure» = TTAHF) sah primär keine Inotropika vor [23]. Vielmehr wurden Nitroprussid und Schleifendiuretika bevorzugt (Tab. 3). Für die Installation einer TTAHF ist ein Pulmonalkatheter

notwendig [23]. Auch wenn die TTAHF in seiner ursprünglichen Form inzwischen veraltet ist, so ist der Grundgedanke nach wie vor attraktiv: Der Einsatz einer Palette von Vasoaktiva und Inotropika führt auf der Überwachungs- oder Intensivstation relativ rasch entweder zur Rekompensation oder zur Einsicht, dass tatsächlich eine schwere therapierefraktäre Herzinsuffizienz besteht. Damit kann die Hospitalisationszeit oft verkürzt werden. Von Anfang an muss ein strategisches Konzept festgelegt werden, wie weit man mit den therapeutischen Anstrengungen gehen möchte, wenn keine Stabilisierung absehbar ist.

Prostaglandin E₁

Der Effekt von Prostaglandin E₁ (PGE₁) wurde vorwiegend von einer Gruppe geprüft. [24, 25]. PGE₁ hat einen vasodilatatorischen Effekt sowohl im kleinen wie auch im grossen Kreislauf [25]. Wegen vorhandenen Alternativen und den damit verbundenen Kosten wird PGE₁ jedoch klinisch kaum routinemässig verwendet.

Schilddrüsenhormone

Ebenfalls wie PGE₁ nicht «evidence-based» ist beim versagenden Herzen der Einsatz des Schilddrüsenhormons Triiodthyronin. Die meisten Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz haben einen veränderten Schilddrüsenhormon-Metabolismus. Ein tiefer Triiodthyroninspiegel ist assoziiert mit einer beeinträchtigten Hämodynamik und ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Überleben [26]. Transplantationsmediziner und Herzchirurgen verwenden Triiodthyronin schon seit Jahren zur Stabilisierung der kardialen Leistung des Spenderherzens resp. des konventionell operierten Herzens [27]. Der inotrope und chronotrope Effekt von Triiodthyronin dürfte auf zellulärem Niveau zumindest teilweise auf die erhöhte SERCA-Expression (Kalzium-Pumpe des sarkoplasmatischen Retikulums) [28–31] und die erhöhte BNP-Gen-Transkription [32] zurückzuführen sein.

In einer Studie bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und so genanntem «euthyroid sick syndrome» (ein Zustand, der üblicherweise bei Schwerkranken vorkommt und charakterisiert ist durch einen tiefen T₃-Wert bei normalen Werten des T₄ und des TSH) trat im Rahmen der Triiodthyroninmedikation mit Ausnahme einer leicht erhöhten Körpertemperatur keine klinisch relevante Nebenwirkung auf. Bei einer kumulativen Dosis von 0,15 bis 2,7 µg/kg fand sich eine Zunahme des Herzminutenvolumens mit Abnahme des systemischen Gefässwiderstandes [26].

Nesiritide

Das «brain natriuretic peptide» (BNP) ist heute in der Diagnose und im Management der Herz-

insuffizienz (als prognostischer Marker [33] resp. als «guide» für die Therapiesteuerung) gut dokumentiert [34, 35].

Das endogene BNP hilft, die hämodynamische *Balance* der stabilen (klinisch «latenten») chronischen Herzinsuffizienz aufrecht zu erhalten. Der Stellenwert des rekombinanten humanen BNP (rec-hBNP), Nesiritide, zur Behandlung der dekompensierten Herzinsuffizienz, ist aktuell noch nicht klar. Nesiritide wirkt durch Aktivierung des endothelialen «natriuretic peptide receptor-A» (NPR-A), was zu einer verstärkten Synthese des intrazellulären Zweitmessengers c-GMP führt [36]. Rec-hBNP ist besonders wirksam in Kombination mit anderen endogenen vasodilatierenden Agenzien (inkl. ANP, Bradykinin, NO und Prostazyklin), dies im Sinne einer Kompensation von vasoconstringierenden Neurohormonen wie Noradrenalin, Angiotensin II, Endothelin-1 (ET-1), Aldosteron und Vasopressin [37]. Es können folgende günstige Effekte von Nesiritide festgehalten werden [36, 38]:

- Natriurese [34, 39],
- Diurese [34],
- Senkung der Vor- und Nachlast (Reduktion des zentralen Venendruckes, des linksventrikulären Füllungsdruckes und des systemischen Gefässwiderstandes) [40–42],
- Hemmung des RAAS [40, 43] und des ET-1 [42],
- Senkung des Norepinephrines [44, 45].

In den USA wird Nesiritide bei akuter dekompensierter Herzinsuffizienz bei Patienten mit Dyspnoe NYHA III–IV resp. Herzinsuffizienz Stadium C–D eingesetzt. Die Substanz wurde bislang in den USA bei >200 000 Patienten angewendet. Der Einsatz erfolgt typischerweise bei Vorhandensein eines Volumenüberschusses, dem Vorliegen einer «Diuretikaresistenz» und der Evidenz eines kardialen «low-output». Die Inzidenz von Rehospitalisationen infolge irgendeiner Ursache wird durch Nesiritide im Vergleich zu Dobutamin signifikant reduziert [21, 40].

Der Einsatz von Nesiritide erwies sich bei hospitalisierten Patienten als effektiv (VMAC-Studie), sicher und gut toleriert [41]. Als unerwünschte Begleitsymptome wurden Hypotension, Kopfschmerzen (signifikant weniger häufig als bei Nitroglycerin) und Nausea beschrieben [41]. Nesiritide soll auch bei Niereninsuffizienz gut toleriert werden [40, 41]. In der PRECEDENT-Studie (*Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with DobutaminE or Natreacor Therapy*) wurde im Vergleich zu Dobutamin kein proarrhythmogener Effekt gefunden [46]. Eine Mortalitätsreduktion konnte bislang nicht belegt werden [40, 41, 46]. Nesiritide ist seit kurzem auch in der Schweiz zugelassen.

Levosimendan

Levosimendan (LVS) (ein Pyridazinondinitril-Derivat) ist ein so genannter «calcium sensitizer» mit zusätzlichem vasodilatativem Effekt durch Öffnung der ATP-sensitiven Kaliumkanäle in der glatten Gefässmuskulatur [47, 48].

«Calcium sensitizer» heisst, dass in der Systole in den Kardiomyozyten bei gleicher Kalziumfreisetzung die Interaktion zwischen Aktin und Myosin verstärkt wird. LVS erhöht das Schlagvolumen, was den positiv inotropen Effekt belegt [49]. Bei therapeutischen Dosen führt LVS zu einer verbesserten Kontraktilität, ohne den Sauerstoffverbrauch zu erhöhen. LVS hat auch einen peripheren und koronar-vasodilatativen Effekt. LVS wird i.v. verabreicht und hat als Indikation die dekompensierte Herzinsuffizienz.

Die Substanz führt bei intravenöser Behandlung der stabilen oder dekompensierten Herzinsuffizienz zu einer signifikanten Verbesserung des Herzminutenvolumens (10–40% durch Inotropie; 2–10% durch Erhöhung der Herzfrequenz) und zu einer Abnahme der Füllungsdrücke (20–40%) [50]. LVS hat eine Eliminations-Halbwertszeit von ca. 1 Stunde und wird in der Regel gut toleriert. Gelegentliche Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Hypotension oder Übelkeit. Im Gegensatz zu den vorausgehend beschriebenen Inotropika hat LVS keinen proarrhythmogenen Effekt [51]. Es besteht keine klinisch nennenswerte Interaktion mit Captopril, Felodipin, Betablockern, Digoxin, Warfarin, Isosorbid-Mononitrat (ISMN) oder Carvedilol.

In klinischen Studien zeigte sich ein schnell eintretender Effekt von LVS mit einem Maximum nach 10 bis 30 Minuten. Der günstige Effekt auf die Hämodynamik scheint auch nach Abschluss der 24- bis 48stündigen Infusion infolge eines langwirksamen LVS-Metaboliten anzuhalten [52, 53]. In einer multizentrischen doppelblinden LVS-Dobutamin-Vergleichsstudie wurde als primärer Endpunkt die Verbesserung des Herzminutenvolumens um mindestens 30% und die Reduktion des linksventrikulären Füllungsdruckes um mindestens 25% gefordert. In der LVS-Gruppe erreichten 28% den primären Endpunkt, in der Dobutamin-Gruppe deren 15% ($p = 0,022$). Die Mortalität nach 180 Tagen konnte von 38% (Dobutamin-Gruppe) auf 26% (LVS-Gruppe) gesenkt werden ($p = 0,029$) [22]. LVS ist im Gegensatz zu vielen europäischen Ländern in der Schweiz nicht verfügbar.

Rolle der Pacemaker und implantierbaren Defibrillatoren in der Therapie der schweren Herzinsuffizienz

Die kardiale Resynchronisation («cardiac resynchronization therapy» = CRT)

Eine kardiale Resynchronisation durch biventrikuläre Stimulation muss erwogen werden bei:

- medikamentös refraktärer Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) unter OMM,
- verlängertem QRS-Intervall von ≥ 130 msec im 12-Ableitungs-EKG,
- linksventrikulärer Auswurffraktion (LV-EF) von $\leq 35\%$,
- linksventrikulärem enddiastolischem Durchmesser von ≥ 55 mm,
- starke Asynchronie der Septum- und Hinterwandkontraktion in der Echokardiographie.

Gemäss den *Guidelines des American College of Cardiology und der American Heart Association* (ACC/AHA 2002) [54] hat die kardiale Resynchronisation, basierend auf der MUSTIC- [55] und MIRACLE-Studie [56], die Indikation Klasse IIa («wahrscheinlich wirksam»). Die Implantation wie auch die postoperative Nachbetreuung eines biventrikulären Pacemaker-Systems sind relativ aufwendig und gehören in die Hand erfahrener Spezialisten (Abb. 5 und 6).

Verschiedene Studien zeigen, dass die Leistungsfähigkeit bei schwerer Herzinsuffizienz dank CRT verbessert werden kann (MUSTIC-Studie [55]). Die Leistungsfähigkeit nimmt in der MUSTIC-Studie um 23% im 6-Minuten-Lauftest und um 8% in der Spiroergometrie (maximale Sauerstoffaufnahme = VO_2 max.) zu. In der MIRACLE-Studie [56] fand sich bei Herzinsuffizienzpatienten der NYHA-Klassen III–IV ebenfalls eine Verbesserung des 6-Minuten-Lauftests, eine Verbesserung der Lebensqualität und der Auswurffraktion. Ferner fand sich eine Reduktion der Hospitalisationshäufigkeit. Zwischenzeitlich ist auch der MIRACLE-ICD-Trial veröffentlicht [57]. Diese Studie wurde bei 369 Patienten mit mittelschwerer resp. schwerer Herzinsuffizienz durchgeführt und ergab eine Verbesserung der Lebensqualität und der funktionellen Leistungsfähigkeit. In einer anderen Arbeit zum Effekt der CRT auf die linksventrikuläre Grösse und Funktion fand sich eine verbesserte systolische und diastolische Funktion mit reduzierter Mitralinsuffizienz [58].

Ein Effekt auf die Mortalität konnte noch nicht eindeutig bestätigt werden. Die COMPANION-Studie («COMParison of medicAl, resynchro-

Abbildung 5.

Pat. H.B. 1945 mit koronarer Herzkrankheit. Status nach Ablation des rechten Bündels bei rezidivierenden faszikulären Kammertachykardien (mit Rechtsschenkelblock-Konfiguration). Dies führte zu einem atrioventrikulären Block III. Grades und einem ventrikulären Ersatzrhythmus (ca. 35/Minute). Deshalb Entscheidung zur Implantation eines biventrikulären Pacemaker-Defibrillator-Systems (A = Vorhofelektrode, R = kombinierte rechtsventrikuläre Elektrode inkl. aktive ICD-Lead, L = linksventrikuläre Elektrode, SC = Sinus coronarius dargestellt durch Kontrastmittelinjektion). Rechts-anteriore Schrägprojektion (RAO)-Projektion (mit freundlicher Genehmigung von E. Delacrétaiz).

Kardiale Resynchronisationstherapie mit ICD

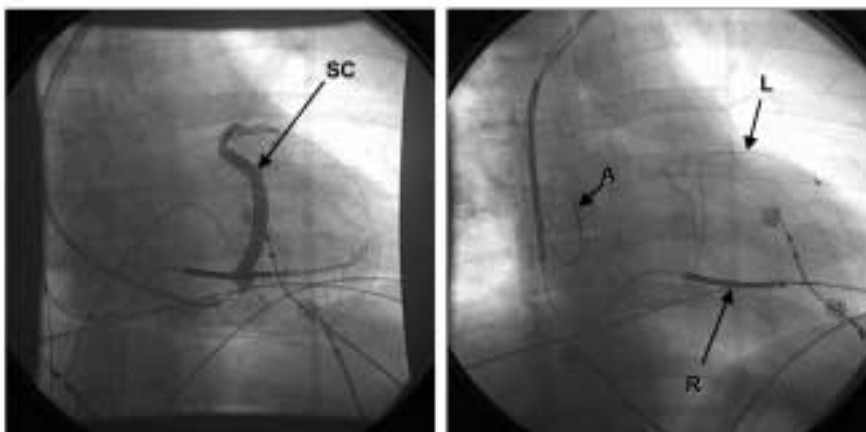
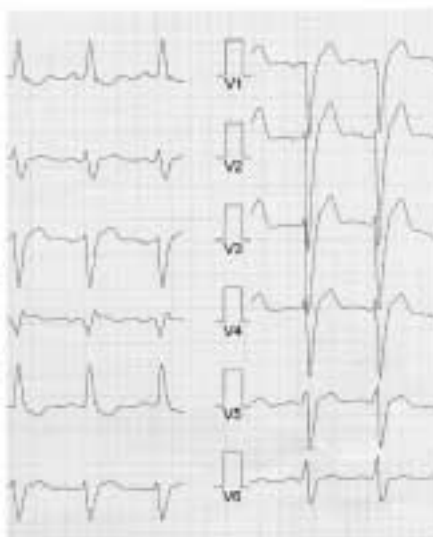


Abbildung 6.

EKG bei Patienten mit therapierefraktärer Herzinsuffizienz vor und nach Beginn der simultanen rechts- und linksventrikulären Stimulation durch einen Pacemaker (kardiale Resynchronisation). Nach Aufnahme der biventrikulären Stimulation (rechts) ist der QRS-Komplex schmäler als Ausdruck der verbesserten zeitlichen Synchronisation der Kammeraktivierung. CRT = kardiale Resynchronisationstherapie.

**H.B. 1945
30.1.2002**



Vor CRT: QRS 190 msec

**H.B. 1945
8.7.2002**



Nach CRT: QRS 150 msec

nization, pacing and defibrillation therapies in heart failure») wurde als randomisierte, multizentrische Studie an 130 Zentren bei 1634 Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III-IV, ischämischer oder nicht ischämischer Ätiologie und einem QRS von ≥ 120 msec durchgeführt. Die Studie hatte 3 Arme: 1) «optimal medical treatment» (OMT); 2) OMT + CRT durch Pacing (CRT-P); 3) OMT + CRT + interner Kardioverter-Defibrillator (ICD) (CRT-D) [59]. Die Studie ergab folgende Resultate [60]:

- Reduktion des kombinierten Endpunktes Gesamtmortalität und Hospitalisierung um 19% bei Patienten, die ein CRT-P- oder CRT-D-System erhielten.
- Reduktion der Gesamtmortalität um 43% bei Patienten, die ein CRT-D-System erhielten und

- Die Reduktion der Gesamtmortalität bei Patienten, die alleine ein CRT-P-System erhielten, war mit 23% nicht signifikant.

Es scheint somit, dass die Mortalitätsreduktion vorwiegend auf den Einsatz eines ICD zurückzuführen ist. Weitere Mortalitätsdaten sind durch die noch laufende CARE-HF-Studie zu erwarten.

ICD-Implantation

In der MADIT-II-Studie («multicenter automatic defibrillator implantation trial II») wurden Patienten mit Status nach Herzinfarkt, einer linksventrikulären Auswurfraction von $\leq 30\%$ und ohne symptomatischer Arrhythmie in eine Gruppe mit prophylaktischer ICD-Implantation und in eine konventionelle Medika-

mentengruppe eingeschlossen [61]. Die Studie wurde frühzeitig abgebrochen, da eine Mortalitätsreduktion von 30% in der Patientengruppe mit ICD nachgewiesen wurde. Die Auswirkungen dieser Resultate sind zurzeit Gegenstand vieler Diskussionen, vor allem wegen den enormen gesundheitsökonomischen Aspekten.

Chirurgische Behandlung der therapierefraktären Herzinsuffizienz

Obwohl bei therapierefraktären Herzinsuffizienzpatienten durch medikamentöse und relativ wenig invasive Behandlungsmethoden (CRT/ICD) eine verbesserte Lebenserwartung und Lebensqualität erzielt werden kann, erreichen immer mehr Patienten durch Progression der Grunderkrankung das Stadium der terminalen Herzinsuffizienz. Für diese Patienten stellt der Organersatz, die *orthotope Herztransplantation*, die einzig gesicherte Behandlungsmethode dar.

Unter dem Druck der ständig wachsenden Patientenzahl *nehmen alternative Behandlungsmethoden* eine wichtige Stellung ein. Chirurgische Standardtherapien – z.B. koronare Revascularisationsoperation bei nachgewiesener Unterperfusion des Myokards oder Herzklappenersatz – können auch bei schwerst eingeschränkter Pumpleistung der linken Kammer eine deutliche Verbesserung der Herzfunktion durch funktionelle Reaktivierung von potentiell kontraktilem, lebensfähigem («hibernating») Myokard respektive durch Korrektur einer schwer pathologischen Druck- oder Volumenbelastung der linken und/oder rechten Kammer bewirken.

Alternativbehandlungen

Das Konzept der *dynamischen Kardiomyoplastie* wurde 1985 von Carpentier in Paris entwickelt [62]. Dabei wird der, durch einen Pacemaker stimulierte, in den Thorax gestielt umplazierte (um das Herz «gewickelte») autologe M. latissimus dorsi verwendet, um den Herzmuskel dynamisch zu unterstützen. Neben der Verbesserung der systolischen Funktion soll der Skelettmuskel eine progressive Erweiterung des kranken Herzmuskels verhindern. Obwohl sich mit dieser Methode eine Verbesserung der Symptomatik bei sehr gut selektierten Patienten nachweisen liess, konnten bis anhin keine Korrelate für eine Verbesserung der Hämodynamik gefunden werden [63].

Auch das Konzept der *Volumenreduktion der linken Kammer* nach Batista führte zu keinem Durchbruch bei der Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz. Diese Therapie wurde ursprünglich in Brasilien bei der sogenannten

Chagas-Kardiomyopathie verwendet [64]. Dabei wird das Volumen der dilatierten linken Herzkammer mit der Exzision eines definierten Wandsegmentes reduziert; durch die Verminderung der Ventrikeldimension (Laplace-Gesetz) und der Wandspannung wird eine Verbesserung der Kontraktilität der linken Kammer postuliert. In der Mehrheit der Fälle wurde gleichzeitig eine konkomitierende Mitralklappeninsuffizienz durch Rekonstruktion oder Ersatz der Mitralklappe mitbehandelt. Im initialen Verlauf wurde eine Verbesserung der LV-Funktion nicht selten nachgewiesen; mittelfristig konnte aber keine stabile Verbesserung erreicht werden [65, 66]. Die Früh- und Spätmortalität nach erfolgtem Eingriff waren aber beträchtlich, so dass sich diese Behandlung nicht etablieren konnte.

Künstliche Ventrikel («ventricular assist device» = VAD)

Das TANDEM-Herz

Das sogenannte TANDEM-Herz ist ein vor kurzem entwickeltes *perkutanes* linksventrikuläres Unterstützungssystem. Zwischen der abführenden venösen linksatrialen Kanüle (eingeführt via V. femoralis – V. cava inferior – rechtem Vorhof und transeptaler Punktion) und der zuführenden arteriellen Kanüle (eingeführt via A. femoralis – A. iliaca communis und Aorta descendens) befindet sich eine Zentrifugalpumpe, die mit einer maximalen Rotationsgeschwindigkeit von 7500 rpm die Zirkulation mit einem mittleren Flow des VAD von 3 bis 3,5 l/min unterstützt (Abb. 7). Die Pumpe kann Patienten im kardiogenen Schock für maximal 2 bis 3 Wochen unterstützen. Das TANDEM-Herz kann als so genanntes «bridge-to-recovery» (während der Unterstützung hat das eigene Herz Zeit, um sich zu erholen) oder aber als «bridge-to-bridge»-Verfahren (Einsatz des TANDEM-Herzen, um nach einigen Tagen bis Wochen ein kräftigeres pulsatile Unterstützungssystem einzusetzen) verwendet werden. Das TANDEM-Herz scheint im Vergleich zur intraaortalen Ballonpumpe (IABP) ein echter Fortschritt zu sein. Der Nachteil des Systems ist – nebst den möglichen Komplikationen wie Durchblutungsstörung der unteren Extremitäten – die Technik der Implantation, die einiges an interventioneller Erfahrung voraussetzt.

Künstliche Ventrikel

Verschiedentlich werden *künstliche Ventrikel* (Herzpumpen) (Abb. 8) [67] oder sogar totale Kunstherzen [68] als Alternative zur Herztransplantation angesehen. Sie können jedoch höchstens im Sinne eines «bridge-to-transplant» als zeitliche Überbrückung verstanden werden, da trotz der so genannten REMATCH-Daten [69] die Existenz einer «destination»-Therapie erst in ihren Anfängen steht. In der REMATCH-

Abbildung 7.

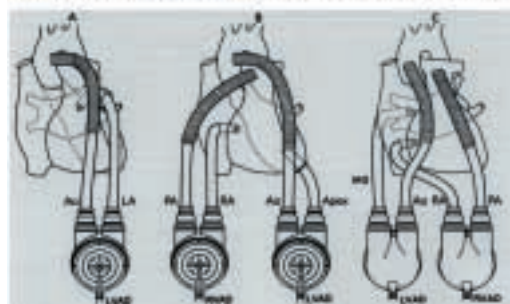
Das TANDEM-Herz: Es handelt sich um ein linksventrikuläres Unterstützungssystem. Zwischen der abführenden venösen linksatrialen Kanüle (eingeführt via V. femoralis – V. cava inferior – rechtem Vorhof und transseptaler Punktion) und der zuführenden arteriellen Kanüle (eingeführt via A. femoralis – A. iliaca communis und Aorta descendens) befindet sich eine Zentrifugal-Pumpe.



Abbildung 8.

Künstlicher linker Ventrikel (linkes Panel) und totales Kunstherz (mittleres und rechtes Panel). LVAD = left ventricular assist device; RVAD = right ventricular assist device.

Implantationsmodi künstlicher Ventrikel



Studie wurden schwerst herzinsuffiziente Patienten, die für eine Herztransplantation nicht in Frage kamen, in eine «optimal medical management»(OMM)-Gruppe respektive in eine «ventricular assist device»-Gruppe randomisiert. Primärer Endpunkt war das Überleben nach zwei Jahren. Die Mortalität wurde durch den VAD um 48% reduziert ($p = 0,001$). Das Überleben nach zwei Jahren wurde in dieser Studie als «Langzeitüberleben» definiert. Die Resultate der Studie sind insbesondere fragwürdig, da 2 Monate nach Erreichen des primären Endpunktes auch in der VAD-Gruppe nur noch knapp 10% der Patienten am Leben waren.

Ziel der temporären Unterstützung des insuffizienten linken Ventrikels ist entweder die Überbrückung bis zur Transplantation («bridge-to-transplant») oder die Überbrückung bis zur Erholung («bridge-to-recovery»); wobei die zweite Option selten beobachtet wird. Grundsätzlich wird zwischen extra- oder parakorporellen und voll implantierbaren Systemen unterschieden. Die extrakorporellen Systeme (meistens pulsatil) kommen üblicherweise beim akuten Herzversagen zum Einsatz, zum Beispiel im Anschluss an eine konventionelle Herzoperation oder bei Myokarditis. Die Unterstützung, die entweder nur links oder biventrikulär durchgeführt werden kann, erfolgt dann

über einem Zeitraum von Wochen bis Monaten – und der Patient bleibt in der Regel hospitalisiert.

Für eine mittel- bis langfristige Unterstützung sind voll implantierbare linksventrikuläre Systeme besser geeignet. Solche Systeme (meistens axiale Blutpumpen) können bei einer Restfunktion der linken Kammer häufig nur links implantiert werden, sie entlasten aber auch durch ihre starke Sogwirkung den rechten Ventrikel. Diese Systeme sind zwar für die weitere Behandlung des Patienten relativ wenig aufwendig (Entlassung nach Hause möglich); aufgrund der Kosten und der nicht zu vernachlässigenden Komplikationsrate (Blutungen, Infekte, Thromboembolien) sollten diese Systeme jedoch nur bei strenger Indikation eingepflanzt werden.

Herztransplantation (HTx)

Ideale HTx-Kandidaten sind Herzinsuffizienzpatienten der Klasse D, also Patienten, die mit konventioneller oraler medikamentöser Therapie (ACE-Hemmer, Betablocker, Aldosteronantagonisten) optimal behandelt werden und trotz einer adäquaten Compliance zu sehr limitiert sind [70–72]. Ferner haben solche schwer herzinsuffiziente Patienten einen so genannt tiefen Aaronson-Mancini-Score [73, 74]. Dieser so genannte «heart failure survival score» (HFSS) nach Aaronson-Mancini integriert folgende Risikofaktoren: die ischämische Ätiologie, die Herzfrequenz, die linksventrikuläre Auswurf-fraktion, den systemischen Blutdruck, die QRS-Breite, die maximale Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung und optimaler medikamentöser Therapie ($VO_2 \text{ max.}$) respektive das Serumnatrium. Andere prognostische Faktoren zur Beurteilung einer schweren Herzinsuffizienz stellen die Harnsäure [75] und das BNP [33] dar. Anhand dieser und anderer Daten lässt sich ein Risikoprofil erarbeiten, mittels welchem Risikopatienten rechtzeitig einer Herztransplantation zugeführt werden können. Es bleibt allerdings zu beachten, dass die Wartezeit unterschiedlich lange dauern kann. Sie hängt vor allem von der Blutgruppe und dem Körpergewicht ab. Die Beurteilung der rechtzeitigen Listung eines Herztransplantationskandidaten benötigt Fachwissen und Erfahrung, weshalb eine Zuweisung des potentiellen Kandidaten an das Herzinsuffizienz- und -transplantationszentrums zur Standortbestimmung sinnvoll ist [74, 76, 77].

Bezüglich Mortalität wie auch Morbidität sind die Daten der Herztransplantation erfreulich. In der Schweiz leben ca. 70% der herztransplantierten Patienten noch nach 5 Jahren, was im Vergleich zum Register der *International Society for Heart and Lung Transplantation* ein besseres Resultat darstellt [78]. Die postoperative Morbidität (Infektionen, Tumore, Trans-

plantatvaskulopathie) ist Folge der Immunsuppression und kann im Einzelfall erheblich sein [79]. Trotzdem erfreut sich der wesentliche Anteil der Herztransplantierten an der wiedergewonnenen Lebensqualität. Leider wird der Einsatz der Herztransplantation durch den zunehmenden Mangel an Spenderorganen wesentlich eingeschränkt.

Quintessenz

- Von einer therapierefraktären Herzinsuffizienz kann nur gesprochen werden, wenn vorausgehend beim Patienten eine Compliance-Schulung und eine optimale medikamentöse Therapie etabliert worden ist.
- Intravenös verabreichte, inotrope und vasodilatierende Substanzen sind bei hospitalisierten Patienten als medikamentöse Zusatztherapie möglich, jedoch als «medical bridging» und nicht als Langzeitlösung zu verstehen.
- Die kardiale Resynchronisationstherapie führt zu einer verbesserten Leistungsfähigkeit.
- Der Einsatz von mechanischen Herzpumpen und die Herztransplantation ist nur bei einer sehr kleinen Patientengruppe mit terminaler Herzinsuffizienz realisierbar.
- Die Zelltransplantation ist eine vielversprechende neue Therapieoption, befindet sich jedoch noch im Forschungsstadium.

Zelltransplantation für die Behandlung der Herzinsuffizienz

Bei Zelltransplantationen können zelluläre Elemente zum «Wiederaufbau» eines nicht funktionierenden (z.B. vernarbten) Myokards wie folgt gewonnen werden [80, 81]:

- von humanen embryonalen Stammzellen [82],
- von autologen Stammzellen [83],
- von Knochenmarkstammzellen [84],
- von fetalen oder neonatalen Kardiomyozyten [85],
- von voll ausdifferenzierten, autologen Skelettmuskelzellen [86],
- von ventrikulären adulten Kardiomyozyten der Ratte [87].

Zudem gibt es alternative Möglichkeiten eines «tissue engineering», die z.B. die myokardiale Neovaskularisation durch adulte Knochenmarkangioblasten beinhaltet [88]. Diese Vorstellung, abgestorbenes Myokard wieder mittels Zelltransplantation oder anderer gewebsbildender Techniken aufzubauen, ist zurzeit noch im experimentellen Stadium und technisch aufwendig [89–91]. Dennoch, dieser Ansatz bietet, vor allem in Anbetracht des Organmangels für Herztransplantation, eine interessante Perspektive für die Zukunft.

Literatur

- 1 Pont LG, van Gilst WH, Lok DJA, Kragten HJA, Haaijer-Ruskamp FM, on behalf of the Dutch Working Group on Heart Failure. The relevance of heart failure severity for treatment with evidence-based pharmacotherapy in general practice. *Eur J Heart Failure* 2003;5: 187–93.
- 2 Stevenson LW, Dracup KA, Tillisch JH. The efficacy of medical therapy tailored for severe congestive heart failure in patients transferred for urgent transplantation. *Am J Cardiol* 1989;63:461–4.
- 3 Stevenson LW, Massie BM, Francis GS. Optimizing therapy for complex or refractory heart failure: a management algorithm. *Am Heart J* 1998;135:S293–S309.
- 4 Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation* 2003;108: 367–72.
- 5 Hunt S, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *Circulation* 2001;104: 2996–3007.
- 6 Moschovitis G, Zbinden S, Noll G, Hess OM, Mohacsi P. The Swiss Heart Failure Registry: a longitudinal follow-up survey. *Kardiovaskuläre Medizin* 2002;5(Suppl 4): 15 S.
- 7 SOLVD. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
- 8 The MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–7.
- 9 Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319: 80–6.
- 10 Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival of patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344: 1651–8.
- 11 Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991;325:1468–75.
- 12 Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1998; 339:1810–6.
- 13 Sonnenblick EH, Frishmann WH, LeJemtel TH. Dobutamine: a new synthetic cardioactive sympathetic amine. *N Engl J Med* 1979;300: 17–22.
- 14 Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure: mechanisms of action and recent clinical developments. *N Engl J Med* 1986;314:349–58.
- 15 Beregovich J, Bianchi C, Rubler S, et al. Dose-related hemodynamic and renal effects of dopamine in congestive heart failure. *Am Heart J* 1974;87:550–7.
- 16 Goldberg LI. Dopamine: clinical uses of an endogenous catecholamine. *N Engl J Med* 1974;291: 707–10.
- 17 Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, Dutton D, Burgess D. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with

- inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. *J Card Fail* 2003;9:180-7.
- 18 Unverferth DA, Blanford M, Kates RE, Leier CV. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med* 1980;69:262-6.
- 19 Unverferth DA, Magorien RD, Lewis RP. Long-term benefit of dobutamine in patients with congestive cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980;100:622-30.
- 20 Weiss P, Schmidlin O, Ha HR, Ritz R, Follath F. Short-term dobutamine therapy in severe cardiac insufficiency. *Schweiz Med Wochenschr* 1990;120:190-3.
- 21 Silver MA, Horton DP, Ghali JK, Elkayam U. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:798-803.
- 22 Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
- 23 Stevenson LW. Medical evaluation before cardiac transplantation. In: Kapoor AS, Laks H, Schroeder JS, Yacoub M, eds. *Cardiomyopathies and Heart-Lung Transplantation*. New York: McGraw-Hill, Inc., 1991: 145-59.
- 24 Stanek B, Sturm B, Frey B, et al. Bridging to heart transplantation: prostaglandin E₁ versus prostacyclin versus dobutamine. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:358-66.
- 25 Wimmer A, Stanek B, Kubecova L, et al. Effects of prostaglandin E₁, dobutamine and placebo on hemodynamic, renal and neurohumoral variables in patients with advanced heart failure. *Jpn Heart J* 1999;40: 321-34.
- 26 Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, et al. Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;81:490-1.
- 27 Carrel T, Eckstein F, Englberger L, Mury R, Mohacsi P. Thyronin treatment in adult and pediatric heart surgery: clinical experience and rereview of the literature. *Eur J Heart Failure* 2002;4:577-82.
- 28 Simonides WS, Thelen MH, van der Linden CG, Muller A, van Hardeveld C. Mechanism of thyroid-hormone regulated expression of the SERCA genes in skeletal muscle: implications for thermogenesis. *Biosci Rep* 2001;21:139-54.
- 29 Chang KC, Figueredo VM, Schreuer JH, et al. Thyroid hormone improves function and Ca²⁺ handling in pressure overload hypertrophy. Association with increased sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and alpha-myosin heavy chain in rat hearts. *J Clin Invest* 1997;100: 1742-9.
- 30 Simonides WS, Brent GA, Thelen MH, van der Linden CG, Larsen PR, van Hardeveld C. Characterization of the promoter of the rat sarcoplasmic endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 1 gene and analysis of thyroid hormone responsiveness. *J Biol Chem* 1996;271:32048-56.
- 31 Fisher DJ, Phillips S, McQuinn T. Regulation of SERCA 2 expression by thyroid hormone in cultured chick embryo cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1996;270:H638-44.
- 32 Liang F, Webb P, Marimuthu A, Zhang S, Gardner DG. Triiodothyronine increases brain natriuretic peptide (BNP) gene transcription and amplifies endothelin-dependent BNP gene transcription and hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *J Biol Chem* 2003;278:15073-83.
- 33 Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1934-41.
- 34 Latini R, Masson S, de Angelis N, Anand I. Role of brain natriuretic peptide in the diagnosis and management of heart failure: current concepts. *J Card Fail* 2002;8:288-99.
- 35 Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
- 36 Adams KFJ, Mathur VS, Gheorghide M. B-type natriuretic peptide: from bench to bedside. *Am Heart J* 2003;145:S34-S46.
- 37 Shah M, Ali V, Lamba S, Abraham WT. Pathophysiology and clinical spectrum of acute congestive heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2:S2-S6.
- 38 Maisel AS. Nesiritide: a new therapy for the treatment of heart failure. *Cardiovasc Toxicol* 2003;3: 37-42.
- 39 Marcus LS, Hart D, Packer M, et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation* 1996;94:3184-89.
- 40 Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000; 343:246-53.
- 41 Young JB, Publication Committee for the VMAC Study Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure. *JAMA* 2002;287:1531-40.
- 42 Aronson D, Burger AJ. Intravenous nesiritide (human B-type natriuretic peptide) reduces plasma endothelin-1 levels in patients with decompensated congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002;90:435-8.
- 43 Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402-12.
- 44 Abraham WT. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail* 1998;4:37-44.
- 45 Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1221-7.
- 46 Burger AJ. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *Am Heart J* 2002; 144:1102-8.
- 47 Lehtonen L. Levosimendan: a promising agent for the treatment of hospitalized patients with decompensated heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2000;2:233-43.
- 48 Kaheinen P, Haikala H. Increases in diastolic coronary flow by levosimendan and pinacidil are differentially mediated through opening of the ATP-sensitive potassium channels. *J Am Coll Cardiol* 1998;31: 154C.
- 49 Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000;102:2222-7.
- 50 Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001;61:613-27.
- 51 Moiseyev VS, Puder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitiser, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23: 1422-32.
- 52 Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1903-12.
- 53 Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikäinen PJ. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitiser, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002;42:43-51.
- 54 Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline update for Implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmic devices: summary article. *Circulation* 2002;106:2145-61.
- 55 Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344:873-80.
- 56 Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
- 57 Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchro-

- nization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.
- 58 St John Sutton MG, Plabbert T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985-90.
- 59 Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA, for the COMPANION steering committee and COMPANION clinical investigators. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: comparison of medical therapy, pacing, and defibrillation in chronic heart failure (COMPANION) trial. *J Card Fail* 2000;6:276-85.
- 60 Daubert J-C. COMPANION: a cornerstone study in the validation process of cardiac resynchronization therapy? www.escardio.org/congress/Vienna03/clinical 2003.
- 61 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators (MADIT II). Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
- 62 Chachques JC, Grandjean PA, Carpentier A. Latissimus dorsi dynamic cardiomyoplasty. *Ann Thorac Surg* 1989;47:600-4.
- 63 Jessup ML. Dynamic cardiomyoplasty: expectations and results. *J Heart Lung Transpl* 2000;19: S68-72.
- 64 Batista RJ, Santos JL, Takeshita N, Bocchino L, Lima PN, Cunha MA. Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function in end-stage heart disease. *J Card Surg* 1996;11:96-8.
- 65 Konertz W, Hotz H, Khoynzhad A, Zytowski M, Baumann G. Results after partial left ventriculectomy in a European heart failure population. *J Card Surg* 1999;14:129-35.
- 66 Kawaguchi AT, Suma H, Konertz W, et al. Partial left ventriculectomy: the 2nd International Registry Report 2000. *J Card Surg* 2001;16:10-23.
- 67 Berdat PA, Gygax E, Nydegger U, Carrel T. Short- and long-term mechanical cardiac assistance. *Int J Artif Organs* 2001;24:263-73.
- 68 SoRelle R. Third abioacor artificial heart implanted in Houston. *Circulation* 2001;104:E9033-4.
- 69 Rose E, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-43.
- 70 Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LHJ, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
- 71 Myers J, Gullestad L, Vagelos R, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *Am Heart J* 2000;139:78-84.
- 72 Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance. Marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001;103:967-72.
- 73 Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplantation. *Circulation* 1997;95:2660-7.
- 74 Deng MC, Smits JMA, Packer M. Selecting patients for heart transplantation: which patients are too well for transplantation? *Curr Opin Cardiol* 2002;17:137-44.
- 75 Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991-7.
- 76 Mohacsi P, Im Hof V, Carrel T. Wann muss der Hausarzt mit dem kardiologischen Transplantationsteam Kontakt aufnehmen? *Therapeutische Umschau* 1995;52:617-25.
- 77 Deng MC, De Meester JM, Smits JM, Heinecke J, Scheld HH. Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratification by heart failure severity. Comparative outcome and clinical profiles in transplantation (COCPIT) study group. *BMJ* 2000;321:540-5.
- 78 Taylor DO, Edwards LB, Mohacsi PJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Official Adult Heart Transplant Report - 2003. *J Heart Lung Transpl* 2003;22:616-24.
- 79 Seydoux C, Mueller X, Tinguly F, Goy J, Stumpe F, von Segesser LK. Herztransplantation. Die therapeutische Betreuung eines Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz. *Schweiz Med Forum* 2001;11:1075-80.
- 80 Leor J, Battler A. Regeneration hope to grow a new heart muscle. *Heart Fail Rev* 2003;8:197-9.
- 81 Zimmermann W-H, Eschenhagen T. Cardiac tissue engineering for replacement therapy. *Heart Fail Rev* 2003;8:259-69.
- 82 Kehat I, Gepstein L. Human embryonic stem cells for myocardial regeneration. *Heart Fail Rev* 2003;8:229-36.
- 83 Schwartz Y, Kornowski R. Autologous stem cells for functional myocardial repair. *Heart Fail Rev* 2003;8:237-45.
- 84 Chiu RC-J. Bone-marrow stem cells as a source for cell therapy. *Heart Fail Rev* 2003;8:247-51.
- 85 Reffelmann T, Leor J, Müller-Ehmsen J, Kedes L, Kloner RA. Cardiomyocyte transplantation into the failing heart - new therapeutic approach for heart failure? *Heart Fail Rev* 2003;8:201-11.
- 86 Menasché P. Myoblast-based cell transplantation. *Heart Fail Rev* 2003;8:221-7.
- 87 Weikert C, Eppenberger-Eberhardt M, Eppenberger HM. Cellular engineering of ventricular adult rat cardiomyocytes. *Cardvasc Res* 2003;60:in press.
- 88 Itescu S, Kocher AA, Schuster MD. Myocardial neovascularization by adult bone marrow-derived angioblasts: strategies for improvement of cardiomyocyte function. *Heart Fail Rev* 2003;8:253-8.
- 89 Shachar M, Cohen S. Cardiac tissue engineering, ex-vivo: design principles in biomaterials and bioreactors. *Heart Fail Rev* 2003;8:271-6.
- 90 Leor J, Battler A, Kloner RA, Etzion S. Reprogramming cells for transplantation. *Heart Fail Rev* 2003;8:285-92.
- 91 Dowell JD, Field LJ, Pasumarthi BS. Cell cycle regulation to repair the infarcted myocardium. *Heart Fail Rev* 2003;8:293-303.