



**University of  
Zurich** <sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2013

---

## Medikamenten-resistente Herzinsuffizienz

Enseleit, Frank ; Rudiger, Alain

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich  
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-90570>  
Journal Article  
Published Version

Originally published at:  
Enseleit, Frank; Rudiger, Alain (2013). Medikamenten-resistente Herzinsuffizienz. *Cardiovascular Medicine*, 16(3):67-73.

# Medikamenten-resistente Herzinsuffizienz

Frank Enseleit<sup>a</sup>, Alain Rudiger<sup>b</sup>, Frank Ruschitzka<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Kardiologie, Universitätsspital, Zürich, Schweiz

<sup>b</sup> Herzchirurgische Intensivstation, Institut für Anästhesiologie, Universitätsspital, Zürich, Schweiz

## Summary

### *Drug-resistant heart failure*

Heart failure is a clinical syndrome in which patients have typical symptoms (e.g. breathlessness and fatigue) and clinical signs resulting from an abnormality of cardiac structure and function. Despite advances in medical therapy, resulting in improved survival, many patients progress to advanced chronic heart failure. Beside haemodynamic changes due to cardiac dysfunction, patients with advanced heart failure develop dysfunctions of other organs, involving the kidneys, liver and the central nervous system, in particular.

Medical therapy aims to stabilise the clinical course of patients with advanced heart failure to prevent hospitalisations and to improve prognosis. Established therapy consists of inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone-system (ACE-inhibitors, angiotensin-receptor-inhibitors and aldosterone-antagonists). In patients with advanced heart failure implantable cardioverter defibrillators (ICD) and cardiac resynchronisation therapy (CRT) should be considered and implanted, if indicated. Although there has been no randomised clinical trial, heart transplantation is an established therapy in patients with severe symptoms of heart failure. Beside the shortage of donor organs, the main challenge is the long-term follow-up of these patients. Due to organ shortages, which are likely to become worse in the future, mechanical ventricular assist devices are now not only used as bridge to transplantation, but also for long-term mechanical circulatory support and may therefore provide a therapeutic option for patients who cannot undergo heart transplantation (destination therapy).

The growing number of patients with advanced heart failure represents a challenge for which interdisciplinary treatment is required.

*Key words: heart failure; medical treatment; ICD; implantable cardioverter defibrillators; CRT; cardiac resynchronisation therapy; heart transplantation; ventricular assist device*

### Funding / potential competing interests:

No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article were reported.

## Einleitung

Herzinsuffizienz wird heute als klinisches Syndrom definiert, bei dem die Patienten unter typischen Sym-

ptomen wie Atemnot und verminderte Leistungsfähigkeit leiden und bei denen klinische Zeichen (z.B. gestaute Halsvenen, pulmonale Rasselgeräusche) bestehen, welche durch eine Beeinträchtigung der kardialen Funktion hervorgerufen werden [1]. Durch die Entwicklung und den therapeutischen Einsatz von neurohumoralen Inhibitoren können das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt, Hospitalisationen vermieden und die Mortalität reduziert werden [1].

Trotz der Erfolge der medikamentösen Behandlung schreitet die Herzinsuffizienz in der Regel fort. Die progrediente Herzinsuffizienz ist charakterisiert durch eine invalidisierende Einschränkung der Leistungsfähigkeit, wiederholte Hospitalisationen und eine hohe Mortalität der betroffenen Patienten (Abb. 1). Neben den hämodynamischen Funktionsstörungen kommt es bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz gehäuft zu Dysfunktionen anderer Organe, insbesondere der Nieren, der Leber und des zentralen Nervensystems. Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz stellen also eine zunehmende Herausforderung dar, für welche eine weiterführende interdisziplinäre Behandlung erforderlich ist.

## Definition und Epidemiologie

Ein erster Definitionsversuch der «fortgeschrittenen Herzinsuffizienz» wurde 1998 durch Adams und Zannad unternommen, welche Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) <30% in Ruhe, einer New-York-Heart-Association (NYHA)-Klasse III–IV oder einer maximalen Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub> max.) <14 ml/kg/min einschloss [2]. Zwischenzeitlich wurde diese Definition revisionsbedürftig, da neue diagnostische (natriuretisches Peptid Typ B, BNP, NT-proBNP) und therapeutische Möglichkeiten (Betablocker, Aldosteron-Antagonisten, Ivabradine, ICD/CRT)

### Korrespondenz:

Dr. Frank Enseleit  
Oberarzt Herzinsuffizienz-/transplantation  
Klinik für Kardiologie  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
frank.enseleit[at]usz.ch

**Abbildung 1**

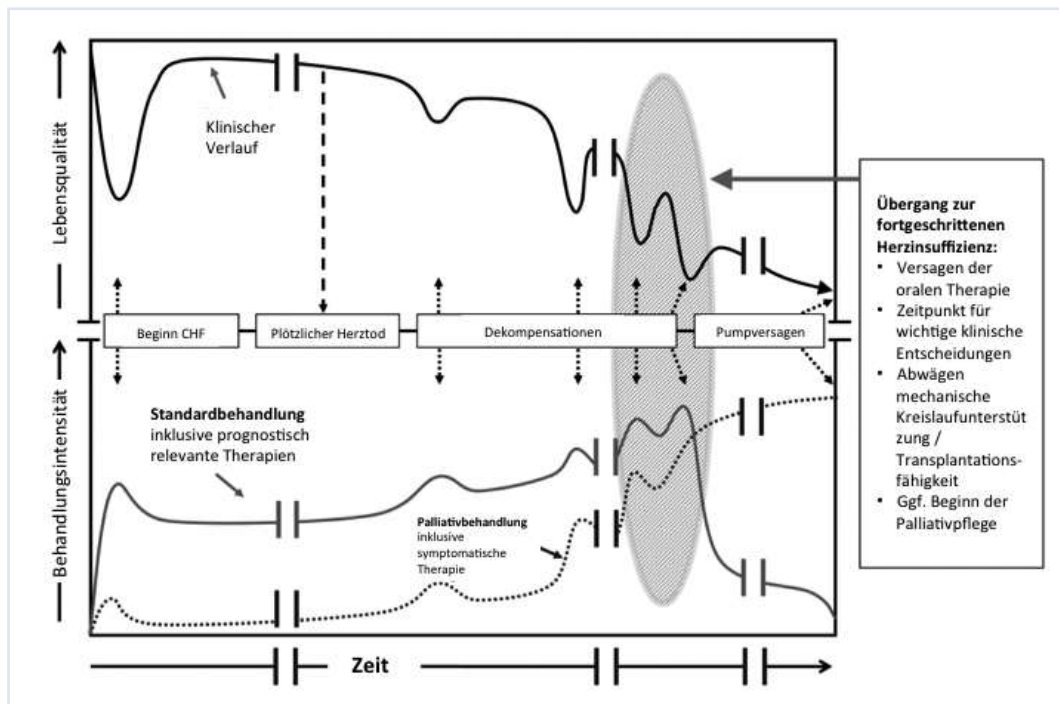
Klinischer Verlauf der Herzinsuffizienz und mögliche Arten der Therapie.

Schwarze Linie: Die Erkrankung führt in der Regel zu einer progressiven, nicht linearen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ein Prozess, welcher durch plötzlichen Herztod oder ein kardiales Pumpversagen beendet wird.

Graue Linie: Zu Beginn der Erkrankung werden verschiedene orale Medikamente zur Therapie der Herzinsuffizienz, bzw. der Begleiterkrankungen, eingesetzt. Mit zunehmender Krankheitsdauer nimmt die Intensität der Therapie zu, bis die Standardtherapie zu versagen beginnt, dies markiert den Übergang zur fortgeschrittenen Herzinsuffizienz.

Gepunktete Linie: Palliative Therapien zur Symptomkontrolle werden während des gesamten Krankheitsverlaufes benötigt. Ihre Intensität nimmt jedoch mit der Zeit, insbesondere bei der Mehrzahl der Patienten, welche nicht für eine mechanische Kreislaufunterstützung oder Herztransplantation in Frage kommen, zu.

Modifiziert nach: Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, et al. Decision making in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(15):1928–52. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung. Jegliche Verwendung der Original-Abbildung erfordert eine Genehmigung von Lippincott Williams & Wilkins, journalpermissions@lww.com.



in die klinische Routine eingeführt werden konnten. Ein für die Prognose der Patienten wesentlicher prognostischer Faktor bleibt darüber hinaus bei dieser Definition unberücksichtigt. Neuere Daten zeigen, dass die Prognose der Patienten nach vorausgegangener Hospitalisation wegen kardialer Dekompensation deutlich schlechter ist als bei klinisch stabilen, euulämischen Patienten mit einer LVEF <25%,  $VO_2$  max. <14 ml/kg/min und/oder NYHA III–IV. Diese Patienten haben unter der Behandlung mit ACE-Hemmern und Beta-blockern eine jährliche Mortalität von 11–12% [3, 4], verglichen mit Patienten mit kürzlicher Hospitalisation, welche eine Mortalitätsrate von 22–25% aufweisen [5, 6]. Fortgeschrittene Herzinsuffizienz beinhaltet daher neben einer deutlich eingeschränkten Herzfunktion auch Zeichen von Endorganschäden wie eingeschränkter Nierenfunktion trotz ausgebauter medikamentöser Therapie. Die fortgeschrittene Herzinsuffizienz entspricht also den Stadien C und D der im Jahr 2005 revidierten ACC/AHA-Kriterien für Herzinsuffizienz [7]. Diese schliessen nach Meinung der Autoren auch diejenigen Patienten ein, welche sich unter der

konventionellen Therapie nicht stabilisieren lassen, d.h. diejenigen Patienten, welche einer Herztransplantation (HTPL) oder einer palliativen Therapie mit einem mechanischen Kreislaufunterstützungssystem (ventricular assist device [VAD]) bedürfen.

### Diagnose der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz

Neben einer systolischen Dysfunktion kann auch eine diastolische Dysfunktion zur fortgeschrittenen Herzinsuffizienz führen. Eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction führt zu vielen Herzinsuffizienzbedingten Hospitalisationen und ist mit einer ähnlich hohen Mortalität vergesellschaftet [6, 8]. In der Studie von Bhatia konnten zwischen 1999 und 2001 über 2800 Patienten mit Herzinsuffizienz eingeschlossen werden [6]. Ein Drittel der eingeschlossenen Herzinsuffizienzpatienten wies eine Auswurfraction von >50% auf. Diese Patienten waren in der Regel älter, weiblichen Geschlechts und litten mehr an arterieller Hypertonie und Vorhofflimmern [6]. Die Mortalitätsraten waren bei Patienten mit normaler Pumpfunktion (LVEF

>50%) und eingeschränkter Pumpfunktion (LVEF <40%) nicht unterschiedlich (5% vs. 7%,  $p = 0.08$  nach 30 Tagen bzw. 22% vs. 26% nach einem Jahr) [6]. Eigene Untersuchungen bei hospitalisierten Patienten mit akuter Herzinsuffizienz zeigten hingegen bei abnehmender Pumpfunktion eine zunehmend schlechtere Prognose [9]. Während die Diagnostik und Prognose der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz mittels Echokardiographie bereits gut in der klinischen Routine implementiert ist, ist der Wert der Biomarker BNP/NT-proBNP in diesem Zusammenhang weniger klar [10].

Da mit Fortschreiten der Herzinsuffizienz die Leistungsfähigkeit stark abnimmt, ist eine wiederkehrende Objektivierung der Leistungsfähigkeit mittels 6-Minuten-Gehtest oder Spiroergometrie unerlässlich. Erstere Untersuchung hat den Vorteil der guten Reproduzierbarkeit bei günstigen Kosten, was die Untersuchung grösserer Patientenkollektive ermöglicht [11]. Die Untersuchung korreliert mit den Symptomen der Herzinsuffizienz und erlaubt eine Risikostratifizierung [12]. Eine Laufstrecke <300 m weist auf eine stark eingeschränkte Leistungsfähigkeit hin, während eine Laufstrecke >500 m mit einer leichten bis mittelschweren Funktionseinschränkung und niedrigem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist (Tab. 1) [13, 14].

Im Gegensatz dazu bietet die Spiroergometrie den Vorteil, dass gleichzeitig weitere Informationen aus dem synchron geschriebenen EKG, den Blutdruckmessungen und der Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe gewonnen werden können. Da die erreichbare maximale Sauerstoffaufnahme bei Laufbandergometrien um ca. 10% höher ist als bei Fahrradergometrien wird bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine Laufbandergometrie empfohlen [15]. Die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ) gilt als der «Goldstandard» der Leistungsdiagnostik bei Herzinsuffizienz. Während eine maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ) >18 ml/kg/min Patienten mit einem niedrigen Risiko identifiziert [16], wurde ein Wert von  $\leq 14$  ml/kg/min lange als Hinweis

für eine Transplantationsbedürftigkeit erachtet [17]. Da dieser Wert aus Studien abgeleitet worden ist, in den Patienten noch nicht mit Betablockern und ICD/CRT-Systemen behandelt wurden, geht man heute bei Patienten unter Betablockertherapie von einer maximalen  $VO_2 \leq 12$  ml/kg/min als ein Kriterium, welches für die Durchführung einer Transplantation spricht, aus. Aus diesen Überlegungen kann abgeleitet werden, dass eine maximale  $VO_2 \leq 12$  ml/min/kg unter Betablockade für eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz spricht (Tab. 1) [10]. Da die Messung der maximalen  $VO_2$  durch Dekonditionierung, hohes Körpergewicht, fehlende Motivation oder Schwierigkeiten mit der Gesichtsmaske oder dem Mundstück verkompliziert werden kann, sollte die maximale  $VO_2$  nur in Verbindung mit anderen Werten zur Risikostratifizierung genutzt werden [15]. In den letzten Jahren wurde daher zunehmend das Atemäquivalent für Kohlendioxid ( $VE/VCO_2$ ) verwendet. Die Beziehung zwischen Ventilation und  $CO_2$ -Produktion ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz gestört, ein hohes Atemäquivalent für Kohlendioxid (>34) ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert [18–20].

### Medikamentöse Behandlung der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz

Die medikamentöse Therapie zielt darauf ab, Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz zu stabilisieren, Hospitalisationen zu vermeiden und die Prognose zu verbessern. Die etablierte, prognoseverbessernde medikamentöse Therapie besteht aus Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker [ARB] und Aldosteron-Antagonisten).

ACE-Hemmer verbessern nachweislich die Prognose bei Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion und fortgeschrittener Herzinsuffizienz [21, 22]. Insbesondere in der CONSENSUS-Studie (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), in welche Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz ein-

**Tabelle 1**

Definition der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz.

Mittelschwere bis schwere Dyspnoe oder starke Leistungsminderung in Ruhe oder bei kleinster Belastung (NYHA-Klasse III oder IV)
Wiederholte Episoden von Flüssigkeitsretention und/oder eingeschränktem Herzzeitvolumen
Objektive Zeichen einer schweren kardialen Dysfunktion (mind. eins der folgenden Kriterien muss erfüllt sein):
– Linksventrikuläre Auswurffraktion <30%
– Doppler-sonographisch pseudonormales oder restriktives Einstrommuster über der Mitralklappe
– Hohe links- und/oder rechtsventrikuläre Füllungsdrücke
– Erhöhtes natriuretisches Peptid Typ B (BNP, NT-proBNP)
Schwere eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit
– 6-Minuten-Gehtest <300 m
oder
– max. Sauerstoffaufnahme <12–14 ml/kg/min
Mindestens eine Hospitalisation in den letzten 6 Monaten
Charakteristische Beschwerden trotz optimaler medikamentöser Therapie

geschlossen wurden, zeigte die Behandlung mit Enalapril eine absolute Risikoreduktion von 14,6%, was bedeutet, dass 7 Patienten über 6 Monate behandelt werden müssen, um einen Todesfall zu verhindern (number needed to treat [NNT] = 7) [21]. Bei Patienten mit ACE-Hemmer-Intoleranz sollte ein Angiotensin-Rezeptor-Antagonist (Sartan) eingesetzt werden, eine Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer und Sartan zeigte jedoch keine Überlebensvorteile [23, 24]. Die Wirkung des direkten Renin-Inhibitors Aliskiren auf die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird derzeit im Rahmen von 2 randomisierten, kontrollierten Studien (ATMOSPHERE, ASTRONAUT) untersucht [25, 26].

Betablocker haben einen festen Stellenwert in der Therapie der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz [3, 4]. Bei Patienten unter Betablockertherapie, welche akut kardial dekomensieren, sollte jedoch eine Dosisreduktion oder ein vorübergehendes Pausieren des Betablockers erwogen werden [27].

Die Wirkung des Mineralkortikoidrezeptorblockers Spironolacton wurde bei 1663 Patienten mit NYHA III–IV und einer LVEF  $\leq 35\%$  getestet. Die Patienten wurden zusätzlich zur Standardtherapie mit Spironolacton 25–50 mg/d behandelt [28]. Die absolute Risikoreduktion der Gesamtmortalität nach 2 Jahren Behandlung betrug 11,4% (NNT = 9), wobei jedoch nur 11% der Patienten auch mit Betablockern behandelt worden waren [28]. Obwohl die Datenlage für die Aldosteronantagonisten bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz gut ist, sollten diese Medikamente nur unter engmaschiger Kontrolle der Laborparameter eingesetzt werden, da es gehäuft zu einer Verschlechterung der Niereninsuffizienz und zu Hyperkaliämien kommen kann [29].

Obwohl der Effekt der Diuretika auf die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht untersucht worden ist, kann auf diese Medikamente zur symptomatischen Therapie der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz nicht verzichtet werden [10]. Schleifendiuretika (z.B. Furosemid, Torasemid) führen, im Vergleich zu Thiaziden (z.B. Hydrochlorothiazid) zu einer intensiveren und kürzer wirksamen Diurese und werden insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt [1]. Eine Kombination von Schleifendiuretikum und Thiaziddiuretikum wirkt synergistisch und ist insbesondere bei Patienten mit persistierenden Ödemen indiziert [1]. Bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und Diuretika-resistenz kann darüber hinaus eine Ultrafiltration indiziert sein [30]. Letztere zeigte jedoch in einer kürzlich publizierten Studie mit 188 akut dekompensierten Patienten und eingeschränkter Nierenfunktion keine Vorteile in Bezug auf eine Verbesserung der Nierenfunktion (primärer Endpunkt) [31]. 96 Stunden nach Beginn der Behandlung sank das Kreatinin in der Diuretika-Gruppe um  $3,5 \pm 46,9 \mu\text{mol/l}$  ab, während es in der Ultrafiltrationsgruppe um  $20,3 \pm 61,9 \mu\text{mol/l}$  an-

stieg ( $p = 0,003$ ) [31]. Bezüglich des Gewichtsverlustes bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen (Ultrafiltration:  $-5,5 \pm 5,1 \text{ kg}$  vs.  $-5,7 \pm 3,9 \text{ kg}$ ,  $p = 0,58$ ) [31]. Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war in der Ultrafiltrationsgruppe im Vergleich zur pharmakologisch behandelten Gruppe erhöht (72% vs. 57%,  $p = 0,03$ ) [31]. Aus diesem Grund starten wir eine Nierenersatztherapie erst, wenn eine Diuretika-refraktäre Hypervolämie, eine Hyperkaliämie (Kalium  $>6,5 \text{ mmol/l}$ ), Urämie-Symptome (z.B. Enzephalopathie, Perikarditis) oder eine schwere metabolische Azidose ( $\text{pH} < 7,2$ ) vorliegt.

Digoxin ist bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern eine mögliche Therapieoption zur Frequenzkontrolle, wobei die Therapie mit einem Betablocker vorzuziehen ist, da Digoxin keine gute Kontrolle der Kammerfrequenz unter Belastung zulässt [32]. Eine Kombination von Digoxin und Betablockern führt zu einer besseren Kontrolle der Kammerfrequenz, im Vergleich zur alleinigen Betablockertherapie [33]. Darüber hinaus zeigte Digoxin in der DIG-Studie kein Mortalitätsbenefit bei enger therapeutischer Breite [34]. In diese Studie, welche zu einer Zeit durchgeführt worden ist, in der eine Betablockertherapie noch nicht weit verbreitet war, wurden 6800 Patienten mit einer LVEF  $\leq 45\%$  und NYHA-Klasse II–IV zur Therapie mit Digoxin (0,25 mg/d) oder Placebo randomisiert [34]. Es zeigte sich eine absolute Reduktion der Rehospitalisationen von 7,9% (NNT = 13 über 3 Jahre Behandlungszeit). Bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus sollte bei persistierender Symptomatik unter ausgebauter Therapie (ACE-Hemmer oder Sartan, Betablocker, Aldosteron-Antagonist) eine Therapie mit Digoxin erwogen werden, um bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz die Häufigkeit von Hospitalisationen wegen dekompensierter Herzinsuffizienz zu vermeiden [1, 10].

Vorhofflimmern ist bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz häufig, daher sollte bei diesen Patienten, basierend auf dem  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score, eine Thromboembolie-Prophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten begonnen werden [1]. Neuere Antikoagulantien wie die oralen direkten Thrombin-Inhibitoren oder die oralen Faktor-X-Inhibitoren sind bei einer Kreatinin-Clearance  $< 30 \text{ ml/min}$  kontraindiziert, die Anwendung bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz ist daher häufig limitiert und sollte nur unter engmaschiger Kontrolle der Nierenfunktion durchgeführt werden [1]. Die WARCEF-Studie untersuchte bei 2305 Patienten im Sinusrhythmus den Effekt einer Therapie mit Azetylsalizylsäure im Vergleich zum Vitamin-K-Antagonisten Warfarin hinsichtlich des kombinierten Endpunktes ischämischer Schlaganfall, intrazerebrale Blutung oder Tod [35]. Es fand sich hinsichtlich des primären Endpunktes kein Unterschied, so dass eine orale Antikoagulation bei Patienten mit einge-



schränkter linksventrikulärer Pumpfunktion, welche im Sinusrhythmus sind, primär nicht indiziert ist [35].

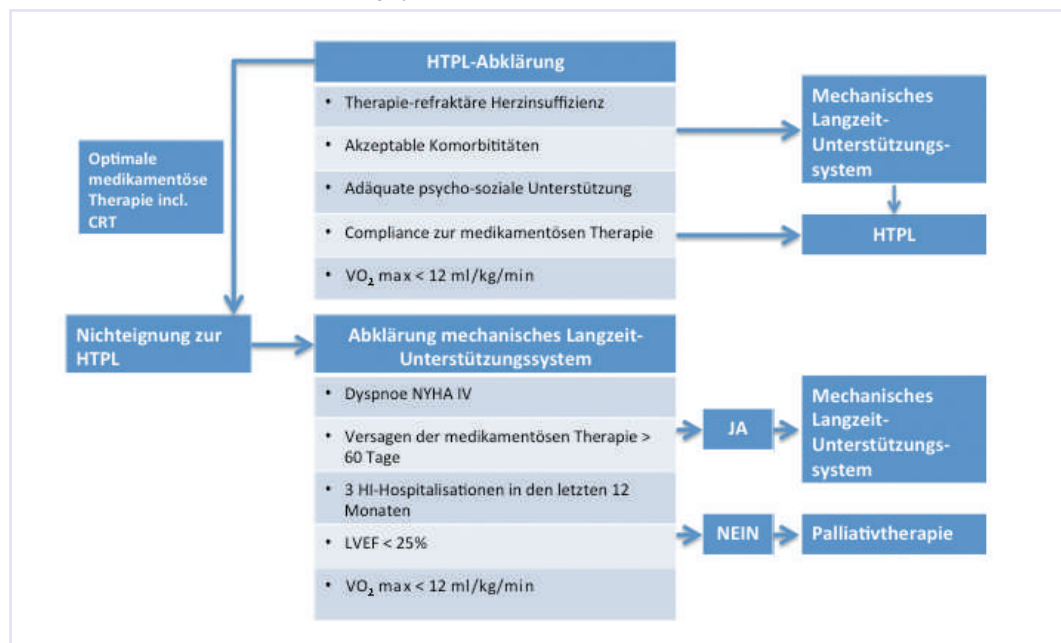
### Schrittmachertherapie der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz

Eine Therapie mit implantierbaren Kardioverttern/Defibrillatoren (ICD) ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF  $\leq 35\%$  primärprophylaktisch indiziert. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit klinisch leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz (NYHA II–III) zu. Die SCD-HeFT-Studie untersuchte 2521 Patienten mit dilatativer oder ischämischer Kardiomyopathie und einer LVEF  $\leq 35\%$  [36]. Bei diesen Patienten mit NYHA II–III fand sich im Vergleich zur mit Amiodaron-behandelten Kontrollgruppe eine absolute Risikoreduktion von 6,9% (NNT = 14 über 45,5 Monate Behandlungszeit) [36]. Ähnliche Resultate konnten in der MADIT-II-Studie bei Patienten nach Myokardinfarkt und einer mittleren LVEF von 23% erzielt werden [37]. Bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz sollte eine kardiale Resynchronisati-

onstherapie (CRT) erwogen werden. Obwohl die Indikation für eine CRT in den letzten Jahren auch auf Patienten mit leichterer Herzinsuffizienz (NYHA II) ausgedehnt worden ist [1], profitieren insbesondere Patienten fortgeschrittener Herzinsuffizienz. In die COMPANION-Studie (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure) wurden 1520 Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III–IV), einer LVEF  $\leq 35\%$  und einer QRS-Dauer  $\geq 120$  ms eingeschlossen [38]. Die Patienten wurden in 3 verschiedene Behandlungsgruppen randomisiert: Medikamentöse Therapie, Resynchronisationstherapie nur mit biventrikulärem Schrittmacher (CRT-P), Resynchronisationstherapie mit biventrikulärem Schrittmacher und Kardioverter/Defibrillator (CRT-D). Es zeigte sich, dass die CRT-D-Therapie (relative Risikoreduktion 36% für Tod) und die CRT-P-Therapie (relative Risikoreduktion 24% für Tod) einer medikamentösen Therapie überlegen sind [38]. Die absolute Risikoreduktion für Tod und Hospitalisation aus kardiovaskulärem Grund betrug 8,6% (NNT = 12 über einen Zeitraum von 16 Monaten) [38]. Ähnliche

#### Abbildung 2

Indikatoren für die Zuweisung von Patienten zur Abklärung für die Herztransplantation und/oder Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems.



#### Tabelle 2

Indikationen für die mechanische Kreislaufunterstützung.

Patienten mit schweren Symptomen über 2 Monate Dauer trotz optimaler medikamentöser und elektrischer (ICD/CRT) Therapie und welche zusätzlich mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

1. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $< 25\%$  und  $VO_2$  max.  $< 12$  ml/kg/min
2.  $\geq 3$  Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz in den vergangenen 12 Monaten ohne ersichtliche Ursache
3. Abhängigkeit von intravenöser inotroper Therapie
4. Zunehmende Endorganschäden (Verschlechterung der Nierenfunktion und/oder der Leberfunktion) durch reduzierte Perfusion, und nicht durch inadäquate Füllungsdrücke (PCWP  $\geq 20$  mm Hg und systolischer Blutdruck  $\leq 80$ – $90$  mm Hg oder Cardiac Index  $\leq 2$  l/min/m<sup>2</sup>)
5. Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion

Resultate konnten in der CARE-HF-Studie gezeigt werden [39]. In diese Studie wurden 813 Patienten mit NYHA-Klasse III–IV eingeschlossen und entweder mit medikamentöser Standardtherapie oder CRT-P behandelt [39]. Die absolute Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt Tod und Hospitalisation aus kardiovaskulärem Grund betrug 16,6% (NNT = 6 über einen Zeitraum von 29 Monaten) [39].

### Chirurgische Behandlung der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz

Die Herztransplantation (HTPL) ist eine etablierte Therapie der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz [17]. Obwohl keine kontrollierten Studie durchgeführt worden sind, besteht der internationale Konsens, dass diese Therapie die Lebensqualität, die Leistungsfähigkeit und letztlich das Überleben deutlich verbessert und damit der konventionellen Therapie überlegen ist [1]. Abgesehen von der weiterhin bestehenden Organknappheit, welche sich durch die Zunahme von Patienten mit Herzinsuffizienz in den nächsten Jahren noch akzentuierten dürfte, besteht die Hauptherausforderung dieser Therapie in der kontinuierlichen Nachsorge [1]. Hier sind insbesondere die teilweise eingeschränkte Wirksamkeit der Immunsuppressiva mit der Gefahr von Organabstossungen und die häufig auftretenden unerwünschten Wirkungen der immunsuppressiven Therapie wie Infektionen, arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz, Graftvaskulopathie und Malignome zu nennen.

Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme («ventricular assist devices» [VAD]) wurden entwickelt, um den Kreislauf bei Patienten, welche auf eine HTPL warten, kurz- bis mittelfristig zu unterstützen («bridge to transplantation») [40]. Da die neueste Generation der VAD stark miniaturisiert und voll implantierbar sind, hat sich die Indikation zunehmend ausgeweitet (Tab. 2, Abb. 2). Bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, bei denen alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft sind, kommt eine Implantation aus folgenden Indikationen in Frage: Patienten mit Medikamenten-refraktärer, lebensbedrohlicher Herzinsuffizienz können eine kurzfristige VAD-Therapie bis zur weiteren Entscheidung, beispielsweise für eine HTPL, erhalten («bridge to decision»). Unter «bridge to candidacy» versteht man eine VAD-Implantation zur Verbesserung der Endorganfunktion, mit dem Ziel einer HTPL. Eine weitere Möglichkeit besteht in der «bridge to recovery». Hierunter versteht man eine vorübergehende VAD-Implantation mit dem Ziel einer Erholung des Herzens und anschließender Explantation des VAD [1]. Ermutigt von den bisherigen Resultaten und bedingt durch den Mangel an geeigneten Organ Spendern, wurden in den letzten Jahren vermehrt VAD mit dem Ziel einer Dauertherapie bis zum Lebensende («destination therapy») implantiert. Diese

Option ist für Patienten vorgesehen, welche nicht transplantiert werden können [1]. In der REMATCH-Studie wurden 129 Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA IV), welche nicht für eine HTPL in Frage kamen, entweder zur Implantation eines linksventrikulären VAD oder zu optimaler medikamentöser Therapie randomisiert [41]. Patienten mit einer VAD-Therapie hatten eine 48%ige relative Risikoreduktion für Tod im Vergleich zu den nur medikamentös therapierten Patienten [41]. Zwei Jahre nach Implantation lebten noch 23% in der VAD-Gruppe, verglichen mit 8% in der konservativ behandelten Vergleichsgruppe ( $p = 0,09$ ; NNT = 7). Diese Verbesserung des Überlebens wurde jedoch durch eine 2,35-fach erhöhte Häufigkeit an Komplikationen in der VAD-Gruppe erkauft (95%-Konfidenzintervall: 1,86–2,95) [41]. Hauptkomplikationen der VAD sind neben insbesondere postoperativ auftretenden Blutungen und Thromboembolien Infektionen, Hämolyse und primäres Geräteversagen [1].

In der Studie von Slaughter et al. wurden 200 Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz 2:1 zu einer VAD-Implantation mit einem Gerät der zweiten Generation, welches mit kontinuierlichem Blutfluss arbeitet, oder einem herkömmlichen Gerät mit pulsatilem Fluss, randomisiert [42]. Es zeigte sich nach 2 Jahren ein deutlich verbessertes Überleben der ersten Gruppe (58% vs. 24%,  $p = 0,008$ ; NNT = 4) [42].

Systeme der dritten Generation befördern das Blut kontinuierlich mittels einer sehr kleinen Zentrifugalpumpe [43]. Im Gegensatz zu Geräten der zweiten Generation arbeiten diese neueren Geräte mit einer geringeren Umdrehungszahl und reduzieren so das Risiko der Hämolyse. Diese Geräte können komplett in den Thorax implantiert werden, benötigen jedoch eine dünnes Kabel («Driveline»), über welches das VAD gesteuert und mit Strom versorgt wird [43].

### Literatur

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al., Guidelines ESC/EF. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787–847.
- Adams KF, Jr., Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J*. 1998;135(6 Pt 2 Su):S204–15.
- Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, Kjekshus J, Waagstein F, Wedel H, et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):932–8.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al., Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study G. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651–8.
- Aurigemma GP. Diastolic heart failure - a common and lethal condition by any name. *N Engl J Med*. 2006;355(3):308–10.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260–9.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al, American College of C, American Heart Association Task

- Force on Practice G, American College of Chest P, International Society for H, Lung T, Heart Rhythm S. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112(12):e154–235.
- 8 Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251–9.
  - 9 Rudiger A, Harjola VP, Muller A, Mattila E, Salla P, Nieminen M, et al. Acute heart failure: clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):662–70.
  - 10 Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, Bergh CH, et al, Heart Failure Association of the European Society of C. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(6–7):684–94.
  - 11 Ingle L, Shelton RJ, Rigby AS, Nabb S, Clark AL, Cleland JG. The reproducibility and sensitivity of the 6–min walk test in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(17):1742–51.
  - 12 Ingle L, Rigby AS, Carroll S, Butterly R, King RF, Cooke CB, et al. Prognostic value of the 6 min walk test and self-perceived symptom severity in older patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2007;28(5):560–8.
  - 13 Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6–minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA*. 1993;270(14):1702–7.
  - 14 Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Brentana L, Dei Cas L. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(6):687–91.
  - 15 Ingle L. Prognostic value and diagnostic potential of cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(2):112–8.
  - 16 Fleg JL, Pina IL, Balady GJ, Chaitman BR, Fletcher B, Lavie C, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research applications: an advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 2000;102(13):1591–7.
  - 17 Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(9):1024–42.
  - 18 Tabet JY, Beauvais F, Thabut G, Tartiere JM, Logeart D, Cohen-Solal A. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO<sub>2</sub> slope in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10(4):267–72.
  - 19 Nanas SN, Nanas JN, Sakellariou D, Dimopoulos SK, Drakos SG, Kapsimalakou SG, et al. VE/VCO<sub>2</sub> slope is associated with abnormal resting haemodynamics and is a predictor of long-term survival in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(4):420–7.
  - 20 Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation* 2007;115(18):2410–7.
  - 21 Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429–35.
  - 22 Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293–302.
  - 23 Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667–75.
  - 24 McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al., Investigators C, Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767–71.
  - 25 Gheorghide M, Albaghdadi M, Zannad F, Fonarow GC, Bohm M, Gimpelewicz C, et al., investigators A, study c. Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):100–6.
  - 26 Krum H, Massie B, Abraham WT, Dickstein K, Kober L, McMurray JJ, et al., Investigators A. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failure (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):107–14.
  - 27 Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghide M, Investigators I-H, Coordinators. Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1534–41.
  - 28 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. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–17.
  - 29 Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2004;351(6):543–51.
  - 30 Costanzo MR, Saltzberg M, O'Sullivan J, Sobotka P. Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2047–51.
  - 31 Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Ret al., Heart Failure Clinical Research N. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2296–304.
  - 32 Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;13(1):1–6.
  - 33 Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1944–51.
  - 34 The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525–33.
  - 35 Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al., Investigators W. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1859–69.
  - 36 Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al., Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial I. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225–37.
  - 37 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al., Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial III. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877–83.
  - 38 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al., Comparison of Medical Therapy P. Defibrillation in Heart Failure I. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140–50.
  - 39 Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al., Cardiac Resynchronization-Heart Failure Study I. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539–49.
  - 40 Stevenson LW, Rose EA. Left ventricular assist devices: bridges to transplantation, recovery, and destination for whom? *Circulation*. 2003;108(25):3059–63.
  - 41 Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al., Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure Study G. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1435–43.
  - 42 Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al., HeartMate III. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2241–51.
  - 43 Wieselthaler GM, O Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Strueber M, Investigators HC. Initial clinical experience with a novel left ventricular assist device with a magnetically levitated rotor in a multi-institutional trial. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(11):1218–25.
  - 44 Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, Goldstein NE, Matlock DD, Arnold RM, et al., American Heart A, Council on Quality of C, Outcomes R, Council on Cardiovascular N, Council on Clinical C, Council on Cardiovascular R, Intervention, Council on Cardiovascular S, Anesthesia. Decision making in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(15):1928–52.