

Herzinsuffizienz

DEGAM Leitlinie Nr. 9

Teil 2 - Evidenz und Rationale

 omikron publishing Düsseldorf 2006

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die Grundlagen für die gemeinsame Entscheidung von Ärzten und deren Patienten zu einer im Einzelfall sinnvollen gesundheitlichen Versorgung darstellen.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), der wissenschaftlichen Fachgesellschaft für Allgemeinmedizin, zielen auf die Beschreibung angemessenen, aufgabengerechten Handelns im Rahmen hausärztlicher bzw. allgemeinmedizinischer Grundversorgung.

Unbenommen bleibt dabei, daß Hausärzte auch Spezialgebiete beherrschen können und dann dementsprechend in Einzelbereichen eine Spezialversorgung anbieten können; diese hat dann allerdings den Leitlinien einer spezialisierten Versorgung zu folgen.

Zur Weiterentwicklung sind Kommentare und Ergänzungen von allen Seiten herzlich willkommen und sollten bitte gesandt werden an die:

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Geschäftsstelle Leitlinien

c/o Abteilung für Allgemeinmedizin - Universitätsklinikum Düsseldorf

Moorenstraße 5

40225 Düsseldorf

Telefon: 0211-81-17771

Telefax: 0211-81-18755

E-mail: anja.wollny@med.uni-duesseldorf.de

© omikron publishing / DEGAM 2006

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Düsseldorf

Herstellung: Geschäftsstelle Leitlinien, Verbreitung und -implementierung der DEGAM
c/o Institut für Allgemeinmedizin, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt

Umschlaggestaltung: MeseDesign, Budapest

Druck: Zimmermann Druck, Balve

Stand: September 2006

Revision geplant: 2009

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen

Alle in diesem Werk enthaltenen Angaben, Ergebnisse usw. wurden von den Autoren und der Herausgeberschaft nach bestem Wissen erstellt. Sie erfolgen ohne jede Verpflichtung oder Garantie des Verlages. Er übernimmt deshalb keinerlei Verantwortung und Haftung für etwa vorhandene inhaltliche Unrichtigkeiten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Die Drucklegung dieser Leitlinie wurde durch eine Garantieabnahme des AQUA - Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen, Göttingen, unterstützt, das die vorliegende Leitlinie in den Qualitätszirkeln zur hausärztlichen Pharmakotherapie verbreitet.

Inhaltsverzeichnis – Teil 2

1	Einführung	13
1.1	Ziele und Definition	17
1.1.1	Anwender und Ziele	17
1.1.2	Definition der Herzinsuffizienz (ICD-10 I50)	18
1.2	Epidemiologie, Ursachen und natürlicher Verlauf	19
1.2.1	Epidemiologie	19
1.2.2	Ursachen der Herzinsuffizienz	20
1.2.3	Pathophysiologie	21
1.2.4	Formen der Herzinsuffizienz	24
1.2.5	Stadieneinteilung	25
1.2.6	Prognose	26
1.3	Notfallsituationen	29
1.3.1	Akute Dekompensation bei Herzinsuffizienz	29
2	Vorgehensweise in Diagnostik und Therapie	30
2.1	Erstdiagnostik	30
2.1.1	Beratungsanlässe	30
2.1.2	Anamnese	31
2.1.2.1	Symptome	31
2.1.3	Klinische Untersuchung	32
2.1.4	Klinisch-chemische und technisch-apparative Diagnostik	33
2.1.4.1	Basisdiagnostik	34
2.1.4.1.1	EKG (12 Ableitungen)	34
2.1.4.1.2	Röntgen-Thorax	38
2.1.4.1.3	Labordiagnostik	39
2.1.4.2	Natriuretische Peptide	40
2.1.4.3	Echokardiographie	47
2.1.4.4	Weiterführende Diagnostik	48
2.1.4.4.1	Koronarangiographie	48
2.1.4.4.2	Andere	49
2.2	Therapie	56
2.2.1	Kausale Therapiekonzepte	56
2.2.2	Nicht-pharmakologische Therapie	57
2.2.2.1	Körperliches Training	57
2.2.2.2	Modifikation des Lebensstils	59
2.2.2.3	Gewichtsnormalisierung, Salz- und Flüssigkeitsrestriktion	61
2.2.2.4	Andere	64

2.2.3	Pharmakotherapie	67
2.2.3.1	Therapie der systolischen Herzinsuffizienz	67
2.2.3.1.1	Mortalitätsreduzierende Therapie	67
2.2.3.1.1.1	ACE-Hemmer	67
2.2.3.1.1.2	β-Rezeptorenblocker	74
2.2.3.1.1.3	Aldosteron-Antagonisten	79
2.2.3.1.1.4	Angiotensin-II-Antagonisten (AT1-Rezeptorblocker)	82
2.2.3.1.2	Symptomverbessernde Therapie	86
2.2.3.1.2.1	Diuretika	86
2.2.3.1.2.2	Digitalis	88
2.2.3.1.3	Pharmakotherapie für ausgewählte Patienten	96
2.2.3.1.3.1	Hydralazin/ISDN	96
2.2.3.1.3.2	Kalziumantagonisten	99
2.2.3.1.3.3	Amiodaron	101
2.2.3.1.3.4	Orale Antikoagulation	102
2.2.3.1.3.5	Thrombozytenaggregationshemmer (TAS)	104
2.2.3.1.3.6	HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine)	105
2.2.3.1.3.7	Positiv inotrope Substanzen (PIS)	105
2.2.3.1.3.8	Endokarditisprophylaxe	106
2.2.3.2	Pharmakotherapie der diastolischen Herzinsuffizienz	107
2.2.3.3	Palliativtherapie für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz	108
2.2.4	Pharmaka, die bei Herzinsuffizienz vermieden werden sollten	110
2.3	Monitoringparameter	114
2.3.1	Monitoring des klinischen Status	115
2.3.2	Selbstmonitoring des Patienten	117
2.4	Kooperation mit Spezialisten	118
2.4.1	Fachkardiologische Untersuchung	118
2.4.2	Herztransplantation	119
2.4.3	Andere interventionelle Therapien	121
2.4.4	Stationäre Behandlung	122
2.5	Ausblick: Strukturierte Versorgungskonzepte bei chronischer Herzinsuffizienz	123
3	Zusammenfassung der Empfehlungen	125
4	Methodik	127
4.1	Entwicklungskonzept	127
4.2	Zielpopulation	128
4.3	Informationsquellen und Recherchen	128
4.4	Ein- und Ausschlusskriterien	129

4.5	Bewertung und Auswertung der Dokumente	130
4.6	Datenextraktion und Informationssynthese	131
4.7	Härtegrade der Evidenz und Stärke der Empfehlungen	131
4.8	Formales Konsensverfahren	133
5	Ergebnisse	135
5.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	135
5.2	Ergebnisse der Bewertung der methodischen Qualität	137
5.2.1	Methodische Qualität der Leitlinien	137
5.2.2	Methodische Qualität sonstiger berücksichtigter Publikationen	138
5.3	Ergebnisse der Datenextraktion und Informationssynthese	138
6	Gesundheitsökonomische Aspekte	138
7	Verbreitungs- und Implementierungsplan	139
8	Evaluation	142
9	Verantwortung, Gültigkeitsdauer und Fortschreibung	144
10	Autoren, Kooperationspartner, Förderung	145
11	Literatur	148
12	Anhang	170

Übergangzeit abgelaufen, LL wird z.Zt. überm...

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Pathophysiologische Modelle & darauf beruhende Therapieansätze	21
Abb. 2: Facetten der Entwicklung einer Herzinsuffizienz	22
Abb. 3: Klin. Algorithmus zur Erstdiagnostik einer chron. Herzinsuffizienz	125
Abb. 4: Klin. Algorithmus zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	126

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1: Pathophysiologische Veränderungen beim Syndrom Herzinsuffizienz ...	22
Tab. 2: CC/AHA-Stadien der Herzinsuffizienz	25
Tab. 3: Klinische Zeichen der Herzinsuffizienz – diagnostische Wertigkeit	32
Tab. 4: Ergebnisse der Metaanalysen für Sensitivität, Spezifität und Diagnostische Odds Ratio (OR).....	43
Tab. 5: Ergebnisse bei Alehagen et al. 2003, stratifiziert nach Ein- bzw. Ausschluss isolierter diastolischer Dysfunktion und für verschiedene cut-offs	45
Tab. 6: Beispiele für weiterführende Diagnostik in Kooperation mit einem Spezialisten.....	49
Tab. 7: Zusammenfassung der Empfehlungen bezüglich Anamnese und klinischer Untersuchungen inklusive zugehöriger Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung in den eingeschlossenen Leitliniendokumenten	50
Tab. 8: Zusammenfassung der Empfehlungen bezüglich klinisch-chemischer und apparativer Diagnostik inkl. zugehöriger Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung in den eingeschlossenen Leitliniendokumenten.....	51
Tab. 9: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur ACE-Hemmer-Therapie in den eingeschlossenen Leitlinien.....	69
Tab. 10: Kalkulation verschiedener NNTs aus ACE-Hemmerstudien.....	72
Tab. 11: Effekt von ACE-Hemmern auf die Herzinsuffizienz-mortalität bei Männern und Frauen.....	72
Tab. 12: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur β -RB-Therapie in den eingeschlossenen Leitlinien	76
Tab. 13: Effekt von β -Blockern auf die Herzinsuffizienz-mortalität bei Männern und Frauen.....	78

Tab. 14: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Therapie mit Aldosteron-Antagonisten in den eingeschlossenen Leitlinien	80
Tab. 15: Quantitative Nutzen-Risikorelationen der Wirksamkeit der Aldosteron-Antagonisten bei NYHA III-IV	82
Tab. 16: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Therapie mit AT1-Blockern in den eingeschlossenen Leitlinien	83
Tab. 17: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Diuretikatherapie in den eingeschlossenen Leitlinien	87
Tab. 18: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Digitalistherapie in den eingeschlossenen Leitlinien.....	90
Tab. 20: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Therapie mit Hydralazin/ISDN in den eingeschlossenen Leitlinien.....	98
Tab. 21: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Verwendung von Kalziumantagonisten in den eingeschlossenen LL.....	100
Tab. 22: Pharmakotherapie der diastolischen Herzinsuffizienz.....	108
Tab. 23: Pharmaka, die bei Herzinsuffizienz vermieden werden sollen	111
Tab. 24: Indikationen zur Implantation von ICDs zur Primär- und Sekundärprävention	122
Tab. 25: Ergebnisse der systematischen Leitlinienrecherche.....	135
Tab. 26: Ergebnisse der Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Leitlinien: AGREE-Scores.....	137
Tab. 27: Indikationen zur Herztransplantation	170
Tab. 28: Kontraindikationen zur Herztransplantation	170
Tab. 29: Herztransplantierende Zentren in Deutschland.....	171

Verzeichnis der Abkürzungen

αTNF.....	Tumornekrosefaktor α
ACC.....	American College of Cardiology
ACEH.....	Angiotensin Converting Enzyme Hemmer
AHA.....	American Heart Association
AMI.....	Akuter Myokardinfarkt
ANA.....	Antinukleäre Antikörper
ANP.....	Atrial Natriuretic Peptide
AP.....	Angina pectoris
ARR.....	Absolute Risikoreduktion
ASS.....	Acetylsalicylsäure
AT ₁ B.....	Angiotensin-II-Antagonisten (AT ₁ -Blocker)
β-RB.....	β-Rezeptorenblocker
BB.....	Blutbild
BMI.....	Body Mass Index
BNP.....	Brain Natriuretic Peptide
BP.....	Blutdruck (blood pressure)
CA.....	Calcium-Antagonisten
CDC.....	Centers for Disease Control and Prevention (Bundesbehörde des U.S. Department of Health and Human Services)
Ci.....	Cirrhose
CM.....	Cardiomyopathie
CMR.....	Cardiac Magnetic Resonance Imaging
CNP.....	C-type Natriuretic Peptide
COPD.....	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRF.....	Coronare (kardiovaskuläre) Risikofaktoren
CT.....	Computertomographie
CTx.....	Chemotherapie
CVI.....	Chronisch venöse Insuffizienz
DD.....	Differentialdiagnose
ECC.....	Endogene Kreatininclearance
EF.....	Ejektionsfraktion
GFR.....	Glomeruläre Filtrationsrate

GPP“ <i>Recommended good practice</i> “	Empfehlungsstärke in NICE-Leitlinie, die auf der klinischen Expertise der Mitglieder des Entwicklungsteams beruht
HF	Herzfrequenz
HI	Herzinsuffizienz
HJ-Reflex	Hepatojugulärer Reflux
HOCM	Hypertrophe obstruktive Cardiomyopathie
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HSS	Herzspitzenstoß
HT	Herzton
HTx	Herztransplantation
ISA	intrinsische sympathomimetische Aktivität
ISDN	Isosorbiddinitrat
JVD	Jugularvenendruck
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Kontraindikation
KS	Klopfschall
LAHB	Linksanteriorer Hemiblock
LL	Leitlinie
LSB	Linksschenkelblock
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MACE	<i>Major cardiovascular events</i>
MI	Mitralsuffizienz
NAST	Nierenarterienstenose
NI	Niereninsuffizienz
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernspintomographie)
NNT	Number Needed to Treat
NPV	Negative Predictive Value (Negativer Vorhersagewert)
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NTx	Nierentransplantation
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PIS	Positiv inotrope Substanzen
PM	Herzschrittmacher (pace maker)
PND	Paroxysmale nächtliche Dyspnoe

PET	Positronenemissionstomographie
PPV	Positive Predictive Value (Positiver Vorhersagewert)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RF	Rheumafaktor
RGs	Rasselgeräusche
Rö-Th	Röntgenuntersuchung des Thorax
RR	Relatives Risiko
RTx	Strahlentherapie
Sens	Sensitivität
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
Spez	Spezifität
SR	Sinusrhythmus
SSS	Sick Sinus Syndrome (Syndrom des kranken Sinusknotens)
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
VHF	Vorhofflimmern
VMS	Vanillinmandelsäure
VO _{2max}	Maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung
VT	Ventrikuläre Tachycardie
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Copyright abgelaufen, wird zzt. übernommen

Gliederung

Aufbau der Kapitel in der Langfassung: Teil 1 (grau) und Teil 2 (schwarz)

1 Einführung	1.1 Ziele & Definition 1.2 Epidemiologie, Ursachen und natürlicher Verlauf 1.3 Akute Dekompensationen bei Herzinsuffizienz (Notfallsituationen)										
2 Vorgehensweise in Diagnostik und Therapie	<table border="1"> <tr> <td style="background-color: #cccccc;">2.1 Erstdiagnostik</td> <td> 2.1.1 Beratungsanlässe 2.1.2 Anamnese 2.1.3 Klinische Untersuchung 2.1.4 Klin.-chemische & apparative Diagnostik </td> </tr> <tr> <td style="background-color: #cccccc;">2.2 Therapie</td> <td> 2.2.1 Kausale Therapie 2.2.2 Nichtpharmakologische Therapie 2.2.3 Pharmakotherapie 2.2.4 Pharmaka, die bei Herzinsuffizienz vermieden werden sollen </td> </tr> <tr> <td style="background-color: #cccccc;">2.3 Monitoring</td> <td> 2.3.1 Monitoring des klinischen Status 2.3.2 Selbstmonitoring </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="background-color: #cccccc;">2.4 Kooperation mit Spezialisten</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="background-color: #cccccc;">2.5 Ausblick: Strukturierte Versorgungskonzepte bei Herzinsuffizienz</td> </tr> </table>	2.1 Erstdiagnostik	2.1.1 Beratungsanlässe 2.1.2 Anamnese 2.1.3 Klinische Untersuchung 2.1.4 Klin.-chemische & apparative Diagnostik	2.2 Therapie	2.2.1 Kausale Therapie 2.2.2 Nichtpharmakologische Therapie 2.2.3 Pharmakotherapie 2.2.4 Pharmaka, die bei Herzinsuffizienz vermieden werden sollen	2.3 Monitoring	2.3.1 Monitoring des klinischen Status 2.3.2 Selbstmonitoring	2.4 Kooperation mit Spezialisten		2.5 Ausblick: Strukturierte Versorgungskonzepte bei Herzinsuffizienz	
2.1 Erstdiagnostik	2.1.1 Beratungsanlässe 2.1.2 Anamnese 2.1.3 Klinische Untersuchung 2.1.4 Klin.-chemische & apparative Diagnostik										
2.2 Therapie	2.2.1 Kausale Therapie 2.2.2 Nichtpharmakologische Therapie 2.2.3 Pharmakotherapie 2.2.4 Pharmaka, die bei Herzinsuffizienz vermieden werden sollen										
2.3 Monitoring	2.3.1 Monitoring des klinischen Status 2.3.2 Selbstmonitoring										
2.4 Kooperation mit Spezialisten											
2.5 Ausblick: Strukturierte Versorgungskonzepte bei Herzinsuffizienz											
3 Zusammenfassung der Empfehlungen	(Flussdiagramme zu Diagnostik und Therapie)										
4 Methodik	4.1 Entwicklungskonzept 4.2 Zielpopulation 4.3 Informationsquellen & Recherche 4.4 Ein- und Ausschlusskriterien 4.5 Bewertung & Auswertung der eingeschlossenen Dokumente 4.6 Datenextraktion und Informationssynthese 4.7 Härtegrade der Evidenz und Stärke der Empfehlungen 4.8 Formales Konsensusverfahren										
5 Ergebnisse	5.1 Ergebnisse der Literaturrecherche 5.2 Ergebnisse der Bewertung der methodischen Qualität 5.3 Ergebnisse der Datenextraktion & Informationssynthese										
6 Gesundheitsökonomische Aspekte											
7 Verbreitungs- und Implementierungsplan											
8 Evaluation											
9 Verantwortung, Gültigkeitsdauer und Fortschreibung											
10 Autoren, Reviewer, Paneltest, Konsentierung, Praxistest, Förderung											
11 Literatur	(Strukturiertes Literaturverzeichnis inkl. Auflistung ausgeschlossener Publikationen unter Nennung des Ausschlussgrundes)										

Copyright © 2015 by Thieme Verlag | www.thieme.de | wird zzt. überm...

Gliederung

Aufbau des Kapitels zur Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

2.2.3 Pharmakotherapie

2.2.3.1 Pharmakotherapie der systolischen Herzinsuffizienz

2.2.3.1.1 Mortalitätsreduzierende Therapie

- 2.2.3.1.1.1 ACE-Hemmer
- 2.2.3.1.1.2 β -Rezeptorenblocker
- 2.2.3.1.1.3 Aldosteron-Antagonisten
- 2.2.3.1.1.4 Angiotensin-II-Antagonisten (AT₁-Blocker)

2.2.3.1.2 Symptomverbessernde Therapie

- 2.2.3.1.2.1 Diuretika
- 2.2.3.1.2.2 Digitalis

2.2.3.1.3 Therapie für ausgewählte Patienten

- 2.2.3.1.3.1 Hydralazin/ISDN
- 2.2.3.1.3.2 Kalziumantagonisten
- 2.2.3.1.3.3 Amiodaron
- 2.2.3.1.3.4 Orale Antikoagulation
- 2.2.3.1.3.5 Thrombozytenaggregationshemmer
- 2.2.3.1.3.6 HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine)
- 2.2.3.1.3.7 Positiv inotrope Substanzen
- 2.2.3.1.3.8 Endokarditisprophylaxe

2.2.3.2 Pharmakotherapie der diastolischen Herzinsuffizienz

2.2.3.3 Palliativtherapie für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz

1 Einführung

Bedeutung der Herzinsuffizienz und Sinn dieser Leitlinie

Zwischen 800.000 und 1.600.000 Personen leiden in Deutschland an einer Herzinsuffizienz. Infolge des demographischen Wandels und durch verbesserte Überlebenschancen bei den verursachenden Erkrankungen – z.B. nach einem durchgemachten Herzinfarkt – wird diese Zahl in Zukunft weiter zunehmen.

Unbehandelt gleicht die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz etwa der bei Darmkrebs. Moderne medikamentöse Therapien konnten in klinischen Studien die Sterblichkeit senken und die Zahl der erforderlichen Krankenhausaufenthalte verringern. Dazu ist es jedoch erforderlich, dass eine Herzinsuffizienz rechtzeitig erkannt und stadienangepasst therapiert wird. Die Komplexität der Erkrankung sowie die dabei erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen machen Entscheidungshilfen für den Praxisalltag erforderlich. Diese Leitlinie soll Hausärzten/innen und ihren Patienten genau hier Unterstützung bieten.

Die medizinische Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz kann durch eine leitliniengerechte Therapie verbessert werden [Komajda et al. 2005 (MAHLER Survey)]. Zwar existieren in Deutschland bereits Leitlinien zum Thema Herzinsuffizienz. Aber keine von ihnen richtet sich bislang direkt an Hausärzte und ist gleichzeitig evidenzbasiert, interdisziplinär konsentiert und praxisgetestet.

Die vorliegende Leitlinie wurde als Teilprojekt im *Kompetenznetz Herzinsuffizienz* in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) entwickelt, um allen diesen Anforderungen zu genügen. Die Erarbeitung erfolgte vollkommen industriunabhängig und wurde ausschließlich vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert, Förderkennzeichen: 01GI0205.

Die Entwicklung basiert auf dem sogenannten „DEGAM-Zehnstufenplan“, auch die inhaltliche Gliederung der Leitlinie folgt den DEGAM-Strukturen.

Aufbau der Leitlinie

- Im **1. Kapitel** werden gültige Definitionen des Krankheitsbildes angeführt, es werden epidemiologische, aetiologische und pathophysiologische Hintergrundinformationen dargestellt, und es folgen Angaben zu Formen, Stadien und Prognose der Herzinsuffizienz. Ein eigener Abschnitt ist **Notfallsituationen** gewidmet.
 - Das **2. Kapitel** bildet den zentralen Teil: hier wird die Vorgehensweise in **Diagnostik und Therapie** auf dem aktuellen Stand der internationalen Literatur, ergänzt um Experteneinschätzungen, beschrieben.
 - Im **3. Kapitel** werden die Handlungsempfehlungen in graphischer Form, sogenannten Flussdiagrammen, zusammengefasst.
 - Das **4. Kapitel** stellt einen Abriss der für die Leitlinienentwicklung verwendeten Methodik zusammen – weiterführende Informationen enthält der Methodenreport, der im Internet unter folgender Adresse kostenlos herunterzuladen ist: www.allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de
 - In das **5. Kapitel** wurde eine Auswahl von Ergebnissen aus dem Prozess der Leitlinienentwicklung aufgenommen, wie z.B. Ergebnisse der Literaturrecherche und der Bewertung der methodischen Qualität evaluierter Leitlinien. Weitere Ergebnisse, wie z.B. Evidenztabellen zu den ausgewerteten Studien und Daten aus dem formalen Konsensverfahren, sind ebenfalls im o. g. Methodenreport nachlesbar.
 - Das **6. Kapitel** (gesundheitsökonomische Aspekte) konnte für die vorliegende Leitlinie noch nicht bearbeitet werden und bleibt späteren Aktualisierungen vorbehalten.
 - Die **Kapitel 7 bis 10** beschreiben weitere allgemeine Grundsätze, wie Implementierungsplan, Evaluation, Gültigkeitsdauer etc., und nennen die Personen, die an der Entwicklung der Leitlinie beteiligt waren.
 - Die verwendete Literatur wurde in einem gegliederten Verzeichnis unter **Kapitel 11** aufgeführt, ebenso ausgeschlossene Quellen unter Nennung der Ausschlussgründe.
- Der **Anhang** enthält eine Reihe von Zusatzinformationen, wie z.B. ergänzende Tabellen und ein Glossar mit einer Erklärung wichtiger Begriffe, die im Text verwendet wurden.

Die Leitlinie wurde in der hier vorliegenden **Langfassung in zwei Teilen**, einer im Praxisalltag leichter handhabbaren **Kurzfassung** und als **Patienteninformation** erstellt. Die Patienteninformation ist in allgemein-

verständlicher Form gehalten und soll die Beratung des Patienten und ggf. seiner Angehörigen ergänzen, nicht jedoch ersetzen. Wie oben erwähnt, existiert darüber hinaus ein allgemein und kostenlos über das Internet zugänglicher **Methodenreport**.

Hinweise zur Nutzung der DEGAM-Leitlinie Herzinsuffizienz

Nachfolgend finden Sie die zentralen „Schlüsselbotschaften“ der Leitlinie. Diese „Handvoll Information“ orientiert sich an den Analyseergebnissen aus Erhebungen zur Versorgung herzinsuffizienter Patienten in Deutschland und Europa [Cleland et al. 2002 (IMPROVEMENT); Cleland et al. 2003 & Komajda et al. 2003 (Euro Heart Failure Survey)], die Verbesserungspotentiale erkennen ließen.

Die **laminierte Kurzfassung** stellt zentrale Inhalte des empfohlenen diagnostischen und therapeutischen Vorgehens unkommentiert zusammen.

Die vorliegende **Langfassung in zwei Teilen** behandelt die Thematik detailliert. Im 1. Teil sind alle praxisrelevanten Informationen zusammengefasst, der zweite Teil ist eher wissenschaftlich orientiert und liefert die Zusammenfassung der jeweiligen Evidenzbewertungen und methodische Hintergrundinformationen zur Leitlinienentwicklung. Die Kapitel sind zum erleichterten Auffinden zusammengehöriger Passagen gleichlautend nummeriert. Zusätzlich wurden Querverweise in den Text eingefügt.

Weitere Informationen sind im **Methodenreport** nachzulesen: Er enthält Kurzbeschreibungen, Checklisten zur Beurteilung der methodischen Qualität der Publikationen (die z.B. Rückschlüsse auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse zulässt) und ausführliche Evidenztabellen. Unser Ziel ist es, durch dieses hohe Maß an Transparenz Vertrauen beim Nutzer zu erzeugen.

Sollten Sie Fragen haben oder ergänzende Informationen oder Unterstützung benötigen, wenden Sie sich bitte an das Institut für Allgemeinmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main.

Kontakt

Sie können die federführende Autorin dieser Leitlinie, Frau Christiane Muth, MPH, auch direkt erreichen:
muth@allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de

10 Schlüsselbotschaften zur „Herzinsuffizienz“

1. Echokardiographie als diagnostischer Goldstandard bei jedem Patienten mit ernsthaftem Verdacht auf Herzinsuffizienz!
2. Kausale Therapie ausschöpfen!
3. ACE-Hemmer in Zieldosis bei allen NYHA-Klassen
4. β -Blocker in Zieldosis bei NYHA II-IV und bei NYHA I nach Myokardinfarkt
5. Als β -Blocker nur Bisoprolol, Carvedilol oder Metoprololsuccinat verwenden
6. AT₁-Blocker nur bei ACE-Hemmer-Husten
7. Spironolacton ggf. bei NYHA III und IV
8. Digitalis *nur* bei tachykardem Vorhofflimmern – ansonsten nur noch Reservemedikament bei therapierefraktärem NYHA III- und IV-Stadium!
9. Keine Kalziumantagonisten oder Antiarrhythmika
10. Tgl. Gewichtskontrollen des Patienten

Diese Schlüsselbotschaften wurden stark vereinfacht – bitte berücksichtigen Sie die differenzierten Stellungnahmen und Einschränkungen im Text.

1.1 Ziele und Definition

1.1.1 Anwender und Ziele

Die vorliegende DEGAM-Leitlinie richtet sich primär an hausärztlich tätige Ärzte, d.h. Allgemeinmediziner, hausärztlich tätige Internisten und praktische Ärzte, um Ihnen eine Unterstützung für ein effektives Vorgehen bei der Versorgung von Patienten mit insbesondere chronischer Herzinsuffizienz und deren akuten Dekompensationen zu liefern.

Folgende Ziele werden mit der vorliegenden Leitlinie verfolgt:

1. Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten durch eine optimierte Versorgung der pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieansätze;
2. Optimierung der Therapie mit ACE-Hemmern und β -Rezeptorenblockern, die einen nachweislich mortalitäts-senkenden Effekt bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion des Herzens haben;
3. Erhöhung des Patientenanteils mit echokardiographisch beurteilter linksventrikulärer Funktion in der Erstdiagnostik;
4. Maximierung des Anteils an Patienten, die einer kausalen Therapie zugeführt werden können;
5. Verbesserung der Information und Schulung von Patienten, insbesondere zu täglicher Gewichtskontrolle und zur Medikation, um damit eine verbesserte Therapietreue und darüber einen effizienten Ressourceneinsatz zu erzielen;
6. Senkung der Rate an vermeidbaren Krankenhauseinweisungen auf dem Boden von kardialen Exazerbationen.

Die in dieser Leitlinie enthaltenen Informationen sind für die in Aus- und Weiterbildung tätigen Mediziner von Interesse, da sie den derzeitigen aktuellen Stand evidenzbasierter Medizin widerspiegeln. Sie können von weiteren Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen genutzt werden, die an der Planung sowie an Systemen zur Qualitätsförderung in der gesundheitlichen Versorgung beteiligt sind.

1.1.2 Definition der Herzinsuffizienz (ICD-10 I50)

Die WHO hat 1995 die Herzinsuffizienz als die Unfähigkeit des Herzens charakterisiert, den Organismus mit ausreichend Blut und damit mit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel unter Ruhe- wie unter Belastungsbedingungen zu gewährleisten [DGK 2001].

Die Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der **Pathophysiologie** haben zu einer *erweiterten Definition* geführt, die eine *Herzinsuffizienz als multisystemische Störung* ansieht. Sie ist charakterisiert durch die Dysfunktionen der Herz- und Skelettmuskulatur sowie der Nierenfunktion, und sie ruft kompensatorisch ein komplexes Muster neurohumoraler Veränderungen - u.a. eine Stimulation des sympathischen Nervensystems - hervor [Jackson et al. 2000]. Diese Definition ist weniger hämodynamisch orientiert, erleichtert damit jedoch das Verständnis z.B. für die Wirksamkeit von β -Rezeptorenblockern bei einem reduziert kontraktionsfähigen Herzen [Jessup & Brozena 2003].

Klinisch liegt dann eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome wie z.B. Dyspnoe, Müdigkeit (Leistungsminderung) und/oder Flüssigkeitsretention auf dem Boden einer kardialen Funktionsstörung bestehen [DGK 2001].

1.2 Epidemiologie, Ursachen und natürlicher Verlauf

1.2.1 Epidemiologie

Die Erkrankungshäufigkeit der Herzinsuffizienz zeigt seit einigen Jahren in entwickelten Industrieländern eine deutlich zunehmende Tendenz. Die genaue Zahl der Patienten mit einer Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands ist jedoch unbekannt.

In einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe 25- bis 75-Jähriger wurde eine Gesamtprävalenz von 2,3% ermittelt, d.h. einer von 44 untersuchten Probanden litt an einer Herzinsuffizienz. Dabei waren Männer tendenziell häufiger betroffen als Frauen (2,8% vs. 1,9%). Die Erkrankungshäufigkeit stieg mit zunehmendem Alter an: bei den unter 40-Jährigen war einer von 66 Untersuchten betroffen, bei den über 60-Jährigen einer von 25 [Fischer et al. 2003]. In einer anderen Untersuchung an Patienten aus der ambulanten primärärztlichen Betreuung in Deutschland litten in der Altersgruppe 60- bis 79-Jähriger jeder neunte Mann und etwa jede sechste Frau an einer Herzinsuffizienz, in der Gruppe der über 80-Jährigen waren jeder dritte Mann und zwei von fünf Frauen betroffen [I+G Gesundheitsforschung Ärzte-Panel ACUT in Kruse et al. 2003].

In Großbritannien versorgt ein Allgemeinarzt jährlich im Durchschnitt 30 Patienten mit Herzinsuffizienz in seiner Praxis. Bei weiteren zehn Patienten diagnostiziert er zusätzlich das Neuaufreten der Erkrankung [NICE 2003].

Die Herzinsuffizienz nahm 2002 in der Liste der 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland den dritten Platz ein und wurde danach bei 6,8% aller Todesfälle in Deutschland als ursächlich angegeben. Die Geschlechterverteilung wies dabei Unterschiede auf: die Herzinsuffizienz war zweithäufigste Todesursache bei den Frauen (8,6% der gestorbenen Frauen) und vierthäufigste bei den Männern (4,6% der gestorbenen Männer) [Statistisches Bundesamt 2004].

Die Sterblichkeit an Herzinsuffizienz vor dem 65. LJ führte im Jahr 2002 zu einem Verlust von 35,1 Lebensjahren je 100.000 Einwohner [GBE 2004].

Im Jahre 1999 wurden wegen Herzinsuffizienz mehr als 250.000 Patienten an etwa 3,8 Mio. Krankenhauspflegetagen vollstationär behandelt, das waren mehr als 300 Patienten an etwa 4.600 Krankenhauspflegetagen je

100.000 Einwohner. [GBE 2004] Dabei lag die Herzinsuffizienz an neunter Stelle der Krankenhausentlassungsstatistik für Männer und an 6. Stelle für Frauen [Statistisches Bundesamt 2004a].

1.2.2 Ursachen der Herzinsuffizienz

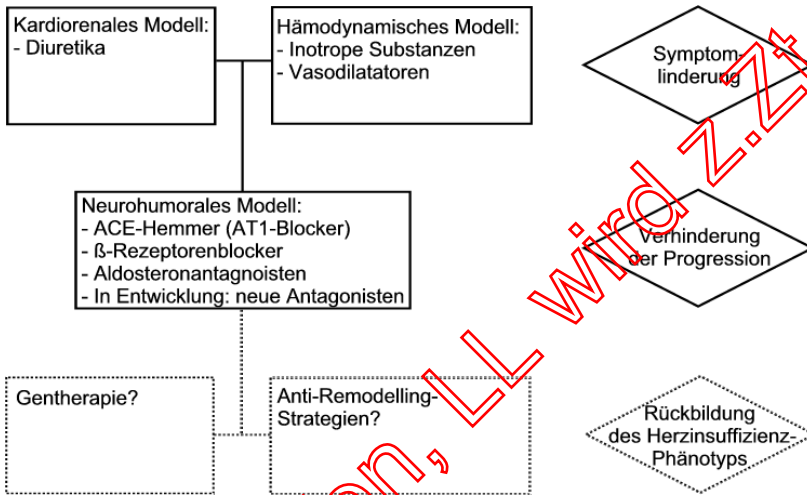
In Teil 1, Tab.1, sind die verschiedenen Ursachen der Herzinsuffizienz im Überblick zusammengestellt. Die weitaus häufigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz in der westlichen Welt sind die **koronare Herzerkrankung** und der **arterielle Hypertonus**: allein oder in Kombination waren sie für 9 von 10 Fällen mit Herzinsuffizienz in der Framingham-Studie verantwortlich [Lip et al. 2000]. Auch **Vorhofflimmern** allein oder in Kombination mit anderen kardialen Ursachen ist eine nicht seltene Genese [NICE 2003].

Herzklappenerkrankungen sind mit Abnahme des akuten rheumatischen Fiebers eine zunehmend seltenere Ursache für die Herzinsuffizienz: in der Framingham-Studie waren sie noch für etwa jede 50. Herzinsuffizienz bei Männern und für etwa jede 30. Herzinsuffizienz bei Frauen verantwortlich [Lip et al. 2000]. **Alkohol** hat einen direkt toxischen Effekt auf das Myokard und kann bei chronischem Abusus zu einer dilatativen Cardiomyopathie führen. Alkohol kann auch im Rahmen seiner proarrhythmischen Wirkung über das Auslösen von Vorhofflimmern mit tachykarder Kammertätigkeit zu Herzinsuffizienz führen. Etwa 2-3% der chronischen Herzinsuffizienz können auf Alkohol zurückgeführt werden [Lip et al. 2000]. Eine weitere Gruppe stellen **Cardiomyopathien**, primäre Erkrankungen des Herzmuskels, dar.

1.2.3 Pathophysiologie

Zur Erklärung des komplexen Entstehungsmechanismus einer Herzinsuffizienz sind verschiedene Modelle, die verschiedene Interventionsansätze enthielten, entwickelt worden (Abb. 1):

Abb. 1: Pathophysiologische Modelle & darauf beruhende Therapieansätze

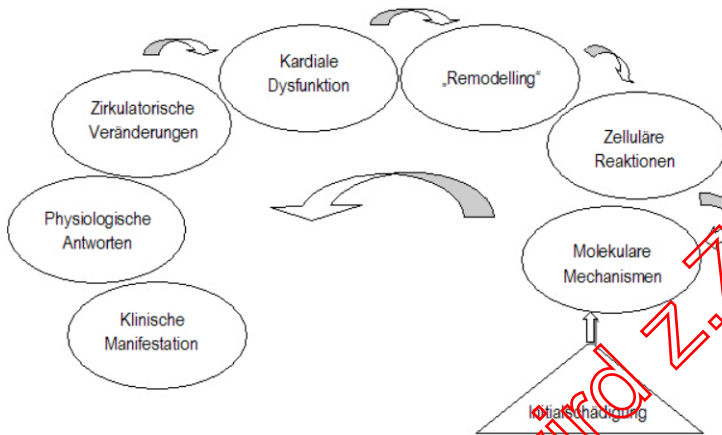


Quelle: modifiziert nach Mann 1999

1. *Kardi-renales Modell:* extensive Wasser- und Salzretention, verursacht durch pathologische Veränderungen des renalen Blutflusses;
2. *Hämodynamisches oder kardiozirkulatorisches Modell:* reduziertes Herzzeitvolumen als Folge reduzierter Pumpleistung und erhöhten peripheren Gefäßwiderstands; Vorwärts- und Rückwärtsversagen;
3. *Neurohumorales Modell:* Bedeutung des Renin-Angiotensin-Systems und des sympathischen Nervensystems für das Fortschreiten der Erkrankung, die mit den vorangegangenen Modellen nicht erklärt werden konnte;

Derzeit existiert kein allgemeingültiges Modell, das alle bekannten pathophysiologischen Mechanismen vereint. [Jessup & Brozena 2003]

Abb. 2 fasst wesentliche Facetten des Entstehungsprozesses einer Herzinsuffizienz zusammen, Tabelle 1 enthält Beispiele dazu.

Abb. 2: Facetten der Entwicklung einer Herzinsuffizienz

Großer zentraler Pfeil - Progressionsrichtung der Erkrankung, randständige Pfeile - potentiell reversible Prozesse; Quelle: mod. nach Taylor [2003].

Tab. 1: Pathophysiologische Veränderungen beim Syndrom Herzinsuffizienz

Molekulare Mechanismen	Zelluläre Reaktionen	Kardiales „Remodelling“
Z. B. veränderte Proteinsynthese, Reversion zum fetalen Phänotyp	Z. B. veränderte Struktur und Funktion der β -Rezeptoren, pathologische Ca^{++} -Ströme	Hypertrophie der Myocyten, Kammer-Dilatation, interstitielle Veränderungen (Myocardfibrose), veränderte Geometrie
Kardiale Dysfunktion	Zirkulatorische Veränderungen	Physiologische Kompensationsversuche
Systolische Dysfunktion (path. Kontraktionsverhalten), diastolische Dysfunktion (path. Relaxationsverhalten), funktionelle Klappeninsuffizienzen (z.B. Mitralregurgitation), Arrhythmieinduktion	Dysfunktion von Barorezeptoren, Versagen der Autoregulation (NO, Prostacycline, Kinine, Alpha-TNF, Endothelveränderungen)	Stimulation von RAAS und Sympathikus, inflammatorische Reaktionen

Quelle: nach Jackson et al. 2000, Jessup & Brozena 2003, Taylor 2003

Einige Aspekte werden nun kurz erläutert:

Myokardiale Dysfunktion

Ausgangspunkt klinisch fassbarer Veränderungen ist die Abnahme der linksventrikulären systolischen Pumpfunktion und/oder der diastolischen Relaxation, was zum Einsetzen des Frank-Starling-Mechanismus und zu einer Aktivierung zahlreicher neurohumoraler Systeme mit dem Ziel der Aufrechterhaltung der kardialen Auswurfleistung führt [Jackson et al. 2000].

Neurohumorale Aktivierung

Mit der Aktivierung des **Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems** (RAAS) finden sich erhöhte Spiegel dieser Hormone mit den entsprechenden Effekten: Angiotensin II ist ein potenter Vasokonstriktor im renalen und systemischen Kreislauf, stimuliert die Freisetzung von Noradrenalin im sympathischen Nervensystem, hemmt den Vagotonus und fördert die Freisetzung von Aldosteron. Aldosteron führt zu Wasser- und Salzretention und erhöht die Kaliumausscheidung [Jackson et al. 2000].

Das **sympathische Nervensystem** wird bei der Herzinsuffizienz als Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung der kardialen Auswurfleistung schon früh aktiviert. Es verschlechtert bei chronischer Aktivierung jedoch die kardiale Funktion durch Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands, durch Salz- und Wasserretention im Rahmen einer RAAS-Aktivierung und durch direkte Effekte am Herzmuskel mit Absterben von Muskelzellen und Hypertrophie-Induktion sowie durch Störung der autonomen Regulation am Sinusknoten und Senkung der Herzfrequenzvariabilität [Jackson et al. 2000].

Die **natriuretischen Peptide** ANP (*Atrial Natriuretic Peptide*, freigesetzt aus dem Atrium) und BNP (*Brain Natriuretic Peptide*, im ZNS, aber auch aus dem Ventrikelmyokard freigesetzt) wirken antagonistisch zu den oben genannten Systemen und führen zu erhöhter Natriumausscheidung und Vasodilatation [Jackson et al. 2000].

Andere nicht-kardiale Veränderungen

Bedeutende Veränderungen treten insbesondere am Gefäßsystem und an der Skelettmuskulatur auf. Die Erhöhung des **peripheren Gefäßwiderstandes** ist auf die Veränderungen der autonomen Regulation zurückzuführen, inkl. der Aktivierung des RAAS, der Erhöhung des Sympathikotonus und der veränderten Funktion des **Gefäßendothels**. Dort werden vermehrt kontrahierende Faktoren (z.B. Endothelin) und vermindert relaxierende Faktoren (z.B. NO) freigesetzt - ein Effekt, der möglicherweise

durch körperliches Training und ACE-Hemmertherapie beeinflusst werden kann. Die Veränderungen der **Skelettmuskulatur** mit Reduktion der Muskelmasse und pathologischen Veränderungen von Struktur, Stoffwechsel und Funktion sind Folge der reduzierten Durchblutung. Auch die Atemmuskulatur ist betroffen. Alle Veränderungen erklären gemeinsam auch das Auftreten von Belastungsintoleranz, Erschöpfung und Lethargie bei herzinsuffizienten Patienten [Jackson et al. 2000].

1.2.4 Formen der Herzinsuffizienz

Es existieren verschiedene Einteilungen bzw. Formen der Herzinsuffizienz. Die isolierte Rechtsherzinsuffizienz, zumeist auf dem Boden chronischer bronchopulmonaler Erkrankungen, wurde in der vorliegenden Leitlinie ausgeschlossen, da ihre Behandlung ein grundsätzlich anderes Vorgehen erfordert.

Bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion findet sich in nahezu der Hälfte der Fälle eine reduzierte Ejektionsfraktion (EF), d.h. eine **systolische Herzinsuffizienz**. Bei den übrigen Patienten liegt eine **diastolische Herzinsuffizienz** vor. Sie zeichnet sich durch eine *erhaltene linksventrikuläre Ejektionsfraktion* aus. Bei Vorliegen typischer klinischer Symptome und Zeichen sowie weiterer technisch-apparativer Befunde der Herzinsuffizienz (z.B. im Rö.-Thorax) finden sich in der Echokardiographie Hinweise auf eine verminderte myokardiale Dehnbarkeit (Compliancestörung) und im Doppler erhöhte enddiastolische linksventrikuläre Füllungsdrücke [Vasan & Levy 2000]. In Linksherzkatheteruntersuchungen konnten dabei pathologische Veränderungen in der aktiven Relaxation und in der passiven *Stiffness* (Steifigkeit) gezeigt werden [Zile et al. 2004].

Beide Formen der Herzinsuffizienz – systolische und diastolische – erfordern ein voneinander abweichendes Vorgehen in der Betreuung der betroffenen Patienten, sowohl bei der Diagnostik als auch bei der Therapie. Von Nachteil ist dabei, dass Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz in Therapiestudien bislang unterrepräsentiert waren oder sogar ausgeschlossen wurden, so dass die bislang existierende Evidenz als unzureichend eingeschätzt werden muss.

1.2.5 Stadieneinteilung

Die klinische Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz folgt insbesondere funktionellen Gesichtspunkten. Die bislang am weitesten verbreitete Klassifikation beruht auf den Empfehlungen der *New York Heart Association*. Tabelle 2 in Teil 1 enthält die funktionelle Klassifizierung in der revidierten Form [DGK 2001], nach der die Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie ausgerichtet sind.

In der gemeinsamen Leitlinie des *American College of Cardiology* und der *American Heart Association* wurde 2001 eine neue Klassifikation vorgestellt, die im anglo-amerikanischen Raum bereits breite Anwendung findet und auch bei einem Teil der publizierten Studien eingesetzt wird. Sie wird in Tabelle 2 vorgestellt. Diese Klassifikation basiert nicht nur auf klinischen Symptomen und Zeichen, sondern schließt auch objektive Untersuchungsbefunde ein. Unter der Vorstellung, ein *Remodelling* (s.o.) zu verhindern, wurde auch eine Gruppe von Patienten in die Klassifikation aufgenommen, die nur unter dem erhöhten Risiko stehen, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln [Jessup & Brozena 2003]. Diese neue Klassifikation wurde als Ergänzung, nicht jedoch als Ersatz der NYHA-Klassifikation intendiert [ACC/AHA 2001].

Tab. 2: ACC/AHA-Stadien der Herzinsuffizienz

A	Patienten, die unter hohem Risiko stehen, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln: aufgrund bestehender Grunderkrankungen wie z.B. arterieller Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus, Anamnese für kardiotoxische Substanzen oder rheumatisches Fieber oder positiver Familienanamnese für eine Cardiomyopathie; gegenwärtig weder Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung noch Auftreten von Symptomen
B	Patienten mit struktureller Herzerkrankung, die mit einer Herzinsuffizienz assoziiert ist (z.B. ventrikuläre Dilatation oder Hypokontraktilität), die jedoch weder Symptome noch Zeichen aufweisen oder je aufgewiesen haben
C	Patienten, die gegenwärtig oder zu einem früheren Zeitpunkt Symptome aufweisen oder aufgewiesen haben, die mit einer Herzinsuffizienz assoziiert sind, wie z.B. Dyspnoe oder unter Therapie asymptotische Patienten
D	Patienten mit fortgeschrittener struktureller Herzerkrankung und erheblichen Beschwerden in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie und die spezifische Interventionen benötigen

Quelle: nach ACC/AHA 2001

1.2.6 Prognose

Zahlreiche klinische Studien konnten in den vergangenen 15 Jahren eine deutliche Reduktion der Mortalität an systolischer Herzinsuffizienz zeigen, obwohl die Gesamtmortalität in epidemiologischen Untersuchungen wie z.B. der Framingham-Studie keine substantielle Veränderung zeigte. Dieser Effekt kann in einem verlängerten Überleben der Patienten mit Herzinsuffizienz begründet sein [Jessup & Brozena 2003]. Bei der Erarbeitung des vorliegenden Leitlinienentwurfs lagen keine Daten zur Prognose von Herzinsuffizienz-Patienten in Deutschland vor, und die international publizierten Daten sind nicht ganz einfach zu interpretieren und teilweise inkonsistent:

Die letzten Statistiken des *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)* der USA, die auf den Ergebnissen der *Framingham Heart Study* von 2001 beruhen, zeigten eine 1-Jahresmortalität der Herzinsuffizienz von 18,7%, d.h. ein Patient von fünf betroffenen starb innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung. Weiterhin starben 80% der Männer und 70% der Frauen, die im Alter von *unter 65 Jahren* an einer Herzinsuffizienz litten, innerhalb von acht Jahren. Patienten mit einer Herzinsuffizienz starben 6-9 mal häufiger an plötzlichem Herztod als die Allgemeinbevölkerung [ASA & AHA 2005].

In einer populationsbezogenen Studie von Cowie et al. [2000] verstarben nahezu 40% der Patienten mit Herzinsuffizienz innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung, danach jährlich etwa 10%¹. Nach diesen Angaben wäre das Überleben mit Herzinsuffizienz vergleichbar dem bei Kolonkarzinom und schlechter als bei Brust- oder Prostatakarzinom [NICE 2003].

¹ Studienpopulation: N=151.000 Patienten aus 82 allgemeinmedizinischen Praxen aus West-London, darunter N=220 (118 Männer, 102 Frauen) inzidente Fälle von Herzinsuffizienz während einer 16-monatigen Untersuchungsperiode; Definition der Fälle nach Kriterien der European Society of Cardiology (nur symptomatische Patienten!); Durchschnittsalter bei Diagnosestellung 76 Jahre (Spanne von 29 bis 95 Jahren), bei Erstdiagnose waren N=149 (68%) Patienten in NYHA-Klasse IV, N=55 Patienten (25%) in NYHA III, N=16 Patienten (7%) in NYHA II [Cowie et al. 2000]. Aus diesen Angaben wird ersichtlich, dass die untersuchte Studienpopulation ein vergleichsweise hohes Durchschnittsalter aufwies und das Erkrankungsspektrum bei völligem Fehlen der Gruppe asymptomatischer Patienten (NYHA I) deutlich zu den Schwer(st)kranken (Überwiegen der Klasse NYHA IV) verschoben war. Das erklärt die hohe Sterblichkeit während des ersten Jahres nach Diagnosestellung und verdeutlicht die Schwierigkeit, aus publizierten Daten repräsentative Angaben für die hausärztliche Versorgungssituation in Deutschland abzuleiten.

Die Abschätzung der klinischen Prognose beim individuellen Patienten ist ein Schlüsselement in der Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz und hat insbesondere im Zuge wachsender Patientensouveränität eine zentrale Bedeutung im Beratungsgespräch des Patienten und ggf. seiner Angehörigen [Cowie 2003]. Wünschenswert wäre daher ein einfach zu handhabender Risikoscore. Problematisch für die Entwicklung derartiger Scores ist die hohe individuelle Variabilität des klinischen Verlaufs der Herzinsuffizienz: etwa die Hälfte der Sterblichkeit wird durch einen plötzlichen Herztod² und nicht durch ein allmählich progredientes Pumpversagen verursacht [Cleland et al. 2002]. Daraus lässt sich ableiten, dass die Vorhersagemöglichkeit für den Verlauf und die Prognose der Herzinsuffizienz geringer ist als bei anderen Erkrankungen [Cowie 2003].

Aus der Literatur konnte eine Reihe von Scores identifiziert werden, von denen zwei Beispiele eingehender diskutiert werden:

1. Der *Heart Failure Survival Score (HFSS)*: der Score wurde zur Risikostratifizierung von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, die bereits auf einer Warteliste zur Herztransplantation gemeldet waren, entwickelt und prospektiv in mehreren Studienpopulationen validiert [Aaronson et al. 1997, Lund et al. 2003, Bobbio et al. 2004, Koelling et al. 2004, Lund et al. 2005]. Er wird wie folgt ermittelt: $HFSS = [(0,0216 \times \text{Herzfrequenz in Ruhe}) + (-0,0255 \times \text{arterieller Mitteldruck}) + (0,0464 \times \text{LVEF}) + (-0,047 \times \text{Serum Natrium}) + (0,0546 \times \text{VO}_{2 \text{ max}}) + (0,608 \times \text{An- oder Abwesenheit einer intraventrikulären Überleitungsstörung}) + (0,6931 \times \text{An- oder Abwesenheit einer KHK})]$ [Aaronson et al. 1997]. Bereits aus der Darstellung der einzelnen Komponenten des Scores wird deutlich, dass er im hausärztlichen Versorgungskontext nicht praktikabel ist. Auch muss berücksichtigt werden, dass er an selektierten Patienten ermittelt und validiert wurde: Patienten, die zur Herztransplantation anstehen, sind u.a. jünger (in den vorliegenden Studien lag das Durchschnittsalter bei etwa 50 +/- 11 Jahren) und haben weniger Komorbiditäten. Es ist also fraglich, ob dieser Score überhaupt auf die Patienten einer Hausarztpraxis übertragbar wäre.

² Zahlen zur Häufigkeit des plötzlichen Herztodes variieren erheblich zwischen randomisierten klinischen Therapiestudien (1,7% bis 21,3%) und bevölkerungsbezogenen epidemiologischen Untersuchungen, wie der Framingham-Studie (~50%) [Cleland et al. 2002]. Verantwortlich dafür werden Selektionseffekte bei der Auswahl der Studienpopulation und methodische Probleme bei der Definition des plötzlichen Herztodes sowie der Qualität der Todesursachenbestimmung gemacht [Cleland et al. 2002].

2. Ein Score von Bouvy et al.[2003], der aus Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen (Diabetes, Niereninsuffizienz), Vorhandensein von Ödemen, Körpergewicht, Blutdruckverhalten und Einnahme / Nichteinnahme eines Beta-Blockers gebildet wird. Die einzelnen Komponenten machen den pragmatischen Ansatz dieses Scores deutlich. Leider ist er nicht an einer zweiten Population prospektiv auf seine diskriminatorischen Fähigkeiten getestet worden und steht somit (noch) nicht für einen Praxiseinsatz zur Verfügung [Bouvy et al. 2003].

Kritisch muss in Betracht gezogen werden, dass die Studienpopulation eigentlich für eine randomisierte klinische Studie zur Compliance (Therapietreue) eingeschlossen wurde (Gefahr des Selection Bias).

Zusammenfassend: ein klinischer Score zur Abschätzung der Prognose eines Patienten mit Herzinsuffizienz wäre wünschenswert. Es existiert jedoch noch kein in der hausärztlichen Praxis handhabbarer Score, der hinreichend auf seine Zuverlässigkeit überprüft wurde. Scores, die nicht präzise und zuverlässig die Prognose vorhersagen können, sind problematisch. Zukünftige Studien sollten auf die Entwicklung und Validierung eines klinischen Scores zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit Herzinsuffizienz abzielen. Zur Orientierung wurden in Tab. 3, Teil 1, Parameter zusammengefasst, die im hausärztlichen Versorgungsbereich anwendbar sind und die in verschiedenen Studien als Zeichen einer ungünstigen Prognose identifiziert wurden.

1.3 Notfallsituationen

1.3.1 Akute Dekompensation bei Herzinsuffizienz

Akute Dekompensationen einer chronischen Herzinsuffizienz sind häufige Ereignisse, die einen hohen Anteil an der Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz ausmachen. Dabei waren in einer US-amerikanischen Untersuchung 21% der Kontakte in der Notaufnahme wegen akut dekompensierter Herzinsuffizienz Erstmanifestationen, die restlichen 79% waren wiederholte Ereignisse. Zu stationärer Wiederaufnahme nach erfolgter Rekompensation kam es in 2% d.F. innerhalb von 2 Tagen, in 20% d.F. innerhalb von 1 Monat und zu 50% innerhalb von 6 Monaten. Dabei lag die 30-Tage-Mortalität bei 10% und die Mortalität innerhalb der ersten 6 bis 12 Monate bei 20% bis 40%. [ACC/AHA 2001].

Die hauptsächlichen Ziele in der Versorgung der akut dekompensierten Herzinsuffizienz bestehen in der *Stabilisierung des Patienten* (Beseitigung der Stauung und Wiederherstellung der hämodynamischen Stabilität) und in der *Stabilisierung der Erkrankung* (Verhinderung der Progression der Erkrankung).

Da eine akute dekompensierte Herzinsuffizienz meistens zu einer unverzüglichen stationären Einweisung – in der Regel unter ärztlicher Begleitung – führt, wurden in diesem Abschnitt nur die relevanten Aspekte dargestellt, die für die hausärztliche Erstversorgung zu berücksichtigen sind. Den Empfehlungen liegen internationale Leitlinienempfehlungen zugrunde. Diese Leitlinien wurden jedoch – im Gegensatz zum Hauptabschnitt der vorliegenden Leitlinie – keiner systematischen Evaluation unterzogen.

→ Vorgehensweise: siehe Teil 1, Notfallsituationen.

2 Vorgehensweise in Diagnostik und Therapie

2.1 Erstdiagnostik

Im Vergleich zu Therapiestudien liegen nur wenige Studien zur Diagnostik vor, insbesondere zu Symptomen und klinischen Zeichen. Von den 16 in den vorliegenden Entwurf eingeschlossenen evidenzbasierten Leitlinien umfassten zehn auch den Bereich Diagnostik.

Bei Symptomen und klinischen Zeichen arbeiteten jedoch nur fünf mit Evidenzleveln und Stärken der Empfehlung [ACC/AHA 2001, Duodecim 2004, LLGH 2003, NHF/NZ 2001, NICE 2003]. Die Empfehlungen hatten überwiegend den Charakter von Expertenmeinungen.

Bei technisch apparativer Diagnostik wurden Evidenzbezüge bei insgesamt neun Leitlinien zur Diagnostik aufgeführt [ACC/AHA 2001, DieM 2003, Duodecim 2004, ICSI 2003, LLGH 2003, NICE 2003, NHF/Austr & CSANZ 2002, UM 2001, UWH 2001]. Auch die Empfehlungen zur technisch-apparativen Diagnostik sind überwiegend konsens- und nur teilweise evidenzbasiert. Explizit zur BNP-Diagnostik fand sich eine ausführlichere Bewertung in der Leitlinie der CCS [2002/2003].

Im Rahmen systematischer Literaturrecherchen für die vorliegende Leitlinie wurde schwerpunktmäßig nach weiterer Evidenz zur diagnostischen Wertigkeit des EKGs (12 Ableitungen) und der natriuretischen Peptide gesucht.

2.1.1 Beratungsanlässe

In der Regel präsentieren sich Patienten mit Herzinsuffizienz beim Arztkontakt auf die folgende Weise [modifiziert nach ACC/AHA 2001]:

1. **Syndrom reduzierter Belastungstoleranz:** unter Belastung auftretende Dyspnoe und Erschöpfung sind unspezifische Hinweise, die eine Herzinsuffizienz vermuten lassen und Anlass für weitere Abklärung geben sollten.
2. **Syndrom der Flüssigkeitsretention:** von Patienten u. U. nur als unspezifische Beschwerden der Beine oder als abdominelle Schwellung geklagt. Eine Belastungsintoleranz muss bei diesen Patienten häufig erst aus Veränderungen im Alltag herausgefragt werden.

3. **Ohne Herzinsuffizienz-Symptome** mit Nachweis einer verminderten linksventrikulären Funktion in der Echokardiographie, die aus Anlass einer anderen kardialen oder nicht-kardialen Erkrankung angefertigt wurde.

2.1.2 Anamnese

Eine sorgfältige Anamnese umfasst die Erfassung der aktuellen Beschwerden sowie das Erfragen potentiell verursachender Erkrankungen.

2.1.2.1 Symptome

Welche typischen Symptome deuten auf eine Herzinsuffizienz hin, und wie zuverlässig sind sie?

Symptome der Herzinsuffizienz können nur diskret ausgeprägt sein und sind für sich genommen unspezifisch. Ihre Schwere korreliert nicht mit der Schwere der Herzinsuffizienz. [ACC/AHA 2001, ESC 2002/2001] {DIV C}

(→ Symptome im Überblick: vgl. Tab. 5, Teil 1)

Evidenz und Rationale

Die Symptome Dyspnoe, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention wurden von allen eingeschlossenen Leitlinien übereinstimmend als häufig eingestuft. Der Einschätzung lagen Expertenmeinungen aufgrund fehlender Evidenz zugrunde. Aussagen zur kombinierten diagnostischen Wertigkeit von Symptomen, Zeichen und ausgewählten technisch apparativen Untersuchungen finden sich in der Zusammenfassung am Ende des Abschnitts zum diagnostischen Vorgehen.

Nach welchen Vorerkrankungen, Expositionen und familiären Dispositionen sollte der Patient befragt werden?

(→ Vgl. Teil 1, Weitere Aspekte zur Anamnese)

2.1.3 Klinische Untersuchung

Welche klinischen Zeichen deuten auf eine Herzinsuffizienz hin, und wie zuverlässig sind sie?

Einige klinische Zeichen der Herzinsuffizienz sind, wenn sie auftreten, recht spezifisch, wie z.B. der erhöhte Jugularvenendruck. Andere Zeichen fehlen selten, wie z.B. der dritte Herzton, sind jedoch sehr unspezifisch. Ein weiterer Aspekt spielt bei der Bewertung der Aussagekraft klinischer Zeichen eine Rolle: sie unterliegen teilweise einer geringen Untersucherübereinstimmung, wie z.B. der 3. Herzton. Beim Auftreten mehrerer klinischer Zeichen steigt jedoch die Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz. [NICE 2003, ESC 2002/2001] {DIV C}.

(→ Klinische Zeichen im Überblick: Vgl. Tab. 6, Teil 1)

Evidenz und Rationale

Wie bei den Symptomen wurde zu den klinischen Zeichen in den eingeschlossenen Leitlinien nur unzureichende und teilweise inkonsistente Evidenz berichtet. Die in Tabelle 3 mitgeteilten quantitativen Angaben wurden aus den zitierten Leitlinien übernommen. Sie entstammten überwiegend kleinen Studien an Hochrisikopatienten, was eine Übertragbarkeit für die hausärztliche Versorgung in Frage stellt³.

Tab. 3: Klinische Zeichen der Herzinsuffizienz – diagnostische Wertigkeit

Zeichen	Berichtete diagnostische Wertigkeit
Erhöhter Jugularvenendruck od. positiver hepatojugulärer Reflux	„Hoher PPV“ (sic!), keine quantifizierende Aussage [NICE 2003]; fehlt unter Therapie zumeist, schlechte Untersucherübereinstimmung [ESC 2001]

³ Vorhersagewahrscheinlichkeiten wie der PPV sind prävalenzabhängige Größen, die um so höher ausfallen, je höher die Prävalenz in der untersuchten Population ist. Auch die Sensitivität, die primär nicht prävalenzabhängig ist, unterliegt im Rahmen ergebnisverzerrender Effekte (dem sogenannten *Spectrum-Bias*) einer Tendenz zur Überschätzung, wenn Tests in den Studien an Populationen durchgeführt werden, die mehr und schwerer erkrankte Individuen enthalten als die Populationen, in denen der Test später angewendet wird [Knottnerus et al. 2002, Irwig et al. 2002].

Zeichen	Berichtete diagnostische Wertigkeit
Verlagerter Herzspitzenstoß (HSS)	Sensitivität = 66%, Spezifität = 96% [NICE 2003]; bei 1/3 der Pat. nachweisbar [NHF/ NZ 2001]
Vorhandener 3. Herzton	Sensitivität = 99%, Spezifität = 24% [NICE 2003 ⁴]; bei 2/3 der Pat. mit EF<30% nachweisbar [NHF/ NZ 2001], schlechte Untersucherübereinstimmung [ESC 2001]
Pulmonale Rasselgeräusche, die nach Husten persistieren	bei 1/3 der Pat. nachweisbar [NHF/ NZ 2001], schlechte Untersucherübereinstimmung [ESC 2001]
Tachykardie > 90-100/Min.	Abhängigkeit vom Behandlungsstatus: fehlt unter S-RB [ESC 2001]
Hepatomegalie	„PPV gering“ (sic!) - keine quantifizierende Aussage [ESC 2001]
Periphere Ödeme	Sensitivität = 20%, Spezifität = 86% - nur eine diagnostische Studie [Davie et al. 1997 in NICE 2003]; (PPV gering, Fehlen unter adäquater Diuretika-Therapie) [ESC 2001]

2.1.4 Klinisch-chemische und technisch-apparative Diagnostik

Die laborchemische und apparative Diagnostik hat zum Ziel [NICE 2003],

1. die klinische Verdachtsdiagnose Herzinsuffizienz zu objektivieren,
2. nach Möglichkeit die verursachende Erkrankung der Herzinsuffizienz zu eruieren,
3. die Schwere der Herzinsuffizienz zu beurteilen,
4. die Faktoren zu identifizieren, die zum Fortschreiten oder zur Exazerbation der Herzinsuffizienz beitragen,
5. die Folgen der Herzinsuffizienz auf andere Organe zu ermitteln,

⁴ Erratum bei NICE, dort wurden Sensitivität und Spezifität vertauscht, was beim Studium der Originalquellen auffiel [Davie et al. 1997 bei Shamsham & Mitchell 2000]

6. die wesentlichen Begleiterkrankungen herauszuarbeiten, die ein spezifisches Vorgehen in der Versorgung der Herzinsuffizienz erfordern,
7. die Prognose einzuschätzen.

Die essentielle Basisdiagnostik umfasst ein EKG (12 Ableitungen) und eine Routine-Labordiagnostik; über weiterführende Diagnostik ist im Einzelfall zu entscheiden. {DIV C}

Wenn sich aus Symptomen, klinischen Zeichen und Basisdiagnostik der ernsthafte Verdacht auf eine Herzinsuffizienz ergibt, ist zur Sicherung der Diagnose eine Echokardiographie erforderlich. {DIV C}

2.1.4.1 Basisdiagnostik

Was sind unverzichtbare Bestandteile der Herzinsuffizienzdiagnostik, und welche zusätzlichen Befunde sollten im Einzelfall erhoben werden?

2.1.4.1.1 EKG (12 Ableitungen)

Bei Symptomen und klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz – insbesondere, wenn ein pathologisches EKG vorliegt - wird eine Überweisung zur weiteren Abklärung empfohlen. [Expertenkonsens] {DIV C}

Bei einer manifesten Herzinsuffizienz weist das EKG *häufig* pathologische Veränderungen auf. Ein vollständig unauffälliges EKG macht die Diagnose einer Herzinsuffizienz eher unwahrscheinlich, jedoch nicht unmöglich [ACC/AHA 2001, Duodecim 2004, ESC 2002/2001/2005, NHF/Austr. & CSANZ 2002, NICE 2003, UWH 2001, Khunti 2004, Craig et al. 2005] {D/A A}

Die besondere Bedeutung des EKGs liegt im Auffinden von Hypertrophiezeichen, Leitungsstörungen und in der Arrhythmiediagnostik [UM 2001]. Häufige, bei Herzinsuffizienz anzutreffende Veränderungen sind [ESC 2005, NHF/Austr. & CSANZ 2002, Expertenkonsens] {DIV C}: (vgl. Übersicht Teil 1)

Evidenz und Rationale

1. Evaluierete Leitlinien

In den o.g. Leitlinien wurden insgesamt acht Primärpublikationen und ein systematischer Review zur Wertigkeit des EKG angeführt. Der NPV für ein normales EKG wurde mit $> 90\%$ berichtet [ESC 2002/2001]. In einer diagnostischen Studie mit $N=200$ Probanden, Referenzstandard Echokardiographie, fand sich eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 46% [Houghten et al. 1997 in NICE 2003]. Als gute Prädiktoren einer reduzierten LV-Funktion wurden vorhandene Q-Zacken und LSB bezeichnet. Vorhofflastungszeichen und Linkshypertrophiezeichen fanden sich assoziiert mit diastolischer und systolischer Dysfunktion bei jedoch niedrigerem PPV [ESC 2002/2001]. Zu den untersuchten Studienpopulationen wurde nichts berichtet, so dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse für den hausärztlichen Bereich nicht beurteilt werden kann.

2. Weitere Publikationen

Ein systematischer Review mit darin enthaltener Metaanalyse [Khunti et al. 2004] untersuchte die Frage nach der diagnostischen Genauigkeit des EKGs (12 Ableitungen) in der Diagnostik der Herzinsuffizienz in der Primärversorgung. In die Bewertung wurden vier retrospektive Beobachtungsstudien ($n=1.327$ Patienten) eingeschlossen, bei denen Patienten mit Verdacht auf eine bestehende Herzinsuffizienz zur Echokardiographie überwiesen wurden. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien war heterogen, insbesondere fehlten Angaben zur Verblindung der Untersucher und zur Auswahl der diagnostischen Kriterien für ein „pathologisches EKG“ (Testschwellenwerte). Im Ergebnis der Metaanalyse der Studiendaten wurde eine *Area under the Summary ROC* von 0.84 (95% CI: 0.33 to 1.00) ermittelt. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass ein EKG (12 Ableitungen) kein adäquater Screeningtest zur Identifikation von Patienten sei, die unter dem Verdacht einer Herzinsuffizienz zur Echokardiographie überwiesen werden sollten. Die Autoren kamen hinsichtlich ihrer Ergebnisse zu weitreichenden Schlussfolgerungen: die beobachtete Heterogenität der diagnostischen Wertigkeit des EKG zwischen den berücksichtigten Studien wurde berichtet, mit dem Verweis auf die fehlende Aussagekraft statistischer Heterogenitätstests bei der geringen Anzahl eingeschlossener Studien jedoch nicht weiter untersucht. Von den Autoren wurde in der Diskussion nicht darauf hingewiesen, dass die von ihnen ermittelte AUC durch die vorhandene Heterogenität erheb-

lich verzerrt worden sein könnte - insbesondere, da Heterogenität zwischen den Testschwellenwerten bestand und fehlende Verblindung in den Studien sowie retrospektives Design verzerrte Studienergebnisse wahrscheinlich macht [Raum & Perleth 2003]. Auch wurde der Eindruck erweckt, als handle es sich um Ergebnisse aus der hausärztlichen Versorgung, wobei die Patientenrekrutierung hier zwar erfolgte, die Befundung der EKGs jedoch durch Kardiologen vorgenommen wurde (vgl. Craig et al. 2005). Gegenüber Craig et al. [2005] wurden keine zusätzlichen Primärstudien eingeschlossen.

Ein HTA-Bericht zur diagnostischen Wertigkeit der natriuretischen Peptide enthielt auch eine umfassende Bewertung von Studien zum EKG (12 Ableitungen) [Craig et al. 2005], wobei die Autoren darauf hinwiesen, dass es sich bei dieser Bewertung wegen der großen Zahl aufgefundener EKG-Studien nicht um eine systematische Evaluation handelte. Es wurden 12 publizierte und eine unveröffentlichte Studie mit insgesamt $n=5.180$ Patienten in die Auswertung eingeschlossen, davon vier Studien zur Diagnose „Herzinsuffizienz“, die übrigen zur Detektion einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion. 10 Studien waren prospektiv, zwei Studien retrospektiv und eine Studie ohne Angabe. 10 Studien rekrutierten Patienten, die vom Hausarzt mit Verdacht auf Herzinsuffizienz zur Echokardiographie überwiesen wurden, die übrigen arbeiteten in anderem Settingansatz. Bei acht Studien wurden die EKG-Befunde (Testergebnisse) echokardiographisch verifiziert. Vier verwendeten eine EKG-Konsensusdiagnose und eine Studie die Einschätzung eines einzelnen Kardiologen als Referenzstandard. In allen Studien werteten Kardiologen oder Hausärzte, die ein besonderes Interesse und die erforderlichen Fähigkeiten zur Teilnahme an der Studie hatten, die EKGs aus. Zur Detektion der Diagnose „Herzinsuffizienz“ ermittelten die Autoren eine gepoolte Sensitivität von 0,85 (95%CI: 0,79 bis 0,90) und eine gepoolte Spezifität von 0,60 (95%CI: 0,56 bis 0,65). Für die Detektion einer LVSD betrug die gepoolte Sensitivität 0,90 (95%CI: 0,88 bis 0,92) und die gepoolte Spezifität 0,58 (95%CI: 0,56 bis 0,60). Klinische Heterogenität der Studien und statistische Heterogenität wurden nicht diskutiert, Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Robustheit der Ergebnisse erfolgten nicht. Die vorliegende Publikation wies einige Mängel in der methodischen Qualität und eine deutlich verkürzte Berichtsqualität auf. Wegen des Settingansatzes der eingeschlossenen Stu-

⁵ Bei den acht Studien mit Referenzstandard Echokardiographie wurden jedoch nur von vier Studien cut-offs für die Ejektionsfraktion berichtet (EF 0,35 bis 0,45).

dien (höhere Krankheitsprävalenz gegenüber der hausärztlichen Versorgung mit potentiell *Spectrum-Bias*³ [Knottnerus et al. 2002, Irwig et al. 2002]) muss mit einer geringeren Sensitivität in der Primärversorgung gerechnet werden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hausärztlichen Versorgungsalltag ist weiterhin eingeschränkt, weil die EKG-Bewertung in den Studien von speziell geschulten Ärzten vorgenommen wurde.

Mit der Evaluation von diagnostischen EKG-Studien sind eine Reihe von methodischen Problemen verbunden, die eine Interpretation der Ergebnisse erschweren, wie z.B.:

- die Auswahl eines geeigneten Referenzstandards, da es zur elektrokardiographischen Diagnose kein echtes diagnostisches Äquivalent gibt [Corabian 2002],
- die Auswahl eines Sets geeigneter Kriterien, anhand derer ein EKG als pathologisch eingestuft wird (variabel je nach Zielkondition und von den meisten Studien nicht festgelegt bzw. nicht berichtet) [Corabian 2002],
- die Tatsache, dass eine Reihe von Auffälligkeiten im EKG zwar nicht den Verdacht auf das Vorliegen einer spezifischen Kondition rechtfertigt (und damit die Spezifität der diagnostischen Aussage mindern), dass diese Auffälligkeiten jedoch einer weiteren Abklärung bedürfen und eine Überweisung zum Kardiologen damit einer „guten medizinischen Praxis“ entspricht [Craig et al. 2005].

Zusammenfassung: Die Evidenzlage zur diagnostischen Wertigkeit des EKGs (12 Ableitungen) zur Diagnostik der Herzinsuffizienz in der hausärztlichen Versorgung ist unzureichend. Bei einer größeren Zahl von Beobachtungsstudien wurden Sensitivitätswerte von 85% und darüber ermittelt. Diese Ergebnisse wurden jedoch von erfahrenen Untersuchern (zumeist Kardiologen) erzielt und zeigten insgesamt eine erhebliche Varianz. Die in diesen Studien ermittelte Spezifität war ebenso variabel und erreichte etwa 60%. Die systematischen Übersichtsarbeiten wiesen jedoch einige methodische Mängel auf, weshalb die gepoolten Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden müssen. Überdies wurde die Anfertigung eines EKGs im Rahmen der Basisdiagnostik der Herzinsuffizienz als Ausdruck „guter klinischer Praxis“ von allen Autoren befürwortet.

Ergänzung: Ein HTA-Bericht [Corabian 2002] untersuchte die diagnostische Wertigkeit von computergestützten EKG-Auswertungen. Bei insge-

samt unzureichender Studienlage kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die besten Verfahren⁶ zur computergestützten EKG-Auswertung „normale EKGs“ in mehr als 90% der Fälle erkennen können, dass sie jedoch noch in nennenswertem Maße falsch positive und falsch negative Befunde ausgeben, die eine zusätzliche ärztliche Interpretation erfordern. In der EKG-Befundung könnten unerfahrene Ärzte jedoch von der computergestützten Auswertung profitieren, um ihre eigene interpretative Fähigkeit zu verbessern. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Jensen et al. [2005], die bei computergestützten EKG-Befunden eine signifikant höhere Sensitivität als bei den Befunden, die durch Hausärzte in den EKGs erhoben wurden, beobachteten. Umgekehrt war die Spezifität der Bewertung der EKGs durch Hausärzte höher als in der computergestützten Auswertung.

2.1.4.1.2 Röntgen-Thorax

Ein Röntgen-Thorax kann zur Abklärung differentialdiagnostischer Fragen parallel bzw. nachrangig zur Echokardiographie hinzugezogen werden und ist vor allen Dingen bei Verdacht auf eine pulmonale Stauung indiziert. Die Aussagekraft kann jedoch insbesondere bei Frauen und bei Adipösen eingeschränkt sein. {DIV C}. [Expertenkonsens]

Evidenz und Rationale

In den neun Leitlinien mit Evidenzbezügen und der Leitlinie der ESC, die für die apparative Diagnostik keine Evidenzlevel oder Stärken der Empfehlung vergab, wurden insgesamt 14 Primärpublikationen zitiert - drei davon waren jedoch Therapiestudien mit post-hoc-Analyse, weitere sieben waren Studien mit kleinen Patientenzahlen (N<100). Zu Design, Zusammensetzung der Studienpopulationen sowie zur methodischen Qualität wurden keine Angaben gemacht.

In einem systematischen Review mit darin enthaltener Metaanalyse [Bad-

⁶ Die am Markt befindlichen computergestützten EKG-Auswertungen basieren auf verschiedenen technischen Prinzipien (logische Modelle, statistische Modelle und artefizielle neuronale Netzwerktechnologie), die separate Analysen einzelner Kammerkomplexe oder simultane Auswertungen aller aufgezeichneten Erregungen vornehmen. Die technischen Entwicklungen sind damit nicht direkt miteinander vergleichbar, und die Evidenzlage ermöglichte keine abschließende vergleichende Wertung der Technologien.

gett et al. 1996 in Duodecim 2004] zur diagnostischen Wertigkeit von Röntgen-Thoraxaufnahmen in verblindeter Interpretation, Referenzstandard Echokardiographie oder Radionuklid-Ventrikulographie oder invasive Druckmessung, wurden ermittelt:

- *Umverteilungsphänomene* (interstitielles Ödem, Kerley-B-Linien, Ergüsse): Sensitivität = 65%, Spezifität = 67%;
- *Kardiomegalie* (kardiothorakale Ratio >0,5): Sensitivität = 51%, Spezifität = 79%.

Da in diese Metaanalyse auch unverblindete Studien aufgenommen wurden, kann eine Überschätzung der diagnostischen Genauigkeit nicht ausgeschlossen werden. Zur Zusammensetzung der Studienpopulation wurde nichts berichtet.

2.1.4.1.3 Labor

Empfehlungen zu Labortests im Rahmen der Erstdiagnostik {DIV C}: (vgl. Teil 1)

Evidenz und Rationale

Zur medizinischen Effektivität der Laborbasisdiagnostik wurden in keiner der eingeschlossenen Leitlinien, Primär- oder Sekundärpublikationen aufgeführt, mit denen die Empfehlungen abgestützt werden konnten. Sie waren damit Ausdruck von Expertenkonsens.

2.1.4.2 Natriuretische Peptide

Ist die Bestimmung von natriuretischen Peptiden für die Diagnostik einer Herzinsuffizienz in der hausärztlichen Versorgung geeignet?

Eine Bestimmung von BNP-/proBNP-Spiegeln wird aufgrund unzureichender Evidenz für die hausärztliche Routinediagnostik nicht empfohlen. [Craig et al. 2005, Doust et al. 2004, Alehagen et al. 2003, AHFMR 2005] {DIV C}

Patienten mit typischen Symptomen und klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz und pathologischen BNP-/NT-proBNP-Spiegeln sollten einer weiteren kardiologischen Abklärung zugeführt werden. Pathologische BNP-/NT-proBNP-Spiegel sind *nicht* beweisend für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz und können eine echokardiographische Untersuchung nicht ersetzen [Craig et al. 2005] {D1b A}.

Niedrige BNP-/NT-proBNP-Spiegel bei medikamentös *nicht vorbehandelten* Patienten mit typischen Symptomen und klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz machen das Vorliegen einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion *eher unwahrscheinlich*. Wegen der hohen Varianz der Studienergebnisse können keine allgemeingültigen Empfehlungen zu einem geeigneten Schwellenwert angegeben werden [Craig et al. 2005, Doust et al. 2004, Alehagen et al. 2003, AHFMR 2005] {D1b B}.

Die Evidenzlage zur Bestimmung von BNP-/NT-proBNP-Spiegeln bei *diastolischer* Herzinsuffizienz ist weiterhin unklar [Craig et al. 2005, Doust et al. 2004], ebenso wie der Nutzen der BNP-/NT-proBNP-Bestimmung als zusätzlicher Test noch nicht sicher einzuordnen ist [Craig et al. 2005].

Evidenz und Rationale

1. Evaluierte Leitlinien

Drei Leitlinien sprachen sich gegen einen Routineeinsatz aus [ACC/AHA 2001, NHF/Austr. & CSANZ 2002, UM 2001], drei empfahlen eine eingeschränkte BNP-Bestimmung als Ausschlusstest bei akuter Dyspnoe unklarer Genese und ggf. für eine Therapiesteuerung [CCS 2002/2003, Duodecim 2004, ICSI 2003], bei einer Leitlinie war die BNP-Bestimmung eine Schlüsselempfehlung [NICE 2003], und in drei weiteren fehlten explizite Empfehlungen zum Umgang mit dieser Testmethode [DiEM 2003, LLGH 2003, UWH 2001].

Die umfassendste Bewertung wurde von der CCS [2002/2003] vorgenommen, die elf Primärpublikationen (davon acht diagnostische Studien) und eine unsystematische Übersicht ausgewertet hatte. Die Studien waren an Hochrisikopopulationen durchgeführt worden – zumeist Patienten, die sich mit akuter Luftnot in der Notaufnahme vorstellten – und sind somit nicht auf den hausärztlichen Kontext übertragbar. Die CCS kam zu dem Schluss, dass eine BNP-Bestimmung als *zusätzliche* Diagnostik bei positiven Herzinsuffizienzhinweisen in Anamnese und klinischer Untersuchung bei Patienten mit akut aufgetretener Dyspnoe ohne erkennbar andere Ursache in Betracht gezogen werden könne. Es wurde jedoch darauf hingewiesen, dass falsch positive Befunde – also erhöhte BNP-Spiegel ohne das Vorliegen einer Herzinsuffizienz – besonders bei Nierenerkrankungen, Malignomen, extremem Übergewicht und unter chronischer β -Blockertherapie beobachtet worden seien [CCS 2002/2003].

Die Empfehlung zum eingeschränkten Einsatz bei Duodecim [2004] war auf eine diagnostische Studie (N=69!) abgestützt, bei ICSI wurde dieselbe Studie und eine weitere große diagnostische Studie (in zwei Publikationen) herangezogen. Auch aus der Darstellung der diagnostischen Wertigkeit der natriuretischen Peptide in der NICE-Leitlinie [2003] wurde keine klare Evidenz ersichtlich: von einigen Studien wurde kein adäquater Referenzstandard berichtet, die übrigen waren Studien an Hochrisikopopulationen, oder es fehlten Angaben zum Settingansatz. Prognostische Studien, in denen der Effekt des Einsatzes einer Testmethode auf Inzidenz und Mortalität einer Erkrankung gezeigt wird, wurden von keiner der genannten Leitlinien identifiziert.

2. Weitere Publikationen

Eine systematische Literaturrecherche zum Stellenwert der natriuretischen Peptide in der hausärztlichen Diagnostik der Herzinsuffizienz identifizierte weitere Evidenz⁷:

In einem HTA [Craig et al. 2005] wurde u.a. untersucht, ob ein normaler BNP- oder NT-proBNP-Spiegel eine Herzinsuffizienz zuverlässig ausschließen kann, um in der primärärztlichen Versorgung die Entscheidung zum weiteren Vorgehen zu unterstützen. Die enthaltene Metaanalyse schloss

⁷ Methodik der Recherche: s. 4.3, Ein- und Ausschlusskriterien: s. 4.4, Ergebnisse der Recherche und Anwendung von Ein- und Ausschlusskriterien: s. 5.1, Checklisten, Beschreibung von HTA-Reports und Evidenztabellen: s. Methodenreport.

20 prospektive Primärstudien zur Zielkondition „Herzinsuffizienz“ bzw. „linksventrikuläre systolische Dysfunktion“ mit verschiedenen Assays an verschiedenen Cut-offs ein, welche die Testergebnisse mit dem Referenzstandard Echokardiographie oder „klinische Konsensusdiagnose“ verifiziert hatten. Nach Einschätzung der Autoren war die interne Validität der Studien angemessen, Einschränkungen bestanden hinsichtlich der externen Validität: alle Studien betrafen vorselektierte Kollektive mit einer gegenüber dem hausärztlichen Bereich höheren Krankheitsprävalenz. Für die Studien wurde eine relativ homogene Sensitivität bei erheblich variierender Spezifität für beide Testverfahren berichtet, Unterschiede in der diagnostischen Wertigkeit von BNP und NT-proBNP wurden nicht ermittelt. Die gepoolten Ergebnisparameter zeigt Tab. 4. [Craig et al. 2005] wiesen jedoch darauf hin, dass die Ergebnisse dieser Tests allein nicht diagnostisch wegweisend sind. Die diagnostische Wertigkeit ist am größten bei schwerer Erkrankung und nimmt unter Herzinsuffizienztherapie ab. Im Vergleich mit den Ergebnissen einer Metaanalyse zur diagnostischen Wertigkeit des 12-Kanal-EKGs (siehe 2.1.4.1, 1. EKG (12 Ableitungen)) haben BNP-/NT-proBNP-Spiegel eine vergleichbare Sensitivität, wie ein von einem Erfahrenen befundetes EKG, sind dabei jedoch weniger spezifisch. Hauptkritikpunkt der Autoren war die geringe diagnostische Unsicherheit bei den eingeschlossenen Patienten: z.B. bestand bei einer Studie in einer retrospektiven Analyse nur bei 28% der eingeschlossenen Patienten diagnostische Unsicherheit, bei einer weiteren Studie wurden in hohem Maße Patienten mit NYHA IV eingeschlossen. Sie empfahlen, (1) alle Patienten mit pathologischem EKG und (2) alle Patienten mit normalem EKG und pathologischen BNP-/NT-proBNP-Spiegeln zur kardiologischen Abklärung zu überweisen. Diese Empfehlung konnte jedoch nur aus einer einzigen Studie [Wright et al. 2003] abgeleitet werden, die in diesem Setting durchgeführt wurde. Im vorliegenden HTA-Bericht wurde eine systematische Technologiebewertung vorgenommen. Darüber hinaus fielen eine erheblich verkürzte Berichtsqualität und einige methodische Mängel auf: z.B. fehlten Begründungen zur wechselnden Verwendung von *random-* und *fixed-effects-Modellen* in den Metaanalysen, Heterogenitätstests wurden nicht diskutiert, es wurden keine Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt.

Tab. 4: Ergebnisse der Metaanalysen für Sensitivität, Spezifität und Diagnostische Odds Ratio (OR) bei Craig et al. [2005]

Test and target diagnosis	Pooled sensitivity (95% CI)	Pooled specificity (95% CI)	Pooled diagnostic OR (95% CI)
BNP, heart failure	0.91 (0.90–0.93)	0.73 (0.71–0.75)	36 (17–74)
BNP, LVSD	0.88 (0.84–0.91)	0.62 (0.60–0.63)	11 (7–18)
NT-proBNP, heart failure	0.91 (0.88–0.93)	0.76 (0.75–0.77)	40 (18–88)
NT-proBNP, LVSD	0.84 (0.80–0.88)	0.65 (0.64–0.67)	15 (11–21)

Ein weiterer Kurz-HTA zur diagnostischen Wertigkeit von BNP-/NT-proBNP bei akuter Dyspnoe [AFMR 2005] schloss keine anderen Primärstudien gegenüber Craig et al. [2005] ein. Die Autoren wiesen auf verschiedene potentielle Biasquellen in den Studien hin:

1. partieller *Verification Bias*, der entsteht, wenn nur der Teil der Patienten echokardiographisch nachuntersucht wird, der in der klinischen Beurteilung eine Herzinsuffizienz hatte. Infolge dieses Bias wird die Sensitivität überschätzt und die Spezifität unterschätzt.
2. *Bias*, der durch die Charakteristika der eingeschlossenen Studienpopulation hervorgerufen wird: die Autoren beobachteten bei Frauen höhere BNP-Spiegel als bei Männern, zunehmende Spiegel mit steigendem Lebensalter und Beeinflussung der Spiegel durch Komorbiditäten. Bei der gleichzeitig hohen Varianz der diagnostischen Wertigkeit an den jeweiligen cut-offs führen diese Patientencharakteristika zu Verzerrungen der Likelihood-Ratios.

Die Autoren schlussfolgerten, (1) dass die Evidenzlage noch immer unzureichend sei, (2) dass BNP-/NT-proBNP-Bestimmungen ggf. in der hausärztlichen Versorgung zur Vermeidung von Überdiagnostik hilfreich sein könnten, (3) dass die Echokardiographie der BNP-/NT-proBNP-Bestimmung überlegen ist, (4) dass BNP-/NT-proBNP-Bestimmungen die gegenwärtige Diagnostik der Herzinsuffizienz nicht ersetzen, ggf. jedoch Zusatzinformationen liefern können. Sie forderten zur weiteren Evaluation der Tests vordringlich die Bestimmung optimaler Schwellenwerte.

Ein systematischer Review mit darin enthaltenen Metaanalysen [Doust et al. 2004] berichtete über 20 Primärstudien. Die Autoren fanden eine insgesamt bessere diagnostische Wertigkeit für BNP als für NT-proANP und eine gute diagnostische Wertigkeit für BNP und NT-proBNP. Die Parameter dieser diagnostischen Wertigkeit variierten jedoch erheblich zwischen den Studien. Diese Varianz konnte nicht durch den Settingansatz oder die verwendeten Testmethoden erklärt werden. Eine Metaanalyse zu acht Primärstudien im hausärztlichen Kontext zeigte eine signifikante statistische Heterogenität. Die Autoren empfahlen, zunächst diese hohe Varianz aufzuklären, bevor ein routinemäßiger klinischer Einsatz empfohlen werden sollte. An einem cut-off von 15 pmol/l war die Sensitivität der Tests nach Einschätzung der Autoren hoch genug, um bei darunterliegenden Werten das Vorliegen einer Herzinsuffizienz auszuschließen. Der systematische Review zeigte eine gute methodische, jedoch verkürzte Berichtsqualität.

Unsere Recherche identifizierte zur genannten Fragestellung eine weitere Primärstudie [Alehagen et al. 2003], die noch nicht Bestandteil der genannten Sekundärpublikationen war. Die Studie untersuchte die diagnostische Wertigkeit von NT-proBNP-Bestimmungen gegen den Referenzstandard Echokardiographie in einem hausärztlichen Setting an einer Kohorte von n=415 prospektiv eingeschlossenen Patienten (durchschnittliches Alter 72 Jahre, 52% Männer) mit Dyspnoe, Müdigkeit und/oder Ödemen. Ausgeschlossen waren Patienten mit bereits gesicherter Herzinsuffizienz-Diagnose und bei unzureichender Echogenität. Komorbidität und Vormedikation waren kein Ausschlussgrund. Die Autoren berichteten signifikant erhöhte NT-proBNP-Spiegel bei systolischer Dysfunktion, ischaemischer Kardiomyopathie, Kardiomegalie und unter bestimmten Medikamenten, sahen allerdings in ihrer Population keinen Einfluss eines erhöhten Kreatinins oder des Geschlechts. Unklar blieb die Aussage des NT-proBNP bei Patienten mit isolierter diastolischer Herzinsuffizienz. Die Ergebnisse der Studie zeigt Tab. 5 (die Parameter wurden aus den mitgeteilten Rohdaten ermittelt).

Tab. 5: Ergebnisse bei Alehagen et al. 2003, stratifiziert nach Ein- bzw. Ausschluss isolierter diastolischer Dysfunktion und für verschiedene cut-offs

NT-proBNP	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)	PPR	NPR
Echokardiografie: LVSD mit EF<40% oder isolierte diastolische Dysfunktion						
Cut-off 39,8 pmol/l	70,5	24,5	33,7	60,6	0,85	1,09
Cut-off 100 pmol/l	31,5	80,3	66,7	86,2	4,83	0,386
Cut-off 251 pmol/l	8,2	97,8	66,7	66,2	1,97	0,50
Echokardiografie: LVSD mit EF<40%; Ausschluss isolierte diastolische Herzinsuffizienz (n=92 Patienten)						
Cut-off 39,8 pmol/l	92,6	24,5	19,8	94,3	3,47	0,850
Cut-off 100 pmol/l	63,0	80,3	39,1	91,5	4,6	0,666
Cut-off 251 pmol/l	22,2	80,3	46,5	66,4	1,47	1,69

PPR=Positive Prädiktive Rate, NPR=Negative Prädiktive Rate [Linn 2005]

In der Ergebnisdarstellung der relativ kleinen Studie werden folgende Probleme deutlich: die Ergebnisse variieren in Abhängigkeit davon, ob Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz – wie in den meisten Primärstudien – von der Auswertung ausgeschlossen wurden und – konsistent zu anderen Studien – welcher cut-off gewählt wird. Auffällig ist, dass gerade am niedrigsten von der Studie berichteten Schwellenwert 39,8 pmol/l (Grenze zwischen unterstem und dem darauffolgenden Quartil) und der Frage nach Herzinsuffizienz (ohne Differenzierung zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz) die Testzuverlässigkeit in der vorliegenden Studie als „wasteful“ [Linn 2005] einzuschätzen ist: Die Positive Prädiktive Rate⁸ ist <1, d.h. die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz bei positivem Testergebnis ist geringer als die Wahrscheinlichkeit, dass der Test ein erkranktes Individuum nicht anzeigt, d.h. dass der Test falsch negativ ausfällt. Die Negative Prädiktive Rate⁹ ist >1,

⁸ Die Positive Prädiktive Rate (PPR) ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung unter denjenigen mit positivem Testergebnis auftritt, verglichen mit der Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung unter denjenigen mit negativem Testergebnis auftritt [Linn 2005].

⁹ Die Negative Prädiktive Rate (NPR) ist die Wahrscheinlichkeit, dass beim Fehlen der Erkrankung ein positives Testergebnis auftritt, verglichen mit der Wahrscheinlichkeit, dass beim Gesunden ein negatives Testergebnis auftritt [Linn 2005].

d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Gesunden ein (falsch) positives Testergebnis vorliegt, ist größer als die Wahrscheinlichkeit, bei negativem Testergebnis nicht an Herzinsuffizienz erkrankt zu sein. Die Negative Prädiktive Rate kann nach Linn [2005] verwendet werden, um die Fähigkeit eines Tests zur Detektion der Abwesenheit einer Erkrankung (=zum Ausschluss einer Erkrankung) einzuschätzen. Je geringer die NPR, desto besser kann der Test das Fehlen der Erkrankung vorhersagen. In der vorliegenden Studie war der Test nicht geeignet, um an einem geringen Schwellenwert eine Herzinsuffizienz auszuschließen. Dieses Ergebnis muss jedoch mit Vorsicht interpretiert werden: die Studie war klein, als potentielle Biasquellen müssen bestehende Komorbiditäten und Herzinsuffizienzmedikation diskutiert werden. Andererseits stellen Komorbiditäten und Vormedikation eine typische Alltagssituation in der Hausarztpraxis dar, und die Ergebnisse von Alehagen et al. [2003] weisen auf die Interpretationsschwierigkeiten von BNP-/NT-proBNP-Spiegeln in der Alltagsanwendung hin.

Zusammenfassung: Die Evidenzlage zur diagnostischen Wertigkeit von BNP-/NT-proBNP ist weiterhin unzureichend. In den Studien konnte eine hohe Varianz der diagnostischen Wertigkeit beobachtet werden, die bislang nicht ausreichend erklärt werden konnte. Einflussparameter auf BNP- und NT-proBNP-Spiegel konnten im Alter, dem Geschlecht, in bestimmten Komorbiditäten und Medikamenteneinnahmen identifiziert werden, die Ergebnisse dazu waren jedoch nicht konsistent. Die Rolle der BNP-/NT-proBNP-Bestimmung bei diastolischer Herzinsuffizienz ist noch unklar, die Studienergebnisse zur diagnostischen Wertigkeit waren nicht konsistent. Bei niedrigen Spiegeln ist das Vorliegen einer Herzinsuffizienz eher unwahrscheinlich, wobei sich aus der Evidenz keine Empfehlung für einen besten niedrigen Schwellenwert ableiten lässt und in einer Studie auch bei niedrigen Spiegeln kein zuverlässiger Ausschluss einer Herzinsuffizienz erfolgen konnte.

Nach Abschluss unserer Evidenzbewertung erschienen zwei weitere systematische Reviews, die unsere Ergebnisse weitgehend bestätigten: Davenport et al. fanden gleichfalls keine ausreichende Evidenz für die primärärztliche Versorgung, Battaglia et al. fanden zwar eine bessere diagnostische Wertigkeit für ELISA-Tests als für RIA-basierte Testmethoden, einen Praxiseinsatz relativierten sie jedoch ebenfalls, u.a. wegen unzureichender Erkenntnisse über den klinischen Nutzen des Tests. [Davenport et al. 2005, Battaglia et al. 2006]

2.1.4.3 Echokardiographie

Warum sollte bei Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz eine Echokardiographie angefertigt werden?

Eine zweidimensionale transthorakale Echokardiographie mit Doppler sollte bei allen Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz durchgeführt werden, da Symptome, klinische Zeichen und die oben angeführten Basisdiagnostika inkl. BNP-/NT-proBNP-Bestimmungen für das Vorliegen der Erkrankung nicht beweisend sind. Die Echokardiographie liefert zudem wichtige Erkenntnisse für die weitere Therapieplanung: verursachende Erkrankungen, die z.B. einer kausalen Therapie zugeführt werden können und Aussagen zur Art der linksventrikulären Dysfunktion. Sie sind entscheidend für das weitere Vorgehen. [ACC/AHA 2001, DieM 2003, Duodecim 2004, ICSI 2004/2003, NHF/Austr. & CSANZ 2002, UM 2001, UWH 2001] {DIV C}.

Zu den Vorteilen dieser Untersuchung zählt, dass sie nicht invasiv ist, keine Strahlenbelastung aufweist und dass sie relativ breit verfügbar ist.

Von Nachteil ist, dass sie bei etwa 10% der Patienten nur eingeschränkt beurteilbar ist, insbesondere bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen [ICSI 2004/2003]. Auch ist die Untersucherübereinstimmung – besonders bei der Messung der Ejektionsfraktion (EF) – stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig, und Interpretationen sind besonders schwierig nach akutem Myokardinfarkt und bei Mitralinsuffizienz [ESC 2001].

In den hier ausgewerteten Leitlinien wurden die Radionuklid-Ventrikulographie (Herzbinnenraum-Szintigraphie) oder andere Verfahren wie SPECT als Alternativen bei eingeschränkten Untersuchungsbedingungen in der Echokardiographie empfohlen. Zu neueren Technologien wie NMR, PET usw. wurden nur verfahrenstechnische Angaben berichtet, explizite Empfehlungen wurden nicht ausgesprochen.

Evidenz und Rationale

In den ausgewerteten Leitlinien wurden insgesamt elf Primärstudien zur Echokardiographie und zwei unsystematische Übersichten zitiert. Zu Studienqualität und quantitativen Ergebnissen der diagnostischen Wertigkeit wurde jedoch nichts berichtet.

2.1.4.4 Weiterführende Diagnostik

Unter welchen Umständen sollte eine weiterführende Diagnostik, ggf. in Kooperation mit einem Spezialisten angeregt werden?

Die folgende weiterführende Diagnostik bei einzelnen Patienten dient der Identifikation von verursachenden Erkrankungen sowie von Hochrisikopatienten, die einer speziellen Therapie zugeführt werden müssen [ACC/AHA 2001, ESC 2002/2001]. Patienten sollten dazu vorher gemeinschaftlich mit einem Kardiologen über die möglichen – z.B. operativen Konsequenzen – aufgeklärt werden und diese auch mittragen. {DIV C}.

2.1.4.4.1 Koronarangiographie

Eine Koronarangiographie wurde empfohlen bei [ACC/AHA 2005] {DIV C}:

1. Patienten mit HI und Angina pectoris-Symptomatik oder V.a. Ischämieereaktion und Indikation zur interventionellen oder operativen Revaskularisation;
2. Patienten mit unklaren thorakalen Schmerzen, bei denen diagnostische Unsicherheit in Bezug auf KHK nach nicht-invasiver Untersuchung besteht und die keine Kontraindikationen für einen revaskularisierenden Eingriff aufweisen¹⁰.

Wiederholte Koronarangiographien bei Patienten, bei denen in der jüngeren Vergangenheit bereits eine KHK ausgeschlossen wurde, wurden als unnötig angesehen [ACC/AHA 2005, ESC 2002/2003] {DIV C}.

Evidenz und Rationale

Ursache der Herzinsuffizienz ist bei bis zu 2/3 der Patienten eine KHK. Eine revaskularisierende Operation konnte bei symptomatischen Patienten mit HI das Überleben und die Symptome verbessern [ACC / AHA 2001]. Patienten mit schwerer HI wurden jedoch von diesen Studien ausgeschlossen. Für asymptomatische Patienten mit ischämischer Cardiomyopathie konnte keine Evidenz für einen Benefit hinsichtlich Morbidität und Mortalität identifiziert werden [ACC / AHA 2001]. Quantifizierende Nutzen-Risiko-Relationen wurden nicht berichtet.

¹⁰ In der Update-Version der ACC/AHA-Leitlinie wurden die Kontraindikationen erweitert und schließen nun auch interventionelle Revaskularisationen mit ein.

2.1.4.4.2 Andere

Folgende Untersuchungen sind *bei einzelnen Patienten* und ggf. in Absprache mit einem Spezialisten hilfreich, sollten jedoch nicht in der Routinediagnostik eingesetzt werden [ACC/AHA 2001, ESC 2002/2001] {DIV C}, vgl. Tabelle 6.

Tab. 6: Beispiele für weiterführende Diagnostik in Kooperation mit einem Spezialisten

Diagnostik	Mögliche Indikationsbereiche bei HI
Ambulantes Rhythmusmonitoring (z.B. Langzeit-EKG)	Herzinsuffizienz-Patienten mit V. a. <i>symptomatische</i> Herzrhythmusstörungen zur ggf. weitergehenden spezifischen Therapie
Belastungstests	Diagnostik belastungsprovoked Herzrhythmusstörungen, ggf. Kreislaufinstellung, ggf. I-schämiediagnostik; Festlegung eines individuellen körperlichen Trainingsprogramms
Atemstoßtest oder Spirometrie	Abgrenzung extrakardialer Dyspnoe-Ursachen
Spezielle Laboruntersuchungen	z.B. Auto-Antikörper-Diagnostik bei V.a. Kollagenose/Vaskulitis; Bestimmung der Katecholamine im Sammelurin bei V.a. Phäochromozytom; Eisen und Ferritin im Serum bei V.a. Hämochromatose
Endomyokardbiopsien	Bei V.a. bestimmte infiltrative oder entzündliche Cardiomyopathien – Aussage und therapeutische Konsequenz jedoch oft begrenzt

Evidenz und Rationale

Die Empfehlungen waren in den eingeschlossenen Leitlinien konsensbasiert. Eine vertiefende Recherche wurde nicht angestellt, da der Entscheidungsbereich für diese Art der Diagnostik außerhalb hausärztlicher Versorgung angesiedelt ist.

Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse des systematischen Guideline Reviews zur Diagnostik:

Tab. 7: Zusammenfassung der Empfehlungen bezüglich Anamnese und klinischer Untersuchungen inklusive zugehöriger Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung in den eingeschlossenen Leitliniendokumenten

Quelle	Empfehlung	Evidenzlevel	Grading	Kommentar
ACC/AH A 2001	Gründliche Anamnese potentiell ursächlicher Erkrankungen, klinische Untersuchung, initiale und fortlaufende Einschätzung der Belastbarkeit im Alltag und des Volumenstatus	C (Expertenmeinung, Konsens)	I (stärkste Empfehlung)	Ausführliche und detaillierte Beschreibung von Symptomen und Zeichen
Duodecim 2004	Symptome und Zeichen generell unspezifisch, darum Diagnose objektivieren (gewöhnlich mit Echokardiographie)	A	k.A.	Höchster Evidenzlevel für Testgenauigkeit der Kombination Klinik + EKG + Rö.-Th. (s.u.)
LLGH 2003	Anamnese und klinische Diagnostik als Basisdiagnostik	IV (Expertenmeinung)	C	Zitat einer unsystematischen Übersicht
NHF/NZ 2001	Alle Pat. mit PND, Orthopnoe oder neu aufgetretener Belastungsdyspnoe bei Fehlen von Hinweisen für andere als kardiale Genese zur weiteren HI-Diagnostik; erhöhter JVD, 3/4T und lateralisierter HSS spezifischste Zeichen, alle Zeichen ungenügend sensitiv	B		Abstützung auf evidenzbasierte Empfehlungen der AHCPR-Guideline 1996
NICE 2003	Sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung mit weiteren Tests zur Diagnosefindung kombinieren; Schwere der Symptome korreliert schlecht mit Schwere der HI, Trend zu ungleichmäßiger Verschlechterung im Verlauf	DS, IIb und IV	GPP	Inkonsistente Evidenz zu klinischen Symptomen und Zeichen

In die Informationssynthese wurden nur die Leitlinien eingeschlossen, deren Empfehlungen Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zugeordnet waren.

Tab. 8: Zusammenfassung der Empfehlungen bezüglich klinisch-chemischer und apparativer Diagnostik inkl. zugehöriger Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung in den eingeschlossenen Leitliniendokumenten

Quelle	Empfehlung	Evidenzlevel	Grading	Kommentar
ACC/AHA 2001	<p>Initial: Laboruntersuchungen (BB, Urinstatus, Serumelektrolyte (inkl. Ca, Mg), Harnstoff, Serum-Kreatinin, Blutglucose, Leberfunktionstests, TSH), EKG (12 Abl.) und Röntgen-Thorax; 2-dimensionale Echokardiographie mit Doppler oder Radionuklid-Ventrikulographie zur Beurteilung der LV-Funktion;</p> <p>[Wert der verfügbaren Bestimmung des BNP noch nicht vollständig geklärt]</p>	C	I	Übereinstimmende Expertenmeinung als einzige Grundlage der Empfehlung; keine diagnostischen Studien zur Wertigkeit der einzelnen Verfahren berichtet
	<p>Diff. Empfehlungen z. Indikation der Koronarangiographie:</p> <p>1. bei AP o. V.a. (Schämie u. Option zur OP);</p> <p>2. bei unklaren thorakalen Schmerzen, in bekannter Koronar Anatomie und Fehlen von Kf für OP;</p> <p>3. wiederholte Koronarangiographie bei Pat., bei denen KHK in vorangegangener K. ausgeschlossen wurde, unnötig</p>	<p>1. B</p> <p>2. C</p> <p>3. C</p>	<p>1. I</p> <p>2. IIa</p> <p>3. III</p>	Differenzierte Empfehlungen zur Vorgehensweise (hier nur Auswahl); Abstützung auf 2 Therapiestudien, Verweis auf gesonderte Leitlinie
	<p><u>Nicht empfohlene (unnötige/potentiell schädliche) Maßnahmen:</u> Langzeit-EKG, Endomyocardiobiopsie, Bestimmung von Noradrenalin/Endothelin in Routine</p>	C	III	

Quelle	Empfehlung	Evidenzlevel	Grading	Kommentar
DleM 2003	<p>Diagnosestellung allein aus Anamnese und klinischer Untersuchung nicht möglich, Echokardiographie erforderlich (EF auch zur Prognoseableitung und für therapeutisches Management); Radionuklid-Ventrikulographie häufig in Studien verwendet, in praxi jedoch nur in Ausnahmefällen zu empfehlen</p>	I		<p>Empfehlungen abgestützt auf einen systematischen Review und auf LL-Empfehlungen von SIGN 1999; Keine Stellungnahme zu weiteren diagnostischen Maßnahmen</p>
Duodecim 2004	<p><u>Hohe Wahrscheinlichkeit für Diagnose</u> HI bei Vorliegen v. mindestens 3 von 4 Kriterien (unbehandelte Pat.): (1) Dyspnoe o. Müdigkeit beim Gehen in der Ebene, (2) 3. HT u./o. HF>90 (ohne bradykardis. Medikation), (3) Erhöhter JVD u./o. pulmonaler Rückstau im Röntg., (4) Deutlich vergrößerte Herzsilhouette im Röntg.; <u>Diagnose unwahrscheinlich:</u> klin. Verd. + neg. EKG; neg. EKG und neg. Belastungstest = Ausschluss HI Labor (Hämatologie, Serum-K⁺, -Na⁺, -Kreatinin, GPT, Glukose, CRP, Urin-Sediment, FT₄ oder TSH) Bei Dyspnoe u. V.a. HI: BNP hilfreich in Diagnostik und als Ausschlusstest; Echokardiographie essentiell und objektiv, aber Verfügbarkeitsproblem (Triage)</p>	<p>k.A. (Krit.) B (Röntg.-Th.) k.A. (EKG) k.A. (Labor) B (BNP) k.A. (Echo)</p>	k.A.	<p>Empfehlungen abgestützt auf einen systematischen Review zur diagn. Wertigkeit des Röntg.-Th. und einer sehr kleinen BNP-Studie (N=69)</p>

Quelle	Empfehlung	Evidenzlevel	Grading	Kommentar
ICSI 2003 / 2004	<p>Initial: Labor(s.u.) + EKG und Rö.-Thorax (BB, GPT, AP, Na, K, Krea, Harnstoff, +/- Gesamt-EW oder Albumin u. U-Status bei Ödemen, +/- Lipide bei KHK und letzte Unters. > 5 J., +/- FT₄ / TSH bei VHF o. V.a. SD-Erkr. o. Pat.>65J, +/- Mg, Ca bei Diuretikatherapie),</p> <p>+ Echokardiographie (Untersch. systol./diastol. HI)</p> <p>BNP-Bestimmung hilfreich bei Abklärung von Dyspnoe unklarer Ätiologie und bei Therapiesteuerung</p>	R C, R A, C	k.A. II k.A.	Empfehlungen zur Initialdiagnostik abgestützt auf ACC/AHA-LL; Zur Echokardiographie 4 diagnostische Studien (+1 unsystematischer Review), klare Begründung der Notwendigkeit, BNP-Wertigkeit nur eingeschränkt nachvollziehbar
LLGH 2003	Basisdiagnostik inklusive EKG, Spirometrie, Labor	III (EKG) Ø (übr.)	B (EKG)) C (übr.)	Eigentlich außerhalb der LL
NHF/Austr & CSANZ 2002	<p>Initial: EKG Rö-Th., Labor (BB, Elektrolyte, Eisen und Ferritin, Leberfunktion, Urinstatus),</p> <p>Nachweis HI mit Echokardiographie;</p> <p>Koronarangiographie bei Pat. mit AP u./o. V.a. Ischämie</p> <p>SD-Parameter insbes. bei Älteren o. VHF,</p> <p>BNP keine Standarddiagnostik</p>	EO		Empfehlung zur Koronarangiographie auf 4 klinische Studien abgestützt, übrige Bewertungen überwiegend auf Expertenkonsens (nur einzelne Studien berichtet)

Quelle	Empfehlung	Evidenzlevel	Grading	Kommentar
NICE 2003	<p>Ausschluss einer HI durch EKG und/oder BNP; Wenn ein oder beide Tests pathologisch, dann Echokardiographie zur Konsolidierung der Diagnose HI und Diagnostik der verursachenden Störung; Wenn 12-K-EKG und BNP normal → Vorliegen einer HI höchst unwahrscheinlich</p>	IIb	B	<p>Diagnostisches Framework zur Evaluation der EKG-/BNP-Studien nicht überzeugend; nur wenige Studien mit z.T. mangelhafter Qualität eingeschlossen</p>
	<p>Erneute Diagnostik bei historischer Diagnose HI vor Anwendung der Leitlinie Evaluation aggravierender Faktoren / Differentialdiagnostik: Rö.-Thorax, Labor (Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, Blutbild, SD-Hormone, Leberwerte, Nüchtern-Blutwerte, Nüchtern-Blutglukose, Urinstatus) und Atemstofftest oder Spirometrie</p>	∅	GPP	
UM 2001	<p>Bei V.a. HI 12-K-EKG (HI wahrscheinlich?, Rhythmus?) und Echokardiographie (Bestätigung, Ursachen, weiteres Management); BNP-Diagnostik für Primärversorgung nicht empfohlen!; Ambulantes Rhythmusmonitoring bei HI-Pat. mit V.a. symptomatische Herzrhythmusstörungen Belastungstests und Koronarangiographie nicht routinemäßig – nur nach individueller Abwägung und Rücksprache mit Spezialisten</p>	D A k.A.		<p>Keine Empfehlungen zur Laborbasisdiagnostik; weitgehend Expertenmeinung bei fehlender Evidenz, Ausnahme: ambulantes Rhythmusmonitoring zur Identifikation von Pat. mit Indikation zur ICD-Implantation</p>

Quelle	Empfehlung	Evidenzlevel	Grading	Kommentar
UWH 2001	Bei V.a. HI obligat durchführen: EKG (12 Ableitungen) , Labor (BB, Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, γ -GT, Gesamteiweiß, TSH), Rö.-Thorax ; Bei allen Pat. mit V.a. HI Echokardiographie (bei eingeschränkten Untersuchungsbedingungen alternativ Myocardszintigraphie)	B C C		Empfehlungen zu EKG, Rö.-Th. und Echokardiographie auf klinischen Studien abgestützt

Es wurden nur Leitlinien mit Zuordnung von Evidenzleveln und Stärken der Empfehlung eingeschlossen.

Ungültigkeit abgelaufen, LL wird zzt. überm...

2.2 Therapie

2.2.1 Kausale Therapiekonzepte

Welche kausalen Therapiekonzepte existieren für chronisch herzinsuffiziente Patienten?

Unter Abwägung individueller Nutzen-Risikorelationen sollten bei jedem Patienten zunächst kausale ¹¹ Therapieansätze zur Beseitigung der Ursache der Herzinsuffizienz ausgeschöpft werden. Dazu zählen operative Therapien, wie z.B. Bypass-Operation bei Nachweis von ischämischem Myocard; Herzklappenersatz bei Vitium, katheterinterventionelle und medikamentöse Therapien [ACC/AHA 2001, AKDAE 2001, DGK 2001, Duodecim 2004, DVA & VHA 2002, ESC 2002 (2001, NHF/Austr & CSANZ 2002, NHF/NZ 2001)] {DIV C}.

Bei einigen Patienten - insbesondere bei invasiven und operativen Therapieoptionen - ist zur weiteren Planung eine Kooperation mit einem Spezialisten erforderlich [DVA & VHA 2002] {DIV C}.

(⇒ Vgl. Tab. 7, Teil 1)

Evidenz und Rationale

Die gegenwärtige Evidenz zur Effektivität einer **Revaskularisationstherapie** wurde in den ausgewerteten Leitlinien unterschiedlich beurteilt. Nach ACC/AHA [2001] wurde eine Bypassversorgung bei Herzinsuffizienz-Patienten mit Angina pectoris-Beschwerden als symptom- und überlebensverbessernd bewertet und demgemäss empfohlen. In der Bewertung durch die Entwicklergruppe der NICE-Leitlinie [2003] wurden diese Überlebensvorteile nur in kleinen Studien bzw. Subgruppenanalysen für Patienten mit niedriger Ejektionsfraktion und koronarer Dreifesselkrankung beobachtet. Es wurde die Durchführung randomisierter Studien gefordert,

¹¹ Streng genommen sind einige der hier aufgeführten Therapieansätze nicht kausal. So sind z.B. Bypass-Operationen in Bezug auf die zugrundeliegende Arteriosklerose-Erkrankung eine palliative Therapiemaßnahme und Perikardpunktionen bei z. B. einem verursachenden systemischen Lupus erythematodes eine symptomatische Therapie! Und eine komplette Remission wird auch bei primär kausal intendierten Maßnahmen nicht immer erreichbar sein. Die genannten Interventionen wurden an dieser Stelle jedoch zusammengefasst, um deutlich zu machen, dass es hier um die Therapie der Grunderkrankung, welche die Herzinsuffizienz herbeigeführt hat, geht.

da dem potentiellen Nutzen erhebliche Risiken gegenüberstehen, die mit zunehmender Schwere der Herzinsuffizienz-Symptomatik ebenfalls ansteigen [NICE 2003].

Die Herzinsuffizienz wurde nach erfolgreicher Behandlung einiger der o. g. Grunderkrankungen (z.B. Anämie, Tachykardie, Thyreotoxikose, alkoholtoxische CM) als reversibel beschrieben [NICE 2003]. Es lagen keine Angaben darüber vor, wie häufig und unter welchen weiteren Voraussetzungen eine komplette Remission zu erzielen ist.

2.2.2 Nicht-pharmakologische Therapie

Aufgrund unzureichender Evidenz basierten die meisten Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien zur nicht-pharmakologischen Therapie auf Expertenkonsens. Gleichzeitig bestand Übereinstimmung bei den Teilnehmern des Konsensusprozesses, dass nicht-pharmakologische Maßnahmen in der Versorgung der Herzinsuffizienz ebenso wichtig sind wie die medikamentöse Therapie.

2.2.2.1 Körperliches Training

Sollten Patienten zu körperlicher Aktivität ermuntert werden, und wenn ja, in welchem Umfang?

Entgegen früheren Anschauungen, in denen der Patient unter der Vorstellung einer hämodynamischen Entlastung des Herzens zu körperlicher Schonung aufgefordert wurde, haben klinische Studien durchweg positive Effekte eines angepassten körperlichen Trainings gezeigt. Es kann Symptome vermindern, die Belastbarkeitsgrenzen erhöhen und die Lebensqualität verbessern [ACC/AHA 2001, AKDAE 2001/DKG 2007], [ExtraMATCH 2004] {T1a A}

Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz (Ausnahme: akute Myocarditis oder frischer Herzinfarkt [ICSI 2003]) sollten zu körperlicher Aktivität ermutigt werden. Als Faustregel kann gelten, dass diejenige körperliche Belastung erlaubt ist, bei der sich der Patient noch flüssig unterhalten kann. *Im Idealfall* sollten mit ihnen individuelle Trainingskonzepte erarbeitet werden, die nach erfolgtem Belastungstest mit geringer Intensität und kurzer Dauer beginnen sollten. Standardisierte Vorschläge wurden dazu von der ESC [2002/2001] erarbeitet. Während dort noch eine Ver-

meidung isometrischer Komponenten wegen einer befürchteten ungünstigen Erhöhung des peripheren Widerstands propagiert wurde [ESC 2002/2001], wurden in den neueren Leitlinien von der CCS [2002/2003], bei NICE [2003] und ICSI [2003 und 2004] auch anteilmäßig geringe Komponenten eines leichten Hanteltrainings befürwortet: es fördert den Muskelaufbau, und bislang fehlen Beweise für einen negativen Effekt. {TIV C}

Evidenz und Rationale

1. Evaluierte Leitlinien

In einem systematischen Review wurde bei 88% der eingeschlossenen Studien über eine Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und bei 69% der eingeschlossenen Studien über eine verbesserte Lebensqualität berichtet; von 31 eingeschlossenen Studien waren jedoch 44% von schlechter methodischer Qualität [Lloyd-Williams et al. 2002 in NICE 2003].

Unter regelmäßigem körperlichem Training wurden in einer klinischen Studie an 99 Patienten mit 3x/Wo. je 1 h, später 2x/Wo. je 1 h Training vs. kein körperliches Training, Hospitalisierungsrate und kardiale Mortalität gesenkt und die Lebensqualität verbessert: *Tod* ARR=23%, NNT (1 Jahr)=5; *Hospitalisierung wegen kardialer Dekompensation*: ARR=19%, NNT(1 Jahr)=6. In dieser Studie waren Frauen mit nur 16% unterrepräsentiert, Angaben zu Gesamtmortalität und Hospitalisierung aus anderen Gründen fehlten. [Belardinelli et al. 1999 in DiEM 2003/2004]

Die Mehrzahl anderer zitierter Studien wurde an überwiegend sehr kleinen Populationen (N < 20) durchgeführt, und es wurden dabei verschiedene Surrogatparameter bestimmt. Eine ausreichend große randomisierte Studie zur Untersuchung des Effekts auf Gesamtmortalität und Überleben konnte von keiner der Leitlinien identifiziert werden.

2. Weitere Publikationen

Es wurde eine kollaborative prospektive Metaanalyse aus individuellen Patientendaten zur therapeutischen Wirksamkeit von körperlichem Training bei Herzinsuffizienzpatienten identifiziert [ExTraMATCH 2004]. Methodische und Berichtsqualität waren gut. In der Metaanalyse konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität durch körperliches Training gezeigt werden. Das Training unter Aufsicht war in der Anwendung sicher. Auch der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung und Sterblichkeit wurde

positiv beeinflusst. Weitere Studien müssen zeigen, welche Art des körperlichen Trainings besonders effektiv ist und welche Patienten dafür besonders geeignet sind.

2.2.2.2 Modifikation des Lebensstils

Welche Modifikationen seines Lebensstils sollte ein Patient anstreben, und welche Evidenz gibt es dafür?

1. Rauchen

Patienten mit Herzinsuffizienz sollten dazu ermutigt werden, das Rauchen einzustellen. Rauchen hat ungünstige hämodynamische Effekte (produziert Vasokonstriktion), reduziert die Sauerstofffreisetzung im Gewebe [NICE 2003], ist atherogen und arrhythmogen [NHF/Austr. & CSANZ 2002]. {DIV C}

Evidenz und Rationale

Es wurde von den eingeschlossenen Leitlinien keine Evidenz zum Effekt des Rauchens auf Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz identifiziert. Empfehlung konsensbasiert.

2. Alkohol

Alle Patienten mit alkoholtoxischer Cardiomyopathie sollten strikte Alkoholkarenz einhalten und ggf. Unterstützung zur Abstinenz erhalten, da darunter Verbesserungen oder sogar komplette Remissionen beobachtet wurden [NICE 2003] {DIV C}.

Patienten mit Herzinsuffizienz anderer Genese sollten die aufgenommene Alkoholmenge einschränken. Die deutschen Leitlinien [AKDAE 2001, DGK 2001, LLGH 2003, UWH 2001] empfehlen, einen Maximalkonsum von 30 g/d¹² für Männer, von 20 g/d für Frauen nicht zu überschreiten. {DIV C}

Alkohol kann direkt toxisch auf das Myokard und arrhythmiebegünstigend (insbesondere als Auslöser von Vorhofflimmern) wirken. Probleme bereiten auch die dabei zugeführten Volumina, die von Patienten oft nicht zur „Flüssigkeitseinfuhr“ subsummiert werden [NICE 2003].

¹² 30 g Alkohol ~ 0,5 l Bier oder 0,25 l Wein; 20 g Alkohol ~ 0,33 l Bier oder 0,2 l Wein

Evidenz und Rationale

In den eingeschlossenen Leitlinien wurden keine *quantitativen* Angaben zur Prognoseverbesserung bei alkoholtoxischer Cardiomyopathie durch Alkoholkarenz berichtet. Zum Einfluss der Aufnahme geringer Alkoholmengen auf die Prognose der Herzinsuffizienz wurde keine Evidenz identifiziert.

3. Sexuelle Aktivität

Bei Patienten und insbesondere deren Partnern besteht häufig Beratungsbedarf zum individuellen Risiko bei der Ausübung sexueller Aktivität, der jedoch meistens nicht offen angesprochen wird [NICE 2003]. Für einen männlichen Patienten scheint sexuelle Aktivität bei ‚normalen‘ Praktiken sicher, wenn er ca. sechs metabolische Äquivalente (vgl. Glossar) erreichen kann, ohne Symptome zu entwickeln. D.h. z.B. zwei Treppen steigen, ohne wegen Dyspnoe, Schwindel oder Angina pectoris anzuhalten [NICE 2003, NHF/Austr. & CSANZ 2002]. {DIV C}

Aussagen über weibliche Patienten wurden nicht getroffen.

Evidenz und Rationale

Die Evidenzlage wurde als unzureichend beschrieben. Es lagen keine Studien zum Risiko sexueller Aktivität bei Herzinsuffizienzpatienten vor. Die Empfehlungen zur Belastungsgrenze wurden aus Analogieschlüssen generiert (tatsächlich gemessene Belastungen während sexueller Aktivität an zehn gesunden Männern [Bohlen et al. 1984 in NICE 2003]) und haben den Charakter eines Expertenkonsens [NICE 2003, NHF/Austr. & CSANZ 2002].

2.2.2.3 Gewichtsnormalisierung, Salz- und Flüssigkeitsrestriktion

Welche diätetischen Empfehlungen sollten Patienten mit Herzinsuffizienz erhalten, und welche Evidenz gibt es dazu?

1. Gewichtsnormalisierung

Jüngere Patienten mit Adipositas (BMI >30 kg/m²) sollten eine Gewichtsnormalisierung anstreben. Diese Gewichtsreduktion steht in Zusammenhang mit einer erwünschten Kontrolle der Grunderkrankungen der Herzinsuffizienz und deren Risikofaktoren (metabolisches Syndrom). {DIV C}

Für ältere¹³ Patienten ist das Risiko einer Gewichtsreduktion u. U. größer als ihr Nutzen. Es fehlen Nachweise für einen positiven Effekt einer therapeutischen Gewichtsreduktion bei Herzinsuffizienz. Gleichzeitig führen Gewichtsreduktionen bei Älteren häufig zu komplexen medizinischen Problemen. Darüber hinaus ist ein Gewichtsverlust bei Herzinsuffizienz ein prognostisch schlechtes Zeichen. {DIV C}

Kardiale Kachexie besteht bei Patienten mit Gewicht <90% des Idealgewichts oder ungewolltem Gewichtsverlust von mehr als 5 kg (oder >7,5% des nicht-ödematösen KG) über 6 Monate oder BMI <22 kg/m². Das Behandlungsziel besteht in einer Anhebung des nicht-ödematösen Körpergewichts. Dazu können viele kleine Mahlzeiten bei bestehender Nausea, Dyspnoe oder Völlegefühl hilfreich sein [ESC 2002/2001]. Unbegrenzte Kalorienzufuhr und Ausschöpfung von energiereicher Zusatznahrung sind zu empfehlen [NHF/Austr. & CSANZ 2002]. Zur Erhöhung der Muskelmasse ist ein Muskelaufbautraining erforderlich (s.o.) [ESC 2002/2001]. {DIV C}

Evidenz und Rationale

Malnutrition (kardiale Kachexie) ist ein wichtiger Prädiktor eines reduzierten Überlebens [Anker et al. 1997 in ESC 2002/2001] und tritt bei bis zur Hälfte der Herzinsuffizienzpatienten auf [McKee et al. 1971 in ESC 2002/2001]. Inwieweit eine Anhebung des ödemfreien Körpergewichts das Überleben positiv beeinflusst, ist jedoch nicht bekannt [NICE 2003].

¹³ Eine formale Altersgrenze kann nicht angegeben werden. Es sollten das biologische Alter, die Lebenserwartung und Komorbiditäten in die Beurteilung einfließen.

Auch für den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Überleben wurde keine Evidenz berichtet. Die Empfehlungen zur Gewichtsreduktion zur ‚Entlastung‘ des Herzens wurden aus Expertenvorschlägen abgeleitet. [AKDAE 2001 / DGK 2001, CCS 2002/2003, Duodecim 2004, DVA & VHA 2002, LLGH 2003, NHF/Austr. & CSANZ 2002]

2. Salzrestriktion

Eine Kontrolle der Salzaufnahme ist bei schwerer Herzinsuffizienz entscheidender als bei leichtgradiger [ESC 2002/2001]. Eine quantitative Beschränkung auf 2 (– 3) g Natrium / d (entspricht 5 (– 7,5) g Kochsalz!) ist empfehlenswert. Das entspricht einer ‚nicht-nachsalzen-Diät‘ mit Verzicht auf stark salzhaltige Speisen und Vorsicht bei Verwendung von Fertigprodukten [DVA & VHA 2002, CCS 2002/2003, ICSI 2004/2003, NHF/Austr. & CSANZ 2002, NHF/NZ 2001, UM 2001, UWH 2001]. {DIV C}

Für eine strengere Salzrestriktion, wie in manchen Leitlinien empfohlen, fehlt wissenschaftliche Evidenz. Zudem ist eine stärkere Beschränkung für den Patienten oft mit erheblichen Einbußen an Lebensqualität verbunden:

Salzrestriktion mindert den Geschmack von Speisen, und gleichzeitig kann durch einige Pharmaka, wie z.B. ACE-Hemmer, das Geschmackempfinden reduziert werden [NICE 2003]. Gerade in fortgeschrittenen Phasen der Herzinsuffizienz treten bei vielen Patienten Probleme mit Inappetenz und fortschreitender kardialer Kachexie auf – letzteres als prognostisch ungünstiges Zeichen [ESC 2002/2001].

Es empfiehlt sich in diesen Situationen, mit dem Patienten individuell erreichbare Ziele zu vereinbaren und ihm die positiven Effekte der Salzrestriktion zu verdeutlichen [ICSI 2004/2003] {DIV C}:

- ungünstige hämodynamische Effekte durch Kochsalzbelastung;
- bei verminderter Zufuhr u. U. Einsparung von Diuretika möglich.

Insbesondere sollten Patienten auf die Gefahren einer Hyperkaliämie unter ACE-Hemmer-Therapie und gleichzeitiger Verwendung von Salzersatzstoffen (enthalten vermehrt Kalium) hingewiesen werden [ESC 2002/2001, ICSI 2004 / 2003]. {DIV C}

Vorsicht mit der Salzrestriktion bei älteren Patienten und Hyponatriämie! {DIV C}

Evidenz und Rationale aus den eingeschlossenen Leitlinien

In keiner der eingeschlossenen Leitlinien konnte eine klinische Studie identifiziert werden, die positive Effekte auf Mortalität oder Morbidität der Herzinsuffizienz durch eine Salzrestriktion zeigen konnte. Die Empfehlungen wurden aus Fallserien und Beobachtungen im Expertenkonsens abgeleitet.

Weitere Evidenz

Es konnten keine systematischen Reviews identifiziert werden, die den Effekt einer Salzrestriktion auf das Outcome bei chronischer Herzinsuffizienz untersucht haben. In zwei systematischen Reviews der Cochrane Collaboration wurde dieser Effekt auf das Blutdruckverhalten ermittelt: Salzrestriktion senkt systolischen wie diastolischen Blutdruck bei blutdruckgesunden wie hypertensiven Patienten [Hooper et al. 2004, He & MacGregor 2004, He & MacGregor 2004]. Die Effektstärke war jedoch gering. Die Autoren schlossen daraus auf den bevölkerungsmedizinischen Ansatz, verminderten Salzkonsum zu propagieren. Keine Informationen darüber, ob und wenn ja, in welchem Ausmaß herzinsuffiziente Patienten unter der Studienpopulation waren.

3. Flüssigkeitsrestriktion

Bei Herzinsuffizienzpatienten sollten exzessive Flüssigkeitsaufnahmen von drei oder mehr Litern am Tag unbedingt vermieden werden. Eine Beschränkung der Flüssigkeitsaufnahme sollte sich am klinischen Zustand und der Nierenfunktion (mindestens Serumkreatinin) orientieren: {DIV C}

- bei Hypervolämie und/oder Hyponatriämie sollten maximal 2 Liter Flüssigkeit pro Tag zugeführt werden [ICSI 2004 / 2003, UM 2001],
- bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) ist ggf. eine Beschränkung auf 1,5 l (- 1l) /d erforderlich, unabhängig von Hypo- oder Normonatriämie [ESC 2002/2001, AKDAE 2001 / DGK 2001, Duodecim 2004, UWH 2001].

Evidenz und Rationale

Auch zur Flüssigkeitsrestriktion wurden von den eingeschlossenen Leitlinien keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert. Die Empfehlungen beruhen auf Fallbeobachtungen und Expertenmeinungen [DlEM 2003].

2.2.2.4 Andere

Welche prophylaktischen Maßnahmen sollten Patienten empfohlen werden und welche Evidenz gibt es dazu?

1. Impfungen

Gripeschutzimpfungen¹⁴ sollten bei Fehlen von Kontraindikationen bei Patienten mit Herzinsuffizienz jährlich durchgeführt werden [RKI (STIKO) 2005]. {DIV C}

Bei Herzinsuffizienzpatienten wird eine **Impfprophylaxe gegen Pneumokokken**¹⁵ mit Polysaccharid-Impfstoff empfohlen. Wiederholungsimpfungen sollten im Abstand von 6 Jahren erfolgen [RKI (STIKO) 2005]. {DIV C}

Evidenz und Rationale

Herzinsuffizienzpatienten stehen unter erhöhtem Risiko für respiratorische Infekte, die wiederum zum Anlass von Dekompensationen werden können [NHF/Austr. & CSANZ 2002]. Retrospektive Analysen ergaben, dass bei nahezu einem Viertel der Patienten mit mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz Dekompensationen mit Infektionen assoziiert waren, davon jede dritte eine pulmonale Infektion [Onasich et al. 1996 in UWH 2001]. Weiterhin wurde etwa jede achte Hospitalisierung (12%) durch pulmonale Infektionen verursacht [Ghali et al. 1988 in UWH 2001]. Die Hospitalisierungsrate konnte bei Herzinsuffizienzpatienten während eines Influenza-A-Ausbruchs durch Gripeschutzimpfung gesenkt werden [Nichol et al. 1994 in UWH 2001].

Insgesamt wurde die Evidenzlage zur Effektivität von Impfprophylaxen bei Herzinsuffizienzpatienten jedoch als unzureichend eingeschätzt [ACC/AHA 2001, CCS 2002/2003, DVA & VHA 2002, ESC 2002/2001, NHF/Austr. & CSANZ 2002, NHF/NZ 2001, NICE 2003].

¹⁴ Gemäß Stiko gilt die Impfung gegen Influenza bei allen Personen, die 60 Jahre und älter sind, als Standardimpfungen mit allgemeiner Anwendung = Regelimpfung. Bei Personen unterhalb des 60. Lebensjahres mit chronischen Herzkreislaufkrankungen gilt diese Impfung als Indikationsimpfung für Risikogruppen bei individuell (nicht beruflich) erhöhtem Expositions-, Erkrankungs- oder Komplikationsrisiko sowie auch zum Schutz Dritter.

¹⁵ Indikationen bezüglich Standard- und Indikationsimpfungen bei Herzinsuffizienz identisch zu Grippeimpfung.

Die Indikation zur Pneumokokken-Impfung wird derzeit kontrovers beurteilt. Die inkonsistente Evidenzlage beschreibt ein Cochrane-Review [Andrews et al. 2003]: in Fall-Kontroll-Studien konnten invasive Pneumonien, die durch *Streptokokkus pneumoniae* hervorgerufen werden, durch Pneumokokken-Impfungen effektiv verhindert werden. Demgegenüber konnten in randomisierten klinischen Studien keine eindeutigen Effekte zur Verhinderung von Pneumonien oder zur Senkung der Mortalität gezeigt werden. Die Interpretation dieser Daten ist schwierig und erfordert darüber hinaus genaue Kenntnisse über das aktuelle Erregerspektrum in der Bevölkerung unter Risiko sowie die Berücksichtigung der Resistenzentwicklung gegenüber verschiedenen Antibiotika.

Aufgrund eines Health Technology Assessments durch ZonMw⁶ entschied das holländische Gesundheitsministerium gegen eine Impfempfehlung mit Pneumokokkenimpfstoff bei chronischer Herzinsuffizienz¹⁶, empfahl jedoch weitere klinische Studien mit verschiedenen Pneumokokken-Vaccinen [HCN 2004].

Die Teilnehmer des Konsensusprozesses beschlossen mehrheitlich, die Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie an die aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (StiKo) des Robert-Koch-Instituts anzupassen.

2. Reiseempfehlungen

Nach NICE 2003, ESC 2002/2001 wurden folgende Empfehlungen ausgesprochen {DIV C}:

- Flugreisen sind kontraindiziert für Patienten mit Ruhedyspnoe.
- Bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz und gut kontrollierten Symptomen bestehen keine pathophysiologischen Gründe, die eine Flugreise grundsätzlich verbieten.
- Kurze Flugreisen sollten langen Reisen mit anderen Verkehrsmitteln bevorzugt werden.

⁶ Eine eindeutig positive Impfempfehlung wurde für Patienten unter dem höchsten Mortalitätsrisiko (Asplenie, Sichelzellanämie und Liquorfisteln) abgegeben. Unter Einbeziehung individueller Umstände sollte die Pneumokokkenimpfung bei weiteren Konditionen in Betracht gezogen werden: M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, HIV, Myelome, Chronisch lymphatische Leukämie, Autoimmunerkrankungen, Nierenerkrankungen, Alkoholismus, Lebercirrhose, Patienten unter Immunsuppressiva, nach Knochenmarks- oder Organtransplantation.

- Lange Flugreisen bergen für Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz erhebliche Risiken: z.B. Dehydratation, exzessive Beinödeme, Lungenödem, schlechtere Oxygenierung, tiefe Beinvenenthrombose.
- Reisen in Zielgebiete großer Höhenlagen oder hoher Luftfeuchte sollten grundsätzlich vermieden werden.
- Eine Anpassung der Dosierung von Diuretika und Vasodilatoren in heißen und feuchten Klimaten ist erforderlich (Gesundheitsversorgung im Gastland?).
- Eine Beratung des Patienten über evtl. abdominelle Probleme durch Veränderung in der Ernährung im Zielland ist empfehlenswert.

Evidenz und Rationale

Die Empfehlungen basieren auf Expertenkonsens der Leitlinien von NICE [2003] sowie der ESC [2002/2001], von anderen Leitlinien wurde das Thema nicht berücksichtigt.

2.2.3 Pharmakotherapie

2.2.3.1 Therapie der systolischen Herzinsuffizienz

2.2.3.1.1 Mortalitätsreduzierende Therapie

2.2.3.1.1.1 ACE-Hemmer

Welche Patienten sollten einen ACE-Hemmer erhalten und welche Dosierung ist dabei sinnvoll?

NYHA I-IV: Alle Patienten mit einer nachgewiesenen systolischen Dysfunktion und fehlenden Kontraindikationen sollten ACE-Hemmer (ACEH) erhalten, unabhängig davon, ob sie Symptome einer Herzinsuffizienz aufweisen, oder nicht [alle eingeschlossenen Leitlinien, s. Tab. 14]; [Eccles et al. 1998, Flather et al. 2000, Lubsen et al. 1996, Neal et al. 2000, Shekelle et al. 2003] {T1a A}.

Bei **asymptomatischen Patientinnen (NYHA I)** gibt es keine *Evidenz* für einen mortalitätsreduzierenden Effekt, da sie in Studien nur in ungenügender Zahl eingeschlossen wurden. Es liegen jedoch auch keine Hinweise dafür vor, dass ACE-Hemmer bei ihnen weniger gut oder gar nicht wirksam sind im Vergleich zu Männern [Shekelle et al. 2003] und sie sollten Frauen darum nicht vorenthalten werden [Schillinger et al. 2004].

Ziel der ACEH-Therapie ist die Prognoseverbesserung mit Senkung der Sterblichkeit und Verzögerung des Krankheitsprogresses sowie die Verbesserung der Symptomatik und der Hospitalisierungsrate bei leichter, mäßiger und schwerer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) [alle eingeschlossenen Leitlinien]; [Eccles et al. 1998, Flather et al. 2000, Lubsen et al. 1996, Neal et al. 2000, Shekelle et al. 2003] {T1a A}.

Bei asymptomatischen Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion (NYHA II) sollen durch die Gabe von ACEH die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz und die Hospitalisierungsrate gesenkt und die langfristige Prognose verbessert werden. Bei postinfarzieller LV-Dysfunktion soll zusätzlich die Reinfarktrate gesenkt werden. [alle eingeschlossenen Leitlinien, s. Tab. 14] Eine Reduktion der Sterblichkeit konnte in der Metaanalyse von Shekelle et al. [2003] für Männer gezeigt werden {T1a A}.

Insgesamt können ACEH die Mortalität und Morbidität der systolischen Herzinsuffizienz umso stärker verbessern, je schwerer die Herzinsuffi-

zienz ist [Flather et al. 2000]. Die Effekte sind jedoch in allen NYHA-Klassen nachweisbar [DieM 2003/2004, Duodecim 2004, DVA & VHA 2002, ICSI 2003/2004, NHF/Austr. & CSANZ 2002, NICE 2003, OPOT 2000, UM 2001, UWH 2001]; [Eccles et al. 1998, Flather et al. 2000, Lubsen et al. 1996, Neal et al. 2000, Shekelle et al. 2003] {T1a A}.

ACEH sind **Mittel der ersten Wahl** vor AT₁-Blockern, da eine Überlegenheit der Wirksamkeit dieser Substanzgruppe bislang nicht gezeigt werden konnte und die Datenlage zu ACE-Hemmern zuverlässiger ist. Ein Wechsel auf AT₁-Blocker sollte nur bei ACE-Hemmerhusten erwogen werden (näheres siehe Abschnitt AT₁-Blocker). [Alle eingeschlossenen Leitlinien, s. Tabelle 14]; [Dimopoulos et al. 2004, Pfeffer et al. (VALIANT) 2003] {T1a A}.

Dosierung: Nach Möglichkeit sollten HI-Patienten auf die jeweils höchste, in Mortalitätsstudien ermittelte Zieldosis bzw. die maximal tolerierte Dosis auftitriert werden (s. Tabelle 12). Für höhere Dosierungen konnten verminderte Hospitalisierungsraten gegenüber niedrigen Dosierungen gezeigt werden, der Effekt auf die Mortalität war nicht konsistent dosisabhängig [ACC/AHA 2001, CCS 2002/2003, DGK 2001, Duodecim 2004, DVA & VHA 2002, ESC 2002/2001, ICSI 2004/2003, NHF/Austr. & CSANZ 2002, NICE 2003, OPOT 2000, UM 2001] [Packer et al. 1999] {T1b A}.

Niedrigere Dosierungen reduzieren ebenfalls die Mortalität, wenn die optimale Zieldosis nicht erreicht wird [DVA & VHA 2002, NICE 2003] [Packer et al. 1999, NETWORK 1998] {T1b A}.

ACE-Hemmer Einsatz im Gesamttherapiekonzept: {TIV C}.

- Prinzipiell ist ein Therapiebeginn mit ACE Hemmern oder β -Blockern möglich [Willenheimer et al. 2005], die Reihenfolge der eingesetzten Medikamente sollte vom klinischen Zustand abhängig gemacht werden. Praktisch empfiehlt sich jedoch, nur bei tachykarthen Patienten mit einem β -Blocker vor einem ACE-Hemmer zu beginnen.
- Bei Hypervolämie sollten ACE-Hemmer zusammen mit Diuretika gegeben werden [ESC 2002/2001].
- Salzrestriktion und Diuretika erhöhen den Effekt von ACE-Hemmern [Duodecim 2004].

Absolute Kontraindikationen gegen ACE-Hemmer¹⁷:

Angiooedem oder andere Hypersensitivitätsreaktionen auf ACEH in der Anamnese¹⁸; beidseitige Nierenarterienstenose; Serum-Kalium > 5,5 mmol/l; chronische Niereninsuffizienz mit GFR < 30ml/Min.; HOCM; Herzklappenstenosen¹⁹; Schwangerschaft; symptomatische Hypotension [AKDAE 2001, DVA &VHA 2002, UWH 2001]

Evidenz und Rationale**1. Evaluierte Leitlinien****Tab. 9: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur ACE-Hemmer-Therapie in den eingeschlossenen Leitlinien**

	ACC/AHA 2001	AKDAE 2001	CCS 2002/3	DGK 2001	DieM 2003/4	Duodecim 2004	DVA & VHA 2002	ESC 2002/1	ICSI 2004/3	LLGH 2003	NHF/Austr. & Canada 2002	NHF/INZ 2001	NICE 2003	OPOT 2000	UIM 2001	UWH 2001
ACE-Hemmer																
NYHA I																
Evidenzlevel	B		1				B		A	Ib			Ia			
Stärke der Empfehlung	I	†	A	B	I	A	A	A	I	A	I	A	A	A	A	A
NYHA I mit AMI																
Evidenzlevel	B		1				A		A	Ib			Ia			
Stärke der Empfehlung	I	†	A	A		A	A	A	I	A	I	A	A	A	A	A
NYHA II-IV																
Evidenzlevel	A						A		A	Ib			Ia			
Stärke der Empfehlung	I	†	A	A	I	A	A	A	I	A	I	A	A	A	A	A

Die Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien basierten auf insgesamt sechs systematischen Reviews mit darin enthaltenen Metaanalysen und 45 Primärpublikationen, davon mehr als 30 RCTs.

¹⁷ Beachte auch aktuelle Fachinformationen.

¹⁸ Die Inzidenz des Angiooedems unter ACE-Hemmern beträgt etwa 0,1 bis 1,2% [Pylpchuk 1998 in DVA & VHA 2002]. Das relative Risiko für farbige Patienten, ein Angiooedem unter ACEH zu entwickeln, beträgt gegenüber weißen Patienten 4,5 [DVA & VHA 2002]. Angiooedeme treten jedoch auch unter AT1-Blocker-Therapie auf – siehe dort.

¹⁹ Uneinheitlicher Umgang in Leitlinien mit z.B. Aortenstenosen: Patienten mit Aortenstenosen tolerieren nach Duodecim [2004] den vorsichtig einschleichenden Einsatz von ACE-Hemmern. Rücksprache zur Therapieentscheidung mit Kardiologen empfohlen.

Gesamtbewertung der Studienqualität: gut; Nettoeffekte: substantiell
[DVA & VHA 2002, Gesamtbewertung für N=27 Primärpublikationen und N=1 systematischen Review]

Ergebnisse: ACE-Hemmer verbessern die Prognose bei leichter, mäßiger und schwerer Herzinsuffizienz, ebenso bei postinfarzieller und asymptomatischer Herzinsuffizienz [Duodecim 2004]. Ihre Effekte sind umso größer, je höher das Basisrisiko ist [DileM 2003]. Sie senken die Gesamtsterblichkeit, die Zahl kardial bedingter Todesfälle und die Hospitalisierungsrate in allen NYHA-Klassen [ICSI 2003/2004]. Bei *NYHA II-IV* werden zusätzlich der funktionelle Status und die Symptomatik gebessert und die Rate akuter Dekompensationen vermindert. Patienten mit *NYHA I und durchgemachtem Herzinfarkt* profitieren ebenfalls mit einer verminderten Mortalität, einer gesenkten Reinfarktrate und einem verlangsamten Progress zu symptomatischen Stadien der Erkrankung [DVA & VHA 2002]. Patienten mit *NYHA I ohne durchgemachten Herzinfarkt* zeigten in klinischen Studien unter ACEH einen verminderten kombinierten Endpunkt aus Tod und Hospitalisierung, der Unterschied in der Mortalität allein war nicht signifikant [DVA & VHA 2002].

Es wird angenommen, dass ACEH einen Klasseneffekt zeigen, da sich vergleichbare Ergebnisse unter verschiedenen Substanzen nachweisen ließen. Es gibt zumindest keine Evidenz für einen ‚besten ACEH‘, wobei jedoch nur Captopril, Enalapril, Lisinopril und Ramipril in mortalitätsbezogenen Outcomestudien evaluiert wurden [CCS 2002/2003].

Die Evidenz für eine dosisbezogene Effektivität ist nicht konsistent. Einige Studien zeigten eine signifikante Reduktion der Mortalität in höheren vs. niedrigen Dosierungen, die in anderen Studien nicht bestätigt wurden. Es liegen allerdings Hinweise dafür vor, dass sich durch hohe Dosierungen Vorteile für Hospitalisierungsrate und Symptomverbesserung erzielen lassen [DVA & VHA 2002].

2. Weitere Publikationen

Es wurden vier systematische Reviews mit darin enthaltenen Metaanalysen, die bereits Bestandteil der eingeschlossenen Leitlinien waren [Eccles et al. 1998, Flather et al. 2000, Lubsen et al. 1996 und Neal et al. 2000] und ein neu identifizierter HTA-Bericht [Shekelle et al. 2003] zur therapeutischen Wirksamkeit der ACE-Hemmer evaluiert. Darin eingeschlossen

wurden insgesamt 42 RCTs²⁰. Die genannten Publikationen waren von unterschiedlicher methodischer und Berichtsqualität. Wichtige Mängel waren: die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde nicht bewertet bzw. über die Bewertung nicht berichtet; mit Ausnahme des HTA-Berichts verwendeten alle Metaanalysen das *fixed-effects-model*, was bei heterogenen Studien eher optimistische Effektschätzer liefert [Deeks in Egger et al. 2001].

Übereinstimmend fanden alle Metaanalysen einen mortalitäts- und morbiditätsreduzierenden Effekt für die verschiedenen untersuchten ACE-Hemmer. Während in den systematischen Reviews dieser Effekt nur für symptomatische Patienten (NYHA II-IV) gezeigt wurde, ergab die Metaanalyse des US-amerikanischen HTA-Berichts [Shekelle et al. 2003] auch einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für asymptomatische Patienten (NYHA I).

Dieser Effekt konnte jedoch nur für Männer gezeigt werden, da Frauen in den eingeschlossenen Studien unterrepräsentiert waren. Für Frauen muss die Datenlage erst in weiteren Studien geprüft werden [Shekelle et al. 2003]. Dieses Phänomen wird für Subgruppenanalysen häufig beobachtet und ist hinsichtlich daraus resultierender Empfehlungen schwierig zu interpretieren: ist der Effekt bei Frauen tatsächlich anders, als bei Männern, profitieren Frauen in geringerem/keinem Umfang von der Therapie oder ist der Effekt aufgrund der Unterrepräsentanz in Studien nur schlichtweg nicht darstellbar, dann wird Frauen eine effektive Therapie vorenthalten [Rothwell 2005]. Aufgrund der bestehenden Evidenzlage kann die Entscheidung für oder gegen eine ACE-Hemmer-Therapie von *asymptomatischen Patientinnen* nur nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung interaktiv im Gespräch mit der Patientin getroffen werden.

Vergleichbar gute mortalitätssenkende Effekte der ACE-Hemmer wurden für Diabetiker wie Nicht-Diabetiker (nicht stratifiziert in Männer und Frauen) gefunden [Shekelle et al. 2003].

Zur Dosierung von ACE-Hemmern wurden drei RCTs ausgewertet [Nanas et al. 2000, NETWORK 1998, Packer et al. 1999 (ATLAS)]. Dabei war die

²⁰ Lubsen et al. [1996] berichteten keine Quellenangaben für die 5 Multicenter-RCTs, die in ihre Metaanalyse einfließen. Da davon auszugehen ist, dass diese Quellen auch den Autoren der anderen Metaanalysen zugänglich waren, wurden sie nicht mitgezählt.

methodische Qualität dieser RCTs sehr unterschiedlich: Nanas et al. war mit erheblichen methodischen Mängeln behaftet (z.B. fehlende Verblindung gegenüber der Intervention), die ergebnisverzerrende Effekte wahrscheinlich machen. NETWORK wies ein schwierig zu interpretierendes drei-armiges Design und einen sehr kurzen Follow-up < 6 Monate auf. Bei ATLAS fielen Mängel insbesondere in der Berichtsqualität auf. In keiner der genannten Studien konnte ein Mortalitätsbenefit in den jeweiligen Hochdosisgruppen nachgewiesen werden (unzureichende Power). Die ATLAS-Studie zeigte jedoch einen statistisch signifikanten Vorteil in einer geringeren Hospitalisierung und im kombinierten Endpunkt Mortalität/Morbidität. Benefits konnten auch für die Niedrigdosisgruppen gezeigt werden.

Tab. 10: Kalkulation verschiedener NNTs aus ACE-Hemmerstudien

Population Mortality Risk	Risk Ratio				
	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
0.1	20	25	34	50	100
0.2	10	13	17	25	50
0.3	7	9	12	17	34
0.4	5	7	9	13	25
0.5	4	5	7	10	20

Quelle : Shekelle et al. 2003, Erläuterung s. Text.

Tab. 11: Effekt von ACE-Hemmern auf die Herzinsuffizienz-mortalität bei Männern und Frauen

Analysis	Relative Risk, Male (95% CI)	Relative Risk, Female (95% CI)	Ratio of Relative Risks (95% CI)
Prevention studies	0.83 (0.72, 0.96)	0.96 (0.75, 1.22)	1.25 (0.94, 1.65)
Treatment studies	0.80 (0.68, 0.93)	0.90 (0.78, 1.05)	1.15 (0.88, 1.51)

Quelle: Shekelle et al. 2003; Ergebnisse der Metaanalyse (Analyse Relativer Risiken, gepoolte Schätzer im Random Effects Model, getrennt nach „Präventionsstudien“ an Patienten mit asymptomatischer Herzinsuffizienz NYHA I und „Therapiestudien“ an Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz); weitere Erläuterung s. Text.

Tabelle 10 verdeutlicht die Schwierigkeit, sinnvolle und zutreffende *Numbers Needed to Treat* (NNT) anzugeben. Shekelle et al. [2003] ermittelten die oben stehenden Angaben bei ihrer Metaanalyse von Studien. Dabei berücksichtigten sie, dass das Mortalitätsrisiko in den verschiedenen Studien erheblich variierte, was die Ermittlung eines gepoolten absoluten Mortalitätsrisikos verbot. Die Unterschiede im Mortalitätsrisiko erklärten sich u.a. in der eingeschlossenen Studienpopulation mit Unterschieden im Schweregrad der Erkrankung (von asymptomatischer Herzinsuffizienz bis NYHA IV), in Geschlechtsunterschieden zwischen Männern und Frauen (vgl. Tab. 11), ethnischer Zugehörigkeit, begleitender Komorbidität (z.B. Diabetiker und Nichtdiabetiker) etc. Nach Moore & McQuay [2003] liefern systematische Übersichtsarbeiten den höchsten Level of Evidence zur Berechnung von NNTs. Andererseits wies Ebrahim [2001] darauf hin, dass gepoolte Ergebnisse in der individuellen Beratungssituation oftmals schlechtere Schätzer für quantitative Risiko-Nutzen-Angaben liefern, als Einzelstudien, da sie das individuelle Patientenrisiko nur unzureichend abbilden oder bei stratifizierter Darstellung – wie in diesem Falle – unpraktikable Ergebnisse liefern.

Im folgenden Beispiele aus Einzelstudien [DiEM 2003]:

CONSENSUS 1987: NYHA IV, Follow-up 6 Monate, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: absolute Risikoreduktion 15%, $NNT_{6 \text{ Monate}} = 7$.

SOLVD 1991: ~90% Patienten im Stadium NYHA II oder III, Follow-up 3,5 Jahre, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: absolute Risikoreduktion 4,5%, $NNT_{3,5 \text{ Jahre}} = 22$.

SOLVD 1992: Patienten mit asymptomatischer systolischer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 35-40%, NYHA-Stadium I), Follow-up 40 Monate, Enalapril vs. Placebo, Progression der Erkrankung in NYHA II oder höher: absolute Risikoreduktion 9%, $NNT_{40 \text{ Monate}} = 11$, $NNT_{1 \text{ Jahr}} = 37$.

2.2.3.1.1.2 β -Rezeptorenblocker

Welche Patienten sollten einen β -Rezeptorenblocker (β -RB) erhalten, welche Substanzen sollten bevorzugt werden und welche Dosierung ist anzustreben?

Alle *klinisch stabilen* Patienten mit nachgewiesener Herzinsuffizienz der **NYHA-Klassen II-IV** und Fehlen von Kontraindikationen sollten mit β -RB therapiert werden [ACC/AHA 2001, CCS 2002/2003, Duodecim 2004, DVA & VHA 2002, ICSI 2003/2004, LLGH 2003, NICE 2003, UMH 2001] [Bonet et al. 2000, Bouzamondo et al. 2001, Brophy et al. 2001, Packer et al. 2001, Whorlow & Krum 2000, Shekelle et al. 2003] {1a A}

Mindestvoraussetzungen für Auswahl der Patienten zur β -RB-Therapie: Normovolämie (!), keine Ruhedyspnoe, systolischer Blutdruck >90 mmHg, Herzfrequenz >65 /Min., keine kürzlich stattgehabte i.v.-Therapie mit positiv inotropen Substanzen, keine höhergradigen AV-Blockierungen ohne effektive Schrittmacherversorgung, keine schwere COPD [ACC/AHA 2001, DVA & VHA 2002, LLGH 2003, NHF/Austr. & CSANZ 2002, NHF/NZ 2001, NICE 2003, UM 2001] {TIV, C}.

Bei Problemen mit Hypotension, Bradykardie, Flüssigkeitsretention oder COPD vor oder während der Therapieeinstellung oder bei Intoleranzerscheinungen schon unter geringen Dosierungen Kooperation mit Kardiologen oder stationäre Einstellung erwägen [DGK 2001, Duodecim 2004, DVA & VHA 2002, ESC 2002/2001, ICSI 2004/2003, NHF/NZ 2001, NICE 2003, UM 2001] {TIV, C}.

Die Therapieziele der β -RB-Therapie bestehen langfristig in einer Verminderung von Sterblichkeit, Krankheitsprogression, Hospitalisierungsrate sowie Symptomen und einer Verbesserung des klinischen Status und der Lebensqualität [alle eingeschlossenen Leitlinien, vgl. Tab. 19] {1a A}

β -RB offenbar ohne Klasseneffekt: Herzinsuffizienzpatienten sollten mit **Carvedilol** (nicht-kardioselektiv), **Bisoprolol** oder **Metoprololsuccinat** (beide kardioselektiv) behandelt werden. Bei Patienten mit COPD sollten kardioselektive β -RB bevorzugt werden. *Kontraindiziert* sind β -RB mit *ISA* (intrinsischer sympathomimetischer Aktivität), wie z.B. Sotalol oder Xamoterol, da sie die Sterblichkeit erhöhen. Bucindolol hatte keinen mortalitätssenkenden Effekt und zu anderen β -RB, wie z.B. Atenolol fehlten ausreichende Daten. [AKDAE 2001 / DGK 2001, DieM 2003, Du-

odecim 2004, LLGH 2003, NHF/Austr. & CSANZ 2002, NICE 2003, UM 2001] [Bonet et al. 2000, Bouzamondo et al. 2001, Brophy et al. 2001, Packer et al. 2001, Whorlow & Krum 2000, Shekelle et al. 2003] {T1a A}.

Bei Patienten mit COPD, die Bisoprolol und Metoprololsuccinat nicht vertragen, kann Nebivolol²¹ versucht werden. Doch auch unter dieser Substanz kann eine spastische Beschwerdesymptomatik verstärkt werden. {TIV C}

β-Blocker-Einsatz im Gesamttherapiekonzept: {TIV C}.

- Prinzipiell ist es gleichgültig, ob zuerst ACE-Hemmer oder β-Blocker gegeben werden [Willenheimer et al. 2005], es empfiehlt sich jedoch wegen initial nicht unerheblicher Nebenwirkungen, nur bei tachykarden Patienten mit einem β-Blocker vor einem ACE-Hemmer zu beginnen.
- Ist wegen einer im Vordergrund stehenden Tachykardie-Symptomatik die Gabe eines β-Blockers vor der Initiierung eines ACE-Hemmers sinnvoll, kann je nach persönlichem Erfahrungsgrad ein Therapiebeginn unter Mitbetreuung durch einen Kardiologen sinnvoll sein.
- Wird primär mit einem β-Blocker angefangen, soll die Initiierung des ACE-Hemmers zeitversetzt parallel erfolgen und nicht erst nach Erreichen der Zieldosis für den β-Blocker.

Dosierung: β-RB sollten beginnend bei einer geringen Startdosis, sehr langsam bis zum Erreichen der Zieldosis bzw. der maximal tolerierten Dosis auftitriert werden (**Vorsicht bei Niereninsuffizienz: Substanzauswahl und Dosisanpassung beachten!**). Die oben genannten Effekte wurden unter der Zieldosis, deren Verträglichkeit allgemein als gut bewertet wurde, beobachtet [alle eingeschlossenen Leitlinien] {TIV C}.

²¹ Achtung: Nebivolol ist in Deutschland bislang nur zur Behandlung der essentiellen Hypertonie zugelassen (siehe Fachinformation)!

Evidenz und Rationale

1. Evaluierte Leitlinien

Tab. 12: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur β -RB-Therapie in den eingeschlossenen Leitlinien

	ACC/AHA 2001	AKDAE 2001	CCS 2002/3	DGK 2001	DieM 2003/4	Duodecim 2004	DVA & VHA 2002	ESC 2002/1	ICSI 2004/3	LLGH 2003	NHF/Austr. & CSANZ 2	NHF/NZ 2001	NICE 2003	POPOT 2009	UM 2001	UWH 2001
β-Blocker																
NYHA I, ohne AMI																
Evidenzlevel							B	A	\emptyset	\emptyset			A	\emptyset		
Stärke der Empfehlung	I	\emptyset	A	\emptyset	\emptyset	A	A	\emptyset	I	\emptyset	\emptyset	\emptyset	A	\emptyset	D	A
NYHA I, mit AMI																
Evidenzlevel	A		\emptyset				A	A	\emptyset	\emptyset			Ia			
Stärke der Empfehlung	I	\emptyset	A	\emptyset	\emptyset	A	A	B	A	\emptyset	II	\emptyset	A	B	A	A
NYHA II-III																
Evidenzlevel	A		1				A	A	\emptyset	Ia			Ia			
Stärke der Empfehlung	I	\uparrow	A	A	I	A	A	A	\emptyset	I	I	A	A	A	A	A
NYHA IV, klinisch stabil*																
Evidenzlevel	A		1				A	A	Ia				Ia			
Stärke der Empfehlung	1	\uparrow	A	A	I	A	A	I	I	II	A	A	C	D		\emptyset

*ohne Zeichen der Flüssigkeitsretention, keine kürzlich stattgehabte i.v.-Therapie mit PIS

Die Empfehlungen der 16 eingeschlossenen Leitlinien basierten auf insgesamt 12 systematischen Reviews mit darin enthaltenen Metaanalysen und 43 Primärpublikationen.

Gesamtbewertung der Studienqualität: gut; Nettoeffekte: substantiell [DVA & VHA 2002, Gesamtbewertung für N=13 Primärpublikationen und N=8 systematische Reviews]

Ergebnisse: Positive Outcome-Effekte sind für die Substanzen Bisoprolol, Carvedilol und Metoprololsuccinat belegt [AKDAE 2001 / DGK 2001, DieM 2003, Duodecim 2004, LLGH 2003, NHF/Austr. & CSANZ 2002, NICE 2003, UM 2001]. Unter Bucindolol-Therapie wurde keine Mortalitätsreduktion beobachtet. Xamoterol und Sotalol führten bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu Übersterblichkeit [ESC 2001, AKDAE 2001 / DGK 2001, DieM 2003, Duodecim 2004].

Eine Therapie mit den erstgenannten β -RB führte bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II-IV zur Reduktion von Gesamtmortalität, Krankheitsprogression sowie Hospitalisierungsrate und zur Verbesserung der klinischen Symptome unabhängig von Geschlecht, Alter, bestehendem Diabetes

mellitus, COPD oder KHK. Die Effekte traten zusätzlich zu den Effekten einer bereits applizierten ACEH-Therapie auf. [ACC/AHA 2001, AKDAE 2001 / DGK 2001, CCS 2002/2003, DiEM 2003, Duodecim 2004, DVA & VHA 2002, ESC 2002/2001, ICSI 2004/2003, LLGH 2003, NHF/NZ 2001, NICE 2003].

Bei asymptomatischen Herzinsuffizienzpatienten (NYHA I) wurden positive Effekte nur für diejenigen belegt, die einen Herzinfarkt durchgemacht hatten: Senkung der Mortalität, der Reinfarktrate, der Hospitalisierungsrate und der Inzidenz für die Ausbildung einer symptomatischen Herzinsuffizienz [CCS 2002/2003, Duodecim 2004, DVA & VHA 2002, ICSI 2004/2003, LLGH 2003, NICE 2003, UM 2001, UWH 2001].

Die Evidenz zur β -RB-Therapie bei NYHA-I-Patienten ohne Infarktereignis wurde unterschiedlich bewertet: die Evidenz wurde bei vier LL [Duodecim 2004, ICSI 2004/2003, LLGH 2003, NICE 2003] als ausreichend für eine starke Empfehlung zur Therapie bewertet; von fünf LL [ACC/AHA 2001, CCS 2002/2003, DVA & VHA 2002, UM 2001, UWH 2001] wurde eine starke Empfehlung zur Therapie bei zweitgradigem Evidenzlevel ausgesprochen, die übrigen LL machten keine expliziten Aussagen dazu.

2. Weitere Publikationen

Es wurden fünf systematische Reviews mit darin enthaltenen Metaanalysen, die bereits Bestandteil der evaluierten Leitlinien waren [Bonet et al. 2000, Bouzamondo et al. 2001, Brophy et al. 2001, Packer et al. 2001, Whorlow & Krum 2000], sowie ein neu identifizierter HTA-Bericht [Shekelle et al. 2003] zur Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit der β -Rezeptorenblocker evaluiert. Die enthaltenen Metaanalysen fassten die Ergebnisse aus insgesamt 32 RCTs unter Einsatz verschiedener Analysetechniken²² zusammen. Die methodische und Berichtsqualität der Übersichtsarbeiten war überwiegend gut. Übereinstimmend zeigten alle Untersuchungen die Reduktion der Sterblichkeit und die Reduktion der Rate an Hospitalisierungen unter β -Rezeptorenblockern. Patienten mit NYHA IV waren in den RCTs deutlich unterrepräsentiert, nach Whorlow & Krum [2000] profitierten sie ebenfalls. Diese Metaanalyse war mit methodischen Mängeln behaftet, die eine Überschätzung des Effekts wahrscheinlich machen. Zur Frage der Tolerabilität lagen den Autoren keine ausreichenden Informationen vor.

²² Überwiegend Verwendung von *random-effects-models*, die auch die between-study-Varianz berücksichtigen und darum konservativere Effektschätzer liefern; zudem eine Bayes'sche Metaanalyse [Brophy et al. 2001].

Shekelle et al. [2003] zeigten in ihrer Metaanalyse, dass die therapeutische Wirksamkeit bei Männern und Frauen keine Unterschiede aufweist.

Für Diabetiker und Nicht-Diabetiker wurden von ihnen unterschiedliche Effektschätzer ermittelt. Beide Gruppen zeigen einen Mortalitätsbenefit. Welche der beiden Gruppen einen stärkeren Netto-Effekt zeigt, ließ sich aufgrund verschiedener Interpretationsmöglichkeiten (bezogen auf unterschiedliche Baseline-Risiken) nicht sicher beurteilen. [Shekelle et al. 2003]

Tab. 13: Effekt von β -Blockern auf die Herzinsuffizienz mortalität bei Männern und Frauen

Study Name	Total N	N Male	N Female	Relative Risk, Male (95% CI)	Relative Risk, Female (95% CI)	Ratio of Relative Risks (95% CI)
CIBIS II	2647	2132	515	0.71 (0.58, 0.87)	0.52 (0.36, 0.89)	0.73 (0.41, 1.30)
COPERNICUS	2287	1822	465	0.68 (0.54, 0.86)	0.69 (0.39, 1.04)	0.93 (0.54, 1.59)
MERIT-HF	3991	3093	898	0.63 (0.50, 0.78)	0.93 (0.58, 1.49)	1.49 (0.88, 2.51)
US Carvedilol HF	1094	838	256	0.44 (0.24, 0.82)	0.32 (0.11, 0.93)	0.73 (0.21, 2.51)
Random-effects pooled estimate		7885	2134	0.66 (0.59, 0.75)	0.63 (0.44, 0.91)	0.99 (0.70, 1.41)

Quelle: Shekelle et al. 2003; Ergebnisse der Metaanalyse (Analyse Relativer Risiken, gepoolte Schätzer im Random-Effects Model); weitere Erläuterung s. Text.

Wie bereits zu quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen der Therapie mit ACE-Hemmern angemerkt, variieren die NNTs in Abhängigkeit von der eingeschlossenen Studienpopulation. Die in Tabelle 13 angegebenen Studien ergeben folgende NNTs bezüglich der Mortalität [DVA&VHA 2002]:

CIBIS-II 1999: NYHA III-IV, EF \emptyset -lich 27,5%, Follow-up 1,3 J, Bisoprolol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika + Digoxin bei $\frac{1}{2}$ der Pat.) ARR=5,5%, NNT=18;

COPERNICUS 2001: NYHA III und IV: schwere HI (≥ 2 Mon. Ruhedyspnoe od. bei minimaler Belastung, EF < 25%), EF \emptyset -lich 19,9%, Follow-up 10,4 Mon., Carvedilol vs. Kontrollen, Basisth. ACE-Hemmer od. AT1-Blocker + Diuretika + Digoxin: ARR=5,5%, NNT=18;

MERIT-HF 1999: NYHA II-IV, EF \emptyset -lich 28%, Follow-up 12 Mon, Metoprolol vs. Kontrollen, Basisth. ACE-Hemmer + Diuretika (+ Digoxin bei $\frac{2}{3}$ der Pat.): ARR=3,6%, NNT=28

US Carvedilol HF 1996: NYHA II-III, EF \emptyset -lich 23%, Follow-up 6,5 Mon.,

Carvedilol, Basisth. ACEH + Diuretika + Digoxin: ARR=4,6%, NNT=22; für den kombinierten Endpunkt Tod oder Hospitalisierung: ARR=8,8%, NNT=11.

2.2.3.1.1.3 Aldosteron-Antagonisten

Welche Patienten sollten einen Aldosteron-Antagonisten erhalten und welche Risiken sind dabei besonders zu beachten?

Patienten, die unter optimaler Therapie (ACEH + β -RB + Diuretikum +/- Digitalis) im Stadium NYHA III-IV (= mäßig bis hochgradig symptomatisch) verbleiben, sollten bei erhaltener Nierenfunktion niedrig dosiert Aldosteronantagonisten²³ erhalten [alle eingeschlossenen Leitlinien, Pitt et al. 1999 (RALES), Pitt et al. 2003 (EPHESUS)] {Tib A}.

Das Therapieziel besteht in einer Verbesserung des Überlebens und der bestehenden Symptome [alle eingeschl. Leitlinien, Pitt et al. 1999 (RALES)] {Tib A}.

Voraussetzung: bei Therapiebeginn sollten das Serum-Kreatinin unterhalb 2,5 mg/dl²⁴ und das Serum-Kalium unterhalb 5,0 mmol/l betragen! [ACC/ AHA 2001, DieM 2003, DVA & VHA 2002, ESC 2002/2001, NHF/Austr. & CSANZ 2002, NHF/NZ 2001, NICE 2003, UM 2001] [Pitt et al. 1999 (RALES)] {Tib A}.

²³ Primär sollte Spironolacton eingesetzt werden. Eplerenon wurde in Deutschland bislang nur zur Herzinsuffizienztherapie bei post-Infarktpatienten zugelassen (siehe Fachinformation).

²⁴ Umrechnung in SI-Einheit: Kreatinin i.S. (mg/dl) x 88,4 = Kreatinin i.S. (μ mol/l) [Thomas 1992] \rightarrow 2,5 mg/dl x 88,4 = 221 μ mol/l.

Evidenz und Rationale

1. Evaluierte Leitlinien

Tab. 14: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Therapie mit Aldosteron-Antagonisten in den eingeschlossenen Leitlinien

	AAC/AHA 2001	AKDAE 2001	CCS 2002/3	DGK 2001	DiEM 2003/4	Duocecin 2004	DVA & VHA 2002	ESC 2002/1	ICSI 2004/3	LLGH 2003	NHF/Austr. & CSANZ 2	NHF/NZ 2001	NICE 2003	RFOT 2009	UHF 2001	UWH 2001
Aldosteron-Antagonisten: Spironolacton																
NYHA III-IV, bei Fortbestehen der Symptomatik unter Standardtherapie																
Evidenzlevel	B		1				B	A	Ib			A	A	A	A	A
Stärke der Empfehlung	IIa	†	A	B	I	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A

Die Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien wurden auf insgesamt 12 Primärpublikationen abgestützt, darunter zwei Mortalitätsstudien [RALES 1996/1999 in allen o. g. LL, vgl. Tab. 21 und EPHEBUS 2003 in ICSI 2003/2004, LLGH 2003, NICE 2003] sowie drei Studien zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Spironolacton [bei DVA & VHA 2002].

Gesamtbewertung der Studienqualität: gut; Nettoeffekte: substantiell [DVA & VHA 2002, Gesamtbewertung für N=4 Primärpublikationen: RALES 1999 und drei Risikostudien]

Ergebnisse: Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III-IV, die bereits mit ACEH, β -RB, Diuretikum, und Digitalis behandelt wurden, führten niedrig dosierte Spironolactongaben (~25 mg/d) zu einer Reduktion von Gesamtmortalität, kardialer Mortalität und Hospitalisierungsrate [RALES in allen eingeschlossenen Leitlinien vgl. Tab. 21].

In derselben Studie wurden nur leichte Anstiege der Kaliumwerte (im Median um 0,3 mmol/l) und des Kreatininwertes (im Median um 0,1 mg/dl) beobachtet, was zur Einschätzung eines geringen Hyperkaliämierisikos in den meisten LL führte. Bei Auswertung weiterer klinischer Studien zur Quantifizierung dieses Risikos zeigten sich teilweise erhebliche Abweichungen: Serum-Kalium-Anstiege um 0,6 mmol/l wurden bei Ramires et al. [2000 in NICE 2003] beobachtet.

Über die Wirksamkeit von Aldosteron-Antagonisten zur Prognoseverbesserung bei NYHA-II-Patienten lagen keine Ergebnisse vor. Spironolactongaben wurden in einzelnen Leitlinien [AKDAE 2001/ DGK 2001] auch

zur Durchbrechung der Diuretikaresistenz (Modell der sequentiellen Nephronblockade) empfohlen. Dazu lagen jedoch ebenfalls keine Studienergebnisse vor, siehe auch Diuretikatherapie.

2. Weitere Publikationen

Drei bereits in den evaluierten Leitlinien zitierte RCTs [Pitt et al. 1999 (RALES); Pitt et al. 2003/Pitt et al. 2001 und Marciniak 2003 (alle zu EPHESUS), Ramires et al. 2000] wurden einer erneuten Bewertung unterzogen, zusätzlich wurde eine Beobachtungsstudie zu potentiellen Risiken der Therapie mit Aldosteron-Antagonisten identifiziert [Juurlink et al. 2004]. Die methodische und Berichtsqualität der beiden großen RCTs (RALES & EPHESUS) war gut, der kleine RCT von Ramires et al. [2000] (N=35) wies erhebliche Mängel in methodischer Qualität (unverblindet, Arrhythmien als Outcomeparameter) und Berichtsqualität auf.

In RALES und EPHESUS wurden Reduktionen der Gesamtmortalität unter Aldosteron-Antagonisten bei Herzinsuffizienz NYHA III-IV gezeigt. Spironolactongaben führten in RALES auch zu einer signifikanten Reduktion der Hospitalisierungsrate. Für Eplerenon war eine Reduktion der Morbidität nur als Trend bzw. in einer Verbesserung des kombinierten Endpunktes Mortalität + Hospitalisierung nachweisbar. In einer aus Rohdaten kalkulierten Berechnung der NNTs aus den RALES-Daten ergab sich für Spironolacton NNT=8 bei 24 Monaten Follow-up und aus den EPHESUS-Daten für Eplerenone NNT=43 bei 16 Monaten Follow-up. Da die Baseline-Risiken für beide Studienpopulationen differierten und eine weitere Einschränkung aus den unterschiedlichen Behandlungszeiten resultiert, kann daraus kein Vergleich der Wirksamkeiten beider Substanzen erfolgen. Die unter Spironolacton häufiger zu Therapieabbrüchen führende Gynäkomastie wurde unter Eplerenon nicht häufiger als in der Placebogruppe beobachtet. [Pitt et al. 1999 (RALES); Pitt et al. 2003/Pitt et al. 2001 und Marciniak 2003 (alle zu EPHESUS)]

Eine unter Studienbedingungen nur selten²⁵ beobachtete Komplikation – die Hyperkaliaemie – stellt möglicherweise unter Alltagsbedingungen eine erhebliche Einschränkung der Therapiesicherheit dar. Juurlink et al. [2004] beschrieben in einer Zeitreihenanalyse eine deutliche Zunahme des Ver-

²⁵ Bei EPHESUS entwickelten 5,5% der Verumgruppe vs. 3,9% der Placebogruppe eine Hyperkaliaemie ≥ 6 mmol/l, häufiger jedoch bei erniedrigter ECC ≤ 50 ml/Min: 10,1% (Verumgruppe) vs. 5,9% (Placebogruppe).

