



Management der akuten Herzinsuffizienz

G. Pözl, W.M. Franz
Direktor d. Univ.-Klinik für Innere Medizin III

Definition

Die akute Herzinsuffizienz ist eine häufig lebensbedrohliche Erkrankung, die ein rasches therapeutisches Handeln erfordert. Dieses komplexe Syndrom ist charakterisiert durch das rasche Auftreten bzw. die Verschlechterung von typische Zeichen und Symptomen der Herzinsuffizienz, welche auf eine kardi-ale Fehlfunktion zurückzuführen sind. In den meisten Fällen liegt eine systolische und/oder diastolische Funktionseinschränkung des Herzens vor. Es können aber auch Rhythmusstörungen oder ein Ungleichgewicht aus Vor- und Nachlast eine ursächliche Rolle spielen.

Dimension der Erkrankung

Die Häufigkeit der stationären Aufnahmen wegen akuter Herzinsuffizienz hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen und macht derzeit etwa 2% aller stationären Aufnahmen aus bzw. ist der häufigste Aufnahmegrund bei über 65-jährigen Patienten. Die Krankenhausmortalität ist höher als für den akuten Myokardinfarkt und liegt je nach Ausprägung der Erkrankung zwischen 4-25%. Besonders hervorzuheben ist die hohe Wiederaufnahmerate nach erfolgreicher Rekompensation: knapp 25% der Patienten werden bereits innerhalb der ersten 30 Tage nach Entlassung wieder aufgenommen und dieser Prozentsatz steigt auf 50% während der nächsten sechs Monate.

Klinik

Das klinische Bild der akuten Herzinsuffizienz wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst (Tabelle 1).

In vielen Fällen präsentieren sich Patienten mit Zeichen einer Hypervolämie/Kongestion nachdem in den Tagen und Wochen zuvor bereits Atemnot, vermehrt Ödeme und Gewichtszunahme aufgetreten sind. Viele dieser Patienten haben bereits einen oder mehrere stationäre

Aufenthalte wegen Herzinsuffizienz hinter sich und die zugrundeliegende Herzerkrankung ist in der Regel bekannt. Im Gegensatz dazu kann sich eine akute Herzinsuffizienz z.B. ein akutes Lungen-ödem oder ein kardiogener Schock auch innerhalb von Minuten bis wenigen Stunden entwickeln, was in der Regel einen lebensbedrohlichen Zustand darstellt.

Hypervolämie und Kongestion mit Beinödemen, Lungenstauung, Pleuraergüssen und Aszites sind die häufigsten Präsentationsformen, gefolgt vom akuten Lungenödem. Kardiogener Schock bzw. schweres Vorwärtsversagen mit relevanten Sekundärorganschäden, z.B. kardio-renales Syndrom Typ II, sind zwar seltener, erfordern jedoch ein unmittelbares und zielgerichtetes Handeln.

Etwa zwei Drittel der Patienten leiden an einer chronischen Herzinsuffizienz deren Ursache bekannt ist („akut auf chronische Herzinsuffizienz“). Häufig entwickelt sich die Verschlechterung langsam über Tage bis Wochen, die Hypervolämie steht im Vordergrund. Tritt eine akute Herzinsuffizienz aus „heiterem Himmel“, d.h. ohne vorbekannte Kardiomyopathie auf, spricht man von einer „de-novo Herzinsuffizienz“. Nicht selten ist in diesen Fällen der Erkrankungsbeginn akut (Minuten bis wenige Stunden). Die Ursachen sind vielfältig und reichen vom Myokardinfarkt über ein Ungleichgewicht von Vor- und Nachlast (z.B. hypertensive Krise, dekompensierte Aortenstenose) bis zur fulminanten Myokarditis. Kardiogener Schock oder akutes Vorwärtsversagen sind in dieser Situation häufiger zu beobachten als bei akut auf chronischer Herzinsuffizienz.

Therapieziele

Bei der Behandlung der akuten Herzinsuffizienz ergeben sich unterschiedliche Therapieziele, die sich – abhängig vom Verlauf der Erkrankung – dynamisch ändern können (Tabelle 2).

In der Phase unmittelbar nach Präsen-

tation und Diagnosestellung (Stage A), d.h. in der Notfallaufnahme, stehen die hämodynamische Stabilisierung und die Verbesserung der Atemnot im Vordergrund. Daneben gilt es zugrundeliegende Auslösemechanismen des aktuellen Geschehens rasch zu beheben (z.B. Revaskularisation bei akutem Myokardinfarkt, Kardioversion bei Tachyarrhythmie). Bereits in der Frühphase der Behandlung muss bereits die Verhinderung von Sekundärorganschäden (z.B. Nierenversagen, Leberversagen) Bedacht werden. Bei anhaltenden oder zunehmenden Symptomen (Stage B) z.B. infolge von Diuretikaresistenz bzw. bei Vorliegen ungünstiger Prognoseparameter (z.B. niedriger Blutdruck, hohes BNP, eingeschränkter Nierenfunktion) ergibt sich die Notwendigkeit für die Verbesserung der kardialen Leistung > Vasodilantien, inotrope Unterstützung) und die Intensivierung der Diurese sowie die Erhaltung der Nierenfunktion.

Sobald eine Stabilisierung erreicht ist, geht es um die Verbesserung der Langzeitprognose und die Initiierung bzw. Optimierung der evidenzbasierten neurohumoralen Therapie der Herzinsuffizienz (Stage C). Für die höchst vulnerable Phase nach der Entlassung (Stage D) steht die Verhinderung einer baldigen stationären Wiederaufnahme im Vordergrund.

Therapieoptionen

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfiehlt in ihren aktuellen Leitlinien zur Diagnose und Therapie der akuten Herzinsuffizienz neben der Verabreichung von Sauerstoff und Opiaten in der Akutsituation, die Gabe von Diuretika, Vasodilantien und gegebenenfalls Inotropika. Tatsächlich zeigen aktuelle Registerdaten, dass Diuretika am häufigsten verabreicht werden. Interessanterweise gibt es klare Unterschiede zwischen verschiedenen Ländern was die Häufigkeit der Behandlung mit Vasodilantien und Inotropika betrifft.



Diuretika

In einer großangelegten, prospektiv-randomisierten Studie (Felker GM, et al., NEJM 2011) wurden Verabreichungsmodalität und Dosierung von Furosemid bei akuter Herzinsuffizienz untersucht: kontinuierliche Verabreichung versus 12-stündliche Bolusgabe zeigten keinen unterschiedlichen Effekt auf den kombinierten Endpunkt (Tod, Krankenhausaufnahme oder Wiedervorstellung in der Notfallaufnahme). Dasselbe galt für den Vergleich von Niedrigdosis (= intravenöse Verabreichung der oralen Furosemiddosis) versus Hochdosis (= intravenöse Verabreichung der 2,5-fachen oralen Furosemiddosis). Zu erwähnen ist, dass sowohl die kontinuierliche als auch die Hochdosistherapie zu einem tendenziell stärkeren, wenn auch statistisch nicht signifikanten, Anstieg von Serum-Kreatinin führte.

Auch die Ergänzung der Diuretikatherapie durch entweder niedrigdosiertes Dopamin oder niedrigdosiertes Nesiritid (siehe unten) konnte bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu Placebo weder die Nierenfunktion noch die Diurese verbessern (ROSE-AHF, JAMA 2013).

Große Hoffnung wurde auf die minimal-invasive Ultrafiltration zur raschen und schonenden Volumendepletion bei akuter Hypervolämie gesetzt. In einer kürzlich durchgeführten Studie (Bart BA, et al., NEJM 2012) war die Gewichtsabnahme mit dieser Intervention allerdings nicht effektiver als mit einer Diuretikatherapie. Umgekehrt zeigte sich mit der minimal-invasiven Ultrafiltration ein signifikant höherer Serum-Kreatininanstieg im Vergleich zur medikamentös behandelten Gruppe.

Vasodilantien

Vasodilantien sind die erste Wahl bei Patienten mit Lungenödem und stabilem Blutdruck. Bemerkenswerterweise war in einer retrospektiven Analyse selbst bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und systolischen Blutdruckwerten ≤ 100 mmHg die Kombinationstherapie aus Nachlastreduktion und Diuretikum effektiver als die alleinige Verabreichung eines Diuretikums.

Die großen Hoffnungen, die mit dem Vasodilator Nesiritide, einem rekombinanten humanen natriuretischen Peptid vom B-Typ, verbunden wurden, haben

sich leider nicht erfüllt: in einer aktuellen Studie (ASCEND-HF, NEJM 2011) war bei Patienten mit kardialer Dekompensation kein Unterschied zwischen Nesiritide und einer konventionellen Therapie zu beobachten was Tod und Rehospitalisierung angeht. Im Gegensatz zu früheren Studien fand sich zwar keine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion,

Hypotensionen traten jedoch unter Nesiritide signifikant häufiger auf. Damit bleiben vorerst Nitroglycerin und Natrium-Nitroprussid die am häufigsten eingesetzten Vasodilantien, obgleich eingeschränkt werden muss, dass es für diese Substanzen ebenfalls keine definitive Evidenz aus prospektiv randomisierten Studien gibt.

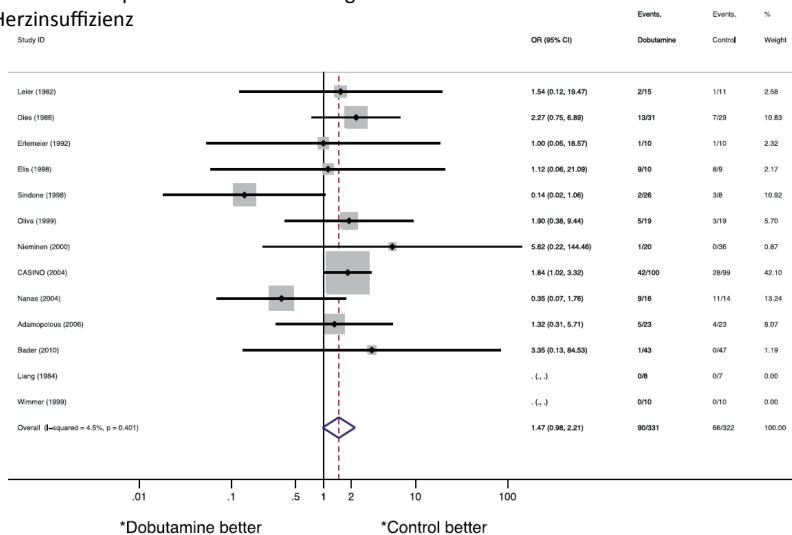
Tabelle 1 Die Klinik der akuten Herzinsuffizienz wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst

Akuität des Auftretens von Symptomen	Minuten / Stunden versus Tage / Monate
Klinische Präsentation	Hypervolämie versus akutes Lungenödem versus kardiogener Schock/akutes Vorwärtsversagen
Chronizität der Erkrankung	Akut auf chronische Herzinsuffizienz versus de novo Herzinsuffizienz

Tabelle 2 Therapieziele bei akuter Herzinsuffizienz

		Therapieziele
Stage A	Notfallstation	<ul style="list-style-type: none"> • Hämodynamische Stabilisierung • Verbesserung der Atemnot • Behebung der Auslösemechanismen
Stage B	Anhaltende bzw. zunehmende Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Inotrope Unterstützung • Forcierte Diurese
Stage C	Nach Stabilisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Initiierung und Optimierung der evidenzbasierten HI-Therapie
Stage D	Entlassung	<ul style="list-style-type: none"> • Verhinderung von Wiederaufnahmen

Standardtherapie auf die Kurz- und Langzeitmortalität bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz



Inotropika

Dobutamin und Dopamin sind die am häufigsten verwendeten Inotropika bei akuter Herzinsuffizienz. Neben dem kurzfristig zweifellos günstigen Effekt auf die Hämodynamik, zeigte sich jedoch im Langzeitverlauf eine vermehrte Sterblichkeit mit Dobutamin (Abbildung 1). Im Gegensatz zu diesen klassischen Katecholaminen, die ihre Wirkung über eine vermehrte intrazelluläre Calciumbereitstellung entfalten und damit einen erhöhten Energieverbrauch verursachen, kommt die inotrope Wirkung von Levosimendan über eine verbesserte Bindung von Calcium an den kontraktilen Apparat und ohne wesentlichen Einfluss auf den zellulären Energieverbrauch zustande. Gleichzeitig bewirkt Levosimendan eine Vasodilatation über einen vermehrten Kaliumeinstrom an den glatten Gefäßmuskeln. Der hämodynamische Effekt des Inodilators Levosimendan ist durch eine Steigerung des Herzminutenvolumens und eine Abnahme des linksventrikulären Füllungsdruckes charakterisiert. Die Nachlastreduktion kann zu Blutdruckabfall, vor allem bei hypovolämischen Patienten, und einem Anstieg der Herzfrequenz führen. Im Vergleich zu Plazebo zeigte sich in einer prospektiven Studie eine signifikante Verbesserung der Atemnot bei akuter Herzinsuffizienz (REVIVE, JACC 2013). Im direkten Vergleich mit Dobutamin war zwar kein Überlebensvorteil nachzuweisen (SURVIVE, JAMA 2007), eine Metaanalyse von mehreren Studien mit unterschiedlichen Komperatoren einschließlich Dobutamin und Plazebo fand allerdings einen signifikanten Überlebensvorteil (Tabelle 3). Wenngleich die Aussage von Metaanalysen mit entsprechender Zurückhaltung zu bewerten ist, ergibt sich aus den vorliegenden Studien dennoch ganz klar, dass die Verabreichung von Levosimendan in der Akutsituation - im Gegensatz zu Dobutamin - keinen ungünstigen Langzeiteffekt zur Folge hat. Für andere Substanzen wie Milrinon (Phosphodiesterasehemmer, OPTIME-CHF), Tezosentan (Endothelin-A/B-Rezeptorantagonist, VERITAS), Tolvaptan (Vaspressin-II-Rezeptorantagonist, EVEREST), Rolofyllin (Adenosin-A1-Rezeptorantagonist, PROTECT) konnte ebenfalls kein definitiver Überlebensvorteil bei akuter Herzinsuffizienz gezeigt werden (Tabelle 4). Es besteht daher nach wie vor dringender Bedarf nach neuen Medikamenten. Dabei steht neben der hämodynamischen Wirksamkeit in der

Akutsituation der Wunsch nach einem günstigen Langzeiteffekt im Sinne einer Vermeidung von Endorganschäden im Vordergrund.

Neue Substanzen

Seralaxin ist ein rekombinantes humanes Relaxin-2, ein natürlich vorkommendes Peptidhormon, das in der Schwangerschaft die erforderliche Adaptation der systemischen und renalen Hämodynamik vermittelt. Es bewirkt eine Reduktion des arteriellen Gefäßwiderstands sowie eine Zunahme des Herzminutenvolumens und des renalen Blutflusses. Erste Daten zeigen – im Vergleich zu Plazebo - einen positiven Effekt auf die Atemnot in der Akutsituation sowie auf das mittelfristige Überleben. Eine endgültige Einschätzung

der Substanz ist erst nach Abschluss einer derzeit laufenden großangelegten prospektiven multizentrischen Studie (RELAX-AHF-II) möglich.

Kürzlich konnte in einer Phase-II Studie mit dem kardialen Myosinaktivator Omecamtiv-mecarbil (OM) ein positiver Trend auf die Atemnot sowie dessen Verträglichkeit bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz gezeigt werden. Für die klinische Beurteilung dieser Substanz sind jedoch die Ergebnisse der geplanten Phase-III Studie abzuwarten.

G. Pözl, W.M. Franz

Direktor d. Univ.-Klinik für Innere Medizin III
6020 Innsbruck

Tabelle 3 Metaanalyse zum Effekt von Levosimendan versus Plazebo oder Dobutamin auf die Kurz- und Langzeitmortalität bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und im thoraxchirurgischen Setting

Endpunkt	Levosimendan	Kontrollarm	Risk Ratio	p-Wert für den Effekt	Number Needed to Treat
Gesamtmortalität	17,4%	23,3%	0,80	<0,001	17
30-Tagesmortalität	8,15%	11,5%	0,75	0,008	29
Mortalität vs. Plazebo	14,7%	18,7%	0,82	0,02	25
Mortalität vs. Dobutamin	15,0%	27,7%	0,68	0,003	13
Mortalität im thoraxchirurgischen Setting	5,8%	12,9%	0,52	0,001	14
Mortalität im kardiologischen Setting	20,0%	25,6%	0,67	0,002	18
Mortalität bei beatmeten Patienten	17%	23%	0,612	0,001	17
Mortalität als primärer Endpunkt	23%	28%	0,669	0,004	20
Mortalität in Studien mit >100 Patienten	20%	25%	0,758	0,007	20
Niedrige Infusionsrate (<0,1 µg/kg/min)	9%	18%	0,556	0,001	11
Hohe Infusionsrate (>0,1 µg/kg/min)	21%	24%	0,878	0,033	30
Ohne Levosimendan-Bolus	14%	32%	0,579	<0,001	5,6
Mit Levosimendan-Bolus	18%	22%	0,843	0,003	25
Dauer des Spitalaufenthalts (Gesamtpopulation)	-1,31 Tage			0,007	
Dauer des Spitalaufenthalts im kardiologischen Setting	-1,59 Tage			<0,0001	

adaptiert von Landoni G et al. Care Care Med (2012) 40: 634-646

Tabelle 4 Relevante Studien zur akuten Herzinsuffizienz

Name der Studie	Patientenkollektiv	Intervention	Primärer Endpunkt	Signifikanter Effekt?
OPTIME-CHF1	951 Patienten mit Exazerbation einer systolischen HF	i.v. Milrinon vs. Plazebo für 48 Std.	Dauer der Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursachen	nein
VERITAS2	1.448 wegen AHF hospitalisierte Patienten	i.v. Tezosentan vs. Plazebo für 24–72 Std.	Veränderung der Dyspnoe, Inzidenz der Sterbefälle und Progredienz der HF nach 7 Tagen	nein
SURVIVE3	1.327 wegen AHF hospitalisierte Patienten	i.v. Levosimendan vs. Dobutamin	Gesamtmortalität nach 180 Tagen	nein
EVEREST4	4.133 wegen AHF hospitalisierte Patienten	Tolvaptan 30 mg einmal täglich vs. Plazebo für 60 Tage	Gesamtmortalität und KV-Tod oder HF-bedingte Hospitalisierung	nein
ASCEND-HF5	7.141 wegen AHF hospitalisierte Patienten	i.v. Nesiritid vs. Plazebo für 24 Std. bis 7 Tage	Veränderung der Dyspnoe und 30-Tages-Gesamtmortalität oder HF-bedingte Hospitalisierung	nein
PROTECT6	2.033 wegen AHF hospitalisierte Patienten	i.v. Rolofyllin vs. Plazebo für bis zu 3 Tage	Kombinierter Endpunkt aus Überleben, HF-Status und Nierenfunktion	nein

1. Cuffe et al. JAMA 2002;287:1541–7. 2. McMurray et al. JAMA 2007;298:2009–19.
3. Mebazaa et al. JAMA 2007;297:1883–91. 4. Konstam et al. JAMA 2007;297:1319–31.
5. O'Connor et al. N Engl J Med 2011;365:32–43. 6. Massie et al. N Engl J Med 2010;363:1419–28.