

Evidenz in der Medizin

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels bzw. einer therapeutischen Maßnahme kann nur dann als nachgewiesen gelten, wenn hierzu Belege, d. h. eine ausreichende »Evidenz«, aus validen klinischen Prüfungen vorliegen.

In der Wertigkeit haben Nachweise zum Erreichen bedeutender therapeutischer Ziele wie Reduktion von Morbidität und Letalität Vorrang vor Nachweisen der Beeinflussung von Surrogatparametern wie z. B. Senkung von LDL-Cholesterin oder Blutdruck. Der Wirksamkeitsnachweis sollte wichtigste Grundlage für eine therapeutische Entscheidung sein.

Die Therapieempfehlungen versuchen daher, insbesondere mit den »Kategorien zur Evidenz« trans-

parent zu machen, für welchen Wirkstoff und für welche Indikation eine Wirksamkeit belegt ist. Ergebnisse biometrischer Untersuchungen können aber nur eine Grundlage der ärztlichen Therapieentscheidung sein, bei der eine Vielzahl individueller Gegebenheiten des einzelnen Patienten berücksichtigt werden muss. Hinzu kommt, dass es nicht für alle therapeutischen Maßnahmen Belege zur Wirksamkeit gibt bzw. geben kann. Auch für diese Situation finden sich in den Therapieempfehlungen Hinweise. Letztlich ist der Arzt hier gefordert, auf der Basis bislang vorliegender Kenntnisse und Erfahrungen das für den Patienten Richtige zu tun.

Kategorien zur Evidenz



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studie) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Positive Aussage gut belegt.



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.



Negative Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews. Negative Aussage gut belegt.



Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

Empfehlungen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Gemeinsame Empfehlung mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung

AVP-Sonderheft Therapieempfehlungen, 2. Auflage, Februar 2001

VORWORT 4

GRUNDLAGEN 5

Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie 5

Definition und Klassifikation 5

Diagnostik 6

THERAPIE 7

Indikationsstellung zur Therapie 7

Therapieziele 7

Nichtmedikamentöse Therapie 7

Pharmakotherapie 8

Weiterführende therapeutische Verfahren 15

LITERATUR 17

ANHANG 23

Zur Methodik der Leitlinienerstellung 23

Von Leitlinien wird neben der Kompetenz bei der Erstellung auch Aktualität zu fordern sein, denn sie sind als Richtschnur für die tägliche Arbeit gedacht. Daher strebt die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft eine etwa zweijährige Aktualisierung ihrer evidenzbasierten Therapieempfehlungen an. Die 1. Auflage der Therapieempfehlung zur Herzinsuffizienz erschien 1998, also vor noch nicht allzu langer Zeit; doch in der Zwischenzeit wurden bedeutsame Ergebnisse zum therapeutischen Stellenwert verschiedener Wirkstoffe publiziert, die eine Ergänzung und Überarbeitung erforderten. Für einige Wirkstoffe wurden dabei in sie gesetzte Hoffnungen nicht erfüllt, während sich andere Substanzen einen neuen Platz im Therapieschema der Herzinsuffizienz erobern konnten. So haben sich z. B. die Erwartungen einer den ACE-Hemmern überlegenen Wirkung der AT₁-Rezeptorenblocker durch die Ergebnisse der Elite-II-Studie (1) nicht bestätigt und für den Calciumantagonisten Amlodipin konnte nicht gezeigt werden, dass er den Verlauf der Herzinsuffizienz positiv beeinflusst (2,3). Andererseits erbrachten die Ergebnisse der RALES-Studie (4), dass Patienten mit einer Herzinsuffizienz von einer zusätzlichen Gabe des bereits lange bekannten Wirkstoffs Spironolacton in niedriger Dosierung profitieren können. Die Vermittlung und Umsetzung neuer Erkenntnisse in der Praxis erscheinen insbesondere bei Erkrankungen wichtig, die häufig sind und deren schlechte Prognose durch eine konsequente Therapie gebessert werden kann. Wir hoffen, dass hierzu die neue Therapieempfehlung nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien beitragen kann.

Diese Empfehlungen wurden gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung erarbeitet und repräsentieren auch den Konsens der jeweiligen Fachmitglieder, der allgemeinmedizinischen Kommissionsmitglieder und des Vorstandes der Arzneimittelkommission.

Prof. Dr. med. R. Lasek
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen (Vorsitzender)
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

- 1 Pitt B et al.: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355:1582-1587.
- 2 Packer M: Prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE-2). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 322-323.
- 3 Packer M et al.: Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114.
- 4 Pitt B et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.

Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie

Eine chronische Herzinsuffizienz kann durch perikardiale, myokardiale, endokardiale Störungen oder Veränderungen der Herzklappen und großen Gefäße verursacht werden. Bei 80-90 % herzinsuffizienter Patienten beruhen Symptome auf einer ventrikulären Funktionsstörung, in etwa 60 % auf einer systolischen Dysfunktion (EF \leq 40 %) ^{1, 2, 3}. Die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz in westlichen Ländern ist die koronare Herzerkrankung (54-70 %), die bei 35-52 % dieser Patienten von einer arteriellen Hypertonie begleitet ist ⁴. Eine isolierte arterielle Hypertonie wird bei 9-20 % als Herzinsuffizienzursache angenommen, eine idiopathische Kardiomyopathie bei 18-28 %. Seltener Ursachen sind Herzvitien, alkoholische Kardiomyopathien, Myokarditiden, Endokarditiden und andere ^{4, 5, 6, 7, 8, 9, 10}.

Nach einer initialen myokardialen Schädigung (Druck-/Volumenüberlastung, Gewebeverlust) kommt es – mit dem Ziel der Aufrechterhaltung eines bedarfsgerechten Schlagvolumens – kompensatorisch zu einer ventrikulären Dilatation und einem ventrikulären Remodeling mit Myozytenhypertrophie ¹¹. Die ventrikuläre Dilatation führt über einen dehnungsinduzierten programmierten Zelltod (Apoptose) zu einer weiteren Dilatation und somit zu einer progredienten Myokardschädigung ¹². Zur Kompensation der reduzierten kardialen Pumpleistung und als Folge der Minderperfusion lebenswichtiger Organe entsteht zudem systemisch eine neuroendokrine Aktivierung (Aktivierung des sympathischen Nervensystems und Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, erhöhte Freisetzung von NO, Vasopressin und Zytokinen, erhöhter Plasmasendothelinspiegel) ^{13, 14, 15, 16, 17}. Aus der neuroendokrinen Aktivierung resultieren eine periphere Vasokonstriktion, Flüssigkeitsretention, Arrhythmieeigung und Katecholaminrefraktärität des Herzens sowie klinisch eine Zunahme der Symptomatik des Patienten ¹⁸. Darüber hinaus begünstigen Angiotensin II und eine β_1 -Adrenozeptorenstimulation weiterhin einen Zelltod durch Apoptose

und Nekrose ^{19, 20}. Die chronische Herzinsuffizienz stellt somit einen dynamischen Prozess dar, bei dem Kompensationsmechanismen in einem Circulus vitiosus zu einer weiteren kardialen Funktionsverschlechterung und damit Progression der Erkrankung beitragen.

Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten internistischen Erkrankungen dar. Weltweit wurde 1995 die Anzahl von Patienten mit Herzinsuffizienz auf etwa 15 Millionen geschätzt ²¹. In der Gesamtpopulation westlicher Länder treten pro Jahr 1-4/ 1000 Neuerkrankungen auf ^{4, 22}. Die Prävalenz und Inzidenz sind deutlich altersabhängig. Im Alter zwischen 45-55 Jahren leiden weniger als 1 % der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz ^{7, 8, 23}, zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr bereits 2-5 % ^{7, 23, 24, 25} und bei über 80-Jährigen fast 10 % ^{7, 8, 21, 22, 23, 26}. Männer sind häufiger als gleichaltrige Frauen betroffen mit einer Geschlechterrelation von etwa 1,5:1 ^{5, 8, 24, 25}.

Prognose

Die Anzahl an Todesfällen durch eine Herzinsuffizienz hat sich seit 1968 mehr

als vervierfacht. Etwa 92 % dieser Todesfälle treten bei Patienten im Alter über 65 Jahren auf. Die Sterblichkeit ist bei Männern ca. 25 % höher als bei Frauen ^{7, 22, 27}. Die Letalität nimmt deutlich mit dem Schweregrad der kardialen Dysfunktion zu und wird zudem von der Therapie beeinflusst ²⁸. So reicht die 1-Jahresletalität von 9-12 % bei Patienten im NYHA-Stadium II und III unter ACE-Hemmer-Medikation (SOLVD und V-HeFT II Studie) ^{29, 30} bis 52 % bei Patienten im NYHA-Stadium IV ohne ACE-Hemmer-Therapie (CONSENSUS Studie) ³¹. Patienten mit normosystolischer Herzinsuffizienz haben eine günstigere Prognose als Patienten mit systolischer Dysfunktion ³.

Definition und Klassifikation

Pathophysiologisch ist das Herz bei der Herzinsuffizienz nicht mehr in der Lage, die Gewebe mit genügend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen. Klinisch liegt dann eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome (Dyspnoe, Müdigkeit, Flüssigkeitsretention) bestehen, denen ursäch-

Tabelle 1: Revidierte NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz

Funktionelle Klassifizierung

- I. Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- II. Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- III. Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- IV. Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrigkeit.

Objektiver Befund

- A. Keine objektiven Hinweise für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung
- B. Objektive Hinweise für minimale Herz-Kreislauf-Erkrankung
- C. Objektive Hinweise für mäßig- bis hochgradige Herz-Kreislauf-Erkrankung
- D. Objektive Hinweise für schwere Herz-Kreislauf-Erkrankung

lich eine kardiale Funktionsstörung zugrunde liegt³².

International erfolgt die Einteilung der Herzinsuffizienz nach der revidierten New York Heart Association (NYHA) Klassifikation. Herzinsuffiziente Patienten werden entsprechend ihrer Leistungsfähigkeit in die Stadien I bis IV eingestuft (Tab. 1). Durch eine ergänzende Angabe objektiver Befunde (A bis D) kann jedes Stadium weiter präzisiert werden (Tab. 1).

Diagnostik

Die Sicherung der Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz beruht auf der typischen Symptomatik des Patienten (Leistungsminderung, Belastungsdyspnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe mit eventuellem Husten) bzw. dem klinischen Untersuchungsbefund (Ödeme abhängiger Körperpartien, Tachykardie, Hepatomegalie, hepatojugulärer Reflux, Aszites, Jugularvenenstauung, pulmonale Rasselgeräusche, Kardiomegalie, 3. Herzton) sowie dem Nachweis einer zugrunde liegenden Herzerkrankung. Zur Einleitung der adäquaten, ggf. kausalen Therapie ist es entscheidend, die Ätiologie der Herzinsuffizienz zu klären und den Schweregrad einzuschätzen. Die Anamnese kann bereits einen Anhalt für eine kardiale Erkrankung geben

(früherer Myokardinfarkt, Angina pectoris, Hypertonie, rheumatisches Fieber, Alkoholabusus etc.). Bei jedem Patienten sollten eine Laboruntersuchung, ein EKG (z. B. Zeichen des abgelaufenen Infarkts, Myokardhypertrophie) und ggf. ein Röntgen-Thorax (Nachweis von pulmonaler Stauung, Kardiomegalie, Pleuraerguss) durchgeführt werden. Als besonders hilfreich zur Diagnosestellung, Schweregradbeurteilung und Verlaufskontrolle hat sich die zweidimensionale Echokardiographie einschließlich Dopplersonographie erwiesen. Echokardiographisch kann eine systolische Herzinsuffizienz (globale oder segmentale Kontraktionsstörungen, ventrikuläre Dilatation) von einer diastolischen Funktionseinschränkung (frühdiaastolische Relaxationsstörung, spätdiaastolische Compliance-Störung evtl. mit Nachweis einer ursächlichen Myokardhypertrophie, Perikarderkrankung, Speichererkrankung) differenziert werden³³. Zudem eignet sich die Echokardiographie zur Erkennung und Quantifizierung kardialer Vitien. Bei Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung sind eine nicht-invasive Ischämiediagnostik und die Durchführung einer Koronarangiographie zur Abschätzung der Revaskularisationsmöglichkeit sinnvoll.

Indikationsstellung zur Therapie

Jede symptomatische Herzinsuffizienz, aber auch jede kardiale Pumpfunktionsstörung mit einer Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ ohne Beschwerden des Patienten, stellt eine Behandlungsindikation dar.

Therapieziele

Die Herzinsuffizienz-Therapie hat das Ziel, die Letalität zu senken, die Progression einer bestehenden kardialen Funktionsstörung bereits im asymptomatischen Stadium zu vermeiden bzw. zu verlangsamen, die Symptome und damit Lebensqualität der Patienten zu verbessern, die Hospitalisationsrate zu vermindern und hämodynamische Parameter zu verbessern (Tab. 2).

Tabelle 2: Therapieziele bei chronischer Herzinsuffizienz

1. Letalitätssenkung
2. Progressionshemmung
3. Beschwerdeverbesserung
4. Senkung der Hospitalisationsrate
5. Verbesserung hämodynamischer Parameter

Hierzu stehen medikamentöse und nichtmedikamentöse therapeutische Maßnahmen zur Verfügung (s. u.). Liegt eine behebbare Herzinsuffizienzursache vor, ist die kausale Therapie vordringlich.

Darüber hinaus besteht ein vorrangiges Ziel in der Prävention einer initialen oder weiteren Myokardschädigung bei Patienten mit erhöhtem Herzinsuffizienzrisiko. Hauptrisikofaktoren für eine Herzinsuffizienz sind die koronare Herzerkrankung und die arterielle Hypertonie^{4, 7, 8, 27}. Durch eine effektive Hypertonie-Behandlung, speziell auch der isolierten systolischen Hypertonie, und durch eine effektive Behandlung einer Hypercholesterinämie konnte die Inzidenz einer Herzinsuffizienz signifikant reduziert werden^{34, 35, 36, 37, 38, 39, 40}. Bei koronarer Herzerkrankung können zudem eine ASS-Therapie und postinfarziell eine

Betarezeptorenblocker-Gabe das Risiko für Koronareignisse vermindern und damit einer linksventrikulären Dysfunktion entgegenwirken^{41, 42, 43}. Die Ausdehnung eines Myokardinfarkts kann durch eine frühzeitige thrombolytische Therapie oder Angioplastie begrenzt werden⁴⁴.

Bei jedem Patienten sollten zunächst **kausale Therapieansätze** (operativ, katheterinterventionell, medikamentös) zur Beseitigung der Ursache einer Herzinsuffizienz ausgeschöpft werden (Tab. 3, siehe auch Abschnitt »Revaskularisation« unter »Weiterführende Therapiemaßnahmen«).

Nichtmedikamentöse Therapie

Diät/Flüssigkeitszufuhr/ Gewichtskontrolle

Bei jedem Patienten sollte das **Normalgewicht** angestrebt werden. Übergewicht führt besonders bei körperlicher Aktivität zu einer zusätzlichen Belastung. Bei ausgezehrten Patienten sollte der Ernährungszustand möglichst verbessert werden.

Die **Salzzufuhr** sollte bei allen Patienten, auch bereits bei der asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion, begrenzt werden (kein Nachsalzen, ≤ 3 g Salz pro Tag), um eine Flüssigkeitsretention hinauszuzögern oder zu vermindern.

Die **Flüssigkeitszufuhr** sollte in der Regel 2 Liter pro Tag, bei schwerer Herzinsuffizienz 1-1,5 Liter pro Tag nicht überschreiten. In besonderen Situationen (Wärme, Erbrechen, Diarrhoe, Fieber etc.) ist die Flüssigkeitszufuhr bzw. ggf. die Diuretikadosis entsprechend anzupassen.

Bei koronarer Herzerkrankung sollten normale **Cholesterinwerte** diätetisch, wenn erforderlich auch medikamentös, erzielt werden, um eine Progression zu vermindern³⁵ (s. a. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Fettstoffwechselstörungen⁴⁵).

Jeder Patient sollte angehalten werden, täglich sein **Gewicht** morgens nüchtern zu kontrollieren und bei einer Gewichtszunahme >1 kg pro 24 h oder >2 kg pro Woche einen Arzt zu konsultieren.

Alkoholkonsum/Rauchen

Alkohol kann das Myokard schädigen und Arrhythmien begünstigen. Der Alkoholkonsum sollte daher vermieden oder auf maximal 30 g pro Tag (0,5 l Bier oder 0,25 l Wein) bei Männern und 20 g (0,33 l Bier oder 0,2 l Wein) bei Frauen beschränkt werden. Studienergebnisse liegen hierzu bisher nicht vor. Bei Verdacht auf eine alkoholinduzierte Kardiomyopathie ist jeder Alkoholkonsum zu unterlassen.

Tabelle 3: Mögliche kausale Therapieansätze bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Ätiologie der Herzinsuffizienz	Kausale Therapie
Arterielle Hypertonie	Antihypertensive Therapie
Koronare Herzerkrankung mit Myokardischämie (»hibernating« Myokard)	Myokardrevaskularisation (Bypassoperation, Angioplastie), Statine
Erworbene/ kongenitale Vitien	Operation, Ballonvalvuloplastie
Perikarderguss, Perikardkonstriktion	Perikardpunktion, Ballonperikardiotomie, operative Perikardektomie
Tachykardie-induziert	Katheterablation, Kardioversion, Antiarrhythmika
Bradykardie-induziert	Schrittmacher
Metabolisch bedingt (z. B. Schilddrüsenfunktionsstörung, Beri-beri Erkrankung)	Ausgleich hormoneller und metabolischer Faktoren

Rauchen sollte von allen Patienten unterlassen werden (s. a. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Tabakabhängigkeit⁴⁶).

Körperliche Bewegung

Die Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz ist nicht nur durch die verminderte kardiale Auswurfleistung bedingt. Bei der Mehrzahl der Patienten wird die Leistung zudem durch Störungen der Ventilation, der peripheren Zirkulation und des Skelettmuskelmetabolismus limitiert^{47, 48, 49}. Bei stabiler chronischer auch schwerer Herzinsuffizienz verbessert eine regelmäßige moderate dynamische Betätigung (z. B. Gehen, Radfahren) bei den meisten Patienten die maximale Belastungstoleranz und das subjektive Wohlbefinden^{49, 50, 51, 52}. Darüber hinaus konnten eine Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme, der oxidativen Kapazität der Skelettmuskulatur, eine Verbesserung der endothelialen Funktion und eine Abnahme der autonomen Dysregulation nachgewiesen werden^{51, 52, 53}.

Bei der stabilen Herzinsuffizienz ist daher eine regelmäßige körperliche Tätigkeit, z. B. 5-mal pro Woche 20 min oder 3-mal pro Woche 30-45 min Radfahren mit einer Belastung von 40-80 % der maximalen Herzfrequenz bzw. Sauerstoffaufnahme^{51, 49, 54}, zu empfehlen. Das körperliche Training sollte dabei zunächst stets unter ärztlicher Kontrolle

erfolgen. Überzeugende Befunde zum Einfluss auf die Prognose liegen nicht vor.

Zur Dyspnoe führende körperliche Anstrengungen und speziell isometrische Belastungen, die zu einer peripheren Widerstandserhöhung führen, sind generell zu vermeiden. Strenge körperliche Schonung und Bettruhe sind nur bei akuter bzw. dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz indiziert.

Pharmakotherapie

ACE-Hemmer

ACE-Hemmer inhibieren die Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II und den Abbau von Kininen. Die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wie auch die Verstärkung der Kininwirkung und damit der kininvermittelten Prostaglandinsynthese werden als pathophysiologische Mechanismen für die positiven prognostischen und hämodynamischen (Verminderung des kardialen Remodeling) Effekte von ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz angesehen^{55, 56, 57, 58, 59}. Die relative Bedeutung der ACE-Hemmer-Wirkung auf diese beiden Systeme ist bisher unklar.

↑↑ In mehreren kontrollierten Studien konnten durch ACE-Hemmer im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Herzinsuffizienz in den NYHA-Stadien II-IV die Symptomatik und Belastungstoleranz verbessert, die Hospitalisationsrate aufgrund einer progredienten Herzinsuffizienz ver-

mindert und die Letalität signifikant reduziert werden^{29, 31, 30, 60}. In diese Studien wurden zur überwiegenden Mehrheit Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz eingeschlossen.

↑ Auch bei asymptomatischen Patienten mit systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (EF ≤ 35 %) vermindert eine ACE-Hemmer-Therapie die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz und senkt die Hospitalisationsrate⁶¹. Eine signifikante Senkung der Letalität konnte bei diesen Patienten noch nicht verifiziert werden.

↑↑ Postinfarziell verbessern ACE-Hemmer bei Patienten mit klinischen Herzinsuffizienzzeichen im Rahmen des Infarktes oder mit einer systolischen Pumpfunktionsstörung (EF ≤ 35 %) signifikant die Überlebensrate und vermindern die Reinfarktrate und Häufigkeit einer erneuten Krankenhauseinweisung wegen einer Herzinsuffizienz^{62, 63, 64, 65, 66}. Die Langzeitprognose nach Myokardinfarkt ist unter ACE-Hemmern verbessert^{30, 66}.

Die Gabe eines ACE-Hemmers ist somit bei allen Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und einer EF ≤ 35 % unabhängig von der Symptomatik (NYHA I-IV) und bei Patienten, die periinfarziell eine Herzinsuffizienz entwickelt haben, zu empfehlen. In der ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival Study)-Studie, in der eine Lisinopril-Hochdosis- (32,5-35 mg/Tag) mit einer Niedrigdosistherapie (2,5-5 mg/Tag) verglichen wurde, fanden sich in der Hochdosisgruppe eine tendenziell niedrigere Gesamtleblichkeit (n. s.) und eine signifikant geringere kombinierte kardiovaskuläre Letalität und Hospitalisationsrate bei gleicher Nebenwirkungshäufigkeit⁶⁷. Daher sollten die in den Letalitätsstudien verwandten hohen Dosierungen als Zieldosen bei der Therapie herzinsuffizienter Patienten angestrebt werden (Tab. 6).

Die Erstdosis eines ACE-Hemmers sollte, wie in den dazu durchgeführten Studien, niedrig gewählt (Tab. 6) und der Patient für 2-6 Stunden nach der Erstgabe überwacht werden. Unter einer ACE-Hemmer-Therapie kommt es bei

Tabelle 4: Nichtmedikamentöse Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz

1. Gewichtsnormalisierung
2. Begrenzte Kochsalzzufuhr ≤ 3 g/Tag
3. Limitierung der Flüssigkeitszufuhr auf 2 l/Tag, bei schwerer Herzinsuffizienz 1-1,5 l/Tag
4. Reduktion koronarvaskulärer Risikofaktoren
5. Begrenzter Alkoholkonsum: Männer auf ≤ 30 g/Tag, Frauen auf ≤ 20 g/Tag; bei alkoholtoxischer Kardiomyopathie Alkoholkarenz
6. Regelmäßige körperliche Bewegung bei stabiler Herzinsuffizienz, Bettruhe bei akuter/dekompensierter Herzinsuffizienz

Tabelle 5: Medikamentöse Stufentherapie bei systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (EF < 35 %),
ISA: intrinsische sympathomimetische Aktivität; UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Medikament	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
Betarezeptoren-blocker (ohne ISA)	nach Myokardinfarkt bei Hypertonie	indiziert*	indiziert*	indiziert*
Diuretika				
<i>Thiazide</i>	bei Hypertonie	bei Flüssigkeits- retention	indiziert und zur Potenzierung der Schleifendiuretika- Wirkung	indiziert und zur Potenzierung der Schleifendiuretika- Wirkung
<i>Schleifendiuretika</i>	-	bei Flüssigkeits- retention	indiziert	indiziert
Aldosteron- Antagonisten (Spironolacton)	-	bei persistierender Hypokaliämie	indiziert	indiziert
Herzglykoside	bei tachysysto- lischem Vorhofflimmern	bei tachysysto- lischem Vorhofflimmern, bei persistierenden Symptomen unter ACE-Hemmern und Diuretika	indiziert	indiziert
AT₁-Rezeptor-Blocker	-	bei UAW von ACE-Hemmern	bei UAW von ACE-Hemmern	bei UAW von ACE-Hemmern

* nur bei stabilen Patienten, langsam einschleichend unter engmaschiger Kontrolle

**Tabelle 6: ACE-Hemmer-Dosierung in Letalitätsstudien bei chronischer Herzinsuffizienz, UAW: unerwünschte
Arzneimittelwirkungen, IA: Arzneimittelinteraktionen, pd: pharmakodynamisch, pk: pharmakokinetisch**

Substanz	Erstdosis (mg/Tag)	Zieldosis (mg/Tag)	Studie	wichtige UAW und IA
Captopril	3 x 6,25	3 x 50	SAVE ⁶⁶	UAW: Angioödem, Reizhusten, Nierenfunktionseinschränkung, insbes. bei Nierenarterienstenose, Hyperkaliämie, Hypotension, insbes. bei Vorbehandlung mit Diuretika IA: Hyperkaliämie bei Kombination von ACE-Hemmern mit <i>kaliumsparenden Diuretika</i> , <i>Kaliumsalzen</i> , <i>Cyclosporin</i> (pd). ACE-Hemmer können die <i>Lithiumkonzentration</i> erhöhen (pk). Wirkungsverminderung durch <i>nichtsteroidale Antiphlogistika</i> möglich (pd). Hypoglykämie bei Kombination von ACE-Hemmern mit <i>Insulin</i> und <i>oralen Antidiabetika</i> .
Enalapril	2 x 2,5	2 x 10	SOLVD, CONSENSUS ^{31, 30}	
Ramipril	2 x 1,25	2 x 5	AIREX ⁶³	
Trandolapril	1 x 1	1 x 4	TRACE ⁶⁵	
Lisinopril	1 x 2,5	1 x 35	ATLAS ⁶⁷	

Tabelle 7: Betarezeptorenblocker-Therapie bei chronischer stabiler Herzinsuffizienz,

UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Betarezeptorenblocker	Testdosis (mg/Tag)	Startdosis* (mg)	Zieldosis (mg)	Wichtige UAW
Metoprolol	10	2 x 10	2 x 100	UAW: Bradykardie, Verzögerung der AV-Überleitung, Bronchokonstriktion, Vasokonstriktion (»kalte« Extremitäten)
Bisoprolol	1,25	1 x 1,25	1 x 10	
Carvedilol	3,125	2 x 3,125	2 x 25	

*Dosisverdopplung nicht eher als alle 14 Tage, wenn toleriert

der Mehrzahl der Patienten zu einer **Blutdruckabnahme**, die jedoch nur selten zu Symptomen führt. Besonders hypotoniegefährdet sind dehydrierte Patienten (ggf. vorher Diuretikadosis reduzieren). Unabhängig vom Ausgangskreatininwert (jedoch ≤ 3 mg/dl) steigt unter einer ACE-Hemmer-Therapie auch bei schwerer Herzinsuffizienz das Kreatinin initial bei den meisten Patienten um 10-15 %, aber bleibt dann konstant⁶⁸.

Bei einer Kombinationstherapie von ACE-Hemmern und kaliumsparenden Diuretika besteht aufgrund der gleichgerichteten Wirkungen beider Stoffgruppen die Gefahr einer **Hyperkaliämie**. Eine derartige Kombinationstherapie von ACE-Hemmern mit kaliumsparenden Diuretika ist nur bei persistierender Hypokaliämie bzw. als niedrigdosierte Spironolactongabe bei schwerer Herzinsuffizienz unter engmaschiger Elektrolyt- und Kreatininwertkontrolle zu erwägen⁶⁹. Die ACE-Hemmer-Dosis darf nicht gesteigert werden beim Auftreten einer Hyperkaliämie ($\geq 5,5$ mmol/l), einer symptomatischen Hypotonie oder einem Kreatininanstieg auf > 3 mg/dl. Weitere wesentliche Nebenwirkungen sind **Husten** und selten ein potenziell lebensbedrohliches **Angioödem**. Absolute **Kontraindikationen** sind beidseitige Nierenarterienstenosen, die hypertrophische Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes und ein Angioödem während einer früheren ACE-Hemmer-Therapie.

AT₁-Rezeptor-Blocker

Da die Angiotensin II-Bildung nicht nur durch das Angiotensin Converting Enzyme (ACE), sondern auch durch alternative, lokale Enzyme (z. B. die Chymase) reguliert wird, können ACE-

Hemmer die Angiotensin II-Wirkung am Herzen nicht vollständig blockieren⁷⁰. Die direkte Blockade des AT₁-Rezeptors könnte somit den Vorteil einer effektiveren Hemmung schädigender Angiotensin II -Effekte am Myokard haben. Eine Akkumulation von Kininen, denen ein Teil der Nebenwirkungen aber auch der positiven Effekte von ACE-Hemmern zugeschrieben werden, bleibt unter AT₁-Rezeptor-Blockern aus.

↑↑ AT₁-Rezeptor-Blocker können im Vergleich zu Placebo die Belastungstoleranz und Symptomatik herzinsuffizienter Patienten signifikant verbessern⁷¹. Diese Effekte wie auch die Senkung der Hospitalisationsrate aufgrund einer Herzinsuffizienzverschlechterung waren in den NYHA-Stadien II-IV vergleichbar mit einer ACE-Hemmertherapie oder einer Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptor-Blocker^{72, 73, 74}.

↑ Bisher liegt nur eine vergleichende Letalitätsstudie zwischen einem **AT₁-Rezeptor-Blocker** (Losartan) und einem **ACE-Hemmer** (Captopril) beim älteren Patienten (> 60 Jahre) mit systolischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-IV (EF ≤ 40 %) vor, die **keinen Unterschied hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit, der plötzlichen Herztodesrate oder Reanimationshäufigkeit ergab**⁷⁵.

Therapieabbrüche waren unter AT₁-Rezeptor-Blockern jedoch aufgrund einer niedrigeren Nebenwirkungsrate signifikant seltener als unter ACE-Hemmern. Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem AT₁-Rezeptor-Blocker scheint das ventrikuläre Remodeling stärker zu hemmen als jede der Einzelsubstanzen⁷². Inwieweit eine Kombinationstherapie jedoch einen

additiven Effekt auf die Langzeitprognose hat, ist derzeit ungeklärt.

AT₁-Rezeptor-Blocker müssen wie ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienzpatienten initial niedrig dosiert werden (Einstiegsdosis 12,5 mg Losartan bzw. 2 mg Candesartan/Tag; Dosisverdopplung nach 1 Woche, wenn toleriert). Die Zieldosis in vorliegenden Studien lag bei 50 mg Losartan bzw. 8-16 mg Candesartan einmal pro Tag^{72, 73, 71}.

Zusammenfassend scheinen AT₁-Rezeptor-Blocker eine den ACE-Hemmern vergleichbare positive Wirkung bei systolischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-IV zu haben und stellen eine sinnvolle **Alternative zu ACE-Hemmern dar, wenn diese aufgrund von Nebenwirkungen (z. B. Reizhusten) oder Kontraindikationen nicht verordnet werden können**. Eine generelle Überlegenheit von AT₁-Rezeptor-Blockern oder von einer Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptor-Blockern gegenüber einer ACE-Hemmer-Therapie lässt sich aus den bisherigen Daten (ELITE-II-Studie) nicht ableiten.

Betarezeptorenblocker

Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems ist ein signifikanter Prädiktor für die Prognose herzinsuffizienter Patienten und trägt entscheidend zur Progression der kardialen Dysfunktion bei⁷⁶.

↑↑ In kontrollierten Studien konnte belegt werden, dass **additiv zu einer ACE-Hemmer-Basismedikation bei herzinsuffizienten Patienten im NYHA-Stadium II-IV eine vorsichtig eingeleitete Betarezeptorenblocker-Therapie sicher ist und zu einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion führt**^{9, 77, 78, 79, 80, 81, 82}. Dies

wurde für β_1 -selektive Rezeptorenblocker (z. B. Metoprolol, Bisoprolol)^{77, 78, 79, 82} wie auch für vasodilatierende nicht-selektive Betarezeptorenblocker (β_1 -, β_2 -, α_1 -Blockade) (Carvedilol)^{80, 81, 83} gezeigt. Unter Betarezeptorenblocker-Therapie waren im Vergleich zu Placebo **weniger Hospitalisationen wegen einer Linksherzdekompensation und weniger Herztransplantationen** erforderlich^{9, 78, 81, 82, 84, 85}. Betarezeptorenblocker ohne intrinsische Aktivität reduzieren die **Gesamletalität und plötzliche Herztodesrate** herzinsuffizienter Patienten im Stadium NYHA II-IV^{9, 81, 84, 85, 86, 87, 88}.

Inwieweit selektive oder nicht-selektive, vasodilatierende Betarezeptorenblocker prognostisch günstiger sind, ist derzeit nicht geklärt⁸⁹. Kontraindiziert sind jedoch partiell agonistische Betarezeptorenblocker (z. B. Xamoterol), da diese bei Herzinsuffizienz zu einer Übersterblichkeit führen können⁹⁰.

Eine Betarezeptorenblocker-Therapie darf nur bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz eingeleitet werden. **Initial muss mit einer sehr niedrigen Dosierung (etwa 1/10 der Zieldosis) begonnen und die Dosis extrem langsam unter engmaschiger Kontrolle gesteigert werden** (Tab. 7), da es zunächst zu einer Abnahme der Aus-


wurffraktion und des Blutdrucks und zu einer Zunahme des enddiastolischen Ventrikeldrucks kommen kann. Erst nach 3 Monaten nimmt die Ejektionsfraktion zu und der Blutdruck normalisiert sich, während der enddiastolische Ventrikeldruck sinkt⁹¹. **Als Zieldosis sollten langfristig die in den Letalitätsstudien verwandten hohen Dosierungen angestrebt werden** (Tab. 7), da die Steigerung der Ejektionsfraktion wahrscheinlich dosisabhängig ist⁷⁷. Wesentliche Nebenwirkungen, die eine Dosisreduktion erforderlich machen können, sind eine Bradykardie, symptomatische Hypotonie oder Bronchialobstruktion.


Eine sympathoadrenerge Aktivierung wurde bereits bei der **asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion** nachgewiesen^{92, 93}. Betarezeptorenblocker-Studien, die eine Senkung der Morbidität oder Letalität bei asymptomatischen Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion belegen, liegen bisher jedoch nicht vor.

Zusammenfassend ist somit additiv zu ACE-Hemmern eine vorsichtige, einschleichende Therapie mit einem Betarezeptorenblocker ohne intrinsische Aktivität bei der stabilen Herzinsuffizienz NYHA II-IV unter engmaschiger Kontrolle eines kardiologisch erfahrenen Arztes zu empfehlen.

Diuretika

Diuretika sind bei jeder Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention (z. B. periphere Ödeme, Lungenstauung) indiziert.

 In kontrollierten Studien führten Diuretika bei symptomatischer Herzinsuffizienz zu einer signifikanten **Gewichtsabnahme und Beschwerdebesserung**^{94, 95}.

 Ergebnisse zu **weiteren klinischen Endpunkten**, wie z. B. zur Beeinflussung der Letalität, Krankheitsprogression oder Hospitalisationshäufigkeit, liegen für Diuretika nicht vor.

Placebo-kontrollierte Studien mit diesen Endpunkten wären aufgrund allgemeiner klinischer Erfahrungen jedoch auch als unethisch zu bewerten.

Bei herzinsuffizienten Patienten mit vorausgegangener pulmonaler Stauung kam es nach einem Diuretikaentzug zur akuten Linksherzdekompensation⁹⁶. Daher sollte eine Diuretika-Therapie auch nach Stabilisierung des Patienten zur Vorbeugung einer erneuten Flüssigkeitsretention fortgesetzt werden. Diuretika sollten nicht als Monotherapie zum Einsatz kommen, sondern wenn möglich **mit einem ACE-Hemmer und Betarezeptorenblocker kombiniert** werden. Die Diuretikadosis sollte entsprechend der Diurese angepasst wer-

Tabelle 8: Dosierung und Wirkdauer einiger häufig verwandter Diuretika (orale Applikation), UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, IA: Arzneimittelinteraktionen, pd: pharmakodynamisch, pk: pharmakokinetisch

Diuretikum	Dosisbereich (mg/Tag)	Wirkeintritt (h)	Wirkdauer (h)	Wichtige UAW und IA
Thiazide/Derivate				UAW: Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesämie, Hypotonie, Hyperurikämie, Glukosetoleranzstörung IA: Diuretika erhöhen die Toxizität von <i>Lithium</i> (pk) und <i>Herzglykosiden</i> (pd, Hypokaliämie). Die Wirkung von Diuretika kann durch <i>Anionenaustauscher</i> (z. B. <i>Colestyramin</i> , pk), <i>nichtsteroidale Antiphlogistika</i> (pd), <i>Glucocorticoide</i> (pd) vermindert werden.
Hydrochlorothiazid	25-50	1-2	6-12	
Chlortalidon	50-200	2	48-72	
Metolazon	5-10	1	12-24	
Schleifendiuretika				
Furosemid	40-160	0,5	6-8	
Torasemid	5-20	1	6-8	
Etacrynsäure	50-200	0,5	6-8	
Piretanid	3-20	1	4-6	
Kaliumsparende Diuretika				
Spironolacton	25-100	2-6	24-36	UAW: Hyperkaliämie, Gynäkomastie IA: Verstärkung der hyperkaliämischen Wirkung bei Kombination mit <i>ACE-Hemmern</i> , <i>AT₁-Rezeptorenblockern</i> , <i>Ciclosporin</i> , <i>Kaliumsalzen</i>
Triamteren	50-100	2	8-16	UAW: Hyperkaliämie
Amilorid	5-10	2	10-24	IA: siehe Spironolacton

den. Als günstiger Kontrollparameter hat sich das (tägliche) Wiegen des Patienten erwiesen. Eine zu geringe Entwässerung des Patienten vermindert die Wirksamkeit einer begleitenden ACE-Hemmer-Therapie⁹⁷, während eine übermäßige Dehydratation die Inzidenz einer Hypotension unter ACE-Hemmern und Vasodilatoren sowie einer Niereninsuffizienz unter ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptor-Blockern steigert^{98, 99, 100}. **Unter jeder Diuretika-Therapie sollten die Serumelektrolyte (besonders Kalium) wegen eines erhöhten Arrhythmierisikos regelmäßig kontrolliert und gegebenenfalls ausgeglichen werden¹⁰¹.**

Bei geringgradiger Flüssigkeitsretention können Thiazide mit Erfolg angewandt werden. Eine eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min) oder ausgeprägtere Flüssigkeitsretention machen die Gabe von Schleifendiuretika, ggf. intravenös, erforderlich. Inwieweit die höhere Resorptionsrate und geringere Resorptionsvariabilität von oralem Torasemid im Vergleich zu Furosemid bei herzinsuffizienten Patienten klinische Relevanz hat, ist derzeit noch ungeklärt¹⁰².

↑ Bei **therapieresistenten Ödemen** hat sich die Kombinations-

therapie von einem Schleifendiuretikum mit einem Thiazid oder Metolazon durch eine sequenzielle Nephronblockade als effektiv erwiesen^{103, 104}.

Aldosteron-Antagonisten

ACE-Hemmer führen nur zu einer inkompletten Inhibition der Aldosteronsynthese.

↑ Eine additive Gabe niedrig dosierten Spironolactons (25 mg/Tag) zu einer Basistherapie mit ACE-Hemmer und Schleifendiuretikum führte bei schwer herzinsuffizienten Patienten (NYHA III-IV, EF ≤ 35 %) zu einer Verbesserung der **Symptomatik**, der endothelialen Funktion, und zu einer Reduktion der **Hospitalisationshäufigkeit**, der **Arrhythmieinzidenz** unter Belastung, der **plötzlichen Herztodesrate** und **Letalität** infolge Pumpversagens^{69, 105, 106}.

Bei normaler Nierenfunktion und unter regelmäßiger Elektrolyt- und Kreatininkontrolle ist bei schwer herzinsuffizienten Patienten die Gabe von Spironolacton auch in Kombination mit ACE-Hemmern sicher und zu empfehlen^{69, 107}. Inwieweit Spironolacton bei gleichzeitiger Betarezeptorenblocker-

gabe einen additiven Einfluss auf die Prognose hat, ist bisher ungeklärt.

Bei schwer herzinsuffizienten Patienten, die aufgrund einer Hypotonie nur niedrig dosiert ACE-Hemmer tolerierten, konnte durch eine Kombination von Schleifendiuretika mit Spironolacton (25 mg p. o.) eine Verbesserung der Diurese erzielt werden^{108, 109}. Außer zur Potenzierung der Schleifendiuretikawirkung können Spironolacton und ggf. andere kaliumsparende Diuretika zur Behandlung einer persistierenden Hypokaliämie eingesetzt werden.

Herzglykoside

Herzglykoside wirken über eine Hemmung der Na⁺/K⁺-ATPase positiv inotrop, senken die Herzfrequenz und vermindern die neurohormonale Aktivierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz^{110, 111}.

Bei tachykardem Vorhofflimmern oder -flattern und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion sind Herzglykoside zur Reduktion der Kammerfrequenz zu empfehlen. Da Herzglykoside oft die Ruhefrequenz, nicht hingegen die Belastungsfrequenz ausreichend reduzieren, können sie mit einem niedrig-dosierten Betarezeptorenblocker oder Calciumantagonisten vom Vera-

Tabelle 9: Herzglykosidtherapie bei Herzinsuffizienz mit normaler Nierenfunktion, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, IA: Arzneimittelinteraktionen, pd: pharmakodynamisch, pk: pharmakokinetisch

Herzglykosid	Digitoxin	Digoxin	β-Acetyldigoxin	β-Methyldigoxin	Wichtige UAW* und IA
Langsame Sättigung (Gesamtdosis [mg] über 2-5 Tage)	1,0-1,5	1,0-1,5	1,0-1,5	0,8-1,6	UAW: AV-Blockierungen, ventrikuläre Tachykardien, Farbsehstörungen, Übelkeit. IA: Gefahr von Bradykardie und AV-Überleitungsstörungen bei Kombination mit herzwirksamen Pharmaka, z. B. <i>Betarezeptorenblockern</i> , <i>Diltiazem</i> , <i>Verapamil</i> (pd).
Erhaltungsdosis (mg/Tag)	0,07	0,25-0,5	0,2-0,4	0,1-0,3	<i>Calciumsalze</i> verstärken, <i>Kaliumsalze</i> vermindern die Digitalistoxizität (pd). Erhöhte Digitalistoxizität bei Kombination mit <i>Diuretika</i> , <i>Amphotericin B</i> (pd), <i>Ciclosporin</i> (pk) möglich. <i>Colestyramin</i> und <i>Colestipol</i> vermindern Digitalis-resorption (pk).
Elimination	hepatisch/renal	renal	renal	renal	
Tägliche Abklingquote (%)	7	20	20	15-20	
Plasmaspiegel (ng/ml)	10-25 (Digitoxin)	0,7-1,5 (Digoxin)	0,7-1,5 (Digoxin)	0,7-1,5 (Digoxin)	

* gilt für alle Herzglykoside: erhöhtes UAW-Risiko bei Hypokaliämie

pamil-Typ oft mit Erfolg kombiniert werden^{112, 113}. Randomisierte Studien zum Vergleich einer Herzglykosid- und Betarezeptorenblocker-Monotherapie bei herzinsuffizienten Patienten mit Vorhofflimmern liegen nicht vor. Herzglykoside begünstigen nicht die Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus.

↑↑ Bei **Sinusrhythmus** und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion < 35-40 %) kann die ergänzende Gabe eines Herzglykosids zu einer Therapie mit ACE-Hemmer und Diuretikum bei Patienten im NYHA Stadium II-IV die Symptomatik und Belastbarkeit verbessern und die Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz vermindern^{10, 114}.

Herzglykoside sind somit auch bei Patienten im Sinusrhythmus mit persistierender Symptomatik unter einer ACE-Hemmer-Therapie zu empfehlen.

⚠ Herzglykoside haben keinen Einfluss auf die **Gesamtletalität**¹⁰. Bei asymptomatischen Patienten mit Sinusrhythmus (nur 13 % der Patienten in der DIG-Studie) sollten Herzglykoside selbst bei eingeschränkter Pumpfunktion aufgrund ihrer **potenziell proarrhythmischen Wirkung** nicht eingesetzt werden^{10, 115}.

Inwieweit die günstigen Wirkungen einer Herzglykosidtherapie auch bei gleichzeitiger Gabe von Betarezeptorenblockern, deren Stellenwert in der Herzinsuffizienztherapie (NYHA II-IV) jetzt fest etabliert ist, erhalten bleibt, ist derzeit nicht geklärt.

Verschiedene Herzglykoside unterscheiden sich nicht hinsichtlich ihrer Pharmakodynamik, haben aber deutlich unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften (Tab. 9). In Deutschland werden am häufigsten Digoxin, Digitoxin und halbsynthetische Glykoside (β -Acetyldigoxin, β -Methyldigoxin etc.) eingesetzt. Strophanthin hat wegen unzuverlässiger und geringer oraler Resorption und auch bei intravenöser Gabe unvorhersehbarer, variabler Abklingquote keine klinische Bedeutung. Gravierende Nebenwirkungen treten bei normaler Dosierung und therapeutischen Plasmakonzentrationen (Tab. 9) selten auf. Die Dosis von Digoxin muss wegen der renalen Elimination bei

Niereninsuffizienz und im Alter (oft bereits eingeschränkte Kreatininclearance bei noch normalem Serumkreatinin) oder bei reduzierter Muskelmasse (Kachexie) reduziert werden. Bei der Herzinsuffizienztherapie sind mögliche Interaktionen mit Diuretika (erhöhtes Intoxikationsrisiko bei Hypokaliämie) und Amiodaron bzw. Chinidin (Digoxinspiegelerhöhung) zu beachten. Eine **Kontraindikation** für Herzglykoside besteht bei Bradykardie, AV-Block II. und III. Grades, Hypo-/Hyperkaliämie, Hyperkalzämie, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, höhergradiger Aortenstenose, hypertrophischer obstruktiver Kardiomyopathie und Karotissinusyndrom.

Hydralazin-Isosorbiddinitrat-Kombination

⚠ Die Kombinationstherapie von Hydralazin und Isosorbiddinitrat zusätzlich zu einer Diuretika- und Digitalis-Medikation führte bei symptomatischer Herzinsuffizienz zu einer Beschwerdebesserung und Letalitäts-senkung¹¹⁶, die jedoch geringer als bei einer ACE-Hemmer-Therapie ist^{29, 117}. Eine Kombinationsbehandlung mit Hydralazin (Zieldosis 300 mg/Tag) und Isosorbiddinitrat (Zieldosis 160 mg/Tag) stellt somit **keine gleichwertige Alternative zu einer ACE-Hemmer- oder AT₁-Rezeptor-Blocker-Therapie** dar, sondern ist nur bei ACE-Hemmer-/AT₁-Rezeptor-Blocker-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikation zu erwägen^{29, 116}.

Wesentliche **Nebenwirkungen** einer Kombinationstherapie mit Hydralazin und Isosorbiddinitrat sind Kopfschmerzen, Hypotonien, Arthritiden und ein Lupus erythematodes.

Bei einer Persistenz von Symptomen unter ACE-Hemmer-Therapie können Nitrate, eine Kombination aus Hydralazin und Nitrat oder andere Vasodilatoren (z. B. Prazosin) aus rein symptomatischer Indikation zusätzlich zum ACE-Hemmer und Betarezeptorenblocker gegeben werden¹¹⁸.

↔ Es liegen jedoch keine Hinweise dafür vor, dass die additive Gabe dieser Vasodilatoren zu einer ACE-Hemmer-/Betarezeptorenblocker-Basistherapie eine weitere Prognoseverbesserung bewirkt.

Calciumantagonisten

Calciumantagonisten können wegen ihrer negativ inotropen Wirkung zu einer Herzinsuffizienzverschlechterung führen und die Letalität von Patienten mit reduzierter systolischer Ventrikel-funktion erhöhen.

⚠ Auch für die Langzeitgabe zeigte sich, dass Calciumantagonisten (außer Amlodipin s. u.) bei Patienten mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion die **Letalität oder Morbidität nicht verbessern**, sondern zur Verschlechterung der Herzinsuffizienz und zu erhöhter Letalität führen können. Dies gilt sowohl für Dihydropyridine der 1. Generation (z. B. Nifedipin¹¹⁹), Diltiazem^{120, 121}, Verapamil^{122, 123, 124} als auch für neuere Dihydropyridinderivate (z. B. Nicardipin¹²⁵, Nisoldipin¹²⁶, Felodipin^{127, 128}).

Diese Calciumantagonisten sollten somit bei Patienten mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion vermieden werden. Eine Ausnahme stellt tachyarrhythmisches Vorhofflimmern dar.

Lediglich für die **additive Gabe** von **Amlodipin** zu einer Basistherapie mit ACE-Hemmer, Diuretikum und Digitalis fand sich keine Übersterblichkeit bei herzinsuffizienten Patienten im Stadium NYHA III-IV^{129, 130}. Unter Amlodipin traten im Vergleich zu Placebo symptomatische kardiale Ischämien und unkontrollierte Hypertensionen zwar seltener auf, Herzinsuffizienzzeichen wie periphere und pulmonale Ödeme waren unter einer Amlodipintherapie jedoch häufiger. Amlodipin führte zu keiner Änderung der Belastungstoleranz¹³¹. Wenn Calciumantagonisten, z. B. wegen persistierender Angina pectoris bei Herzinsuffizienz, notwendig werden, ist Amlodipin¹³² zu bevorzugen. Amlodipin kann also bei speziellen Indikationen auch bei der Herzinsuffizienz angewandt werden (Initialdosis 1 x 5 mg/Tag, maximale Dosis 1 x 10 mg/Tag)^{130, 133}.

Positiv inotrope Substanzen (außer Herzglykoside)


⚠ Alle positiv inotropen Substanzen, die über einen intrazellulären cAMP-Anstieg und eine Steigerung des intrazellulären Calciums

wirken, können die Beschwerden und die Belastungstoleranz von Patienten mit symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz verbessern, führen aber bei der Langzeittherapie oder intermittierenden intravenösen Gabe zu einer Erhöhung der Letalität. Dies gilt sowohl für Substanzen, die eine Phosphodiesterase III inhibierende Wirkung haben (z. B. Amrinon, Milrinon, Enoximon, Vesnarinon, Pimobendan)^{134, 135, 136, 137, 138, 139}, als auch für β -adrenerge Agonisten wie Katecholamine (z. B. Dobutamin)¹⁴⁰, Dopaminagonisten (z. B. Ibopamin)^{137, 141} und partiell agonistische Beta-rezeptorenblocker (z. B. Xamoterol)⁹⁰.

Positiv inotrope, cAMP-abhängige Substanzen sind daher für die Langzeittherapie der Herzinsuffizienz generell nicht zu empfehlen. Eine Ausnahme stellt die Behandlung der exazerbierten, sonst therapierefraktären Herzinsuffizienz und die Überbrückung bis zu einer Herztransplantation dar^{135, 142, 143}.

Antikoagulation

Herzinsuffiziente Patienten haben ein erhöhtes Thromboembolierisiko mit einer Inzidenz von etwa 2,0-2,4% pro 100 Patientenjahre. Besonders gefährdet sind Patienten mit Vorhofflimmern. Das Thromboembolierisiko steigt kontinuierlich mit abnehmender Auswurf-fraktion^{144, 145, 146, 147}.

 Bei **Vorhofflimmern** sollte zur primären Prophylaxe von Embolien eine systemische Antikoagulation (INR 2-3) durchgeführt werden, da hierdurch die Insultrate reduziert werden kann^{145, 148}.


Bei Patienten mit **Sinusrhythmus** liegen keine kontrollierten prospektiven Studien über den Wert einer Antikoagulation vor. In einer retrospektiven Analyse von SOLVD (EF \leq 35 %) reduzierte eine systemische Antikoagulation die Gesamtleitfähigkeit und Hospitalisationsrate aufgrund einer symptomatischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern, bei ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie¹⁴⁹. **Eine Antikoagulation ist auch bei Sinusrhythmus bei deutlich eingeschränkter Ejektionsfraktion (< 20-25 %) zu erwägen, bei intrakavitären Thromben oder vorausgegangenem**

systemischen bzw. pulmonalen Embolien zu empfehlen. Studienergebnisse, die eine systemische Antikoagulation mit einer Acetylsalicylsäure (ASS)-Gabe bei systolischer Dysfunktion vergleichen, stehen noch aus.

ASS kann bei Patienten mit koronärer Herzerkrankung die Inzidenz von Koronareignissen vermindern. Eine Interferenz von ASS mit der vasodilatierenden Wirkung von ACE-Hemmern wird bisher noch kontrovers beurteilt, und die klinische Relevanz ist fraglich^{150, 151, 152, 153}. In einer retrospektiven Analyse reduzierte eine ASS-Gabe die Letalität von Postinfarktpatienten mit und ohne symptomatische Herzinsuffizienz auch in Gegenwart einer ACE-Hemmer-Therapie¹⁵⁴.

Antiarrhythmika

Antiarrhythmika können bei Herzinsuffizienz zur Therapie von Vorhofflimmern oder von ventrikulären Arrhythmien eingesetzt werden.

 **Antiarrhythmika der Klasse I sollten wegen ihrer negativ inotropen und proarrhythmischen Wirkung bei Herzinsuffizienz nicht verwandt werden**^{155, 156, 157, 158}.

Betarezeptorenblocker eignen sich zur Frequenzkontrolle bei tachykardem Vorhofflimmern in Kombination mit Herzglykosiden, müssen bei Herzinsuffizienz wegen ihrer negativ inotropen Wirkung jedoch vorsichtig und einschleichend gegeben werden¹¹³. Betarezeptorenblocker vermindern bei herzinsuffizienten Patienten das Risiko eines plötzlichen Herztodes^{9, 84, 85}. Sotalol wird bei asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion meist gut vertragen, hat jedoch ein Proarrhythmierisiko von etwa 2-4 %¹⁵⁹.

Amiodaron wirkt bei oraler Gabe nicht negativ inotrop, verbessert eventuell sogar geringgradig die systolische linksventrikuläre Pumpfunktion¹⁶⁰. Amiodaron kann bei einem Teil herzinsuffizienter Patienten mit Vorhofflimmern den Sinusrhythmus wiederherstellen und erhalten¹⁶¹. Bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion nach Herz-Kreislaufstillstand oder hämodynamisch gravierender, anhaltender ventrikulärer Tachykardie hat sich die Implantation eines


ICD als effektiver als eine Amiodaron-Therapie erwiesen^{162, 163}. Hinsichtlich einer prophylaktischen Gabe von Amiodaron bei asymptomatischen ventrikulären Arrhythmien liegen widersprüchliche Studienergebnisse vor^{164, 165, 166}. **Eine prophylaktische Amiodaron-Therapie kann nicht generell empfohlen werden**¹⁶⁷. Wichtige Nebenwirkungen von Amiodaron sind Schilddrüsenfunktionsstörungen, Cornea-Ablagerungen, eine erhöhte Photosensibilität der Haut, Hepatitiden und Lungenfibrose.

Dofetilid führte bei Patienten mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion zu einer signifikant häufigeren Konversion von Vorhofflimmern in einen Sinusrhythmus als Placebo und verminderte die Hospitalisationsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz¹⁶⁸. Dofetilid hatte keinen Einfluss auf die Gesamtleitfähigkeit. Bei 3,3 % behandelter Patienten traten jedoch trotz strikter Einschlusskriterien Torsade de pointes auf. Zur Wiederherstellung eines Sinusrhythmus stellt Dofetilid nur bei ausgewählten Patienten ohne zusätzliches Torsade de pointes-Risiko unter mindestens 3-tägiger stationärer Überwachung eine Alternative zu Amiodaron dar. Dofetilid ist in Deutschland nicht im Handel.

Phytopharmaka und Coenzym Q

Crataegus-Extrakt


Es liegen experimentelle Anhaltspunkte dafür vor, dass Crataegus-Extrakt vasodilatierend, antioxidativ und am Herzmuskel cAMP-unabhängig positiv inotrop wirkt^{169, 170}. In klinischen Studien konnte bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz nahezu ausschließlich im Stadium NYHA II eine Beschwerdebesserung erzielt werden^{132, 171, 172, 173}.

 **Resultate aus klinischen Studien, die eine günstige Beeinflussung von Letalität, Krankheitsprogression oder Hospitalisationshäufigkeit zeigen würden, liegen nicht vor. Zur symptomatischen und/oder prognostischen Wirkung von Crataegus-Extrakt additiv zu einer Basistherapie mit ACE-Hemmern finden sich bislang keine Ergebnisse.**

Die Gabe von Crataegus-Extrakten kann nach den bisherigen Daten nicht empfohlen werden.

Coenzym Q (Ubichinon)

Coenzym Q ist eine vitaminähnliche Substanz, die die mitochondriale Funktion in der Herzmuskelzelle verbessern soll.

 Positive Effekte wurden bei Herzinsuffizienz in einer kontrollierten Studie nicht nachgewiesen.

Da das freiverkäufliche Mittel teuer und kein Nutzen belegt ist, kann es nicht empfohlen werden.

Weiterführende therapeutische Verfahren**Revaskularisation**

Voraussetzung einer Myokardrevaskularisation wegen Herzinsuffizienz ist der Nachweis ischämischen, vitalen Myokards sowie bypassfähiger Koronarien. Bei ischämischer Kardiomyopathie mit deutlich eingeschränkter systolischer Pumpfunktion (EF < 25-35 %) und dominierender Angina pectoris ohne symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA I) zeigte sich in einer randomisierten Studie (CASS) eine höhere 5-Jahresüberlebensrate nach Bypassoperation als unter medikamentöser Therapie¹⁷⁴.

Trotz schwerer symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) kann bei ausgewählten Patienten mit Ischämienachweis (»hibernating« Myokard in mindestens 2 Hauptgefäßregionen, ≥ 50 % vitales Myokard, EF mindestens 20 %, enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser < 70-75 mm) eine Bypassoperation zu einer Verbesserung der Beschwerden und der Auswurfraction führen. Die perioperative Letalität lag in diesem Patientenkollektiv in früheren Studien bei 11-16 %, in neueren Untersuchungen bei 2-7 % und wird entscheidend durch den Anteil vitalen Myokards beeinflusst^{175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183}. Die Langzeitüberlebensrate kann mit einer Herztransplantation (unter Berücksichtigung der Wartezeit) vergleichbar sein^{175, 176, 180, 184}.

Schrittmacher

Eine Schrittmacherimplantation ist bei symptomatischer Bradykardie oder höhergradiger AV-Blockierung indiziert. Wenn kein Vorhofflimmern besteht, sollte stets eine sequenzielle Stimulation unter Erhalt der AV-Synchronisation (Zweikammersystem) einer asynchro-

nen Ventrikelstimulation vorgezogen werden¹⁸⁵. Bei herzinsuffizienten Patienten fand sich nach Implantation von Zweikammersystemen eine signifikant höhere Überlebensrate als nach Implantation von VVI-Systemen (rechtsventrikuläre Einkammersysteme)^{186, 187}.

Obwohl bei chronischer Herzinsuffizienz ein bedeutsamer Anteil plötzlicher Herztodesfälle durch Bradykardien bedingt ist, liegen keine Studien vor, die eine Letalitätssenkung oder Reduktion der plötzlichen Herztodesrate durch eine prophylaktische Schrittmacherimplantation belegen. Eine hämodynamische Verbesserung bei schwerer Herzinsuffizienz durch Schrittmacherimplantation mit Optimierung des AV-Intervalls konnte in prospektiven Studien nicht nachgewiesen werden^{188, 189, 190, 191}. Vorläufige Studienergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass eine biventrikuläre Stimulation bei Linksschenkelblock in Abhängigkeit der erzielten QRS-Verkürzung bei Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III-IV die Symptomatik und Belastungstoleranz verbessern kann^{192, 193}. Größer angelegte Studien zur Verifizierung dieser Ergebnisse werden z. Tt. durchgeführt.

Implantierbarer Cardioverter Defibrillator (ICD)

Eine generelle prophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und asymptomatischen, ventrikulären Salven oder anderen Risikomarkern ist nicht gerechtfertigt¹⁹⁴. Bei Patienten mit eingeschränkter systolischer Pumpfunktion und erfolgreich überstandenen Herz-Kreislaufstillstand oder einer hämodynamisch gravierenden, anhaltenden ventrikulären Tachykardie (VT) ist eine ICD-Implantation indiziert. Ein ICD kann bei diesen Patienten Arrhythmie rezidive terminieren und die plötzliche Herztodesrate und Gesamtleitfähigkeit im Vergleich zu einer antiarrhythmischen Therapie mit Amiodaron reduzieren^{162, 163}. Im chronischen Verlauf nach Myokardinfarkt und deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (EF ≤ 40 %) konnten ICD's die Überlebensrate auch bei asymptomatischen Patienten verbessern, wenn nicht anhaltende ventri-

kuläre Tachykardien (3 konsekutive ventrikuläre Extrasystolen und mehr) dokumentiert wurden und in einer elektrophysiologischen Untersuchung eine anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmie induziert werden konnte^{195, 196}.

Herztransplantation

Bei Patienten mit schwerer therapieresistenter Herzinsuffizienz ist eine Herztransplantation prinzipiell indiziert. In den meisten Zentren gelten ein Alter > 60 Jahre, Drogen-/Alkoholabusus, fehlende Compliance, schwere andere Grunderkrankungen (z. B. Malignome mit < 5 Jahren Remission, systemische Infektionen, schwere Nieren-/Leberfunktionsstörung etc.) und eine fixierte pulmonale Hypertonie als Kontraindikationen für eine Transplantation. Die 5-Jahresüberlebensrate nach Herztransplantation liegt bei etwa 70-80 %¹⁹⁷.

Diastolische Herzinsuffizienz

Die medikamentöse Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz ist durch Studien nicht sicher belegt. Eine Verbesserung der Symptomatik kann bei einem Teil der Patienten mit normosystolischer Herzinsuffizienz durch eine Senkung des ventrikulären Füllungsdrucks und damit einer Verminderung der venösen Stauung mittels Diuretika und Nitraten erreicht werden. Da die kardiale Auswurfleistung aber entscheidend von der Vorlast abhängt, dürfen Diuretika und Nitrate nur vorsichtig in einem Maße gegeben werden, das den erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck senkt, ohne das Schlagvolumen zu vermindern¹⁹⁸. Mit steigender Herzfrequenz verkürzt sich vorrangig die diastolische ventrikuläre Füllungsdauer. Daher profitieren einige Patienten von einer Herzfrequenzsenkung durch Betarezeptorenblocker oder bradykardisierende Calciumantagonisten. Betarezeptorenblocker und Verapamil sollen zudem eine direkte positive Wirkung auf die Ventrikelrelaxation haben^{199, 200}. Bei Patienten mit Vorhofflimmern sollte eine Konversion in den Sinusrhythmus angestrebt und der Sinusrhythmus so lange wie möglich erhalten werden, um eine aktive Ventrikelfüllung durch die atriale Systole

zu gewährleisten. Bei tachysystolischem Vorhofflimmern (das nicht konvertierbar ist) sollte die Herzfrequenz mit Herzglykosiden, Betarezeptorenblockern oder Verapamil kontrolliert werden. Außer bei Vorhofflimmern sind Herzglykoside und andere positiv inotrope Substanzen zur Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz nicht geeignet.

Neben einer rein symptomatischen Therapie sollten stets eventuell zugrunde liegende Ursachen behandelt werden. Eine arterielle Hypertonie sollte adäquat eingestellt werden, vorrangig mit Medikamenten, die dem ventrikulären Remodelling entgegenwirken und zu einer Regression der Myokardhypertrophie beitragen (besonders ACE-Hemmer)²⁰¹. Bei koronarer Herzerkrankung kann die ventrikuläre Relaxation durch eine Verminderung der Myokardischämie (medikamentös oder interventionell) verbessert werden. Bei ursächlichen Klappenvitien (z. B. Mitralklappenstenose) oder einer Perikardrestriktion sollten eine Operation oder Katheterintervention erwogen werden.

Mechanische Unterstützungssysteme (»Assist devices«)

Eine Vielzahl verschiedener mechanischer, implantierbarer oder extrakorporaler Unterstützungssysteme zum vollständigen oder partiellen mechanischen Ersatz der kardialen Pumpfunktion stehen derzeit zur Verfügung. Durch diese »Assist devices« können Patienten mit sonst therapierefraktärer Herzinsuffi-

zienz über Tage, Wochen und sogar länger als 1 Jahr am Leben gehalten werden^{202, 203, 204}. Neue tragbare Systeme sind sicher, um Patienten aus einer stationären Betreuung zu entlassen. Diese Patienten können Alltagsbeschäftigungen nachgehen und in bis zu 30 % ihre Arbeit aufnehmen^{205, 206}. Als mögliche Komplikationen treten Infektionen, Blutungen und Thromboembolien auf^{203, 207}. In 88-96 % ist mit Hilfe mechanischer Unterstützungssysteme eine Überbrückung bis zu einer Herztransplantation erfolgreich^{205, 208, 209}. Bei einzelnen Patienten können »Assist devices« nach kardialer Stabilisierung explantiert werden²⁰⁵.

Operative Verfahren

Durch eine linksventrikuläre partielle Ventrikulektomie (Batista Operation) kann bei einigen Patienten mit sonst therapierefraktärer systolischer Herzinsuffizienz und ventrikulärer Dilatation eine Verbesserung der Auswurfraction und Symptomatik erzielt werden²¹⁰. Die postoperative Morbidität und Letalität, besonders die Inzidenz ventrikulärer Tachyarrhythmien sind hoch^{211, 212}. Die perioperative Letalität elektiver Eingriffe mit Mitralkonstruktion liegt bei 6-7 %, die 1-Jahresüberlebensrate bei 81-86 %^{213, 214, 215}. Trotz initialer Besserung müssen viele dieser Patienten im weiteren Verlauf einer Herztransplantation zugeführt werden, sodass die linksventrikuläre partielle Ventrikulektomie meist eine Überbrückungstherapie und keine

definitive therapeutische Versorgung darstellt²¹⁶. Nach anfänglicher Euphorie wird deswegen heute nur noch selten die Indikation dazu gestellt.

Die dynamische Kardiomyoplastie hat sich nicht bewährt und ist verlassen worden.

Neuere chirurgische Versuche, das dilatierte, insuffiziente Herz mit einem biokompatiblen Polyester-Netz zu umhüllen bzw. einzuengen, um eine weitere Dilatation zu verhindern, können noch nicht abschließend beurteilt werden.

- 1 Consensus recommendations for the management of chronic heart failure: On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1A-38A.
- 2 Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ et al.: Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-2289.
- 3 Vasani RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D: Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-1955.
- 4 McMurray JJ, Stewart S: Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83: 596-602.
- 5 Cowie MR, Wood DA, Coats AJ et al.: Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 1999; 20: 421-428.
- 6 Felker GM, Thompson RE, Hare JM et al.: Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1077-1084.
- 7 Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D: Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-115.
- 8 Kannel WB, Belanger AJ: Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951-957.
- 9 MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
- 10 The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
- 11 Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N: Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:569-582.
- 12 Anversa P, Kajstura J, Olivetti G: Myocyte death in heart failure. *Current Opinion Cardiol* 1996; 11: 245-251.
- 13 McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, Dargie HJ, Morton JJ: Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1374-1379.
- 14 Middelkauff HR: Mechanisms and implications of autonomic nervous system dysfunction in heart failure. *Current Opinion Cardiol* 1997; 12: 265-275.
- 15 Pousset F, Isnard R, Lechat P et al.: Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 254-258.
- 16 Shan K, Kurrelmeier K, Seta Y et al.: The role of cytokines in disease progression in heart failure. *Current Opinion Cardiol* 1997; 12: 218-223.
- 17 Yazaki Y, Yamazaki T: Reversing congestive heart failure with endothelin receptor antagonists. *Circulation* 1997; 95: 1752-1754.
- 18 Schrier RW, Abraham WT: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-585.
- 19 Sabbah HN, Sharov VG: Apoptosis in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40: 549-562.
- 20 Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT: Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991; 69: 1185-1195.
- 21 Eriksson H: Heart failure: a growing public health problem. *J Intern Med* 1995; 237: 135-141.
- 22 Massie BM, Shah, NB: The heart failure epidemic: magnitude of the problem and potential mitigating approaches. *Current Opinion Cardiol* 1996; 11: 221-226.
- 23 McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB: The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1141-1146.
- 24 Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Gersh BJ et al.: The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 1143-1150.
- 25 Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA: Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 301-306.
- 26 Cowie MR, Mosterd A, Wood DA et al.: The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-225.
- 27 Kannel WB, Ho K, Thom T: Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72 (Suppl): 3-9.
- 28 Lenarda DIA, Secoli G, Perkan A et al.: Heart, Muscle, Disease, Study and Group. Changing mortality in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72: 46-51.
- 29 Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al.: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
- 30 The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
- 31 The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
- 32 WHO: Physician Guidelines (for GPs) designed to be translated and distributed worldwide to primary care physicians. 1995.
- 33 European Study Group on Diastolic Heart Failure: How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
- 34 Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester P-O: Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.
- 35 Kjekshus J, Pedersen T on behalf of the 4S-Study and Group: Lowering of cholesterol with simvastatin may prevent development of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 282A.
- 36 Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K: The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997; 3: 249-254. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1A-38A.
- 37 Kostis JB, Davis BR, Cutler J: Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278: 212-216.
- 38 Moser M, Hebert PR: Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214-1218.
- 39 SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
- 40 Veterans Administration Cooperative Study and Group: Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213: 1143-1152.
- 41 The BHAT (β -Blocker Heart Attack Trial) Research Group: A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-1714.
- 42 Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J: beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Brit Med J* 1999; 318: 1730-1737.
- 43 Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA: Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489-497.
- 44 Guerci AD, Gerstenblith G, Brinker JA et al.: A randomized trial of intravenous tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction with subsequent randomization to elective coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 317: 1613-1618.
- 45 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 1999; Sonderheft.

- 46** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der Tabakabhängigkeit. Arzneiverordnung in der Praxis; Sonderheft, in Vorbereitung.
- 47** Harrington D, Coats AJS: Mechanisms of exercise intolerance in congestive heart failure. *Current Opinion Cardiol* 1997; 12: 224-232.
- 48** Hornig B, Volker M, Drexler H: Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 210-214.
- 49** Wilson JR, Groves J, Rayos G: Circulatory status and response to cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Circulation* 1996; 94: 1567-1572.
- 50** Coats AJS, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P: Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 1990; 335: 63-66.
- 51** Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A et al.: Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992; 85: 2119-2131.
- 52** Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E et al.: Physical training in patients with stable chronic heart failure: Effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscle. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1239-1249.
- 53** Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C et al.: Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2709-2715.
- 54** Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJ, Puracaro A: Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 975-982.
- 55** Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ: Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 1998; 339: 1285-1292.
- 56** Linz W, Scholkens BA: A specific B2-bradykinin receptor antagonist HOE 140 abolishes the antihypertrophic effect of ramipril. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 771-772.
- 57** McDonald KM, Garr M, Carlyle PF et al.: Relative effects of alpha1-adrenoceptor blockade, converting enzyme inhibitor therapy, and angiotensin II subtype 1 receptor blockade on ventricular remodeling in the dog. *Circulation* 1994; 90: 3034-3046.
- 58** McDonald KM, Mock J, D'Aloia A et al.: Bradykinin antagonism inhibits the antigrowth effect of converting enzyme inhibition in the dog myocardium after discrete transmural myocardial necrosis. *Circulation* 1995; 91: 2043-2048.
- 59** Swartz SL, Williams GH, Hollenberg NK, Levine L, Dluhy RG, Moore TJ: Captopril-induced changes in prostaglandin production: relationship to vascular responses in normal man. *J Clin Invest* 1980; 65: 1257-1264.
- 60** Garg R, Yusuf S for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials: Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-1456.
- 61** The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
- 62** Flather MD, Yusuf S, Kober L et al.: Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-1581.
- 63** Hall AS, Murray GD, Ball SG on behalf of the AIREX Study Investigators: Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Lancet* 1997; 349: 1493-1497.
- 64** ISIS-4 Collaborative Group: ISIS-4: A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
- 65** Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group: A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676.
- 66** Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA et al. on behalf of the SAVE Investigators: Effect of captopril on mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
- 67** Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al.: Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure ATLAS Study Group. *Circulation* 1998; 100: 2312-2318.
- 68** Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K for the CONSENSUS Trial Group: Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol* 1992; 70: 479-487.
- 69** Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
- 70** Johnston CI: Angiotensin receptor antagonists: focus on losartan. *Lancet* 1995; 346: 1403-1407.
- 71** Riegger GA, Bouzo H, Petr P et al.: Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 2224-2230.
- 72** McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al.: Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056-1064.
- 73** Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. on behalf of ELITE Study Investigators. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-752.
- 74** Tonkon M, Awan N, Niazi I et al.: A study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE inhibitors, in heart failure. Irbesartan Heart Failure Group. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 11-14, 16-18.
- 75** Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
- 76** Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al.: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-823.
- 77** Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM et al. for the Bucindolol and Investigators: Dose-response of chronic β -blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89: 1632-1642.
- 78** CIBIS Investigators and Committees: A randomized trial of β -blockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-1773.
- 79** Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett JH et al.: Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1310-1320.
- 80** Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL et al.: Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499-1506.
- 81** Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
- 82** Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K et al. for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-1446.

- 83** Macdonald PS, Keogh AM, Aboyou CL, Lund M, Amor R, McCaffrey DJ: Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 924-931.
- 84** CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
- 85** Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP: Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98: 1184-1191.
- 86** Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group: Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-380.
- 87** Haim M, Shotan A, Boyko V et al.: Effect of beta-blocker therapy in patients with coronary artery disease in New York Heart Association classes II and III. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1455-1460.
- 88** Slatton ML, Eichhorn EJ: β -blocker therapy for heart failure. *Current Opinion Cardiol* 1996; 11: 263-268.
- 89** Sanderson JE, Chan SK, Yip G: et al. Beta-blockade in heart failure: a comparison of carvedilol with metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1522-1528.
- 90** The XAMOTEROL in Severe Heart Failure Study Group: Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 1990; 336: 1-6.
- 91** Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ: Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1154-1161.
- 92** Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE et al. for the SOLVD Investigators. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1996; 94: 690-697.
- 93** Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. for the SOLVD Investigators: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-1729.
- 94** Brater DC: Benefits and risks of torsemide in congestive heart failure and essential hypertension. *Drug Safety* 1996; 14: 104-120.
- 95** Patterson HJ, Adams KF, Applefeld MM: Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 514-521.
- 96** Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, Parameshwar J, Poole-Wilson PA, Sutton GC: Double-blind comparison of captopril alone against frusemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet* 1987; II: 709-711.
- 97** Cody RJ, Covit AB, Schaer GL, Laragh JH, Sealey JE, Feldschuh J: Sodium and water balance in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest* 1986; 77: 1441-1452.
- 98** Cody RJ, Franklin KW, Laragh JH: Postural hypotension during tilt with chronic captopril and diuretic therapy of severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1982; 103: 480-484.
- 99** Massie B, Kramer B, Haugom F: Postural hypotension and tachycardia during hydralazine-isosorbide dinitrate therapy for chronic heart failure. *Circulation* 1981; 63: 658-664.
- 100** Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M, Kessler PD: Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1987; 106: 346-354.
- 101** Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ: Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 1311-1315.
- 102** Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC: Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 601-609.
- 103** Channer KS, McLean KA., Lawson-Matthew P, Richardson M: Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994; 71: 146-150.
- 104** Ellison DH: The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991; 114: 886-894.
- 105** Farquharson CA, Struthers AD: Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 594-597.
- 106** Ramirez FJ, Mansur A, Coelho O: Effect of Spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1207-1211.
- 107** The RALES Investigators: Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (The Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996; 78: 902-907.
- 108** Dahlström U, Karlsson E: Captopril and spironolactone therapy for refractory congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 71: 29A-33A.
- 109** van Vliet AA, Donker AJB, Nauta JJP, Verheugt FWA: Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1993; 71: 21A-28A.
- 110** Gheorghiadu M, Hall VB, Jacobsen G, Alam M, Rosman H, Goldstein S: Effects of increasing maintenance dose of digoxin on left ventricular function and neurohormones in patients with chronic heart failure treated with diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1995; 92: 1801-1807.
- 111** Krum H, Bigger T, Goldsmith RL, Packer M: Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 289-294.
- 112** Sarter BH, Marchlinski FE: Redefining the role of digoxin in the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992; 69: 71G-81G.
- 113** Yahalom J, Klein HO, Kaplinsky E: Beta adrenergic blockade as adjunctive oral therapy in patients with chronic atrial fibrillation. *Chest* 1977; 71: 592-596.
- 114** Packer M, Gheorghiadu M, Young JB et al. for the RADIANCE Study Group: Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
- 115** Packer M: End of the oldest controversy in medicine. Are we ready to conclude the debate on digitalis? *N Engl J Med* 1997; 336:575-576.
- 116** Cohn JN, Archibald GD, Ziesche S et al.: Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552.
- 117** Fonarow GC, Chelimsky-Fallick C, Stevenson LW et al.: Effect of direct vasodilation with hydralazine versus angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on mortality in advanced heart failure: The Hy-C Trail. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 842-850.
- 118** Cohn JN: Treatment of infarct related heart failure: Vasodilators other than ACE inhibitors. *Cardiovasc Drug Ther* 1994; 8: 119.
- 119** Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L, Rahimtoola SH: A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82: 1954-1961.
- 120** Goldstein RE, Bocuzzi SJ, Cruess D, Nattel S: Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. *Circulation* 1991; 83: 52-60.
- 121** The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group: The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-392.
- 122** Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction: Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II - DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-785.

- 123** Ferlinz J, Gallo CT: Responses of patients in heart failure to long-term oral verapamil administration. *Circulation* 1984; 70 (Suppl 2): 305 (Abstract).
- 124** Mohindra SK, Udeani GO: Long-acting verapamil and heart failure. *JAMA* 1989; 261: 994.
- 125** Gheorghiadu M, Hall V, Goldberg D, Levine TB, Goldstein S: Long-term clinical and neurohormonal effects of nicardipine in patients with severe heart failure on maintenance therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17 (Suppl A): 274.
- 126** Barjon JN, Rouleau JL, Bichet D, Juneau C, DeChamplain J: Chronic renal and neurohumoral effects of the calcium entry blocker nisoldipine in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 622-630.
- 127** Cohn JN, Ziesche S, Smith R et al.: Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96: 856-863.
- 128** Littler WA, Sheridan DJ: Placebo controlled trial of felodipine in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J* 1995; 73: 428-433.
- 129** Packer M: Prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE-2). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 322-323.
- 130** Packer M, O'Connor CM, Ghali JK et al. for the Prospective Randomised, Amlodipine Survival Evaluation Study Group: Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114.
- 131** Udelson JE, DeAbate CA, Berk M et al.: Effects of amlodipine on exercise tolerance, quality of life, and left ventricular function in patients with heart failure from left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2000; 139: 503-510.
- 132** O'Connolly M, Bernhöft G, Bartsch G: Behandlung älterer, multimorbider Patienten mit stenokardischen Beschwerden. *Therapie-woche* 1987; 37: 3587-3600.
- 133** de Vries RJ, van Veldhuisen DJ, Dunselman PH: Efficacy and safety of calcium channel blockers in heart failure: focus on recent trials with second-generation dihydropyridines. *Am Heart J* 2000; 139: 185-194.
- 134** Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH et al.: A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *Vesnarinone Trial Investigators*. *N Engl J Med* 1998; 339: 1810-1816.
- 135** Cowley AJ, Skene AM: Treatment of severe heart failure: quantity or quality of life? A trial of enoximone. *Br Heart J* 1994; 72: 226-230.
- 136** Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ et al. for the PROMISE Study Research Group: Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475.
- 137** Reddy S, Benatar D, Gheorghiadu M: Update on digoxin and other oral positive inotropic agents for chronic heart failure. *Current Opinion Cardiol* 1997; 12: 233-241.
- 138** The Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) Investigators: Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the pimobendan in congestive heart failure (PICO) trial. *Heart* 1996; 76: 223-231.
- 139** Young RA, Ward A: Milrinone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1988; 36: 158-192.
- 140** Krell MJ, Kline EM, Bates ER et al.: Intermittent, ambulatory dobutamine infusions in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1986; 112: 787-791.
- 141** Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX et al.: Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet* 1997; 349: 971-977.
- 142** Benoti JR, McCue JE, Alpert JS: Comparative vasoactive therapy for heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56: 19B-24B.
- 143** Mancini D, Lejemtel T, Sonnenblick E: Intravenous use of amrinone for the treatment of the failing heart. *Am J Cardiol* 1985; 56: 8B-15B.
- 144** Baker DW, Wright RF: Management of heart failure IV. Anticoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994; 272: 1614-1618.
- 145** Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN: Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (Suppl IV): 94-101.
- 146** Meltzer RS, Visser CA, Fuster V: Intracardiac thrombi and systemic embolization. *Ann Intern Med* 1986; 104: 689-698.
- 147** Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL: Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology* 2000; 54: 288-294.
- 148** Dec GW, Fuster V: Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 1564-1575.
- 149** Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, Udelson JE, Smith JJ, Konstam MA: Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 749-753.
- 150** Cleland JGF, Bulpitt CJ, Falk RH: Is aspirin safe for patients with heart failure? *Br Heart J* 1995; 74: 215-219.
- 151** Guazzi M: Hemodynamic interaction of aspirin with enalapril. *Circulation* 1999; 100: 141-142.
- 152** Katz SD, Lejemtel TH, Radin M et al.: Aspirin does not inhibit the vasodilating effects of enalapril in the skeletal muscle circulation of patients with heart failure. *Circulation* 1997; 96: 1-20.
- 153** Spaulding C, Charbonnier B, Cohen-Solal A et al.: Acute hemodynamic interaction of aspirin and ticlopidine with enalapril: results of a double-blind, randomized comparative trial. *Circulation* 1998; 98: 757-765.
- 154** Leor J, Reicher-Reiss H, Goldbourt U et al.: Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a cohort study of 11,575 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1920-1925.
- 155** Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG: Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 527-532.
- 156** Packer M: Hemodynamic consequences of antiarrhythmic drug therapy in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2 (Suppl): 240-247.
- 157** Ravid S, Podrid PJ, Lampert S, Lown B: Congestive heart failure induced by six of the newer antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1326-1330.
- 158** Stanton MS, Prystowsky EN, Fineberg NS et al.: Arrhythmogenic effects of antiarrhythmic drugs: A study of 506 patients treated for ventricular tachycardia or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 209-215.
- 159** Haverkamp W, Martinez-Rubio A, Hief C et al.: Efficacy and safety of d,l-sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 487-495.
- 160** Massie BM, Fisher SG, Deedwania PC, Singh BN, Flechter RD, Singh SN for the CHF-STAT and Investigators: Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1996; 93: 2128-2134.
- 161** Gosselink ATM, Crijns HJGM, van Gelder IC, Hillige H, Wiesfeld ACP, Lie KI: Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *J Am Med Assoc* 1992; 267: 3289-3293.
- 162** Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, Gent M, Gardner M on behalf of the CIDS Investigators: Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy. The Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* 2000; 101: 1660-1664.
- 163** The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators: A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583.
- 164** Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R for GESICA: Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-498.
- 165** Sim I, McDonald KM, Lavori PW, Norbutas CM, Hlatky MA: Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation* 1997; 96: 2823-2829.

- 166** Singh SN, Flechter RD, Fisher SG: Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
- 167** Stevenson WG, Sweeney MO: Pharmacologic and nonpharmacologic treatment of ventricular arrhythmias in heart failure. *Current Opinion Cardiol* 1997; 12: 242-250.
- 168** Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE: Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 857-865.
- 169** Brixius K, Frank K, Münch G, Müller-Ehmsen J, Schwinger RHG: WS 1442 (Crataegus-Spezialextrakt) wirkt am insuffizienten menschlichen Myokard Kontraktionskraftsteigernd. *Herz/Kreislauf* 1998; 30: 28-33.
- 170** Schwinger RH, Pietsch M, Frank K, Brixius K: Crataegus special extract WS 1442 increases force of contraction in human myocardium cAMP-independently [In Process Citation]. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 700-707.
- 171** Blesken R: Crataegus in der Kardiologie. *Fortschr Med* 1992; 110: 290-292.
- 172** Leuchtgens H: Crataegus-Spezialextrakt WS 1442 bei Herzinsuffizienz II. *Fortschr Med* 1993; 111: 352-354.
- 173** Tauchert M, Gildor A, Lipinski J: [High-dose Crataegus extract WS 1442 in the treatment of NYHA stage II heart failure (published erratum appears in *Herz* 1999 Nov; 24 (7): 586)]. *Herz* 1999; 24: 465-74; discussion 475.
- 174** Alderman E, Fisher L, Litwin P et al.: Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983; 68: 785-795.
- 175** Blitz A, Laks H: The role of coronary revascularization in the management of heart failure: identification of candidates and review of results. *Current Opinion Cardiol* 1996; 11: 276-290.
- 176** Blitz A, Laks H, Drinkwater D: Revascularization versus transplantation for ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1832-1836.
- 177** Dreyfus GD, Duboc D, Blasco A et al.: Myocardial viability assessment in ischemic cardiomyopathy: benefits of coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1402-1408.
- 178** Gunning MG, Chua TP, Harrington D et al.: Hibernating myocardium: clinical and functional response to revascularisation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 1105-1112.
- 179** Haas F, Haehnel C, Picker W: Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1693-1700.
- 180** Louie HW, Laks H, Milgater E et al.: Ischemic cardiomyopathy: criteria for coronary revascularization and cardiac transplantation. *Circulation* 1991; 84 (Suppl 5): 290-295.
- 181** Mickleborough LL, Maruyama H, Takagi Y, Mohamed S, Sun Z, Ebisuzaki L: Results of revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995; 92: 1173-79.
- 182** Pagano D, Townend JN, Bonser RS: What is the role of revascularisation in ischaemic heart failure? *Heart* 1999; 81: 8-9.
- 183** Pagano D, Townend JN, Littler WA, Horton R, Camici PG, Bonser RS: Coronary artery bypass surgery as treatment for ischemic heart failure: the predictive value of viability assessment with quantitative positron emission tomography for symptomatic and functional outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 791-799.
- 184** Tjan TD, Kondruweit M, Scheld HH et al.: The bad ventricle-revascularization versus transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 9-14.
- 185** Barrington WW, Windle JR, Easley AR, Rundlett R, Eisenger G: Clinical comparison of acute single to dual chamber pacing in chronically incompetent patients with left ventricular dysfunction. *PACE* 1995; 18: 433-440.
- 186** Alpert MA, Curtis JJ, Sanfelippo JF et al.: Comparative survival after permanent ventricular and dual chamber pacing for patients with chronic high degree atrioventricular block with and without preexistent congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 925-932.
- 187** Alpert MA, Curtis JJ, Sanfelippo JF et al.: Comparative survival following permanent ventricular and dual-chamber pacing for patients with chronic symptomatic sinus node dysfunction with and without congestive heart failure. *Am Heart J* 1987; 113: 958-965.
- 188** Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML: Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: A randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 967-973.
- 189** Gold MR, Shorofsky SR, Metcalf MD, Feliciano Z, Fisher ML, Gottlieb SS: The acute hemodynamic effects of right ventricular septal pacing in patients with congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79: 679-681.
- 190** Innes D, Leitch JW, Flechter PJ: VDD pacing at short atrioventricular intervals does not improve cardiac output in patients with dilated heart failure. *PACE* 1994; 17: 959-965.
- 191** Linde C, Gadler F, Edner M, Nordlander R, Rosenqvist M, Rydén L: Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 919-923.
- 192** Alonso C, Leclercq C, Victor F et al.: Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1417-1421.
- 193** Gras D, Mabo P, Tang T et al.: Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 2249-2255.
- 194** Bigger JT for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators: Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997; 337: 1569-1575.
- 195** Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-1890.
- 196** Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk of ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940.
- 197** The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Ninth official report 1992. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 599-606.
- 198** Ruzumna P, Gheorghide M, Bonow RO: Mechanisms and management of heart failure due to diastolic dysfunction. *Current Opinion Cardiol* 1996; 11: 169-275.
- 199** Arrighi JA, Dilsizian V, Perrone-Filardi P, DiDato JC, Bacharach SL, Bonow RO: Improvement of the age related impairment in left ventricular diastolic filling with verapamil in the normal human heart. *Circulation* 1994; 90: 213-219.
- 200** Eichhorn EJ, Heesch CM, Risser RC, Marcoux L, Hatfield B: Predictors of systolic and diastolic improvement in patients with dilated cardiomyopathy treated with metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 154-162.
- 201** Dahlöf B, Pennert K, Hansson L: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A Metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
- 202** Chu SH, Hsu RB: Current status of artificial hearts and ventricular assist devices. *J Formos Med Assoc* 2000; 99: 79-85.
- 203** El-Banayosy A, Minami K, Arusoglu L et al.: Long-term mechanical circulatory support. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 45: 127-130.
- 204** Jacquet L, Dion R, Noirhomme P, Dijk MV, Goenen M: Successful bridge to retransplantation with the wearable Novacor left ventricular assist system. *J Heart Lung Transplant* 1997; 15: 620-622.
- 205** Morales DL, Catanese KA, Helman DN et al.: Six-year experience of caring for forty-four patients with a left ventricular assist device at home: safe, economical, necessary. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 251-259.
- 206** Mussivand T: Mechanical circulatory devices for the treatment of heart failure. *J Card Surg* 1999; 14: 218-228.
- 207** Piccione W: Mechanical circulatory assistance: changing indications and options. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 25-28.

- 208** Korfer R, El-Banayosy A, Arusoglu L et al.: Single-center experience with the thoratec ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 596-600.
- 209** Pennington DG, McBride LR, Peigh PS, Miller LW, Swartz MT: Eight years' experience with bridging to cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 472-481.
- 210** Gorcsan III J, Feldman AM, Kormos RL, Mandarino WA, Demetris AJ, Batista RJV: Heterogeneous immediate effects of partial left ventriculectomy on cardiac performance. *Circulation* 1998; 97: 839-842.
- 211** Bocchi EA, Bellotti G, de Moraes AV et al.: Clinical outcome after left ventricular surgical remodeling in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy referred for heart transplantation. Short-term results. *Circulation* 1997; 96 (Suppl II): II-165-171.
- 212** Cury PM, Higuchi ML, Gutierrez PS et al.: Autopsy findings in early and late postoperative death after partial left ventriculectomy. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 769-773.
- 213** Dowling RD, Koenig S, Laureano MA, Gray LA: Intermediate-term results of partial left ventriculectomy. *J Card Surg* 1999; 14: 214-217.
- 214** Isomura T, Suma H, Horii T, Sato T, Kikuchi N, Iwahashi K: The Batista operation in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Surg* 1999; 14: 124-128.
- 215** Konertz W, Hotz H, Khojenezhad A, Zytowski M, Baumann G: Results after partial left ventriculectomy in a European heart failure population. *J Card Surg* 1999; 14: 129-135.
- 216** Etoch SW, Koenig SC, Laureano MA, Cerrito P, Gray LA, Dowling R D: Results after partial left ventriculectomy versus heart transplantation for idiopathic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 952-959.

Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik

Weitergehende Ausführungen s. (1).

Die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der »Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997« (2).

1. Gründe

Formaler Anlass und Grundlage für die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind die Arzneimittel-Richtlinien, in deren Nr. 14 es heißt: »Es wird empfohlen, insbesondere die von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erstellten und in »Arzneiverordnung in der Praxis« veröffentlichten Therapieempfehlungen in der jeweils aktuellen Fassung zu berücksichtigen.« Inhaltlich entspricht es zugleich der Grund- und Gründungsin-tention der Arzneimittelkommission, gesichertes Wissen der Pharmakotherapie in die tägliche Verordnungspraxis zu überführen, um bestehenden therapeutischen Defiziten zu begegnen.

2. Ziele der Empfehlungen/Leitlinien

Ziel der Empfehlungen/Leitlinien ist es, soweit möglich, Transparenz zu schaffen, welche therapeutischen »Endpunkte« (Senkung von Letalität, Morbidität, symptomatische Besserung, Beeinflussung von Surrogatparametern) mit den einzelnen Maßnahmen der Pharmakotherapie nach Aussage klinischer Studien zu erreichen sind. Diese Transparenz ist Voraussetzung für eine rationale und wirtschaftliche Arzneitherapie und dient dem grundlegenden Ziel aller Medizin, nämlich der Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung der Patienten. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist sich dabei bewusst, dass derartige Empfehlungen/Leitlinien niemals allen Einzelfällen in der medizinischen Praxis gerecht werden können. Sie sind als eine solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen, die aber selbststän-

diges und verantwortliches ärztliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen kann.

3. Adressaten

Die Empfehlungen/Leitlinien wurden, entsprechend dem Geltungsbereich der Arzneimittel-Richtlinien, vorrangig für niedergelassene, hauptsächlich im allgemeinmedizinischen/hausärztlichen Bereich tätige Ärzte konzipiert, können aber in gleicher Weise auch dem in der Klinik tätigen Arzt hilfreich sein.

4. Autoren/Herausgeber

Die Therapieempfehlungen/Leitlinien werden herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Die bereits 1911 zur Förderung einer rationalen Arzneimitteltherapie gegründete Kommission ist heute ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer und rekrutiert sich aus Mitgliedern der verschiedensten medizinischen Fachgebiete. Dies ist wesentliche Grundlage für die interdisziplinäre Erstellung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission, in deren Arbeitsgruppen neben den Vertretern der das Thema betreffenden Disziplinen immer auch Allgemeinmediziner, Pharmakologen und/oder klinische Pharmakologen und ggf. Biometriker einbezogen sind. Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft unterzeichnen eine Erklärung zur Unabhängigkeit von Interessenbindungen.

5. Träger/Finanzierung

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird finanziert von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung.

6. Themenauswahl

Um eine willkürliche Themenwahl zu vermeiden, stützt sich die Arzneimittelkommission grundlegend auf die EVaS-Studie (3), die Auskunft darüber gibt, mit welchen 20 Hauptanliegen oder Hauptdiagnosen Patienten den allgemeinmedizinisch tätigen Arzt aufsuchen. Weitere Gesichtspunkte zur Erstellung von Therapieempfehlungen sind vermutete therapeutische Defizite (z. B. Tumorschmerzbehandlung), Gebiete mit größeren the-

rapeutischen Unsicherheiten bei gleichzeitig hoher Prävalenz (z. B. Behandlung von Rückenschmerzen oder funktionellen Magen-Darm-Störungen) und Gebiete, für die nachgewiesen wurde, dass durch konsequente Behandlung eine Reduktion von Morbidität und/oder Letalität zu erreichen ist (z. B. Therapie von Fettstoffwechselstörungen und der arteriellen Hypertonie). Der Beschluss zur Erarbeitung einer Therapieempfehlung wird vom Vorstand der Arzneimittelkommission gefasst.

7. Erstellung und Konsensusprozess

Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission werden von den entsprechenden Fach- und allgemeinmedizinischen Mitgliedern nach einem festgelegten Procedere erarbeitet (Abbildung 1). Themenauswahl, Aufstellung der Arbeitsgruppe und Literaturlaufarbeitung erfolgen wie unter 4., 6. und 8. skizziert. Ein vom federführenden Autor erstelltes Erstmanuskript wird innerhalb der Arbeitsgruppe konsentiert und danach einem Panel vorwiegend allgemeinmedizinisch-hausärztlich arbeitender Kollegen zur Kritik insbesondere hinsichtlich der Praxistauglichkeit vorgelegt. Dies ist ein Prozess, der einen persönlichen, schriftlichen, z. T. auch anonymisierten Meinungsabgleich und in der Folge zahl- und umfangreiche Textmodifikationen beinhaltet. Auf dem seit mehreren Jahren hierfür institutionalisierten »Therapie-Symposium« der Arzneimittelkommission wird das noch vorläufige Papier der Öffentlichkeit zur Diskussion gestellt und nachfolgend nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Begutachtung und Abstimmung übergeben. Letztlich muss die Therapieempfehlung vom Vorstand der Kommission im Konsens als publikationsreif verabschiedet werden.

8. Identifizierung und Interpretation der Evidenz

Am Anfang aller Überlegungen zur Evidenzermittlung für eine Therapieempfehlung steht die klinische Fragestellung, für welche therapeutisch relevanten Aussagen die Darstellung des Belegtheitsgrades anhand der Literatur wünschenswert bzw. erforderlich erscheint. Es folgt

eine Literaturrecherche, die abhängig vom Gegenstand einen extensiven oder auch nur ergänzenden Charakter z. B. dann trägt, wenn, wie bei den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission üblich, ausgewiesene Spezialisten bereits über einen hinreichenden Fundus verfügen. Die Recherchen werden mit Datenbanken, wie z. B. Medline, Cochrane Library, Drugdex, durchgeführt, enthalten aber auch Suchen in den Internetangeboten z. B. der AHCPR, der Canadian Medical Association, des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, des New Zealand Guidelines Project sowie in den Internetseiten der nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Gegenstand der Suche sind in der Regel publizierte randomisierte kontrollierte Studien, Metaanalysen, systematische Reviews, ggf. auch als Bestandteil bereits existierender Leitlinien. Die Rechercheergebnisse werden nach Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, die sich von der speziellen Fragestellung ableiten. Die Bewertung der Studien hat allgemein-

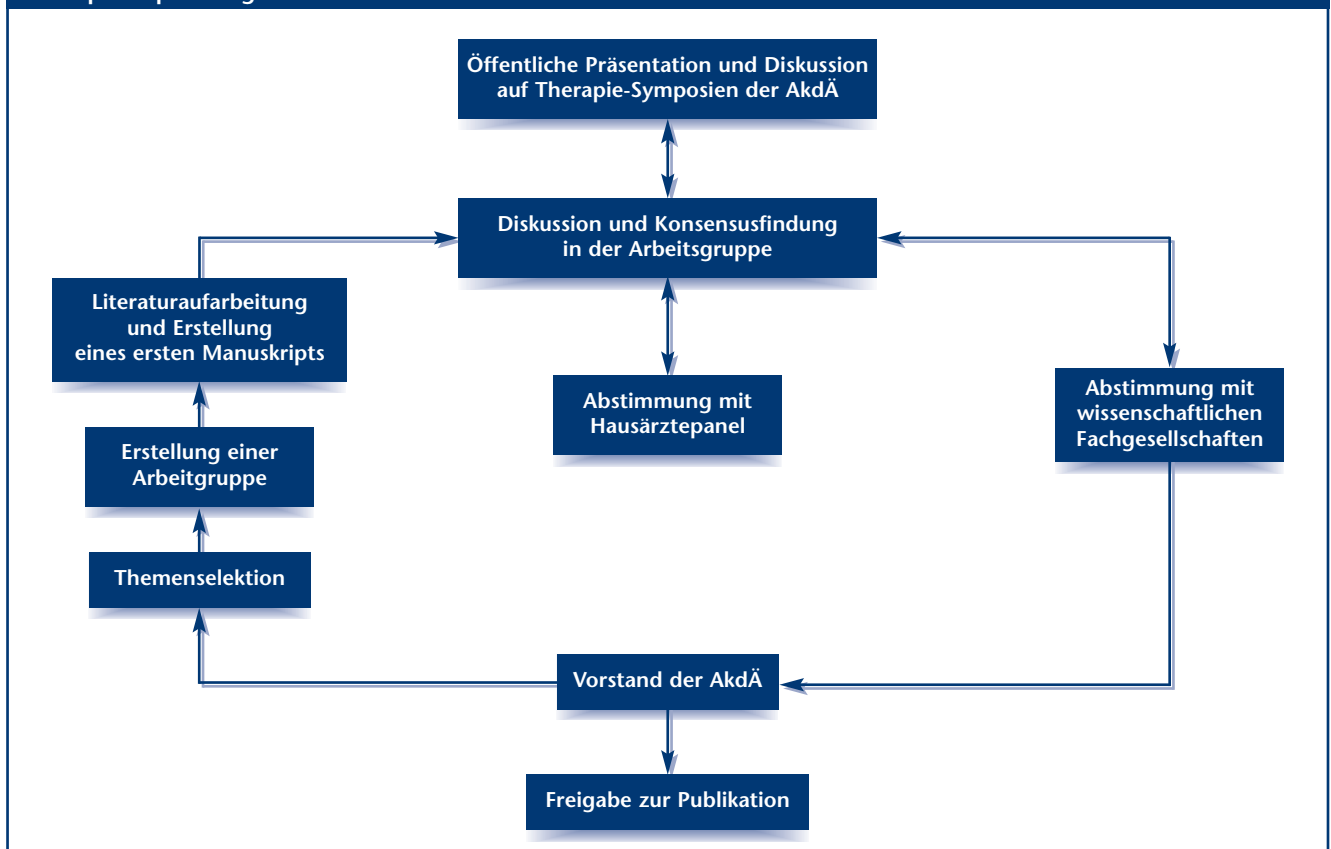
gültigen biometrischen Anforderungen, wie z. B. Eignung der Hauptzielkriterien für die Aussage, hinreichende Fallzahl, Repräsentativität der Studienpopulation, relevante Dosierungen, Signifikanz des Ergebnisses, Rechnung zu tragen, muss aber erforderlichenfalls auch den Besonderheiten der Arzneimittelprüfung bei bestimmten Erkrankungen gerecht werden (s. z. B. Empfehlungen der CPMP-Guidelines für die Demenz). Systematische Fehler sind prinzipiell auf der Ebene der Informationsselektion und -bewertung möglich. Es wird versucht, ihr Auftreten durch Sorgfalt bei der Recherche und interpersonellen Abgleich bei der Bewertung zu minimieren. Der Belegtheitsgrad wird anhand von vier Stufen kategorisiert (s. Seite 2: Kategorien zur Evidenz). Die Aussagen zur Evidenz müssen prioritär in die entsprechenden therapeutischen Überlegungen einbezogen werden, sind aber nur ein – wenn auch sehr bedeutsames – Instrument im Konzert der therapeutischen Entscheidung (s. a. Punkt 2. und Seite 2 »Evidenz in der Medizin«). Die Limitie-

rung evidenzbasierter Klassifizierungen zeigt sich in Situationen, in denen keine oder nur unzureichende klinische Studien vorhanden sind, z. T. weil der Durchführung, wie beispielsweise bei der Tumorschmerztherapie, verständliche ethische Bedenken entgegenstehen.

9. Pharmakoökonomische Aspekte

Die Arzneimittelkommission erkennt die Bedeutung von Kostenaspekten im Sinne einer wirtschaftlichen Arzneimittelverordnung. Bei unumstrittener Priorität der Qualitätssicherung wird sich die Arzneimittelkommission daher auch Fragen der Wirtschaftlichkeit nicht verschließen, sofern sie sich mit den Prinzipien einer rationalen Pharmakotherapie zum Wohle der Patienten in Einklang bringen lassen. In den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind Einsparpotentiale implizit, denn auf lange Sicht ist eine rationale Pharmakotherapie zumeist auch eine rationelle Therapie. Hinsichtlich der Implementierung von Kosten-Nutzen-Analysen muss jedoch betont

Abbildung 1: Vorgehen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bei der Erstellung von Therapieempfehlungen



werden, dass es für die meisten therapeutischen Interventionen bislang nur eine unzureichende Datenlage gibt, die eine sichere Abschätzung ökonomischer Konsequenzen kaum gestattet (4). Zudem ist auf die Gefahr hinzuweisen, dass »mit Kosten-Nutzen-Analysen ... soziale und moralische Entscheidungen pseudorational verdeckt« werden, »die eigentlich normativer Natur und daher nur politisch zu lösen sind« (5).

10. Gestaltung

Ein sorgfältig erarbeiteter Inhalt verlangt eine adäquate Form. Obwohl keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluss der Gestaltung auf die Wirkung von Leitlinien vorliegen, geht die Arzneimittelkommission davon aus, dass eine übersichtliche druckgraphische Gestaltung, eine für alle Therapieempfehlungen gleiche Gliederung und eine konzise, aber dennoch klare Diktion die Attraktivität des Informationsangebots erhöhen und damit auch die Bereitschaft fördern, sich mit dem Thema auseinanderzusetzen.

11. Aktualisierung

Eine zweijährliche Überarbeitung und Herausgabe der Empfehlungen wird angestrebt.

12. Abstimmungsprozess mit wissenschaftlichen Fachgesellschaften

Die hier vorliegenden Therapieempfehlungen zur Herzinsuffizienz wurden gemeinsam erarbeitet mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung.

13. Implementierung und Verbreitung

Auf der Grundlage der **ausführlichen Evidenz-gestützten Therapieempfehlung** werden eine **Kurzfassung (Handlungsleitlinie)** »für den Praxisschreibetisch« und eine **Patienteninformation** erstellt. Auf Anfrage können auch Inhalte der Therapieempfehlungen (z. B. Abbildungen und Tabellen) als Overheadfolien für Fort- und Weiterbildung bezogen werden. Es ist zentrales Anliegen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die wissenschaftlich fundierten Therapieempfehlungen einem möglichst großen

Ärztelkreis als Leitfaden für die eigene therapeutische Praxis zugänglich zu machen. Diese Intention wird unterstützt durch den bereits zitierten Hinweis in Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Ärzte, die die Therapieempfehlungen der AkdÄ nicht kostenfrei über ihre kassenärztlichen Vereinigungen zugestellt bekommen, können die Therapieempfehlungen gegen eine Gebühr erhalten (s. letzte Umschlagseite).

Die Therapieempfehlungen sind im Internet unter www.akdae.de frei zugänglich. Die für Arzneimittelfragen zuständigen Mitarbeiter in den KVen werden als Multiplikatoren einer rationalen Arzneimitteltherapie regelmäßig über die erscheinenden Therapieempfehlungen informiert. Die Arzneimittelkommission hat weiter in einer Information an alle Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie angeregt, die Therapieempfehlungen in der Lehre zu nutzen, um so bereits Studenten eine evidenzbasierte Sicht der Pharmakotherapie nahezubringen.

14. Evaluation

Die Evaluierung von Therapieempfehlungen hinsichtlich ihres Einflusses auf Arzneiverordnung, Kosten und Beeinflussung verschiedener therapeutischer Ziele wird zunächst im Rahmen von Einzelprojekten angestrebt.

1. Lasek R, Müller-Oerlinghausen B: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Ein Instrument zur Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 1997; 91 (4): 375-383.
2. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung: Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94: A-2154-2155.
3. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland: Die EvaS-Studie. Eine Erhebung über die ambulante medizinische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 1989.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN Guidelines – An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines, SIGN Publication Number 39, 1999.
5. Arnold M: Solidarität 2000 – Die medizinische Versorgung und ihre Finanzierung nach der Jahrtausendwende. Stuttgart: F. Enke, 1993.

Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vertreten durch den Vorstand;

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.),
Prof. Dr. med. R. Lasek,
J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker

Anschrift der Redaktion

Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 41 01 25
50861 Köln
Telefon: 02 21 / 40 04 -517
Telefax: 02 21 / 40 04 -539
E-Mail: akdae@t-online.de
www.akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb

nexus GmbH
Krahkampweg 105
40223 Düsseldorf
Telefon: 02 11 / 905 35 86
Telefax: 02 11 / 905 36 36

Layout & Satz

www.jentzschdesign.com
Bergstraße 51
53359 Rheinbach
Telefon: 0 22 26 / 91 32 30
Telefax: 0 22 26 / 91 32 32

© Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Köln 2001
Die Therapieempfehlungen einschließlich Handlungsleitlinie sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung in anderen als in den gesetzlich zugelassenen Fällen bedarf der vorherigen Genehmigung der AkdÄ.

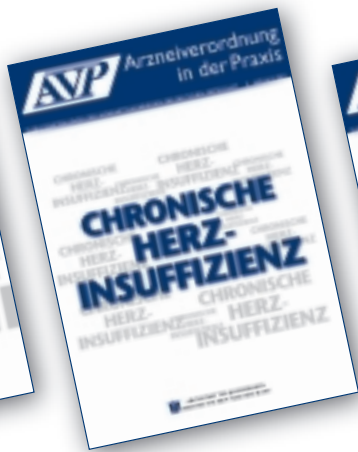
Hinweis

Die in den TE enthaltenen Dosierungsangaben sind Empfehlungen. Sie müssen dem einzelnen Patienten und seinem Zustand angepasst werden. Die angegebenen Dosierungen wurden sorgfältig überprüft. Da wir jedoch für die Richtigkeit dieser Angaben keine Gewähr übernehmen, bitten wir Sie dringend, die Dosierungsempfehlungen der Hersteller zu beachten.

AUS DER LEITLINIENARBEIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT



EB



EB



EB

AKTUELL

Empfehlungen zur Therapie der Demenz, 2. Auflage

Empfehlungen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, 2. Auflage

Empfehlungen zur Therapie der Tabakabhängigkeit

EB = Evidenzbasiert



Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen, 2. Auflage **EB**



Empfehlungen zur Therapie von Kreuzschmerzen, 2. Auflage **EB**



Empfehlungen zur Therapie bei funktioneller Dyspepsie und Reizdarmsyndrom, 2. Auflage **EB**



Empfehlungen zur Therapie von Angst- und Zwangsstörungen **EB**



Empfehlungen zur Therapie von akuten Atemwegsinfektionen **EB**



Empfehlungen zur Therapie von chronischen Kopf- und Gesichtsschmerzen, 2. Auflage **EB**



Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen, 2. Auflage **EB**



Empfehlungen zur Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Insults **EB**



Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie **EB**



Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit **EB**



Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen **EB**



Empfehlungen zur Therapie der Depression **EB**

Die **Therapieempfehlungen** können zusammen mit dem Arzneimittelbulletin **Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)** gegen eine jährliche Schutzgebühr von derzeit DM 58,- (AiP/Studenten: DM 35,-) bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft abonniert werden. (Korrespondenzadresse siehe Impressum)