

**Diplomarbeit**

**Medikamentöse Therapie von Herzinsuffizienz**

eingereicht von

**Lorenz Gerold**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

Univ. Prof. i.R. Mag. Pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. PhD Julia Kargl

Graz, am 01.04.2021

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 01.04.2021*

*Lorenz Gerold eh.*

## Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Univ. Prof. i.R. Mag. Pharm. Dr. phil. Beubler Eckhard für die Hilfe bei der Auswahl eines passenden Diplomarbeits-themas und für die immer rasche und professionelle Hilfe bei der Erstellung meiner Diplomarbeit bedanken.

Darüber hinaus gilt auch mein Dank Frau Ass.-Prof. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. PhD Kargl Julia für die Begutachtung meiner Arbeit als Zweitbetreuerin.

Ich danke meiner geliebten Lebenspartnerin J. für Ihre aufwändige Hilfe, die sie mir während des Schreibens und Recherchierens dieser Diplomarbeit war. Ich danke ihr für das aufmerksame Korrigieren der gehäuften Rechtschreibfehler und den geistigen Beistand, den sie mir seit Tag eins jeden Tag entgegenbringt.

Danken möchte ich auch meinen Freunden und Mitstudenten, die mich von Anfang an begleitet haben, mir Freude am Studium und Freude an der Arbeit bereiteten und mir immer treue Gefährten und Wegweiser waren.

Abschließend gilt mein besonderer Dank meiner Familie, vor allem meinen Eltern Isabella und Franz, die mir die Möglichkeit gaben das Studium zu besuchen, mir immer bei meinen Entscheidungen beistehen und immer ein offenes Ohr für meine Probleme haben.

# Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN .....	II
INHALTSVERZEICHNIS .....	III
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN .....	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	VII
TABELLENVERZEICHNIS .....	VIII
ZUSAMMENFASSUNG .....	IX
ABSTRACT .....	X
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>11</b>
1.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE .....	11
1.1.1 <i>Nach betroffenem Herzareal</i> .....	12
1.1.1.1 Rechtsherzinsuffizienz .....	12
1.1.1.2 Linksherzinsuffizienz .....	12
1.1.1.3 Globalinsuffizienz .....	13
1.1.2 <i>Nach Verlauf</i> .....	13
1.1.2.1 Akute Herzinsuffizienz .....	13
1.1.2.2 Chronische Herzinsuffizienz .....	14
1.1.3 <i>Nach Ejektionsfraktion</i> .....	14
1.1.3.1 Heart failure with preserved ejection fraction .....	15
1.1.3.2 Heart failure with midrange ejection fraction .....	15
1.1.3.3 Heart failure with reduced ejection fraction .....	15
1.1.4 <i>Nach Schweregrad</i> .....	16
1.1.4.1 NYHA Klassifikation .....	16
1.1.4.2 AHA Klassifikation .....	17
1.2 PATHOLOGIE .....	18
1.3 PATHOPHYSIOLOGIE .....	19
1.4 KLINIK UND SYMPTOME .....	20
1.5 DIAGNOSTIK .....	21
1.5.1 <i>Biomarker</i> .....	21
1.5.2 <i>Weitere Laborwerte</i> .....	22
1.5.3 <i>Kardiale Bildgebung</i> .....	23
1.5.3.1 Transthorakale Echokardiographie .....	23
1.5.3.2 Thoraxröntgen .....	24
1.5.3.3 Kardiale Magnetresonanztomographie .....	24
1.5.3.4 Koronarangiographie .....	24
1.5.4 <i>Weitere Untersuchungen</i> .....	25
1.5.4.1 EKG .....	25
1.5.4.2 Belastungstest .....	25
1.5.4.3 Endomyokardbiopsie .....	26
1.5.5 <i>Algorithmus für die Diagnostik in der nicht-akuten Situation</i> .....	26
1.5.6 <i>Algorithmus für die Diagnostik und das Management in der Akutsituation</i> .....	28
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>30</b>
2.1 ZIELSETZUNG .....	30
2.2 ZIELGRUPPEN .....	30
2.3 KONZEPT .....	30
<b>3 ERGEBNISSE – RESULTATE .....</b>	<b>31</b>
3.1 THERAPIE .....	31
3.1.1 <i>Wirkstoffe</i> .....	31
3.1.1.1 ACE-Hemmer .....	31

3.1.1.2	Beta-Blocker.....	32
3.1.1.3	Mineralocorticoidrezeptor-Blocker .....	34
3.1.1.4	Diuretika .....	35
3.1.1.5	AT1-Rezeptor-Blocker .....	37
3.1.1.6	Nepriylsin-Hemmer.....	37
3.1.1.7	If-Kanal-Hemmer.....	40
3.1.1.8	Digoxin .....	40
3.1.1.9	N-3 PUFA.....	41
3.1.2	<i>Empfehlung entsprechend NYHA-Klassifikation/Ejektionsfraktion.....</i>	42
3.1.2.1	Therapie bei symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) .....	42
3.1.2.2	Zusätzliche Therapieoptionen bei symptomatischer (NYHA-Klasse II–IV) Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) .....	43
3.1.2.3	Die Therapie der akuten Herzinsuffizienz .....	53
3.2	NICHT EMPFOHLENE MEDIKATION .....	56
3.2.1	<i>Thiazolidinedione.....</i>	56
3.2.2	<i>NSAID / COX2-Hemmer .....</i>	57
3.2.3	<i>Diltiazem / Verapamil.....</i>	57
3.2.4	<i>3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reduktase Inhibitoren .....</i>	57
3.2.5	<i>Orale Antikoagulantien und Plättchenhemmer.....</i>	57
3.2.6	<i>Renin-Inhibitoren .....</i>	58
4	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>58</b>
5	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>63</b>

## Glossar und Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzym
aHT	arterieller Hypertonus
ANP	atrial natriuretic peptide
ARNI	Angiotensin-Nepriylsin-Inhibitor
AST	Aortenstenose
BDI	Beck Depression Inventory
BMI	Body Mass Index
BNP	brain natriuretic peptide
CKD	Chronische Niereninsuffizienz
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
DM	Diabetes Mellitus
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejection fraction
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H-ISDN	Hydralazinisosorbiddinatrium
HI	Herzinsuffizienz
HFmrEF	Heart failure with midrange Ejection Fraction
HFrEF	Heart failure with reduced Ejection Fraction
HTX	Herztransplantation
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	International Classification of Diseases
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	low-density Lipoprotein
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LVHT	Linksventrikuläre Hypertrophie
LV	Linker Ventrikel
LVAD	Left Ventricular Assist Device
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MRT	Magnetresonanztomographie
NOAK	Neue Orale Antikoagulantien

NYHA	New York Heart Association
OSAS	Obstruktive Schlafapnoe Syndrom
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
STE	Speckle-Tracking-Echokardiographie
SV	Schlagvolumen
TAVI	Transaortic Valve Implantation
TTE	Transthorakale Echokardiographie

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1. Algorithmus für die Diagnostik der Herzinsuffizienz im nicht-akuten Setting (4)

Abbildung 2. Algorithmus für die Diagnostik und das Management der akuten Herzinsuffizienz (4)

Abbildung 3. Algorithmus für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer HFrEF (4)

Abbildung 4. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score (47)

Abbildung 5. HAS-BLED-Score (48)

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1. Schweregrad der Herzinsuffizienz nach der NYHA Klassifikation (3)

Tabelle 2. Schweregrad der Herzinsuffizienz nach der AHA Klassifikation (3)

Tabelle 3. Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz (4)

## Zusammenfassung

**Einleitung** Die Herzinsuffizienz ist besonders in den westlichen Ländern eine häufige Erkrankung mit hoher Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Sie zeichnet sich durch verminderte Herzleistung und steigender Inzidenz im Alter aus. Charakteristischerweise kommt es bei Herzinsuffizienz zu Dyspnoe, Orthopnoe, Müdigkeit und Schwellung im Bereich der Sprunggelenke. Diagnostisch wird die Herzinsuffizienz vor allem durch die Klinik, Biomarker, die kardiale Bildgebung, sowie weitere Untersuchungen festgestellt. Für die Diagnostik in der akuten, wie auch in der nicht-akuten Situation, stehen verschiedene Algorithmen zur Verfügung.

**Material and Methoden** Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine detaillierte systematische Literaturrecherche durchgeführt, um eine fundierte Basis für weitere Studien aufzuweisen. Verwendet wurden PubMed und Researchgate unter der Eingabe von den Keywords heart failure, acute heart failure, chronic heart failure, pharmacological treatment of heart failure, ace-inhibitor, betablocker, mineralocorticoid receptor antagonist, diuretics, at-receptor inhibitor, neprilysin inhibitor, if-channel blocker, digoxin, n-3 pufa.

**Ergebnisse** Vorrangig werden ACE-Hemmer eingesetzt, da sie das Remodelling an Herz und Niere hemmen, arterioprotektiv und blutdrucksenkend wirken. Bei Unverträglichkeit werden sie durch AT1-Rezeptor-Blocker ersetzt. Beta-Blocker werden bei Senkung der Mortalität und Morbidität verwendet. Mineralocorticoidrezeptor-Blocker werden gerne in Kombination mit ACE-Hemmer und Beta-Blocker aufgrund ihrer deutlichen Reduktion der Sterblichkeit- und Hospitalisierungsrate eingesetzt. Diuretika wirken sich positiv auf den gewünschten euvolämischen Zustand aus. Angiotensin-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI), werden aufgrund von klinischer Unerfahrenheit trotz Empfehlung noch selten eingesetzt. If-Kanal-Hemmer, Digoxin und N-3 PUFA stehen als weitere Therapieergänzung zur Verfügung.

**Diskussion** Bestehende Algorithmen sollten international standardisiert werden und eingehalten werden. Eine Implementierung der ARNI sollte forciert werden, da sie großes Potential zeigen. In Zukunft könnten regenerative Therapien interessant werden.

## **Abstract**

**Introduction** Heart failure is a common disease with high morbidity and mortality rates, especially in western countries. It is characterized by decreased cardiac output and an increasing incidence with age. Characteristic of heart failure is dyspnoea, orthopnea, fatigue and swelling in the ankle area. Heart failure is diagnosed primarily through symptoms, biomarkers, cardiac imaging and other examinations. Various algorithms are available for diagnosis in both acute and non-acute situations.

**Material and Methods** As part of this thesis, a detailed systematic literature search was conducted to provide a sound basis for further studies. Used keywords are heart failure, acute heart failure, chronic heart failure, pharmacological treatment of heart failure, ace-inhibitor, betablocker, mineralocorticoid receptor antagonist, diuretics, at-receptor inhibitor, neprilysin inhibitor, if- channel blocker, digoxin, n-3 pufa.

**Results** ACE inhibitors are primarily used because they inhibit remodeling of the heart and kidneys, have an arterioprotective and antihypertensive effect. In case of intolerance, they are replaced by AT1 receptor blockers. Beta blockers are used to reduce mortality and morbidity. Mineralocorticoid receptor blockers are often used in combination with ACE inhibitors and beta blockers because of their significant reduction in mortality and hospitalization rates. Diuretics have a positive effect on the desired euvolemic state. Angiotensin neprilysin inhibitors (ARNI) are still rarely used due to clinical inexperience, despite being recommended. If channel inhibitors, digoxin and N-3 PUFA are available as additional therapy options.

**Discussion** Existing algorithms should be standardized internationally. Implementation of the ARNI should be pushed as it shows great potential. Regenerative therapies could become interesting in the future.

# 1 Einleitung

Die Herzinsuffizienz (HI) ist eine Erkrankung des Herzens, deren Prävalenz mit steigendem Alter zunimmt und mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate verbunden ist. Weiters sinkt die Lebensqualität mit Zunahme des Schweregrades der Herzinsuffizienz und verlangt so nach steigendem Pflegebedarf und höheren Pflegekosten.

In dieser Diplomarbeit sollen neben der Definition und Epidemiologie, auch die Pathologie und Pathophysiologie, wie auch die Klinik und Symptome, sowie die Diagnostikmöglichkeiten beleuchtet werden. Weiters wird ein Schwerpunkt auf den Einfluss von psychischen Faktoren gelegt, sowie auf die Langzeitauswirkungen und Langzeitschäden der Herzinsuffizienz und vorallem auf die Prävention.

Letztendlich werden die medikamentösen Therapiemöglichkeiten entsprechend der aktuellen Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) und der Ejektionsfraktion erörtert, einschließlich der zu vermeidenden Medikation bei Herzinsuffizienz.

## **1.1 Definition und Epidemiologie**

Die Herzinsuffizienz bezeichnet das Unvermögen des Herzens das benötigte Herzzeitvolumen (HZV) bei normalen enddiastolischen Ventrikeldrucks aufzubringen (2,5).

Die Häufigkeit der Herzinsuffizienz ist vom Alter abhängig und beträgt im Mittel 2%, jedoch nimmt sie mit steigendem Alter zu (2,3). Im 5. Lebensjahrzehnt beträgt sie 1%, im 6. Lebensjahrzehnt 4% und im 8. Lebensjahrzehnt 25%. Es gibt keine epidemiologischen Unterschiede zwischen den Geschlechtern (2). Die Überlebenschancen nach 5 Jahren beträgt 50%. Bei der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) III-IV endet für die Hälfte der Patienten bereits im ersten Jahr die Erkrankung letal (3).

### **1.1.1 Nach betroffenem Herzareal**

In den ESC Guidelines wird die Einteilung nach der Lokalisation nicht mehr benützt, zum Verständnis der Erkrankung wird sie hier jedoch aufgeführt (4).

#### **1.1.1.1 Rechtsherzinsuffizienz**

Wenn man die Herzinsuffizienz nach dem Areal des betroffenen Anteils des Herzens definiert, dann ist die alleinige Rechtsherzinsuffizienz im Vergleich zu der Linksherz oder Globalinsuffizienz selten (2). Das rechte Herz besteht aus dem Atrium dextrum (dem rechten Vorhof) und dem Ventriculus dexter (der rechten Kammer). Zwischen rechtem Vorhof und rechter Kammer befindet sich die Trikuspidalklappe, welche aus drei mit Bindegewebe überzogenen Segeln besteht. Am Ausführungstrakt des rechten Herzens befindet sich der Truncus pulmonalis, welcher durch die Pulmonalklappe vom rechten Ventrikel getrennt wird (6).

Ein Cor pulmonale, ein Rechtsherzinfarkt, eine arrhythmogene Kardiomyopathie, eine pulmonal-arterielle Hypertonie und eine Lungenembolie können Ursachen einer alleinigen Rechtsherzinsuffizienz sein. Die viel häufigere Variante einer Rechtsherzinsuffizienz entwickelt sich aus einer bereits bestehenden Linksherzinsuffizienz, bei der es auf Grund der verminderten Ejection fraction (EF) zu einem Rückfluss des Blutes in den rechten Ventrikel kommt und somit eine Insuffizienz entsteht (2).

#### **1.1.1.2 Linksherzinsuffizienz**

Wie schon bei der Rechtsherzinsuffizienz beschrieben, liegt eine Linksherzinsuffizienz häufiger vor als eine Rechtsherzinsuffizienz (2). Das linke Herz besteht aus dem Atrium sinistrum (dem linken Vorhof) und dem Ventriculus sinister (der linken Kammer). Hierbei sind der linke Ventrikel und auch der linke Vorhof dickwandiger als beim rechten Herz. Zusätzlich befindet sich im Übergang vom linken Vorhof zum linken Ventrikel die Mitralklappe. Diese Klappe besteht aus zwei Segeln, die im Herzskelett verankert sind. Beim Ausflusstrakt des linken Herzens befindet sich am Übergang des linken Ventrikels zur Aorta ascendens die sogenannte Aortenklappe. Die Aortenklappe bildet sich aus drei halbmondförmigen Taschen (6).

Die Problematik der Linksherzinsuffizienz besteht im Rückstau des Blutes in die Lungengefäße. Aus dieser resultierend entsteht eine pulmonale Hypertonie, diese kann wiederum zu Husten, Dyspnoe und einem Lungenödem führen. Die eingeschränkte Pumpleistung des linken Ventrikels kann die Belastbarkeit vermindern und im Spätstadium zu einem eventuellen Blutdruckabfall führen (8).

### **1.1.1.3 Globalinsuffizienz**

Eine Globalinsuffizienz ist definiert durch das gleichzeitige Auftreten einer Rechtsherzinsuffizienz und Linksherzinsuffizienz und ihrer Symptome (8).

## **1.1.2 Nach Verlauf**

Die Herzinsuffizienz wird in eine akute und eine chronische Form eingeteilt. Die akute Herzinsuffizienz entwickelt sich innerhalb von Stunden, die chronische Herzinsuffizienz erst nach Tagen, Wochen oder Monaten (1,3).

### **1.1.2.1 Akute Herzinsuffizienz**

Die akute Herzinsuffizienz präsentiert sich durch das rasche Einsetzen oder die Exacerbation der Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz innerhalb weniger Stunden und ist potentiell lebensbedrohlich (1).

Häufig tritt die akute Herzinsuffizienz im Rahmen einer akuten Dekompensation bei chronischer Herzinsuffizienz auf, jedoch kann sie auch de novo als Erstmanifestation auftreten (1,7).

Zu den häufigsten Ursachen einer akuten Herzinsuffizienz zählen die akute Myokarddysfunktion, eine akute Klappeninsuffizienz oder die Perikardtamponade (1).

Häufige Faktoren einer Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz sind das akute Koronarsyndrom, Tachyarrhythmien, hypertensive Krise, Infektionen, mangelnde Compliance, Bradyarrhythmien, toxische Substanzen, kardiotoxische

Medikamente, Exacerbation einer COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung), Lungenembolie, stressbedingte Kardiomyopathie, metabolische Entgleisungen, hormonelle Entgleisungen, cerebrovaskulärer Insult, akute mechanische Ursachen wie Myokardruptur, Thoraxtrauma, kardiale Intervention, Klappeninsuffizienz nach Endokarditis, Aortendissektion, Thrombose. Eine Dekompensation kann jedoch auch ohne bekannte Auslöser auftreten (1).

### **1.1.2.2 Chronische Herzinsuffizienz**

Eine chronische Herzinsuffizienz bildet sich nach Tagen, Wochen oder Monaten (3).

Die meisten zu Grunde liegenden Erkrankungen haben eine irreversible Zerstörung der Herzfunktion als Ursache. Deshalb verläuft die chronische Herzinsuffizienz progredient weiter. Akute Dekompensationen können hierbei die Langzeitprognose deutlich verschlechtern (2).

Gelegentlich gibt es zu Grunde liegende Erkrankungen, bei denen es nach Ausheilung solcher zu einer vollständigen Remission der Herzinsuffizienzsymptome kommen kann. Bekannte Erkrankungen hierfür sind eine akute virale Myokarditis, eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie oder eine peripartale Kardiomyopathie (2,4).

### **1.1.3 Nach Ejektionsfraktion**

Diese Einteilung der Herzinsuffizienz hat einen historischen Hintergrund und wird mit der Messung des Linksventrikulären Auswurfs (LVEF) beschrieben (4).

Die Differenzierung der Patientinnen und Patienten nach ethischer Herkunft, Komorbiditäten und demographischer Verteilung ist wichtig, da die Prozentwerte der LVEF Messung sich durch diese unterscheiden und somit auch für den Erfolg einer gewählten Therapie entscheidend sind (4). Die Ejektionsfraktion (EF) ergibt sich aus der Formel:

$$EF = \text{Schlagvolumen (SV)} / \text{enddiastolisches Ventrikelvolumen (EDV)} \times 100$$

Dies ergibt für gesunde Menschen EF-Werte über 50%. In der Echokardiographie wird planimetrisch die EF und die LV-Funktion ermittelt (2,4).

Darüber hinaus kann noch eine nuklearmedizinische Untersuchung oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens durchgeführt werden um die Diagnose zu erleichtern oder zu unterstützen (4).

### **1.1.3.1 Heart failure with preserved ejection fraction**

Bei einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) liegt eine Funktionsstörung des Ventrikels in der Diastole vor, jedoch ist die Pumpfunktion in der Systole noch erhalten. Der Ventrikel zeigt eine physiologische Größe und die EF hat einen Prozentwert über 50% (2,4). Viele der Patienten einer HFpEF haben eine verdickte Ventrikelwand oder einen dilatierten linken Vorhof, welches einen Zustand der gesteigerten Füllungsdrücke präsentieren kann. Zusätzlich gibt es die Möglichkeit der beeinträchtigten Linksventrikelfüllung. Man spricht dann von einer diastolischen Dysfunktion. Diese ist die wahrscheinlichste Ursache einer HFpEF (4).

### **1.1.3.2 Heart failure with midrange ejection fraction**

Bei der Herzinsuffizienz mit der mild reduzierten Ejektionsfraktion (HFmrEF) liegt der EF-Wert zwischen 40-50%. Man spricht hier von einem Zwischenstadium oder Übergangsstadium (2). Patientinnen und Patienten mit einer HFmrEF zeigen oft milde systolische Symptome mit der Möglichkeit von diastolischen Dysfunktionsstörungen. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen keine linksventrikuläre Grunderkrankung zu diagnostizieren ist, liegen oft andere kardiovaskuläre Erkrankungen zu Grunde. Eine der Möglichkeiten wäre das Vorliegen von einem pulmonalen Hypertonus oder einer Klappenerkrankung des Herzens (4).

### **1.1.3.3 Heart failure with reduced ejection fraction**

Die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) wird mit einer EF von unter 40 Prozent definiert. Früher wurde die HFrEF auch als systolische

Herzinsuffizienz bezeichnet, jedoch zeigten sich das auch bei HFrEF mehrere diastolische Insuffizienzkomponenten (4).

Bei der Einteilung der Herzinsuffizienz nach der EF handelt es sich nicht um separate Krankheiten. Die unterschiedlichen Stadien können bei Fortschreiten der Krankheiten in eine andere Stufe der EF übergehen (2).

Klassische pathologische Ursachen für eine HFrEF sind eine koronare Herzkrankheit (KHK), ein Herzinfarkt oder eine arterielle Hypertonie (2,3).

In den westlichen Ländern mit besserer medizinischer Versorgung sinkt auf Grund dieser bei Patientinnen und Patienten mit Myokardinfarkt die Inzidenz der HFrEF (2).

#### **1.1.4 Nach Schweregrad**

Bei der Einteilung nach dem Schweregrad werden vorrangig die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) und der American Heart Association (AHA) verwendet (3,4,9).

##### **1.1.4.1 NYHA Klassifikation**

Die Klassifikation nach dem Schweregrad der Symptome ist durch die New York Heart Association (NYHA) Klasse I-IV definiert (4,9).

Es zeigt sich, dass nur eine sehr schwache Verbindung zwischen einer verminderten Linksventrikelfunktion und dem Auftreten von schweren Symptomen vorherrscht. Es ist jedoch eine eindeutige Verbindung zwischen dem Schweregrad der Symptome und der Überlebenswahrscheinlichkeit vorhanden (4,10). Das Hauptsymptom der NYHA Klassifikation ist die Dyspnoe im Alltag oder unter Belastung (3).

In der nachstehenden Tabelle 1 können die Symptome nach NYHA Klasse entnommen werden.

NYHA Klasse	Symptome
I	Völlige Beschwerdefreiheit bei normaler körperlicher Belastung – alltägliche körperliche Belastung verursacht keine Erschöpfung, Luftnot, Rhythmusstörungen oder Angina Pectoris.
II	Geringe Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei normaler Belastung – alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Luftnot, Rhythmusstörungen und/oder Angina Pectoris.
III	Starke Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei normaler Belastung – geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Luftnot, Rhythmusstörungen und/oder Angina Pectoris.
IV	Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit selbst bei geringer Belastung oder bereits in Ruhe, Bettlägerigkeit.

**Tabelle 1.** Schweregrad der Herzinsuffizienz nach der NYHA Klassifikation (3)

#### 1.1.4.2 AHA Klassifikation

Um die Risiken für eine Progredienz der Erkrankung und die primäre und sekundäre Prävention besser zu gestalten hat sich neben der NYHA Klassifikation auch das Schema zur Einteilung der American Heart Association (AHA) eingeführt. Die Unterteilung erfolgt mit den Buchstaben A-D. (3).

Die AHA Klassifikation unterteilt die Herzinsuffizienz nicht nur nach Symptomen, sondern auch nach strukturellen Herzveränderungen (4).

Ein Vorteil der AHA Klassifikation ist die Aufteilung der NYHA I in zwei Kategorien, um besser zu unterscheiden, wer eine Risikokonstellation ohne strukturelle Pathologien beziehungsweise ohne Herzinsuffizienzsymptomen aufweist und wer eine strukturelle Herzerkrankung hat, jedoch keine Herzinsuffizienzsymptome. Das Stadium D ist dem der NYHA IV ident. (3).

In der nachstehenden Tabelle 2 kann die Definition der AHA Stadien, inklusive Beispielen, entnommen werden.

AHA Stadium	Definition	Beispiele
<b>A</b>	Patientinnen und Patienten mit Risikokonstellation für spätere Herzinsuffizienz, aber ohne erkennbare strukturelle oder funktionelle Abnormalitäten und ohne Herzinsuffizienzzeichen	KHK, aHT, DM, C2-Abusus, Einnahme kardiotoxischer Medikamente, rheumatisches Fieber, positive Familienanamnese
<b>B</b>	Patientinnen und Patienten mit struktureller Herzerkrankung, aber ohne Herzinsuffizienzsymptomatik	LVHT, Dilatation oder Fibrose, linksventrikuläre Hypokontraktilität, asymptomatischer Herzklappenfehler, St.p. Infarkt
<b>C</b>	Patientinnen und Patienten mit aktueller oder früherer Herzinsuffizienzsymptomatik bei struktureller Herzerkrankung	Kurzatmigkeit, körperliche Leistungsminderung bei nachgewiesener systolischer Dysfunktion, asymptomatische Patientin oder Patient oder Herzinsuffizienztherapie
<b>D</b>	Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener struktureller Herzerkrankung und mit deutlicher Herzinsuffizienzsymptomatik in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie	Häufiger Krankenhausaufenthalt, Indikation zur HTX gegeben, Notwendigkeit von „Bridging“ oder „Assist-Devices“, präfinale Konstellation

**Tabelle 2.** Schweregrad der Herzinsuffizienz nach der AHA Klassifikation (3)

## 1.2 Pathologie

Laut der International Classification of Diseases (ICD) handelt es sich bei der Herzinsuffizienz um einen Überbegriff von häufigen Endzuständen von Herzerkrankungen. Dieser Begriff besagt, dass bei einem ausreichenden venösen Blutangebot das Herz unfähig ist, die Endversorgung der Organe mit Blut sicherzustellen. Der menschliche Körper hat mehrere kardiale Kompensationsmöglichkeiten, wie zum Beispiel den Frank-Sterling Mechanismus, die Katecholaminausschüttung oder die myokardiale Hypertrophie, um die Perfusion der inneren Organe aufrecht zu erhalten. Zusätzlich kann der Körper durch eine Vasokonstriktion in der Peripherie, durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) oder das sympathische Nervensystem bei der Kompensation behilflich sein. Die Morphologie der Herzinsuffizienz zeigt sich mit der charakteristischen Dilatation der Herzhöhlen mit Rückstauung des Blutes (5).

### **1.3 Pathophysiologie**

Drei Funktionsstörungen können zu einer Herzinsuffizienz führen. Erstens eine systolische Ventrikelfunktionsstörung aufgrund der Kontraktionsschwäche, wie bei Kardiomyopathien, erhöhter Ventrikelwandspannung und Volumsbelastung. Zweitens eine diastolische Ventrikelfüllungsstörung aufgrund von Hypertrophie des Herzens. Drittens eine Erregungsstörung des Herzens, wie bei Herzrhythmusstörungen (2).

Mehr als dreiviertel der chronischen Herzinsuffizienzen haben ihren Ursprung einer arteriellen Hypertonie (aHT) oder einer koronaren Herzerkrankung (KHK) zu verdanken. Darüber hinaus können primäre Kardiomyopathien oder verschiedene Medikamente, wie zum Beispiel Zytostatika, Kalzium-Antagonisten oder Antiarrhythmika auslösende Faktoren einer chronischen Herzinsuffizienz sein (7).

Die arterielle Hypertonie kann durch die direkte Druckbelastung eine Myokardhypertrophie indizieren und somit zu einer Herzinsuffizienz führen. Auch durch die langjährige Schädigung der Koronargefäße und der daraus resultierenden koronaren Herzkrankheit kann es zu einer Herzinsuffizienz kommen (7).

Bei der akuten Herzinsuffizienz kann es sein, dass sie als Erstmanifestation auftritt oder sich – viel wahrscheinlicher – aus einer Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz ergibt (7).

Hierbei kann es auf Grund von systolischen oder diastolischen Funktionsstörungen zur Exacerbation kommen. Weiters können Rhythmusstörungen und Probleme der Vorlast oder der Nachlast des Herzens Ursachen für die Verschlechterung sein.

Nach der ESC müssen zwei der drei folgenden Kriterien für eine Diagnosestellung erfüllt sein.

- 1.) Eine Funktionsstörung des Herzens (diastolisch und/oder systolisch)
- 2.) Typische klinische Symptome
- 3.) Ansprechen auf die Therapie einer Herzinsuffizienz (7).

## 1.4 Klinik und Symptome

Die Klinik und Symptomatik bei Herzinsuffizienz ist breit gefächert und kann sich von Patientin zu Patientin, beziehungsweise von Patient zu Patient, unterscheiden. Die Klinik von Betroffenen umfasst sowohl kardiale, als auch pulmonale Symptome (4).

Zu den häufigsten Symptomen zählen Dyspnoe, Orthopnoe, Müdigkeit, Schwellung im Bereich der Knöchel. Besonders spezifische Zeichen einer Herzinsuffizienz sind ein erhöhter jugulovenöser Druck, hepatojugulärer Reflux, ein galloppierender Herzrhythmus, sowie ein verschobener apikaler Herzspitzenstoß (4).

Der nachstehenden Tabelle können typische und weniger typische Symptome, sowie spezifische und weniger spezifische Zeichen einer Herzinsuffizienz entnommen werden (4).

Symptome		Zeichen	
<b>Typisch</b>		<b>Spezifisch</b>	
Dyspnoe		Erhöhter jugulovenöser Druck	
Orthopnoe		Hepatojugulärer Reflux	
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe		Dritter Herzton	
Reduzierte Trainingstoleranz		galloppierender Herzrhythmus	
Müdigkeit, Abgeschlagenheit		Lateral verschobener apikaler	
Erhöhte Erholungszeit nach sportlicher		Herzspitzenstoß	
Tätigkeit			
Schwellung im Bereich der Sprunggelenke			
<b>Weniger typisch</b>		<b>Weniger spezifisch</b>	
Nächtlicher Husten		Gewichtszunahme >2kg/Woche	
Keuchen		Gewichtsverlust bei fortgeschrittener HI	
Meteorismus		Kachexie	
Appetitsverlust		Herzgeräusche	
Verwirrtheit		Periphere Ödeme	
Depression		Pulmonale Krepitationen	
Palpitationen		Pleurale Effusion	
Schwindel		Tachykardie	
Synkope		Unregelmäßiger Puls	
Bendopnoe		Tachypnoe	
		Cheyne Stokes Atmung	
		Hepatomegalie	
		Aszites	
		Kalte Extremitäten	
		Oligurie	
		Pulsus mollis	

**Tabelle 3.** Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz (4)

## **1.5 Diagnostik**

Präsentiert sich eine Patientin oder ein Patient mit obengenannter Klinik und Symptomatik, ist es wichtig die weiterführende Diagnostik einzuleiten. Trotz des technologischen Fortschritts ist die klinische Untersuchung fundamental und essentiell für die Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz (12).

Der klinische Status kann den hämodynamischen Status einer Patientin oder eines Patienten nach ihrem Volumenstatus (trocken oder feucht), sowie nach dem Perfusionsstatus (warm oder kalt) einteilen. Diese Einteilung kann für die weitere Diagnostik wegweisend sein (12).

Bei jeder Wiedervorstellung einer Patientin oder eines Patienten sollten die Symptome jeweils in Ruhe und in Belastung, sowie deren jeweilige Progredienz oder Verbesserung neu erhoben werden (4).

### **1.5.1 Biomarker**

Im nicht-akuten Setting werden die natriuretischen Peptide als initiale Diagnostik verwendet, vorallem wenn die Echokardiografie nicht sofort zur Verfügung steht (4).

Die zwei Natriuretischen Peptide des Herzens sind das atriale natriuretische Peptid (ANP) und das brain natriuretische Peptid (BNP). Das ANP wird in den Vorhöfen und das BNP überwiegend in den Ventrikeln gebildet. (13).

Das ANP steigt bei erhöhter Volumsbelastung an und kann so zur Beurteilung des Schweregrads verwendet werden (14).

Häufiger in der Klinik verwendet wird das BNP. Der dominanteste Hauptmediator für eine Freisetzung von BNP ist die mechanische Dehnung, welche von Mechanosensoren gemessen wird und schließlich die Freisetzung aus Kardiomyozyten stimuliert. Aus einer Vorstufe des BNP entsteht bei passender Mediation proBNP, welches wiederum in ein aktives BNP und ein inaktives NT-proBNP gespalten wird. Wichtig hierbei ist, dass der inaktive Metabolit NT-proBNP

länger im Blut zirkuliert als das aktive BNP und somit eine wichtige Rolle in der Labordiagnostik übernimmt. Die Erhöhung des BNP korreliert mit der NYHA-Klassifikation (3,14).

Der obere cut-off des BNP liegt im nicht-akuten Setting bei 35 pg/mL, des NT-proBNP bei 125 pg/mL. Im Akuten Setting sollte die BNP Konzentration nicht über 100 pg/mL und die NT-proBNP Konzentration nicht über 300 pg/mL steigen (4).

Auf Grund des hohen negativen prädiktiven Werts und des unsicheren niedrigen positiven prädiktiven Werts sollte man die BNP nur für einen Ausschluss, aber nicht zur Stellung der Herzinsuffizienzdiagnose verwenden (4).

Im Anschluss eines erhöhten BNP oder NT-proBNP Wertes soll eine Echokardiografie erfolgen, um das Herz genauer zu untersuchen (4).

Die zwei Werte spielen darüber hinaus auch im Management der Therapie und dessen Anpassung eine entscheidende Rolle. Man sollte jedoch beachten, dass bei den Nebendiagnosen Diabetes mellitus (DM), Insulin Resistenz oder dem metabolischen Syndrom, welche die Herzinsuffizienz in gewissermaßen beeinflussen können, die Plasmawerte erniedrigt sein können (15).

Laut der European Society of Cardiology (ESC) sind die beiden Natriuretischen Peptide, ANP und BNP, die wichtigsten und verlässlichsten Biomarker für die Diagnose einer Herzinsuffizienz und einer kardialen Dysfunktion. Weiters spielen sie eine wichtige Rolle in der Therapieplanung, der Festlegung des Schweregrads und dem Erfassen einer Prognose der Herzinsuffizienz (14,4).

### **1.5.2 Weitere Laborwerte**

Es gibt einige Laborwerte, die für die weitere Beurteilung und die eventuelle Ursachenfindung der Herzinsuffizienz eine Rolle spielen könnten. Es wird empfohlen ein Blutbild, inklusive Hämoglobin und Leukozytenzahl, zu bestimmen (4).

Darüber hinaus sollten die Leberparameter, bestehend aus Aspartat-Aminotransferase/ Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (AST/GOT), Alanin-Aminotransferase/ Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALT/GPT), Bilirubin und Gamma-Glutamyltransferase (GGT), sowie die Nieren- und Elektrolytwerte bestimmt werden. Weiters sollten zur Risikoabschätzung noch die Werte des Langzeitzuckers HbA1c, ein Blutfettwertprofil, Ferritin und das Thyreoid stimulierenden Hormon (TSH) bestimmt werden (4).

### **1.5.3 Kardiale Bildgebung**

#### **1.5.3.1 Transthorakale Echokardiographie**

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist das Mittel der Wahl um systolische oder diastolische Myokarddysfunktionen des linken oder rechten Ventrikels zu erkennen (4).

Es wird als nicht invasive Diagnostikmethode, sowie zur Verlaufskontrolle verwendet. Die zu erhebenden Parameter einer Echokardiographie sind die EF, der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser, welcher die Volumsbelastung widerspiegelt, und die diastolische Funktionsstörung, welche durch eine Duplexechokardiographie ermitteln lässt. Hier können auch Herzklappenfehler erkannt werden, sowie Anzeichen einer pulmonalen Hypertonie, welche beide im weiteren Verlauf zu einer Herzinsuffizienz führen können (3).

Für die LVEF ist es empfohlen das linksventrikuläre enddiastolische Volumen und das linksventrikuläre endsystolische Volumen in der apikalen zwei Kammer und vier Kammersicht zu bestimmen (4). Diese Methode kann jedoch deutliche Unterschiede der Ergebnisse von Anwender zu Anwender aufweisen. Dies kann mehreren Ursachen zugrunde liegen, es können andere Bildqualitäten vorliegen, es kann ein anderer Zustand des Pre- und Afterloads des Herzens vorliegen oder schlicht und einfach eine andere Interpretation eines anderen Anwenders erfolgen (16).

Bei Verdacht auf KHK oder Myokarditiden sollte zusätzlich der Fokus auf Wandbewegungsstörung gesetzt werden. Bei Patientinnen oder Patienten mit einer HFpEF wird eine linksventrikuläre enddiastolische Dysfunktion als Ursache vermutet. Deshalb spielt eine genaue Diagnose eine wichtige Rolle. Es ist jedoch nicht möglich mit nur einer Messung die Diagnose sicher zu stellen. Hierbei werden mehrere Messwerte für das mögliche Vorliegen herangezogen (4). Viele dieser HFpEF Patientinnen und Patienten haben in der Speckle-Tracking-Echokardiographie (STE) eine Verminderung in der globalen longitudinalen Belastung (16). Die Bewertung des rechten Herzens ist obligatorisch und sollte mehrere Punkte beinhalten. Es muss die Struktur und die Funktion des Ventrikels und des Atriums und die Anzeichen einer Pulmonalen Hypertonie begutachtet werden. (4).

### **1.5.3.2 Thoraxröntgen**

Das Thoraxröntgen spielt in der heutigen Diagnostik der Herzinsuffizienz eine untergeordnete Rolle. Es kann durchaus eine kardiale Lungenstauung oder ein Lungenödem in einem akuten Setting zeigen, jedoch kann eine signifikante linksventrikuläre Dysfunktion auch ohne eine Kardiomegalie vorhanden sein. Das Thoraxröntgen ist aber für eine nicht kardiale Dyspnoe oft eine wegweisende Untersuchung (z.B. maligne Veränderungen) (4).

### **1.5.3.3 Kardiale Magnetresonanztomographie**

Die kardiale Magnetresonanztomographie ist der Goldstandard für die Messung der Volumina, der Herzmasse und der EF des Herzens. Auf Grund der geringen Verfügbarkeit, sowieso aus ökonomischen Gründen wird diese Methode in der Klinik jedoch nicht standardmäßig verwendet. Sie spielt jedoch eine Rolle bei komplexen kongenitalen Herzfehlern und spezifischen Krankheitsbildern (4).

### **1.5.3.4 Koronarangiographie**

Die Herzkatheteruntersuchung spielt vor allem bei Patientinnen und Patienten, die an einer koronaren Herzkrankheit leiden und daraus eine Herzinsuffizienz entwickeln, eine Rolle. Hierbei kann der Schweregrad der KHK bestimmt und in vielen Fällen auch interveniert werden (3). Empfohlen ist sie für Patientinnen und

Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit wiederkehrender Angina Pectoris Symptomatik unter Therapie, bei symptomatischer ventrikulärer Arrhythmie oder bei überlebtem Herzstillstand (4).

## **1.5.4 Weitere Untersuchungen**

### **1.5.4.1 EKG**

Es gibt keine spezifischen Merkmale einer Herzinsuffizienz bei einer Elektrokardiogramm (EKG) Untersuchung, jedoch kann es auf eine ursächliche Herzerkrankung hindeuten. Das EKG kann einen neu aufgetretenen Herzinfarkt, eine alte Myokardschädigung oder schädigungsbedingte Arrhythmien nachweisen (3).

Das EKG spielt sowohl im akuten als auch im nicht-akuten Setting eine Rolle.

Bei Patientinnen und Patienten im nicht-akuten Setting sollte nach Erhebung des Status und der Anamnese ein Ruhe-EKG geschrieben werden. Hierbei sollten jegliche Auffälligkeiten wie eine Vorhofflimmerarrhythmie, eine linksventrikuläre Hypertrophie oder Repolarisationsstörungen durch eine Echokardiographie genauer in Betracht genommen werden (4).

Im akuten Setting sollte ein EKG in Kombination mit den Vitalparametern bestimmt werden. Hierbei geht es darum akute Ursachen einer Dekompensation zu erkennen und weitere Schritte einzuleiten (z.B. akutes Koronarsyndrom) (4).

### **1.5.4.2 Belastungstest**

Durch körperliche Belastung oder durch das Applizieren von Medikamenten kann die Herzaktivität gesteigert werden. In einer solchen Stressreaktion wird eine Echokardiographie durchgeführt. Hierbei können verschiedene Erkrankungen, aber auch physiologische Vorgänge sichtbar werden. Unter körperlicher Belastung können sich zum Beispiel die stressinduzierte Myokardischämie, die Lebhaftigkeit des Myokardgewebes und einige Klappenerkrankungen verstärken und somit besser diagnostiziert werden (4).

### **1.5.4.3 Endomyokardbiopsie**

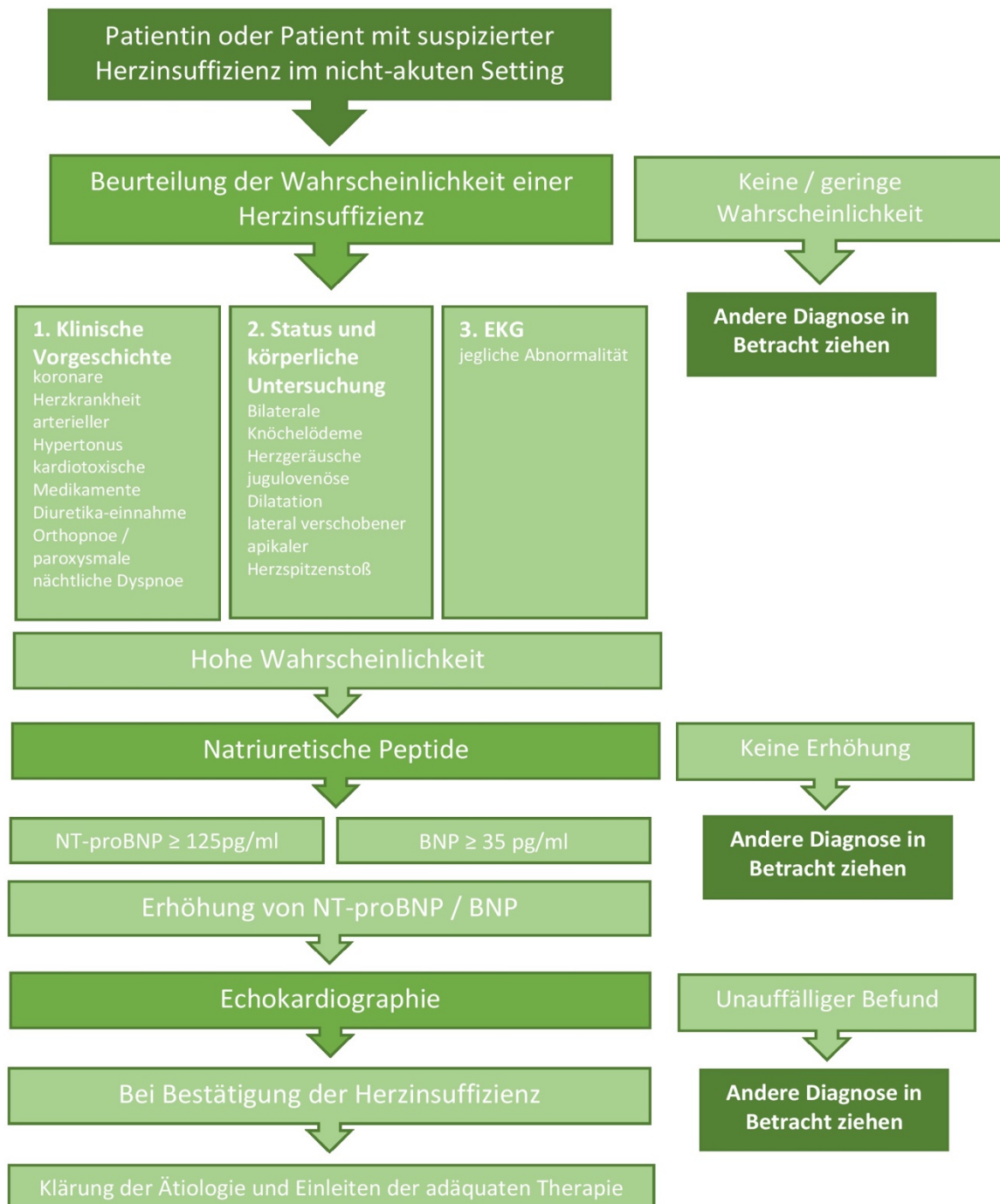
Die Endomyokardbiopsie sollte bei Patientinnen und Patienten mit einer rasch fortschreitenden Herzinsuffizienz in Betracht bezogen werden, wenn die Wahrscheinlichkeit besteht, dass es sich um eine spezielle Diagnose der Herzinsuffizienz handeln könnte, die man mit einer Biopsie bestätigen müsste (4). Ein Beispiel hierfür ist die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), die häufigste hereditäre Kardiomyopathie, welche sich als linksventrikuläre Hypertrophie präsentiert (17).

### **1.5.5 Algorithmus für die Diagnostik in der nicht-akuten Situation**

Der Algorithmus für die Diagnostik der Herzinsuffizienz in der nicht-akuten Situation ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt. Hierbei wird die Wahrscheinlichkeit einer Herzinsuffizienz durch die klinische Vorgeschichte, die körperliche Untersuchung und ein EKG evaluiert. Danach werden die natriuretischen Peptide gemessen, dies ist jedoch nicht in allen Krankenhäusern routinemäßig inkludiert, und abschließend eine Echokardiographie durchgeführt. Wird der Verdacht auf Herzinsuffizienz bestätigt, so ist die Ätiologie abzuklären und eine adäquate Therapie einzuleiten (4).

In der klinischen Vorgeschichte sind vorallem Vorerkrankungen, wie koronare Herzkrankheit, arterieller Hypertonus, kardiotoxische Medikamente, Diuretikaehinnahme, Orthopnoe, sowie paroxysmale nächtliche Dyspnoe, relevant. Im Status und der körperlichen Untersuchung wird vorallem auf bilaterale Knöchelödeme, Herzgeräusche, jugulovenöse Dilatation, sowie einen lateral verschobenen apikalen Herzspitzenstoß geachtet. Im EKG ist jegliche Abnormalität zu werten. Bei keiner oder geringer Wahrscheinlichkeit auf Herzinsuffizienz müssen andere Diagnosen in Betracht gezogen werden, bei hoher Wahrscheinlichkeit werden die natriuretischen Peptide gemessen oder direkt eine Echokardiographie durchgeführt. Bei normalen Werten soll an andere Diagnosen gedacht werden, bei erhöhten Werten (NT-proBNP  $\geq 125\text{pg/ml}$ , BNP  $\geq 35\text{pg/ml}$ ) wird eine Echokardiographie durchgeführt. Ist dieses unauffällig, sollen erneut andere

Diagnosen in Betracht gezogen werden, ist dies auffällig wird eine Herzinsuffizienz bestätigt (4).



**Abbildung 1.** Algorithmus für die Diagnostik der Herzinsuffizienz im nicht-akuten Setting (4)

### **1.5.6 Algorithmus für die Diagnostik und das Management in der Akutsituation**

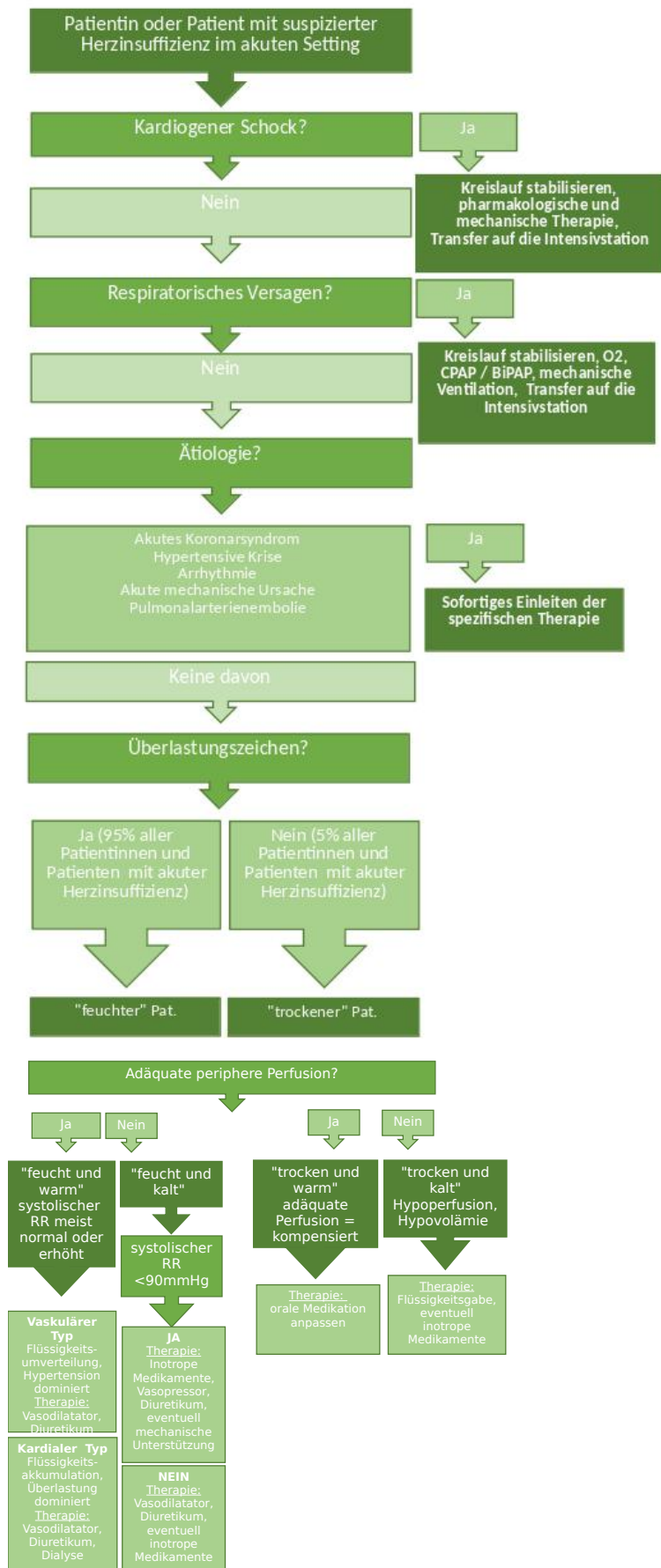
Das akute Herzversagen beschreibt das rapide Eintreten oder die rapide Verschlechterung von bereits bestehenden Zeichen und Symptomen der Herzinsuffizienz (4).

Das akute Herzversagen ist potentiell letal und verlangt nach akuter Evaluation und Behandlung (4).

Patientinnen und Patienten mit akuter Herzinsuffizienz können nach systolischem Blutdruck eingeteilt werden, dieser kann physiologisch bis leicht erhöht sein (90-140mmHg) oder erhöht sein (>140mmHg). Letzteres wird als hypertensive akute Herzinsuffizienz bezeichnet. 5-8% der Patientinnen und Patienten präsentieren sich mit einem erniedrigten systolischen Blutdruck (<90mmHg), dies ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet, vorallem wenn zusätzlich eine Hypoperfusion besteht (4).

Patientinnen und Patienten können jedoch auch nach den Ursachen der Dekompensation eingeteilt werden, hierzu zählen das akute Koronarsyndrom, die hypertensive Krise, Arrhythmien oder schwere Bradykardien, sowie mechanische Ursachen und die akute Pulmonalarterienembolie (4).

In der folgenden Abbildung wird der Algorithmus für die Diagnostik und das Management der akuten Herzinsuffizienz dargestellt. Im Falle eines kardiogenen Schocks oder eines respiratorischen Versagens soll der Kreislauf stabilisiert werden, eine adäquate Therapie eingeleitet werden und die Patientin oder der Patient auf die Intensivstation transferiert werden. Beim Vorliegen einer konkreten Ursache sollte diese sofort spezifisch therapiert und behoben werden. Bei Überlastungszeichen wird der Patient in die Kategorien „feucht“ und „trocken“ eingeteilt und je nach Perfusionszustand weiter in „feucht und warm“, „feucht und kalt“, „trocken und warm“, „trocken und kalt“. Die Therapie für die jeweilige Kategorie ist der Abbildung zu entnehmen und wird im Therapie-Teil dieser Arbeit näher beleuchtet (4).



**Abbildung 2.** Algorithmus für die Diagnostik und das Management der akuten Herzinsuffizienz (4)

## **2 Material und Methoden**

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine detaillierte systematische Literaturrecherche durchgeführt, um eine fundierte Basis für weitere Studien aufzuweisen. Verwendet wurden PubMed und Researchgate unter der Eingabe von den Keywords heart failure, acute heart failure, chronic heart failure, pharmacological treatment of heart failure, ace-inhibitor, betablocker, mineralocorticoid receptor antagonist, diuretics, at-receptor inhibitor, neprilysin inhibitor, if-channel blocker, digoxin, n-3 pufa.

### **2.1 Zielsetzung**

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es, die aktuellen Forschungsergebnisse und Leitlinien zur optimalen medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz zusammenzufassen.

### **2.2 Zielgruppen**

Das erstellte Management richtet sich in erster Linie an Patientinnen und Patienten mit akuter oder chronischer Herzinsuffizienz, sowie Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz bei reduzierter Ejektionsfraktion. Auch zu vermeidende Medikamente werden erläutert.

### **2.3 Konzept**

Bei der Entwicklung des Konzeptes standen die Bedürfnisse der Zielgruppe nach aktuellen, praxisrelevanten und implementierbaren Informationen im Vordergrund. Entsprechend der Einschluss- und Ausschlusskriterien wurde die Literatur ausgewählt.

Als Einschlusskriterium wurden Basisinformation (Titel, Angaben zum Autor sowie zur Quelle, qualitativ hochwertige Journals und Verlagswesen) gefordert. Die Bewertbarkeit wurde durch die Form der Diagnostik oder der Therapie, sowie durch

die Ergebnisse, festgestellt. Eingeschlossen wurden Veröffentlichungen in deutscher und englischer Sprache.

Ausschlusskriterien waren das fehlende Vorliegen von Ergebnissen, unzureichende Quellenangaben innerhalb der Publikation, sowie inkohärente Schlussfolgerungen.

Bei der Bewertung der Literatur wurden folgende Leitfragen bedacht: Helfen die Informationen bei der Problemlösung? Sind die Informationen authentisch und qualitativ hochwertig? Ist das empfohlene Management durchführbar?

### **3 Ergebnisse – Resultate**

#### **3.1 Therapie**

Die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz ist meist eine Kombination aus vielen unterschiedlich wirkenden Arzneimitteln. Im folgenden Abschnitt werden die häufigsten dieser Medikamente genauer erklärt und danach auf die Therapieschemata Bezug genommen.

##### **3.1.1 Wirkstoffe**

###### **3.1.1.1 ACE-Hemmer**

Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) Hemmer, auch ACE-Inhibitoren genannt, zeigen bei Patientinnen und Patienten mit einer HFrEF eine Reduktion der Mortalität und sind bei allen Patientinnen und Patienten ab dem NYHA II Stadium indiziert. Die ACE-Hemmer sollen bis zur maximalen Dosis, die von der Patientin oder dem Patienten toleriert wird, hochdosiert werden (4,18,20).

Die ACE-Hemmer können in zwei unterschiedliche Gruppen, welche sich durch Aktivität unterscheiden, einteilen. Dies bedeutet, dass entweder ein bereits aktives Präparat eingenommen wird, oder ein inaktives Präparat, welches im Körper nach Metabolisierung aktiv wird (19).

Die ACE-Hemmer verhindern die Spaltung des inaktiven Angiotensin I zu der aktiven Form Angiotensin II. Durch unterschiedliche Wirkorte des Angiotensin II wird

durch dessen Hemmung an mehreren Stellen des Organismus eine Funktion gehemmt (19).

Angiotensin II führt akut über einen Angiotensin-II-Rezeptor (AT) Subtyp I zur Kontraktion von glatten Gefäßmuskelzellen. Durch eine andauernd chronische Angiotensin II Einwirkung kommt es auf Grund von Proliferation zum Remodelling an Herz und Niere. Das Remodelling kann am Herz zu Arteriosklerose führen. Das Andocken von Angiotensin II an den Rezeptoren setzt Aldosteron in der Niere frei. Das Aldosteron bewirkt eine Wasser- und Natriumretention in der Niere und somit einen Anstieg des Intravasalvolumens, somit auch des Blutdrucks. Zusätzlich führt das Aldosteron zu einer Elimination von Kalium, welches zu einer Hypokaliämie führen kann. Angiotensin II inaktiviert weiters Bradykinin (21,22).

Somit hemmt der ACE-Hemmer das Remodelling an Herz und Niere, wirkt somit protektiv gegen Arteriosklerose, senkt den Blutdruck, kann jedoch auch Hyperkaliämien verursachen. Deswegen sollen regelmäßige Kontrollen vereinbart werden, da Hyperkaliämien zu bradykarden Herzrhythmusstörungen führen können. Weiters erhöhen ACE-Hemmer die Bradykinin Konzentration, welches zu Angioödem im Gesicht-, Mund- und Larynxbereich und Reizhusten führen kann. Um diese unerwünschte Arzneimittelwirkung zu umgehen, wird als Alternative ein AT1-Rezeptor-Blocker verordnet, da dieser nicht auf die Produktion des Angiotensin II Einfluss nimmt, sondern nur das Andocken von Angiotensin II am AT1-Rezeptor verhindert. Somit wird Bradykinin nicht erhöht (21,22).

Zu den absoluten Kontraindikationen gehören eine bilaterale Nierenarterienstenose, Schwangerschaft und ein bereits bestehendes Angioödem (19,21,23).

### **3.1.1.2 Beta-Blocker**

Beta-Blocker reduzieren die Mortalität und Morbidität bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer HFrEF, welche bereits mit ACE-Hemmern und meistens auch Diuretika therapiert sind (4).

Sobald die Diagnose einer HFrEF gestellt ist, kann eine Therapie mit ACE-Hemmern und Beta-Blockern begonnen werden (4).

Bei Beta-Blockern wird durch die negativ inotrope Wirkung am Herzen das Herzminutenvolumen gesenkt. Weiters kommt es durch die Hemmung der Renin-Freisetzung in der Niere zu einem Absenken des totalen peripheren Widerstands. Durch die negativ chronotrope Wirkung wird die Herzfrequenz gesenkt (21). All diese Funktionen werden über die Hemmung von Beta-1-Rezeptoren vermittelt. Bei der Hemmung von Beta-2-Rezeptoren kommt es zu einem erhöhten peripheren Gefäßwiderstand, weshalb eine Beta-1-Selektivität zu bevorzugen ist. Durch die Blockade präsynaptischer Faktoren kommt es außerdem zu verminderter Noradrenalin-Freisetzung (23).

Durch die Hemmung von bronchodilatierenden Beta-2-Rezeptoren kann das Risiko zur Verschlechterung von Asthma bronchiale und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen erhöht werden. Auch die Gefahr von Hyperglykämien bei der Einnahme von Insulin oder Sulfonylharnstoffen bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus ist bei Beta-Blocker Einnahme erhöht. Chronische Herzinsuffizienz kann bei zu schneller Dosiserhöhung Bradykardien oder AV-Blöcke auslösen, weshalb regelmäßig EKG-Kontrollen durchgeführt werden sollen. Eine weitere unerwünschte Arzneimittelwirkung ist das eventuelle Auftreten von erektilen Dysfunktionen, sowie verminderte Libido und induzierter Müdigkeit. Dies sollte vor allem im Bezug auf die Compliance der Patientinnen und Patienten immer bedacht werden (21).

Absolute Kontraindikationen sind Bradykardie, Hypotonie, schwere Herzrhythmusstörungen, schwere periphere Durchblutungsstörungen, sowie Asthma bronchiale. Auch die Kombination von Beta-Blockern mit Calciumantagonisten vom Diltiazem- und Verapamil-Typ sind aufgrund der Möglichkeit von bradykarden Herzrhythmusstörungen und hypotonen Krisen kontraindiziert (19,23).

### 3.1.1.3 Mineralocorticoidrezeptor-Blocker

Die Mineralocorticoidrezeptor-Blocker, mit den bekanntesten Vertretern Spironolacton und Eplerenon, sollen bei Patientinnen und Patienten mit einer persistierenden LVEF  $\leq 35\%$ , sowie einer Verschlechterung der LVEF  $\leq 35\%$ , trotz bereits bestehender adäquater Therapie mit ACE-Hemmer und Beta-Blocker begonnen werden. Es zeigt sich eine deutliche Reduktion der Sterblichkeit und der Hospitalisierungsrate. (4).

Spironolacton und Eplerenon hemmen die Bindung von Aldosteron, welches in der Nebennierenrinde über die Stimulation von Angiotensin II gebildet wird, an dessen Rezeptor in der Niere (21, 23). Aldosteron hat im distalen Tubulus und am Beginn des Sammelrohrs in der Niere eine effektsteigernde Wirkung auf die Natriumaufnahme und die Kaliumabgabe. Durch dessen Hemmung kommt es zur gegensätzlichen Wirkung. Folglich kommt es zur Senkung der Natriumresorption und zu einer verminderten Kaliumausscheidung (23). Dadurch kommt es zu einer vermehrten Wasserausscheidung, welches folglich eine verminderte Volumsbelastung für das Herz ergibt (24). Darüber hinaus hat Spironolacton eine hemmende Wirkung auf die Remodelling Aktivität von Aldosteron. In dieser Hinsicht ergänzen sich ACE- Hemmer, AT1-Rezeptor-Blocker und das Spironolacton (21,19,3).

Das Eplerenon ist dem Spironolacton strukturähnlich, hat jedoch keine antiandrogenen und antigestagenen Nebenwirkungen (23).

Bei Patientinnen und Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion und einem Kaliumserumspiegel über 5.0mmol/L sollten regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden (4).

In der Schwangerschaft, bei schweren Formen von Hyperkaliämie, Hyponatriämien und schwerer beeinträchtigter Nierenfunktion sollte auf Mineralocorticoidrezeptor-Blocker verzichtet werden, sie zählen als Kontraindikationen (23).

### 3.1.1.4 Diuretika

Es wird empfohlen Diuretika bei Patientinnen und Patienten mit einer HFrEF, welche Anzeichen und Symptome einer Volumenüberlastung zeigen, zu verabreichen (4).

In Studien zeigte sich, dass bei chronischer Herzinsuffizienz Patientinnen und Patienten nach Gabe von Schleifendiuretika und Thiaziddiuretika eine Verbesserung der Belastung, der Sterblichkeit und der Progredienz einer Herzinsuffizienz zeigten (4,25).

Schleifendiuretika bewirken in einer viel kürzeren Zeit eine intensivere Diurese als Thiaziddiuretika. Obwohl die beiden Arten von Diuretika synergieren, kann es durchaus schnell zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen, weshalb eine Kombination beider mit Vorsicht geschehen sollte. Es wird versucht eine Dosierung zu wählen, die Patientinnen und Patienten mit der möglichst niedrigsten Dosis in einem euvolämischen Zustand bringt (4).

Die Wirkweise der beiden genannten Diuretikagruppen unterscheidet sich durch ihren Wirkungsort in der Niere (19,21,23). Die sogenannten Schleifendiuretika hemmen in dem aufsteigenden Abschnitt der Henle-Schleife den Co-Transport von Natrium, Kalium und Chlorid (23). Die physiologische Wirkung der Wasserrückresorption wird aufgehoben und es kommt zum Volumenverlust (19).

Auf Grund von massiven Wasserverlusten kann es zu Bluteindickungen mit erhöhter Thromboseneigung kommen (19,23).

Die häufigste Nebenwirkung von Schleifendiuretika und Thiaziddiuretika ist die Hypokaliämie auf Grund des erhöhten Kaliumverlustes in der Niere. Die Hypokaliämie kann sich durch Muskelschwäche, Obstipation, Hyperglykämien oder Arrhythmien äußern (19).

Absolute Kontraindikationen bei Schleifendiuretika sind eine Hypovolämie, eine Hypokaliämie, eine Hyponatriämie, Schwangerschaft und Stillzeit (23).

Die Thiaziddiuretika blockieren am Beginn des distalen Tubulus die Resorption von Natrium und Chlorid durch dessen Co-Transporter. Dadurch kommt es zu Ausscheidung von Natriumchlorid, Kalium, Magnesium und Wasser. (23,25).

Im Gegensatz zu Schleifendiuretika beginnen die Thiaziddiuretika erst nach Stunden mit ihrer Wirkung und besitzen darüber hinaus eine längere Wirkdauer als die Schleifendiuretika. Die Verabreichung sollte deshalb bei Kombination mit Schleifendiuretika richtig abgestimmt sein, um die gezielte Wirkung zu erzeugen (23,25).

Bei alleiniger Monotherapie von Thiaziddiuretika erreichen sie im Vergleich zu Schleifendiuretika eine maximale Wirkung von 30-40 Prozent (23,25).

Als Nebenwirkung kann es bei Thiaziddiuretika nach längerer Anwendung durch die Natriumausscheidung zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und somit in weiterer Folge zum Wirkverlust führen. Durch die Gabe von ACE-Hemmern, welche bei Patientinnen und Patienten ab einer symptomatischen NYHA Stufe (NYHA II-IV) bereits indiziert ist, kann der Wirkverlust verhindert werden (23).

Bei einer über mehrere Tage laufenden Therapie mit Diuretika kann es zur Abnahme dessen Wirkung kommen. Durch die Kombination von Diuretika mit verschiedenen Ansatzpunkten in dem tubulären System der Niere wird versucht dieses Problem zu umgehen. Es gibt mehrere Gründe einer Resistenzentwicklung. Durch eine unregelmäßige Einnahme und somit mangelnder Compliance von Patientinnen und Patienten kann eine Resistenz gefördert werden. Darüber hinaus kann eine zu schwache Durchblutung der Niere, verursacht durch Hypotonie, Antihypertensiva und reduziertes zirkulierendes Volumen, eine Niereninsuffizienz oder ein nephrotisches Syndrom fördernd wirken (19).

Bei bestehender schwerer Leberschädigung, Gicht, Schwangerschaft oder in der Stillzeit sind Thiaziddiuretika kontraindiziert (23).

Zusätzlich sollte man erwähnen, dass Patientinnen und Patienten bei passender Compliance eingeschult werden können die Dosierung der Diuretika selbstständig nach eigenem Einschätzen der Symptome anzupassen (4).

#### **3.1.1.5 AT1-Rezeptor-Blocker**

Ein AT1-Rezeptor-Blocker wird verordnet, wenn bei ACE-Hemmern Angioödeme oder Reizhusten auftreten, sowie bei anderen Unverträglichkeiten gegenüber ACE-Hemmern (21,22).

Es wurde versucht eine Kombinationstherapie von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptor-Blocker zu etablieren, jedoch zeigte sich, dass sich die Nutzen-Risiko Abschätzung nur bei speziellen Patientenkollektiven rentiert (4).

AT1-Rezeptor-Blocker setzen einen Schritt später ein als die zuvor erwähnten ACE-Hemmer. AT1-Rezeptor-Blocker verhindern, dass das Angiotensin II am Rezeptor an der Niere anbinden kann (21). AT1-Rezeptor-Blocker verhindern somit die gefäßkontrahierende Wirkung von Angiotensin II (23).

Im Vergleich zu ACE-Hemmern ist die Inaktivierung des Bradykinin nicht gehemmt und somit kann bei einer Unverträglichkeit von ACE-Hemmern auf die AT1-Rezeptor-Blocker gewechselt werden (21).

Zu den absoluten Kontraindikationen gehören eine bilaterale Nierenarterienstenose, Schwangerschaft und Stillzeit (21,23).

#### **3.1.1.6 Nephilysin-Hemmer**

In den letzten Jahren hat sich ein neue Wirkstoffklasse in die Therapie der Herzinsuffizienz etabliert. Hierbei handelt es sich um eine Kombination aus dem bereits bekannten AT1-Rezeptorblocker Valsartan und einem neuen Nephilysin-Inhibitor. Diese Klasse wird als Angiotensin-Nephilysin-Inhibitor (ARNI) bezeichnet (4). Die Wirkweise des AT1-Rezeptorblocker wird in dem Absatz darüber

genauestens beschrieben. Durch die Blockade wird die gefäßkontrahierende Wirkung von Angiotensin II gehemmt (23). Zusätzlich wird die Aldosteron Produktion durch die Blockade gehemmt (44).

Durch das Voranschreiten der Herzinsuffizienz kommt es zu einer verminderten Wirkung der Natriuretischen Peptide, insbesondere von ANP und BNP. Hierbei spielt die Downregulation der Natriuretischen Peptidrezeptoren eine tragende Rolle. Durch die Neprilysin Inhibition kommt es zu einer verringerten Degradierung der Natriuretischen Peptide im Körper und somit kann versucht werden eine Resistenz der Natriuretischen Peptidrezeptoren zu verringern (44).

Durch die verbesserte Wirkung der Natriuretischen Peptide kommt es zu einer stimulierten Vasodilatation. In der Niere kommt es zu einem gesteigerten renalen Blutfluss und einer gesteigerten GFR. Darüber hinaus wird die Natriumrückresorption im proximalen und distalen Teil des Nephrons gehemmt, was wiederum zu verbesserter Wasserausscheidung führt. Ein weiterer positiver Effekt der Natriuretischen Peptide ist die verminderte Sekretion von Endothelin über das RAAS und das sympathische System. (44).

In den Kardiomyozyten und den kardialen Fibroblasten spielen die Natriuretischen Peptide eine antiinflammatorische, antifibrotische und antihypertrophe Wirkung (44).

Neben der Spaltung von Natriuretischen Peptiden, werden auch Bradykinin, vasoaktive intestinale Peptide, Neurotensin, Beta-Amyloid und einige weitere Peptide von Neprilysin gespalten. Durch dessen Inhibition kommt es natürlich zu dessen Anstieg. Hierbei sei ein besonderes Augenmerk auf Bradykinin gelegt, welches viele positive Effekte, bereits durch ACE-Hemmer hervorgerufen, mit sich bringt. Das Bradykinin kann neben seiner bekannten Nebenwirkung, dem Reizhusten, den Blutdruck senken, jedoch auch weitere schwere Events reduzieren (44). Die durch den Beta-Amyloid Anstieg gefürchteten kognitiven Beeinträchtigungen wurden in der PARADIGM-HF Studie nicht nachgewiesen (45).

Zur Kontrolle der Therapie muss das BNP zu Nutze gezogen werden, da das BNP indirekt durch die Inhibition im Vergleich zum NTpro-BNP gesteigert wird (44).

In einer großen Doppelblindstudie wurde die Wirkung und das Outcome von Enalapril, einem der häufigsten verschriebenen ACE-Hemmer und dem Kombinationspräparat Sacubitril/Valsartan bei Patientinnen und Patienten ab einer NYHA II Stufe und einer LVEF <40% verglichen. Es zeigte sich eine Überlegenheit von dem Kombinationspräparat durch eine Reduzierung der kardiovaskulären Tode, der Hospitalisierungsrate und der Verschlechterung der Herzinsuffizienz Symptomatik (4,45,46). Es zeigte sich jedoch eine um 6% gesteigerte Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu dem Enalapril eine Hypotension zu entwickeln. Eine weitere Nebenwirkung ist die Entstehung eines Angioödems. Dieses Risiko wird jedoch durch das Abwarten von mindestens 36 Stunden nach Absetzen des ACE-Hemmers verringert, bevor mit der Therapie begonnen wird. Daraus ergibt sich eine Kontraindikation für die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan. In der ESC Guideline wird es empfohlen bei noch bestehender Symptomatik trotz adäquater Therapie bestehend aus ACE-Hemmer, Beta-Blocker und Mineralocorticoidrezeptorblocker und einer LVEF  $\leq$  35% den ACE-Hemmer durch einen ARNI zu ersetzen (4).

In dem amerikanischen Gegenstück der American Heart Association und der Heart Failure Society of America wird es empfohlen bei einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz oder ab einer NYHA Klasse II oder III mit HFREF den ACE-Hemmer durch einen ARNI zu ersetzen, sollten keine Kontraindikationen, wie zum Beispiel ein bereits aufgetretenes Angioödem oder eine Unverträglichkeit gegen Bestandteile des Arzneimittels, vorhanden sein. Trotzdem wird nur bei ungefähr 10% der indizierten Patienten ein ARNI verwendet. Mögliche Gründe dafür sind die klinische Unerfahrenheit mit dem Medikament, Sicherheitsbedenken, die Kosten des Medikaments oder die Abneigung der Umstellung der medikamentösen Therapie bei stabilen Patientinnen und Patienten (45).

### **3.1.1.7 If-Kanal-Hemmer**

Der bekannteste Vertreter dieser Wirkstoffklasse ist das Ivabradin (21). Durch die Hemmung des If-Kanals im Sinusknoten kommt es zu einer negativ chronotropen Wirkung (4,23). Ivabradin sollte auf Grund der Wirkweise nur bei Patientinnen und Patienten mit bestehendem Sinusrhythmus verabreicht werden (4).

Ivabradin zeigte bei symptomatischen HFrEF Patienten mit einer LVEF  $\leq$  35%, bestehendem Sinusrhythmus, einer Herzfrequenz  $>$  70 Schlägen pro Minute, welche mit einer adäquaten dreifach Kombinationstherapie bestehend aus ACE-Hemmer, Beta-Blocker und Mineralocorticoidrezeptorblocker versorgt sind, eine Reduzierung von der Mortalität und der Hospitalisierungsrate (4,26). Darüber hinaus kann Ivabradin bei einer Kontraindikation oder Intoleranz von Beta-Blockern als dessen Ersatz angewendet werden (27).

Unerwünschte Nebenwirkungen von Ivabradin sind Lichtwahrnehmungen, sogenannte Phosphene, sowie schwere Bradykardien (21). Ivabradin darf nicht in der Schwangerschaft oder in der Stillzeit eingenommen werden. Weitere Kontraindikationen sind Bradykardien, ein kardiogener Schock, eine akute Mitralinsuffizienz, eine Hypotonie  $<$  90 mmHg systolisch, ein Sick Sinus Syndrom, eine instabile Angina pectoris und ein atrioventrikulärer Block Grad III (27).

### **3.1.1.8 Digoxin**

Die Digoxin Gabe bei Herzinsuffizienz Patientinnen und Patienten ist kontrovers und nicht einheitlich geregelt. Hierbei gibt es widersprüchliche Studien, die je einen anderen Standpunkt vertreten (4). In einer dieser Meta-Analysen wird eine erhöhte Mortalität und Hospitalisierungsrate entdeckt (4,28). In einer anderen hat sich jedoch kein Anstieg der Mortalität gezeigt (4,29).

Bei Patientinnen und Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz und einer Vorhofflimmerarrhythmie (VHF) ist es dennoch laut ESC Guidelines empfohlen, bei Ausschöpfung anderer Therapieoptionen durch die Gabe von Digoxin zu versuchen die rapide ventrikuläre Frequenz zu verlangsamen (4).

Digoxin zählt zu den Herzglykosiden und hemmt die magnesiumabhängige Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase. Somit wird der intrazelluläre Natriumspiegel erhöht. Dadurch ist die Funktion des Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> Austauschers gemindert, somit kommt weniger Natrium in die Zelle und weniger Kalzium wird aus der Zelle transportiert. Daraus resultiert ein erhöhter intrazellulärer Kalziumspiegel, der für eine verbesserte Kontraktionskraft des Herzens zuständig ist. Weitere Effekte des Digoxin sind das Herabsetzen der Erregungsleitung, eine verlangsamte Frequenz und die Senkung der Reizschwelle eines Erregungspotenzials. (19,23).

Wichtige Nebenwirkungen des Digoxin sind Herzarrhythmien, gastrointestinale Beschwerden und Übelkeit und Erbrechen, welche wegweisend für eine Überdosierung und für einen zu hohen Plasmaspiegel sein können. Bei bekannten Herzrhythmusstörungen sollte auf Digoxin verzichtet werden (23).

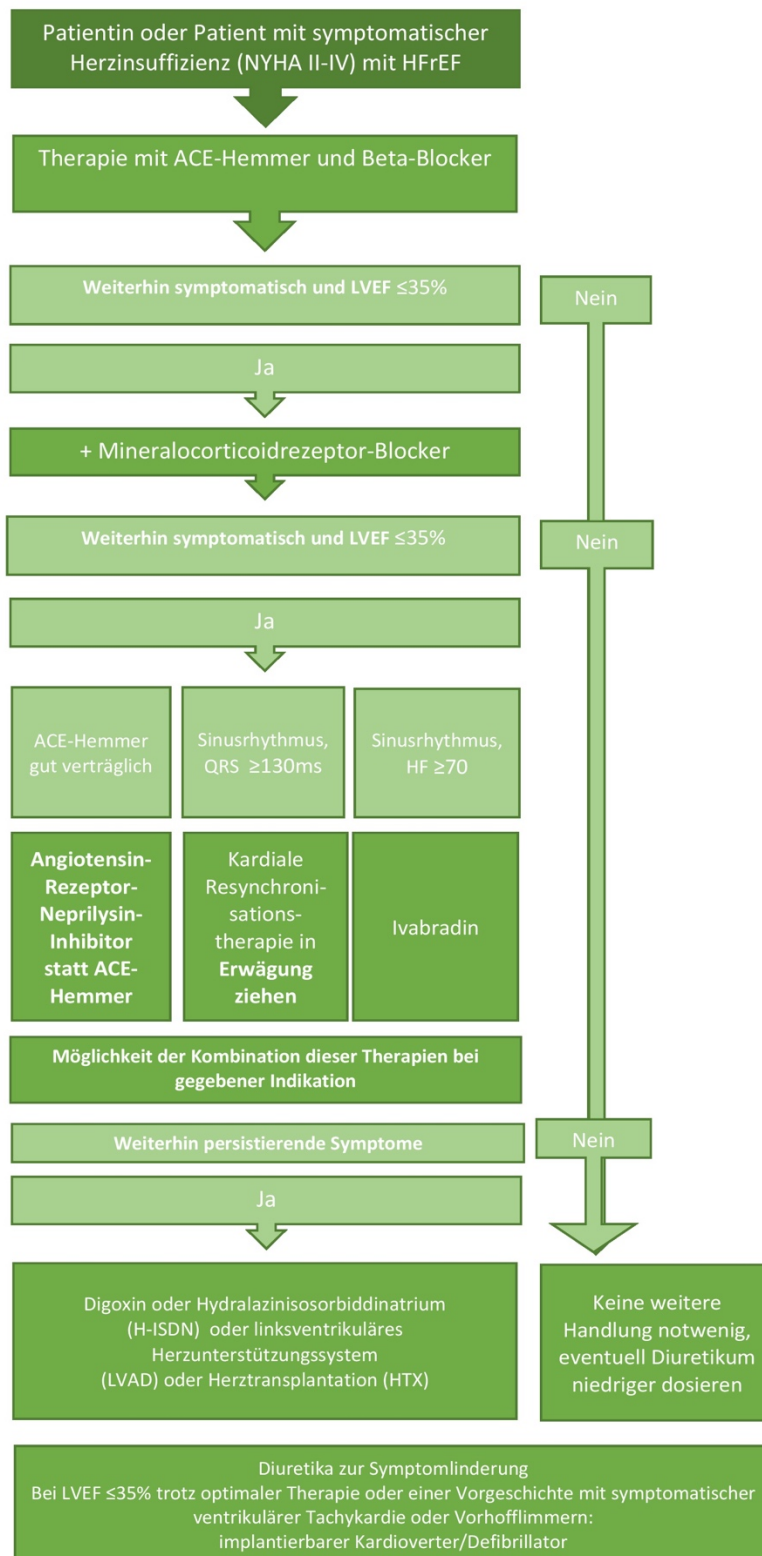
### **3.1.1.9 N-3 PUFA**

N-3 PUFA sind mehrfach ungesättigten Omega-3 Fettsäuren, welche in der richtigen Dosierung einen kleinen Effekt auf die Mortalität und Hospitalisierungsrate der Herzinsuffizienz zeigen (4,30).

Nur bei einer Konzentration von Docosahexansäure und Eicosapentaensäure über 85% (850mg/g) wurde eine positive Wirkung beobachtet. Bei Patientinnen und Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz, welche bereits mit einer adäquaten Dreifachkombinationstherapie bestehend aus ACE-Hemmer, Beta-Blocker und Mineralcorticoid-Rezeptorblocker therapiert sind, kann eine zusätzliche Gabe erwogen werden (4).

### 3.1.2 Empfehlung entsprechend NYHA-Klassifikation/Ejektionsfraktion

#### 3.1.2.1 Therapie bei symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)



**Abbildung 3.** Algorithmus für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer HFrEF (4)

Bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) und symptomatischer HFrEF wird eine Therapie mit ACE-Hemmern und Beta-Blockern begonnen. Bei Symptombefreiheit ist keine weitere Handlung notwendig, ein eventuelles Diuretikum kann möglicherweise niedriger dosiert werden. Ist die Patientin oder der Patient weiterhin symptomatisch und besitzt eine LVEF  $\leq 35\%$ , so wird ein Mineralocorticoidrezeptorblocker verabreicht. Hier ist wiederum bei Symptombefreiheit keine weitere Handlung notwendig, auch hier kann ein eventuelles Diuretikum möglicherweise niedriger dosiert werden. Bei weiterhin bestehender Symptomatik und LVEF  $\leq 35\%$  gibt es drei Pfade, die eingeschlagen werden können. Bei guter ACE-Hemmer-Verträglichkeit kann ein Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor statt einem ACE-Hemmer verabreicht werden. Bei einem Sinusrhythmus, sowie einem QRS  $\geq 130\text{ms}$ , sollte eine kardiale Resynchronisationstherapie in Erwägung gezogen werden. Bei einem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz  $\geq 70$  Schlägen pro Minute kann Ivabradin verabreicht werden. Bei gegebener Indikation können diese Therapiemöglichkeiten auch kombiniert werden. Bei Symptombefreiheit ist erneut keine weitere Handlung notwendig, ein Diuretikum kann nach Möglichkeit niedriger dosiert werden. Persistieren die Symptome weiterhin soll an die Möglichkeit einer Digoxin oder Hydralazinisosorbiddinatrium (H-ISDN) Gabe gedacht werden. Auch besteht die Möglichkeit eines linksventrikulären Herzunterstützungssystems (LVAD) oder als Ultima Ratio die der Herztransplantation (HTX). Diuretika können zur Symptomlinderung verabreicht werden. Bei einer LVEF  $\leq 35\%$  trotz optimaler Therapie oder einer Vorgeschichte mit symptomatischer ventrikulärer Tachykardie oder Vorhofflimmern besteht die Option eines implantierbaren Kardioverter oder Defibrillator.

### **3.1.2.2 Zusätzliche Therapieoptionen bei symptomatischer (NYHA-Klasse II–IV) Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)**

Auf Grund der vielen Möglichkeiten zur Entstehung einer Herzinsuffizienz und der Möglichkeit von bestehenden Co-Morbiditäten kommt es bei vielen Patientinnen und Patienten zu Verabreichung zusätzlicher Arzneimittel. Solche Medikamente wie

Digoxin, Mineralocorticoidrezeptorblocker, Diuretika wurden bereits in den Abschnitten oben beschrieben und erwähnt.

Bei Patientinnen und Patienten, die zusätzlich ein Vorhofflimmern zur bestehenden Herzinsuffizienz entwickeln, ist es auf Grund der erhöhten Wahrscheinlichkeit ein thromboembolisches Ereignis zu erleben, welches zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen kann, das Ziel das Thromboserisiko adäquat zu behandeln (4).

Es gibt zwei Punkte, die hierbei beachtet werden müssen. Durch die Gabe von niedrig dosiertem Amiodaron versucht man bei bereits bestehender Beta-Blocker Anwendung die Überleitung am Herzen zu drosseln (31). Zweitens sollte bei bestehendem VHF an eine Antikoagulation gedacht werden, um mögliche Thrombenbildungen und dessen Folgen zu verhindern (4,31).

Es sollte zu einer Nutzen-Risiko Abschätzung auf Grundlage des CHA2DS2-VASc und HAS-BLED Scores kommen (4,32).

Akronym	Risikofaktor	Punkte
C	Chronische Herzinsuffizienz / linksventrikuläre Dysfunktion	1
H	Hypertonie	1
A2	Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes Mellitus	1
S2	Schlaganfall / TIA / Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Vorerkrankung	1
A	Alter 65-74 Jahre	1
Sc	Sex Category: Weibliches Geschlecht	1

Punkte	Schlaganfallrisiko/Jahr
1	1%
2	2%
3	3%
4	4%
5	7%
6	10%

**Abbildung 4.** CHA2DS2-VASc-Score (47)

Beim CHA2DS2-VASc-Score wird das Thromboembolie-Risiko bei Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern mit Hilfe der Risikofaktoren abgeschätzt. Somit kann aufgrund der klinischen Wahrscheinlichkeit die Indikation einer Thromboembolieprophylaxe gestellt werden. Bei einem CHA2DS2-VASc-Score  $\geq 2$  bei Männern bzw. Score  $\geq 3$  bei Frauen wird aktuell eine orale Antikoagulation empfohlen (47).

Akronym	Kriterium	Punkte
H	Hypertonus	1
A	Abnorme Funktion der Niere / Leber	1
S	Schlaganfall	1
B	Blutungsneigung	1
L	Labile INR-Werte	1
E	Eldery, Alter > 65 Jahre	1
D	Drugs: Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR, Alkoholabusus	1

Punkte	Interpretation
$\leq 2$	Niedriges bis moderates Blutungsrisiko
$> 2$	Hohes Blutungsrisiko

**Abbildung 5.** HAS-BLED-Score (48)

Der HAS-BLED-Score wird für das Abschätzen des Blutungsrisikos bei Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern bei geplanter Antikoagulation verwendet. Bei einem niedrigen Score ( $\leq 2$ ) besteht in der Regel keine Kontraindikation für eine Antikoagulation, bei einem hohen Blutungsrisiko ( $>2$ ) müssen die Vor- und Nachteile, sowie die Intensität der Antikoagulation sorgfältig geprüft werden (48).

Bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und VHF ohne Klappenvitien sollten die neuen Oralen Antikoagulantien (NOAK) (z.B. Pradaxa, Xarelto, Eliquis) verordnet werden (4,32). Bei bestehenden Klappenvitien sollten jedoch orale Vitamin K-Antagonisten (z.B. Marcoumar) verwendet werden, um das Embolierisiko zu minimieren (4).

Bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und bestehender KHK oder Angina Pectoris zeigten einige Medikamente positive Effekte auf die jeweils andere Erkrankung. Beta-Blocker, welche als erstes bei Herzinsuffizienz verordnet werden, zeigten positive Effekte auf eine Angina Pectoris. Die Gabe von Ivabradin, bei

dessen richtiger Indikation, zeigte ebenfalls positive Effekte bei Angina Pectoris. Antianginöse Medikamente, wie Amlodipin, Nicorandil und Nitrate, sind für die gleichzeitige Gabe bei Herzinsuffizienz und Angina Pectoris sicher (4). Jedoch sollte auf die Gabe von Diltiazem und Verapamil Typ ähnlichen Kalziumantagonisten verzichtet werden (4,21).

Bei Patientinnen und Patienten mit einem Gewichtsverlust von  $\geq 6\%$  ihres gesamten Körpergewichts in den letzten 6-12 Monaten wird von einer Kachexie gesprochen. Eine Kachexie bei Herzinsuffizienz führt zu einer reduzierten Funktionskapazität, gesteigerter Hospitalisierung und einer gesteigerten Mortalität (4,33). Dieser Zustand sollte mit appetitsteigernden Medikamenten, körperlichen Übungen und ernährungsphysiologischer Ergänzung versorgt werden (4).

Einige Chemotherapeutika können zu einer Schädigung der LV-Funktion und einer Herzinsuffizienz führen. Bei bekannten kardiotoxischen Chemotherapeutika ist es empfohlen, vor der Verabreichung eine genaue Abklärung des Herzens durchführen zu lassen. Des Weiteren wird es empfohlen enge Kontrollen durchzuführen und bei Auftritt von moderaten bis schweren Symptomen die Chemotherapie zu unterbrechen und die Herzinsuffizienz zu therapieren und zu einem späteren Zeitpunkt mit der Chemotherapie fortzufahren (4).

Die Nebendiagnose Diabetes mellitus ist bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz geläufig. Ein erhöhter HbA1c-Wert hat eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein kardiovaskuläres Event und beeinflusst somit auch die Prognose der Herzinsuffizienz negativ (4,34,35). Bei richtiger Diät, Therapie und adäquat eingestelltem HbA1c-Wert ist jedoch keine Prognoseverschlechterung mehr vorhanden (4). Metformin ist das Mittel der Wahl bei Diabetiker vom Typ 2 mit Herzinsuffizienz. Es besteht jedoch eine Kontraindikation auf Grund der auftretenden Laktatazidose bei schwerer Niereninsuffizienz oder Leberbeeinträchtigung (4,35).

Bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus kommt es auf Grund von Flüssigkeitsretention zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz (4).

Für die Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren und die Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptor-Agonisten gibt es keine Daten für die Sicherheit bei Herzinsuffizienz Patientinnen und Patienten. Diese führen womöglich zu einer Risikosteigerung für kardiovaskuläre Events, deshalb sind bei neu verordneten antidiabetogenen Medikamenten engmaschige Kontrollen der Herzinsuffizienz nötig (4).

Eine niedrige low-density Lipoprotein Konzentration (LDL) korreliert mit einer schlechteren Prognose bei HFrEF. Durch die Gabe von Rosuvastatin zeigte sich keine Reduzierung der Mortalität. Deshalb sollte bei neu aufgetretener Herzinsuffizienz keine Statintherapie begonnen werden. Bei Patientinnen und Patienten mit einer bereits bestehenden Therapie mit Statinen auf Grund von Dyslipidämie und KHK sollte beim Auftreten einer Herzinsuffizienz die Therapie jedoch fortgeführt werden (4).

Die Hypertonie spielt eine tragende Rolle für das Risiko zur Entstehung einer Herzinsuffizienz. Die Inzidenz zur Entstehung der Herzinsuffizienz wird durch eine antihypertensive Therapie deutlich reduziert (4,36). Substanzen, welche eine negativ inotrope Wirkung besitzen, sollten nicht bei HFrEF verwendet werden. Hierbei handelt es sich vor allem um Diltiazem und Verapamil, welche beide zu den Kalziumantagonisten gezählt werden (4). Bei der Senkung des Blutdrucks durch Medikamente zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen Kalziumantagonisten und anderen Antihypertonika, welche zu einer neu auftretenden Herzinsuffizienz führen (36). Darüber hinaus sollte Moxonidin auf Grund der erhöhten Mortalität ebenfalls nicht verwendet werden (4).

Bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz, bei denen trotz einer Therapie bestehend aus ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Mineralocorticoidrezeptor-Blocker und einem Diuretikum der Blutdruck nicht adäquat gesenkt wird, zeigten sich Hydralazine und Amlodipine als sichere Antihypertonika (4).

Hyperurikämie und die daraus resultierende Gicht sind verschlechternde Umstände für die Prognose der Herzinsuffizienz (4). Laut der European League Against Rheumatism Guideline sollte die Harnsäure unter 6 mg/dL bleiben und Gichtsymptomatik zu vermeiden. Als Prävention sollten Xanthinoxidase Inhibitoren

(z.B. Allopurinol) verwendet werden. Wenn sich Hyperurikämie als Gichtanfall äußert, hat sich Colchicin gegenüber Nicht Steroidalen Antirheumatika als Therapie der Wahl durchgesetzt (4).

Die Gefahr des Auftretens eines Schlaganfalls und einer Herzinsuffizienz sind auf Grund der ähnlichen Risikofaktoren nicht selten. Beide Erkrankungen beeinflussen sich gegenseitig im Verlauf negativ (4,38). Bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Schlaganfallrisiko sollte eine genaue Risikoabwägung durchgeführt werden. Danach wird individuell entschieden, ob mit einer Antikoagulation und einer plättchenhemmenden Therapie begonnen wird (4). Das Blutungsrisiko überwiegt bei der Entscheidung zwischen der gewählten Therapie. Deshalb sollten NOAK anstelle von Vitamin K-Antagonisten verwendet werden (38). Bei Patientinnen und Patienten mit einer KHK wird eine niedrig dosierte Therapie mit Aspirin (75-100mg) zur Prävention durchgeführt (39).

Für die Prognose der Herzinsuffizienz ist das Auftreten einer Depression oft mit einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz verbunden (4). Der Cardiac Depression Scale und die Beck Depression Inventory (BDI) sind geeignete Werkzeuge für das Feststellen einer Depression bei Herzinsuffizienz Patientinnen und Patienten (4,39). Es sollte eine multimodale Therapie bestehend aus Medikamenten, Training des Kognitivem Verhaltens, Psychosozialer Therapie und körperlichem Training erfolgen um die Schwere der Depression, die Angst und die Lebensqualität zu verbessern (4).

Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren sind sicher in der Anwendung bei Herzinsuffizienz, obwohl dessen Erfolg zur Reduzierung der Depression bei Herzinsuffizienz Patientinnen und Patienten nicht bewiesen ist. Trizyklische Antidepressiva sollten auf Grund der möglichen Hypotension und der QT-Zeitverlängerung als Nebenwirkung nicht verwendet werden, da diese die Herzinsuffizienz verschlechtern (4,41).

Das gleichzeitige Bestehen einer Eisenmangelanämie bei Herzinsuffizienz führt zu einer Verschlechterung der Prognose. Jede Patientin oder jeder Patient mit einem diagnostizierten Eisenmangel muss genauestens untersucht werden, um die

Ursache ausfindig zu machen. Häufige Gründe eines Eisenmangels sind gastrointestinale Blutungen. Bei der Korrektur des Eisenmangels durch intravenöses Eisen zeigten sich eine Lebensqualitätsverbesserung, eine verbesserte Ausdauer bei Aktivität, eine erniedrigte Hospitalisierungsrate und verminderte Herzinsuffizienzsymptome. Das Erythropoetin stimulierende Darbepoetin zeigte keine Besserung bei klinischen Parametern. Es zeigte jedoch ein gesteigertes Risiko für eine Thromboembolie und wird deshalb nicht zur Verabreichung empfohlen (4).

Die Herzinsuffizienz und die chronische Niereninsuffizienz (CKD) sind häufig parallel erscheinende Erkrankungen. Die Ursache dafür liegt in den gleichen Risikofaktoren. DM, Hypertonie und Hyperlipidämie sind für beide Erkrankungen Risikofaktoren. Die Herzinsuffizienz und die CKD verschlechtern jeweils die Prognose der anderen Erkrankung. Die CKD wird ab einer Glomerulären Filtrationsrate (GFR) von  $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  definiert. Es sollte das Serumkreatinin genauestens kontrolliert werden, da ein 25% Anstieg oder das Absinken der GFR um 20% eine deutliche Verschlechterung der CKD und in Folge dessen der Herzinsuffizienz bewirken kann. Auf Grund der Kombination von Diuretika, Antibiotika und ACE Hemmer, AT1-Rezeptorblocker oder NSAR kann es zu einer akuten Niereninsuffizienz kommen. Es ist häufig der Fall, dass es beim Beginn der RAAS Inhibierung zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommt. Diese Verschlechterung sollte in der Regel so gering ausfallen, dass die Therapie nicht zwischenzeitlich unterbrochen werden muss. Bei starkem Serumkreatininanstieg sollte die Möglichkeit einer Nierenarterienstenose, einer Hyperkaliämie oder einer Hypo- oder Hypervolämie geklärt werden. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion muss auch immer daran gedacht werden eine Dosisanpassung der Medikation durchzuführen. Beispielsweise sollten Thiaziddiuretika als auch Schleifendiuretika höher dosiert werden, um den gleichen gewünschten Effekt wie zuvor hervorzurufen. Zusätzlich sollte bei Männern die Möglichkeit einer Prostatahyperplasie ausgeschlossen werden oder diese mit einer adäquaten Medikation mit einem 5-a-Reduktase-Inhibitor behandelt werden (4).

Die Diagnostik von chronischen Lungenerkrankungen (COPD) sollte durch die Spirometrie erst bei dreimonatiger Stabilität der Herzinsuffizienz erfolgen. Hierbei

kann die Problematik entstehen, dass es durch die Überbelastung des Perfusionssystems in der Lunge zu einer Obstruktion kommt. Folglich kommt es dann zu einer fälschlichen Diagnostik einer obstruktiven Erkrankung. Eine COPD verschlechtert die Prognose der Herzinsuffizienz. (4)

Die Problematik der Herzinsuffizienztherapie bei gleichzeitiger Lungenerkrankung stellen die Beta-Blocker. Weniger selektive Beta-Blocker blockieren auch die Wirkung an den Beta-2-Rezeptoren in der Lunge und bewirken dadurch eine Kontraktion der Alveolen (19). Die Beta-Blocker sind jedoch nur bei Asthma Patientinnen und Patienten relativ kontraindiziert und bei COPD Patientinnen und Patienten wird geraten einen selektiven Beta-1-Rezeptorblocker zu verordnen. Beispiele für eine selektiv wirkende Beta-Blocker sind Bisoprolol, Metoprolol oder Nebivolol. Bei Asthma bronchiale sollte die Verabreichung nur unter strengsten Kontrollen geschehen und mit einer niedrigen Dosis gestartet werden (4). Die bei COPD gern verschriebenen lang wirksamen Beta-2-Agonisten sollten genauestens auf den Nutzen evaluiert werden und dann jeweils individuell entschieden werden (4,43).

Ein besseres kardiales Risikoprofil hat beispielsweise Indacaterol. Der lang wirkende anticholinergische Bronchodilatator Tiotropium ist gleich effektiv für COPD als Beta-2-Agonisten, hat jedoch ein besseres kardiales Sicherheitsprofil und sollte diesen bei Herzinsuffizienz und gleichzeitiger COPD vorgezogen werden (43).

Oral verabreichte Kortikosteroide können eine Salz- und Wasserretention hervorrufen und dadurch die Herzinsuffizienz negativ beeinflussen. Bei einer Verabreichung von inhalativen Kortisonpräparaten und bei einer kurzzeitigen Gabe von zwei bis sieben Tagen bei einer Exacerbation der COPD treten diese Nebenwirkungen nicht auf (4,43). Neben der medikamentösen Therapie kann bei einer akuten Exacerbation oder einem auftretenden Lungenödem die nicht invasive Beatmung das Endergebnis positiv beeinflussen (4). Das bei Asthma bronchiale verordnete Theophyllin ist bei Herzinsuffizienz kontraindiziert (43).

Die zwei wichtigsten schlafbezogenen Atmungsstörungen für die Herzinsuffizienz sind das Zentrale Schlafapnoe Syndrom und das Obstruktive Schlafapnoe Syndrom

(OSAS). Beide zeigten eine Verschlechterung der Prognose der Herzinsuffizienz. Das OSAS hat eine gesteigerte Inzidenz für eine Herzinsuffizienz, dies vor allem bei Männern. Das Zentrale Schlafapnoe Syndrom ist am wahrscheinlichsten durch eine HFrEF verursacht. Die Therapie beider besteht aus einer unterstützten Atmung beim Schlafen durch einen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (continuous positiv airway pressure = CPAP) oder anderen möglichen unterstützenden Modi. Vor allem beim Zentralen Schlafapnoe Syndrom hat die Therapie mit einer CPAP Beatmung in der Nacht eine Reduktion der Apnoen, eine Verbesserung der LVEF und der Gehdistanz gezeigt, jedoch keine Reduktion in der Hospitalisierungsrate (4).

Übergewicht ist ein Risikofaktor zu Entstehung einer Herzinsuffizienz und kann durch die eingeschränkte Echokardiographie die Diagnose erschweren (4). Bei der Mortalität der Herzinsuffizienz kommt es jedoch zu einer paradoxen Erscheinung. Die Übergewichtigkeit reduziert die Mortalität bei Herzinsuffizienz Patientinnen und Patienten (4). Zur Risikoreduktion der Entstehung einer Herzinsuffizienz sollte eine Gewichtsreduktion angestrebt werden, jedoch sollte bei Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz und einem Body Mass Index (BMI) von  $<35 \text{ kg/m}^2$  keine Gewichtsreduktion angestrebt werden, da es zu einer Verschlechterung der Mortalität, der Symptome und der Lebensqualität kommen kann (4). Bei Patientinnen und Patienten mit einem BMI von  $>35 \text{ kg/m}^2$  kann eine Gewichtsreduktion erwogen werden, um die Belastungskapazität zu steigern und eventuelle Symptome zu reduzieren (4).

Klappenerkrankungen am Herzen können zu einer Herzinsuffizienz führen oder eine bestehende Insuffizienz fördern. Bei Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz und einer oder mehreren Klappenerkrankungen sollte immer ein multidisziplinäres Team für verschiedene Spezifitäten (Herzklappen, Herzinsuffizienz, Intensivmedizin, intervenierende Kardiologie, Herzchirurgie, Bildgebung) eine gemeinsame Entscheidung treffen (4). Die optimale medikamentöse Therapie ist für alle Patientinnen und Patienten dringend notwendig. Hierbei sollte vor allem auf die HFrEF und die Verabreichung von Vasodilatoren, wie zum Beispiel ACE Hemmer, AT1 Rezeptorblocker etc. geachtet

werden, da solche eine Hypotension verursachen können und diese die Herzinsuffizienz verschlechtern würden (4).

Bei einer Aortenklappenstenose (AST) muss durch eine Dobutamin Stressechokardiographie die Einteilung des Schweregrads erfolgen. Man spricht von einer schwerwiegenden AST, wenn die Öffnungsfläche bei  $< 1\text{cm}^2$  liegt, die LVEF  $< 40\%$  ist und der Druckgradient zwischen linksventrikulärem Ausflusstrakt und der Aorta  $> 40\text{ mmHg}$  beträgt (4). Bei Patientinnen und Patienten mit schwerwiegender AST, die keine Operationsfreigabe vom Expertenteam auf Grund verschiedener Risiken erhalten haben, ist eine Transaortic Valve Implantation (TAVI) empfohlen (4).

Bei Patientinnen und Patienten mit einer Aorteninsuffizienz (AI), die Symptome zeigen oder bei einer asymptomatischen AI mit einer LVEF  $\leq 50\%$  ist ein Klappenersatzverfahren oder eine Klappenrekonstruktion empfohlen (4).

Bei einer schweren chronischen Mitralinsuffizienz (MI) ist eine Operation indiziert. Die Entscheidung ob es zu einer Rekonstruktion der Klappe oder eines Ersatzes kommt, liegt bei dem chirurgischen Team und wird auf Grund der Anatomie der Klappe und Zustand des Patienten entschieden. Bei einer LVEF  $< 30\%$  kann eine Rekonstruktion eine Milderung der Symptome bringen jedoch ist die Lebensverlängerung nicht bewiesen und deshalb sollte diese Entscheidung erst nach Miteinbeziehen der gesamten Co-Morbiditäten getroffen werden (4).

Tritt eine MI auf Grund einer Vergrößerung des LV und der damit verbundenen insuffizienten Schließung der Mitralklappe auf, dann spricht man von einer sekundären MI (4). Dieser Effekt kann durch eine möglichst effektive Therapie bestehend aus medikamentöser Therapie und eventueller Resynchronisation, sowie durch einen Schrittmacher umgekehrt, beziehungsweise verringert, werden. Bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion sollte eine kombinierte Operation aus Klappenersatz, beziehungsweise Rekonstruktion und einer Bypass Operation, in Betracht gezogen werden. Darüber hinaus sollte bei Patientinnen und Patienten, die bereits für eine

koronare Bypass Operation geplant sind und eine LVEF >30% haben, die Mitralklappe rekonstruiert oder ersetzt werden (4).

Bei Inoperabilität der Mitralklappe oder zu hohem Risiko für die Patientin oder den Patienten besteht bei einer milden bis schweren MI die Möglichkeit einer perkutanen Mitralkappenintervention. Man versucht damit die Symptome zu verringern und die Lebensqualität zu verbessern obwohl es jedoch noch keine Beweise in Studien gibt (4).

Durch die Ringdilatation des rechten Herzens auf Grund von Volumenüberbelastung oder erhöhten Drucks kann es zur Entstehung einer sekundären Trikuspidalinsuffizienz kommen. Eine schwerwiegende Trikuspidalinsuffizienz verschlechtert die Symptome einer rechtsseitigen Herzinsuffizienz. In vielen Fällen kommt es bei solchen Patientinnen und Patienten zu einem Rückstau des Volumens bis in die Leber, welcher wiederum durch den verursachten Hyperaldosteronismus eine weitere Verschlechterung der Herzinsuffizienz verursacht. Eine höhere Dosis der Aldosteronantagonisten kann eine Volumenüberlastung reduzieren. Die medikamentöse Therapie sollte bei einer sekundären Trikuspidalinsuffizienz neu evaluiert werden, da diese oft bei Änderungen wieder verschwindet (4). Die Indikation einer Korrektur durch eine Operation wird erst bei Indikation einer linksseitigen Klappenoperation in Betracht gezogen (4).

### **3.1.2.3 Die Therapie der akuten Herzinsuffizienz**

Die akute Herzinsuffizienz zeigt sich wie bereits oben erwähnt als schnell neu auftretende Symptome einer Herzinsuffizienz oder als Dekompensation einer bereits bestehenden chronischen Herzinsuffizienz (4).

Die akute Herzinsuffizienz ist ein lebensgefährlicher Zustand und erfordert eine sofortige Hospitalisierung. In den ersten Minuten sollte eine Beurteilung der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung) und ein EKG durchgeführt werden. Danach muss man die Ursachen für die akute Dekompensation ausfindig machen, um ein weiteres Fortschreiten zu vermeiden.

Durch die Durchführung eines EKG und der klinischen Symptome sollte ein akutes Koronarsyndrom so kompetent wie möglich ausgeschlossen werden. Sollte sich der Verdacht auf ein ACS festlegen, müssen die Biomarker (Troponin, Creatininkinase) bestimmt werden und für eine eventuelle Revaskularisationstherapie mittels Herzkatheter vorbereitet werden. (4).

Wenn eine hypertensive Entgleisung als Ursache für eine akute Herzinsuffizienz vorliegt, muss prompt versucht werden den Blutdruck zu senken. In den ersten paar Stunden sollte der Blutdruck nur um 25% des maximalen Ausgangswertes gesenkt werden. Danach kann der Blutdruck weiter gesenkt werden. Um eine adäquate Senkung durchzuführen, wird die Kombination aus Vasodilatoren und Schleifendiuretika empfohlen. Insbesondere beim Vorliegen eines durch die Hypertonie verursachten Lungenödems sollte dieses mit Schleifendiuretika behandelt werden (4).

Das Schleifendiuretikum der Wahl bei einer akuten Herzinsuffizienz ist Furosemid. Hierbei sollte die Dosis so niedrig gewählt werden, um einen adäquaten Effekt zu erzielen. Bei Patientinnen und Patienten, die bereits eine orale Diuretikatherapie als Heimmedikation besitzen, wird oft eine höhere Bolusdosis benötigt (4).

Bei der Anwendung eines Vasodilatators zeigten sich zwei vorteilhafte Wirkungen. Erstens die Optimierung des Preload des Herzens, durch die Erniedrigung des venösen Gefäßtonus. Zweitens die Erniedrigung des Afterloads des Herzens, sprich eines erleichterten Auswurfs, durch den verminderten arteriellen Tonus. Bei Blutdruckwerten < 90 mmHg systolisch oder bei einer symptomatischen Hypotonie sollte die Gabe vermieden werden. Zusätzlich sollte bei Patientinnen und Patienten mit einer bestehenden Mitral- oder Aortenstenose die Gabe von Vasodiatatoren mit Bedacht erfolgen (4).

Sollte eine mechanische Ursache für eine akute Herzinsuffizienz zu Grunde liegen, muss diese schnellstmöglichst mittels Echokardiographie diagnostiziert werden. Anschließend erfolgt je nach mechanischem Schaden (häufig Endokarditiden und Thrombosen, jedoch auch Aortendissektion, Klappenersatzkomplikationen,

Ventrikelwandruptur, sowie Papillarmuskelabriss) eine kreislaufunterstützende Therapie entweder durch eine chirurgische oder perkutane Intervention (4).

Sollte sich durch die Klinik, möglicherweise bestehend aus Atemnot und pleuralen Thoraxschmerzen und einem hohen Wells-Score, die Verdachtsdiagnose einer Embolie im Lungengefäßsystem verhärtet, dann sollte diese mittels einer Computertomographie (CT) oder eines pulmonalen Angiogramms bestätigt werden (49). Liegt die Ursache der akuten Herzinsuffizienz bei einer Lungenembolie, dann sollte schnellstmöglich eine Therapie begonnen werden. Hierbei kann entweder eine chirurgische beziehungsweise interventionelle Methode, wie die Thrombektomie oder eine Katheter unterstützte Entfernung des Thrombus erfolgen (4). Es gibt noch die Möglichkeit einer medikamentösen Therapieoption. Als Standardtherapie der letzten Jahre wurde ein niedermolekulares Heparin verwendet, folgend dem 2. Mittel der Wahl, Warfarin. Heutzutage hat sich herausgestellt, dass gewisse NOAK durch ihr geringes Risikoprofil und dem gleichwertigen Wirkprofil der Therapie durch niedermolekulare Heparine vorzuziehen ist. Bei Dabigatran und Edoxaban wird eine überbrückende fünftägige Therapie mit niedermolekularem Heparin benötigt, bis diese ihre volle Wirkung erreicht haben. Apixaban und Rivaroxaban können jedoch direkt nach Diagnose der Pulmonalembolie verabreicht werden ohne eine überbrückende Therapie (49).

Bei akuten Herzinsuffizienz Patientinnen und Patienten, die sich nicht hypoxämisch präsentieren, sollte nicht routinemäßig eine Sauerstofftherapie erfolgen. Der Sauerstoff führt zu einer Vasokonstriktion und führt somit zu einer Verschlechterung des kardialen Auswurfs. Bei einer Volumenüberbelastung kommt es auf Grund des erhöhten intrapulmonalen Drucks zu Entstehung von Shunts und somit zu einer Hypoxämie. Hierbei sollte eine Sauerstoffapplikation erfolgen, jedoch sollte ein Überangebot an Sauerstoff vermieden werden (4).

Bei Patientinnen und Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz und einer Hypotonie sollten Vasopressoren verabreicht werden. Man versucht mit der Gabe dieser Medikamente den Blutdruck zu erhöhen und somit das Volumen, welches zu den Endorganen gebracht wird, zu erhöhen. Es entsteht jedoch der Nachteil der Nachlasterhöhung für den linken Ventrikel, der somit gegen einen erhöhten

Widerstand seine Auswurfarbeit erledigen muss (4). Wichtige Vertreter sind das Dobutamin, das Epinephrin und das Levosimendan. Beim Dobutamin handelt es sich um ein synthetisches Katecholamin welches über den Beta-1-Rezeptor seine positive inotrope Hauptwirkung entfaltet (21). Bei Epinephrin handelt es sich um Adrenalin, welches künstlich hergestellt wurde. Es kommt zu einer Vasokonstriktion der Blutgefäße und zu einer positiven inotropen, chronotropen, bathmotropen und dromotropen Wirkung am Herzen (19). Bei Levosimendan handelt es sich um einen Kalziumsensitizer und einem Kaliumkanalöffner, der drei unterschiedliche Wirkungen aufweist. Durch Levosimendan kommt es zu einer positiven inotropen Wirkung am Herzen, zu einer Vasodilatation der Gefäßmuskulatur und darüber hinaus besitzt es schützende Wirkungen gegen Ischämie und Reperfusionsschäden. Levosimendan sollte kurzzeitig bei akuten Herzinsuffizienzen eingesetzt werden, bei welcher eine konventionelle Therapie nicht ausreichend ist und ein positiver inotroper Effekt erwünscht ist (50).

Durch die Gabe von Opiaten kann bei Patientinnen und Patienten die Angst gelindert werden und es zu einer Verminderung der Dyspnoe kommen. Es sollte jedoch zur Verabreichung von Opiaten nur bei schwerer Dyspnoe mit eventuellem bereits bestehendem Lungenödem kommen. Eine Überdosierung von Opiaten führt zu Bradykardien, Schläfrigkeit, Somnolenz und zu Atemdepressionen (4).

Das Herzglykosid Digoxin ist bei Patientinnen und Patienten mit VHF und einem ventrikulärem Ersatzrhythmus von circa 110 Schlägen pro Minute indiziert. Es sollte jedoch eine Digoxinspiegelkontrolle im Serum erfolgen, um die Wirkbreite genauestens einzuhalten (4).

## **3.2 Nicht empfohlene Medikation**

### **3.2.1 Thiazolidinedione**

Die Glitazon Antidiabetika führen durch ihre Wasser- und Salzretention zu einer Volumsbelastung und somit auch zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und sind deshalb nicht empfohlen (4,37).

### **3.2.2 NSAID / COX2-Hemmer**

Bei der Verabreichung von Nicht Steroidalen Antirheumatika oder Cyclooxygenase-2-Inhibitoren kommt es zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und der Hospitalisierungsrate (4,42). Durch die verminderte Produktion von Prostaglandin kommt es zur Natrium- und Wasserretention. Dies führt zu einer erhöhten Volumsbelastung, welche wiederum die Herzinsuffizienz belastet. Zusätzlich kommt es zu einer Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstand und zu einer verringerten Wirkung von Diuretika. Alle genannten Effekte führen folglich zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz (42).

### **3.2.3 Diltiazem / Verapamil**

Die Kombination von Beta-Blockern mit Calciumantagonisten vom Diltiazem- und Verapamil-Typ sind aufgrund der Möglichkeit von bradykarden Herzrhythmusstörungen und hypotonen Krisen kontraindiziert (19,23).

### **3.2.4 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reduktase Inhibitoren**

Die Therapie mit sogenannten Statinen zeigte keine Verbesserung in der Prognose der Herzinsuffizienz. Es ist nicht empfohlen eine Statintherapie bei chronischen Herzinsuffizienzpatienten und Patientinnen zu beginnen. Bei Patientinnen und Patienten, die eine KHK oder eine Hyperlipidämie unter Statintherapie besitzen, wird es empfohlen die Therapie bei auftretender Herzinsuffizienz fortzusetzen (4).

### **3.2.5 Orale Antikoagulantien und Plättchenhemmer**

Bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz ohne VHF ist es zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen eine Antikoagulation zu beginnen (4).

Wenn jedoch eine Herzinsuffizienz und ein VHF bestehen, sollte eine Antikoagulation begonnen werden (4,38). Hierbei sind die NOAK den Vitamin K Antagonisten auf Grund des verminderten Blutungsrisiko vorzuziehen (38). Bei schon begonnener Therapie von Vitamin K Antagonisten auf Grund von VHF oder

einem anderen Risiko für thromboembolische Ereignisses sollte die Therapie fortgeführt werden (4).

Bei Patientinnen und Patienten ohne eine bestehende KHK zeigt sich kein Vorteil für die Therapie eines plättchenhemmenden Medikaments, jedoch zeigt sich bei älteren Patienten ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (4).

### **3.2.6 Renin-Inhibitoren**

Aliskiren, ein direkter Renin-Inhibitor, hat keine Besserung des Outcome von Patientinnen und Patienten gezeigt und ist deshalb keine Alternative zu ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorblockern. Generell sollte die zusätzliche Kombination von einem AT1-Rezeptorblocker oder Renin-Inhibitor zu der bestehenden Kombination aus ACE-Hemmer und einem Mineralocorticoidrezeptorblocker vermieden werden. Hierbei kann es zu Nierenfunktionsstörung und zu Hyperkaliämie führen (4).

## **4 Diskussion**

Die Herzinsuffizienz ist besonders in den westlichen Ländern eine häufige Erkrankung mit hoher Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Sie zeichnet sich durch verminderter Herzleistung und steigender Inzidenz im Alter aus (2,5).

Die Herzinsuffizienz kann nach Herzareal, Verlauf, Ejektionsfraktion und Schweregrad eingeteilt werden. Häufig verwendete Klassifikationen sind die NYHA Klassifikation und die AHA Klassifikation (1,2,3,4,6,7,8,9,10).

Charakteristischerweise kommt es bei Herzinsuffizienz zu einer Dilatation der Herzhöhlen mit Rückstauung des Blutes (5), sowie zur Kontraktionsschwäche, Ventrikelfüllungsstörung, Funktionsstörung des Ventrikels, sowie Erregungsstörungen (2,7).

Für die Diagnostikstellung einer Herzinsuffizienz müssen zwei der Kriterien (Funktionsstörung des Herzens, typische klinische Symptome, Ansprechen auf Herzinsuffizienz-Therapie) erfüllt werden (4,7).

Die häufigsten Symptome bei Herzinsuffizienz sind Dyspnoe, Orthopnoe, reduzierte Trainingstoleranz, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwellung im Bereich der Sprunggelenke. Spezifisch für die Herzinsuffizienz sind insbesondere ein erhöhter jugulovenöser Druck, hepatojugulärer Reflux, ein dritter Herzton oder ein galoppierender Herzrhythmus (4).

Diagnostisch wird die Herzinsuffizienz vorallem durch die Klinik, Biomarker (atrialess natriuretisches Peptid, brain natriuretisches Peptid), die kardiale Bildgebung (transthorakale Echokardiographie als Mittel der Wahl, Thoraxröntgen, kardiale Magnetresonanztomographie, Koronarangiographie), sowie weitere Untersuchungen (EKG, Belastungstest, Endomyokardbiopsie) festgestellt (1,2,3,4,13,14,15,16,17).

Für die Diagnostik in der akuten, wie auch in der nicht-akuten Situation, stehen verschiedene Algorithmen zur Verfügung (4).

Therapeutisch besteht die Möglichkeit der medikamentösen Therapie. Vorrangig werden hier ACE-Hemmer eingesetzt, die sich vorallem durch ihre protektive Wirkung gegen Arteriosklerose und ihre blutdrucksenkende Wirkung auszeichnen, wie auch durch das Hemmen des Remodelling an Herz und Niere (21,22). Auch Beta-Blocker werden gerne eingesetzt, da die Mortalität und Morbidität bei symptomatischen Patientinnen und Patienten drastisch gesenkt wird (4). Mineralocorticoidrezeptor-Blocker werden gerne in Kombination mit ACE-Hemmer und Beta-Blocker aufgrund ihrer deutlichen Reduktion der Sterblichkeit- und Hospitalisierungsrate eingesetzt (4). Diuretika, hier Schleifendiuretika und Thiaziddiuretika, unterscheiden sich in ihrem Wirkungsort in der Niere, synergieren jedoch miteinander und wirken sich somit positiv auf den gewünschten euvolämischen Zustand aus (4,19,21,23). AT1-Rezeptor-Blocker werden bei ACE-Hemmer Unverträglichkeit gegeben, vorallem bei Auftreten von Angioödemem oder Reizhusten (21,22). Nephilysin-Hemmer, verwendet im Rahmen der Kombination

Angiotensin-Neprilysin-Inhibitor (ARNI), werden aufgrund von klinischer Unerfahrenheit trotz der Empfehlung der American Heart Association und der Heart Failure Society of America noch selten eingesetzt. Bei einer NYHA Klasse II oder III mit HFrEF, sollte ein ACE-Hemmer jedoch durch ARNI ersetzt werden (45). Sie zeichnen sich durch eine verringerte Degradierung der natriuretischen Peptide im Körper aus, wodurch es zu einer Vasodilatation, gesteigertem renalen Blutfluss, verbesserter Wasserausscheidung, sowie antiinflammatorischer, antifibrotischer und antihypertropher Wirkung auf die Kardiomyozyten kommt (44). If-Kanal-Hemmer werden bei Patientinnen und Patienten mit bestehendem Sinusrhythmus angewandt, wenn eine alleinige Therapie mit ACE-Hemmern, Beta-Blockern und Mineralocorticoidrezeptor-Blockern keine ausreichende Hemmung der Herzfrequenz bewirkt (angewandt bei HF > 70 Schläge/Minute) (4,26,27). Digoxin wird bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmerarrhythmie bei Ausschöpfung anderer Therapieoptionen angewandt, um eine ventrikuläre Frequenz potentiell zu verlangsamen (4). N-3 PUFA, mehrfach ungesättigte Omega-3 Fettsäuren, bewirken einen kleinen Effekt auf die Mortalität und Hospitalisierungsrate (4,30).

Bei symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) mit HFrEF wird initial mit ACE-Hemmer (bei Unverträglichkeit: AT1-Rezeptor-Blocker) und Beta-Blocker begonnen, anschließend kann ein Mineralocorticoidrezeptor-Hemmer ergänzt werden, sollten die Symptome persistieren. Sind ACE-Hemmer gut verträglich, sollten diese bei Symptompersistenz durch ARNI ersetzt werden. Bei einem Sinusrhythmus und QRS  $\geq$  130ms kann eine kardiale Resynchronisationstherapie in Erwägung gezogen werden. Bei einem Sinusrhythmus und einer HF  $\geq$  70 sollte Ivabradin hinzugefügt werden. Auch eine Kombination dieser Therapien ist möglich. Diuretika können jederzeit zur Symptomlinderung eingesetzt werden (4).

Als zusätzliche Therapieoption steht bei bestehendem Vorhofflimmern ein niedrigdosiertes Amiodaron, sowie eine Antikoagulation mittels NOAK oder Vitamin-K-Antagonist (je nach Vorhandensein eines Klappenvitiums) zur Verfügung (4,31,32). Bei KHK oder Angina pectoris kann die bestehende Therapie durch antianginöse Medikamente (Amlodipin, Nicorandil, Nitrate) ergänzt werden (4,21). Bei Diabetes mellitus ist eine Senkung des Blutzuckerspiegels, sowie des HbA1c,

durch eine individuell abgestimmte Therapie essentiell. Mittel der Wahl ist hier Metformin (4). Zur Prävention der Hyperurikämie sollten Xanthinoxidase-Inhibitoren (Allopurinol) verwendet werden, da eine Hyperurikämie die Prognose der Herzinsuffizienz verschlechtert (4). Bei Asthma bronchiale und COPD sollten selektive Beta-1-Rezeptor-Blocker verabreicht werden, um eine Kontraktion der Alveolen zu vermeiden. Ein im Vergleich zu Beta-2-Agonisten besseres kardiales Risikoprofil hat Indacaterol (4,19).

Bei Herzinsuffizienz gibt es Medikamente und Medikamentengruppen, die vermieden werden sollen, da sie sich möglicherweise negativ auf die Herzinsuffizienz auswirken können. Kardiotoxische Chemotherapeutika sollten jeweils individuell evaluiert werden (4). Potentiell herzscheidend in der Diabetes mellitus Therapie sind möglicherweise Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren und Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptor-Agonisten und sollten somit mit Vorsicht eingesetzt oder sogar vermieden werden (4). Auch Glitazon Antidiabetika sollten aufgrund der Volumbelastung nicht verordnet werden (4,37). Bei bestehender Statintherapie bei Dyslipidämie kann diese fortgesetzt werden, bei neu aufgetretener Herzinsuffizienz sollte jedoch keine Statintherapie neu begonnen werden (4). Bei Hypertonie sollten Diltiazem und Verapamil vermieden werden, da diese negativ inotrop wirken. Auch Moxonidin aufgrund einer erhöhten Mortalitätsrate nicht verwendet werden (4). Im akuten Gichtanfall ist Colchicin den NSAR vorzuziehen, da NSAR sich negativ auf eine KHK auswirken können (4). Bei Depression sollten selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren den trizyklischen Antidepressiva vorgezogen werden, da letztere eine Hypotension und QT-Zeitverlängerung bewirken können (4,41). Theophyllin, welches bei Asthma bronchiale gerne verordnet wird, ist bei einer Herzinsuffizienz kontraindiziert (43). Renin-Inhibitoren sollten bei fehlendem Benefit, sowie potentieller Nierenfunktionsstörung und folgender Hyperkaliämie vermieden werden (4).

Bei der akuten Herzinsuffizienz, also schnell neu auftretenden Symptomen einer Herzinsuffizienz oder Exacerbation dieser, ist schnelles Handeln essentiell, da sie potentiell letal ist. Vitalparameter, EKG, sowie das Erkennen möglicher Ursachen (ACS, hypertensive Krise, mechanische Ursachen, Lungenembolie, Hypotonie und

weitere) der Herzinsuffizienz sollten an erster Stelle stehen um diese gezielt therapieren zu können (4).

Eine Einhaltung der bereits bestehenden Algorithmen, sowie eine internationale Standardisierung, ist für den klinischen Betrieb und eine Vergleichbarkeit der Studien wünschenswert. Auch eine Implementierung der ARNI sollte forciert werden, da sie großes Potential zeigen und nur aufgrund klinischer Unerfahrenheit selten angewandt werden. In der Zukunft könnten regenerativen Therapien, insbesondere die Stammzellentherapie, interessant werden. Auch innovative Therapien mit microRNA-Faktoren oder endogenen Reprogrammierungsansätzen könnten Therapieoptionen werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. ESC Pocket Guidelines. Version 2016. 2.Auflage. [Internet] [zitiert am 28.12.2020]. URL: [https://leitlinien.dgk.org/files/24\\_2016\\_pocket\\_leitlinien\\_herzinsuffizienz.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/24_2016_pocket_leitlinien_herzinsuffizienz.pdf)
2. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold, 2020. 209-216.
3. Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier. 2018. 6.Auflage. 80-91.
4. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, Falk V, Gonzalez-Juanatey J, Harjola V, Jankowska E, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis J, Pieske B, Riley J, Rosano G, Ruilope L, Ruschitzka F, Rutten F, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. European Society of Cardiology. 2016. 37. 2129-2200.
5. Riede U, Werner M. Allgemeine und Spezielle Pathologie. Freiburg: Springer. 2017. 2.Auflage. 309-318.
6. Anderhuber F, Filler T, Pera F, Streicher J. Waldeyer Anatomie des Menschen. Berlin. De Gruyter. 2012. 19.Auflage 463-489.
7. Blum H, Müller-Wieland D, Siegenthaler W. Klinische Pathophysiologie. Stuttgart. Georg Thieme Verlag KG. 2018. 10.Auflage. 689-756.
8. Heilmeyer L. Lehrbuch der Inneren Medizin. Berlin/Göttingen/Heidelberg. Springer-Verlag. 1961. 2.Auflage. 450-598.
9. McMurray V. Clinical practice. Systolic heart failure. N Engl J Med 2010;3623: 228–238.

10. Chen J, Normand T, Wang Y, Krumholz H. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries. 1998–2008. *JAMA*. 2011;306:1669–1678.
11. Kurmani S, Squire I. Acute Heart failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail. Rep.* 2017; 14(5): 385-392.
12. Thibodeau J, Drazner M. The Role of the Clinical Examination in Patients With Heart Failure. Volume 6. *JACC: Heart Failure*. 2018. 543-551.
13. Kuwahara K, Nakao K. Regulation and significance of atrial and brain peptides as cardiac hormones. *Endocrine Journal* 2010. 57 (7), 555-565.
14. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinic and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci*. 2019. 20(8). 1820.
15. Fu S, Ping P, Wang F, Lou L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *Journal of Biological Engineering*. 12. 2018.
16. Severino P, Mestrini V, Mariani M, Birtolo L, Scarpati R, Mancone M, Fedele F. Structural and myocardial dysfunction in heart failure beyond ejection fraction. *Heart Failure Reviews*. 2020. 25: 9-27.
17. Geske J, Ommen S, Gersh B. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. *JACC Heart Fail*. 2018. 6(5). 364-375.
18. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*. 1995. 273(18).1450–1456.

19. Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, Forth W, Henschler D, Rummel W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München. Elsevier. 2017. 12.Auflage.
20. Atey T, Teklay T, Asgedom S, Mezgebe H, Teklay G, Kahssay M. Treatment optimization of angiotensin converting enzyme inhibitors and associated factors in Ayder Comprehensive Specialized Hospital: a cross-sectional study. BMC Res Notes. 2018. 11(1). 209.
21. Seifert R. Basiswissen Pharmakologie. Springer. Berlin. 2018. 15, 16, 17. 193-228.
22. Riad A, Escher F, Westermann D. Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz. Update 2015. Kardiologie 2015, 9:393–402
23. Beubler E. Kompendium der Pharmakologie. Springer. Wien. 2011. 3. Auflage. 63-84.
24. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E. Physiologie. Thieme. Ludwigsburg. 2016. 3.Auflage.
25. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019. 21(2):137-155.
26. Bouabdallaoui N, O'Meara E, Bernier V, Komajda M, Swedberg K, Tavazzi L, Borer JS, Bohm M, Ford I, Tardif JC. Beneficial effects of ivabradine in patients with heart failure, low ejection fraction, and heart rate above 77 b.p.m. ESC Heart Fail. 2019. 6(6). 1199-1207.

27. Sathyamurthy I, Newale S. Ivabradine: Evidence and current role in cardiovascular diseases and other emerging indications. *Indian Heart J.* 2018. 70. 435-441.
28. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, Wen J-H, Wei X-H, Peng H-W, Zhou J, Liu L-L. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015. 115. 901–906.
29. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015. 351. 4451.
30. Sakatomo A, Saotome M, Iguchi K, Maekawa Y. Marine-Derived Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Heart Failure: Current Understanding for Basic to Clinical Relevance. *Int J Mol Sci.* 2019. 20(16). 4025.
31. Matthew A. Carlisle, Marat Fudim, Adam D. DeVore, Jonathan P. Piccini. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC: Heart Failure.* 2019. 7(6). 447-456.
32. Siliste R, Antohi E, Pepoyan S, Nakou E, Vardas P. Anticoagulation in heart failure without atrial fibrillation: gaps and dilemmas in the current clinical practice. *European Journal of Heart Failure.* 2018. 20(6).
33. Krysztofiak H, Wleklik M, Migaj J, Dudek M, Uchmanowicz I, Lisiak M, Kubiela G, Straburzyńska-Migaj E, Lesiak M, Kałużna-Oleksy M. Cardiac Cachexia: A Well-Known but Challenging Complication of Heart Failure. *Clin Interv Aging.* 2020. 15. 2041-2051.
34. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018. 379(7). 633-644.

35. Kinsara A, Ismail Y. Metformin in heart failure patients. *Indian Heart J.* 2018. 70(1). 175-176.
36. Messerli F, Rimoldi S, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC: Heart Failure.* 2017. 5. 543-551.
37. Seferovic P, Petrie M, Filippatos G, Anker S, Rosano G, Bauersachs J, Paulus W, Komajda M, Cosentino F, de Boer R, Farmakis D, Doehner W, Lambrinou E, Lopatin Y, Piepoli M, Theodorakis M, Wiggers H, Lekakis J, Mebazaa A, Mamas M, Tschöpe C, Hoes A, Seferovic J, Logue J, McDonagh T, Riley J, Ruschitzka F, McMurray J. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure.* 20(5).
38. Schumacher K, Kornej J, Shantsila E, Lip G. Heart Failure and Stroke. *Curr. Heart Fail Rep.* 2018. 15(5). 287-296.
39. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, Davide Capodanno, Emanuele Barbato, Christian Funck-Brentano, Eva Prescott, Robert F Storey, Christi Deaton, Thomas Cuisset, Stefan Agewall, Kenneth Dickstein, Thor Edvardsen, Javier Escaned, Bernard J Gersh, Pavel Svitil, Martine Gilard, David Hasdai, Robert Hatala, Felix Mahfoud, Josep Masip, Claudio Muneretto, Marco Valgimigli, Stephan Achenbach, Jeroen J Bax, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 3. 2020. 41.Ausgabe. 407–477.
40. Lahlou-Laforêt K, Ledru F, Niarra R, Consoli SM; PANIC Investigators. Validity of Beck Depression Inventory for the assessment of depressive mood in chronic heart failure patients. *J Affect Disord.* 2015. 15(184). 256-60
41. Aloisi G, Zucchelli A, Aloisi B, Romanelli G, Marengoni A. Depression and heart failure: an intricate relationship. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2019. 89(3).

42. Rotunno R, Oppo I, Saetta G, Aveta P, Bruno S. NSAIDs and heart failure: A dangerous relationship. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2018. 88(2). 950.
43. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, Butler J, Filippatos G. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016. 18(7). 744-58.
44. Hubers S, Brown N. Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Neprilysin Inhibition. *Circulation*. 2016. 133(11). 1115-1124.
45. Sauer A, Cole R, Jensen B, Pal J, Sharma N, Yehya A, Vader J. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail. Rev.*. 2019. 24(2). 167-176.
46. McMurray J, Parker M, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A, Rouleau J, Shi V, Solomon S, Swedberg K, Zile M. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014. 371. 993-1004.
47. Lip G, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane D, Crijns H. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010. 137 (2). 263-272.
48. Pister R, Lane D, Nieuwlaat R, de Vos C, Crijns H, Lip G. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. 2010. 138 (5). 1093-1100.
49. Howard L. Acute pulmonary embolism. *Clin Med (Lond)*. 2019. 19(3). 243-247.
50. Bouchez S, Fedele F, Giannakoulas G, Gustafsson F, Harjola VP, Karason K, Kivikko M, von Lewinski D, Oliva F, Papp Z, Parissis J, Pollesello P, Pözl G, Tschöpe C. Levosimendan in Acute and Advanced Heart Failure: an Expert

Perspective on Posology and Therapeutic Application. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018. 32(6). 617-624.