

**Diplomarbeit**

**Die pharmakologische Therapie der akuten  
Herzinsuffizienz mittels hochdosierter intravenöser  
Nitroglycerin-Gabe**

eingereicht von

**Manuel Walter Zemann**

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. Eckhard Beubler und  
Ao. Univ.-Prof. Dr. phil. Dr. h. c. Irmgard Lippe**

*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 25.07.2022*

*Manuel Walter Zemann eh*

## Danksagungen

An dieser Stelle soll an jenen gedankt werden, die mir in der einen oder anderen Form beim Abschluss dieser Arbeit bzw. meines Studiums geholfen haben.

Herzlich bedanken möchte ich mich zunächst bei Herrn Univ.-Prof. i. R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler für das Akzeptieren meines Themenvorschlags und die professionelle Betreuung. Ebenso danken möchte ich Frau Ao. Univ.-Prof. Dr. phil. Dr. h. c. Irmgard Lippe für die Übernahme der Zweitbetreuung.

Weiters danke ich:

- Meiner Familie, allen voran meinen Eltern Monika und Walter, welche mir mein Studium ermöglicht und mich stets auf all meinen Wegen unterstützt haben. Auch meiner Großmutter Erna sei an dieser Stelle gedankt für die fortwährende Unterstützung. Meiner Schwester Bianca möchte ich ebenso danken.
- Meinem besten Freund Lukas für all die Fürsorge und positive Bestärkung. Ohne dich wäre das Studium nur halb so angenehm gewesen!
- Meiner geliebten Sophia für deine bedingungslose Zuneigung und all die Momente, in denen du mich zum Lächeln gebracht hast.
- Magda für die Freundschaft und dein stets offenes Ohr bei persönlichen Problemen.
- Lara für die vielen gemeinsamen nächtlichen Fahrten mit und ohne Blaulicht während der ersten Welle und deine Hilfe, wenn ich mit meinem wissenschaftlichen Latein wieder mal am Ende war.
- Meiner Dienstag-Nachtdienstgruppe: Auch wenn sich wohl in Zukunft nicht mehr allzu viele Dienste ausgehen werden, habt ihr mich doch mehr als 5 Jahre durch's Leben begleitet und den tristen Studiumsalltag mit Pyjamaparties in Uniform so viel bunter gemacht.
- Dem Team des Clinical Skills Centers und Dr. Thomas Wegscheider.
- Dem Notaufnahmen-Team 4 des Mitchells Plain Hospital, danke für die unvergessliche Zeit und all das, was ich bei euch lernen durfte.
- Meinen MentorInnen im KPJ, insbesondere erwähnen möchte ich hier Frau Assoz. Prof.in Dr.in Sonja Hochmeister, Frau OÄ Dr.in Regina Maurer, Herrn OA Dr. Martin Fandler und Herrn Dr. Nabeel Sima.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Inhaltsverzeichnis .....	iii
Glossar und Abkürzungen .....	iv
Abbildungsverzeichnis .....	v
Tabellenverzeichnis .....	vi
Zusammenfassung .....	7
Abstract.....	8
1. Einleitung .....	9
1.1. Definition der Herzinsuffizienz.....	9
1.2. Einteilung .....	9
1.3. Epidemiologie .....	13
1.4. Ätiologie.....	13
1.5. Prognose.....	15
1.6. Die akute Herzinsuffizienz.....	16
1.6.1. Definition.....	16
1.6.2. Klinik.....	16
1.6.3. Initiale Diagnostik .....	20
1.6.4. Initiales innerklinisches Management .....	21
1.6.5. Sauerstofftherapie und Beatmung .....	22
1.6.6. Pharmakotherapie .....	23
1.6.7. Kurzzeitige mechanische Kreislaufunterstützung .....	32
2. Material und Methoden .....	34
3. Ergebnisse – Resultate.....	35
3.1. Übersicht.....	35
3.2. Abdelmoneum et al.: Bolus versus continuous infusion of nitroglycerin for the treatment of acute hypertensive heart failure (51).....	36
3.3. Mathew et al: High-Dose Nitroglycerin Bolus for Sympathetic Crashing Acute Pulmonary Edema: A Prospective Observational Pilot Study (42).....	39
3.4. Perlmutter et al.: Prehospital Treatment of Acute Pulmonary Edema with Intravenous Bolus and Infusion [of] Nitroglycerin (47).....	41
3.5. Patrick et al.: Feasibility, Effectiveness and Safety of Prehospital Intravenous Bolus Dose Nitroglycerin in Patients with Acute Pulmonary Edema (45) .....	43
3.6. Wilson et al.: Use of nitroglycerin by bolus prevents intensive care unit admission in patients with acute hypertensive heart failure (46).....	45
3.7. Levy et al.: Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis (44).....	48
3.8. Nashed et al.: Intravenous nitroglycerin boluses in treating patients with cardiogenic pulmonary edema (48) .....	51
3.9. Stemple et al.: High-dose nitroglycerin infusion for the management of sympathetic crashing acute pulmonary edema (SCAPE): A case series (41) .....	53
3.10. Hsieh et al.: Treating acute hypertensive cardiogenic pulmonary edema with high-dose nitroglycerin (50) .....	55
3.11. Einzelfallberichte .....	57
4. Diskussion .....	62
5. Literaturverzeichnis .....	64

## Glossar und Abkürzungen

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ACS	Acute Coronary Syndrome / Akutes Koronarsyndrom
ADHF	Akut dekompensierte Herzinsuffizienz (“Acute Decompensated Heart Failure”)
AF	Atemfrequenz
AHI	Akute Herzinsuffizienz
aHT	Arterielle Hypertonie
APE	Akutes Lungenödem (“acute pulmonary edema“)
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AZ	Atemzug
BiPAP	Bi-level positive airway pressure
BGA	Blutgasanalyse
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CHI	Chronische Herzinsuffizienz
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPAP	Continuous positive airway pressure
CT	Computertomographie
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung („extracorporeal membrane oxygenation“)
EF	Ejektionsfraktion
EMS	Rettungsdienst (“Emergency Medical Services“)
ESC	European Society of Cardiology
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorischer Sauerstoffanteil (“Fraction of Inspired Oxygen“)
GTN	Glyceroltrinitrat / Nitroglycerin
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFOT	High-Flow-Oxygen-Therapy
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
Hs-cTnI	Hochsensitives kardiales Troponin I („high sensitivity cardiac troponin I“)
IABP	Intraaortale Ballonpumpe („intra-aortic balloon pump“)
ISDN	Isosorbiddinitrat
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAE	Lungenarterienembolie
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Mb.	Morbus
MCS	Mechanische Kreislaufunterstützung („mechanical circulatory support“)
MRT	Magnetresonanztomographie
NIV	Nicht-invasive Beatmung (“Non-Invasive Ventilation“)
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
PDE	Phosphodiesterase
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck (“positive end-expiratory pressure“)
pVO <sub>2</sub>	Peak Oxygen Uptake
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SpO <sub>2</sub>	Periphere Sauerstoffsättigung
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
VHF	Vorhofflimmern

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Klinische Profile der akuten Herzinsuffizienz .....	19
--	----

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation & ABCD-Gruppierung (2).....	11
Tabelle 2: Symptome der Herzinsuffizienz (adaptiert nach (2)) .....	12
Tabelle 3: Ätiologien der Herzinsuffizienz (adaptiert nach (1)) .....	15
Tabelle 4: Studienübersicht .....	36

# Zusammenfassung

## **Einleitung:**

Die akute Herzinsuffizienz ist eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, welche sich sehr rasch über Stunden bis Minuten als auch über einige Tage entwickelt kann. Neben dem kardiogenen Schock ist insbesondere das SCAPE („sympathetic crashing acute pulmonary edema“) als Sonder- bzw. Extremform des akuten kardiogenen Lungenödems von Bedeutung. Letzteres wird den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zufolge pharmakologisch first-line mit Schleifendiuretika behandelt. Vasodilatoren wie Nitroglycerin haben hierin einen weitaus geringeren Empfehlungsgrad und bergen die Gefahr eines hämodynamischen Kollaps, werden anderen AutorInnen zufolge jedoch zur primären Pharmakotherapie des SCAPE empfohlen. Die vorliegende Arbeit soll nun der Frage nachgehen, inwiefern die hochdosierte intravenöse Gabe von Nitroglycerin als effektiv und sicher angesehen werden kann.

## **Material & Methoden:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche mit Durchsicht der Meta-Datenbank PubMed (MEDLINE und nicht-indexierter Bereich) und EMBASE durchgeführt.

## **Ergebnisse & Diskussion:**

Insgesamt konnten 14 relevante Publikationen identifiziert werden: 3 Interventionsstudien, hiervon 1 randomisiert-kontrolliert, 4 Beobachtungsstudien, 2 Fallserien und 5 Fallberichte. In 13 dieser Publikationen zeigte sich die hochdosierte Nitroglyceringabe effektiv, in keiner Publikation wurde über eine erhöhte Rate oder eine besonders schwere Ausprägung von Nitrat-bedingten Nebenwirkungen berichtet. Anhand der vorliegenden Literatur scheint die hochdosierte intravenöse Nitroglyceringabe also sicher und effektiv zu sein, es sind jedoch noch weitere Studien und Untersuchungen notwendig, um diese Frage abschließend beantworten zu können.

## **Abstract**

### **Background:**

Acute heart failure is a potentially life-threatening condition that may develop very rapidly within minutes to hours, as well as more slowly over days. SCAPE („sympathetic crashing acute pulmonary edema“) as a special and extreme variant of acute cardiogenic pulmonary edema (APE) may be the most dramatic form besides cardiogenic shock. According to the most recent guidelines of the European Society of Cardiology (ESC), loop diuretics are the first-line pharmacological treatment of APE. In contrast, vasodilative drugs like nitroglycerin have a significantly lower level of recommendation and may provoke hemodynamic compromise but are being recommended by other authors as the pharmacological mainstay SCAPE-treatment.

The goal of this thesis is to answer the question if high-dose intravenous nitroglycerin should be considered a safe and effective treatment.

### **Methods:**

A systematic literature review using the meta-database PubMed (MEDLINE and non-indexed areas) as well as EMBASE was performed.

### **Results & Conclusion:**

In total, 14 publications were identified as relevant: 3 interventional studies, 1 of those randomized-controlled, 4 observational studies, 2 case series and 5 case reports. High-dose nitroglycerin was regarded as an effective treatment in 13 publications. There were no reports of an increased rate of adverse effects or especially severe adverse effects at all. Judging by the present literature, high-dose intravenous nitroglycerin seems to be safe and effective, but there is still a need for further studies and investigations to answer this question once and for all.

# 1. Einleitung

## 1.1. Definition der Herzinsuffizienz

Der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zufolge ist die Herzinsuffizienz definiert als klinisches Syndrom charakterisiert durch typische Symptome wie etwa Atemnot, Anschwellen der Fußknöchel und rasche Ermüdbarkeit bei körperlicher Anstrengung. Ein erhöhter jugularvenöser Druck, Rasselgeräusche über der Lunge und periphere Ödeme können als Zeichen begleitend auftreten. Ursächlich hierfür sind strukturelle und/oder funktionelle kardiale Veränderungen, welche zu erhöhten Füllungsdrücken und/oder einer inadäquaten Auswurfleistung des Herzens in Ruhe oder während Belastung führen. Eine Herzinsuffizienz kann auf dem Boden verschiedenster Ätiologien entstehen und es sollte immer eine Grunderkrankung festgestellt werden, um möglichst spezifisch therapieren zu können. (1,2)

Eine weitere Definition beschreibt die Herzinsuffizienz als ebenfalls klinisches Syndrom, bei dem es zu einem Missverhältnis zwischen der vom Herzen geförderten Blutmenge und dem Bedarf der körpereigenen Gewebe zur Aufrechterhaltung ihrer metabolischen Prozesse kommt. Dies kann sich akut oder chronisch entwickeln und den linken (Linksherzinsuffizienz), den rechten (Rechtsherzinsuffizienz) oder beide Ventrikel (globale Herzinsuffizienz) betreffen. (3)

## 1.2. Einteilung

Die klassische Terminologie zur Beschreibung der Herzinsuffizienz basiert auf der Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) als Abbild der Funktion des linken Ventrikels. (1) Diese ist definiert als der Anteil des Schlagvolumens am Gesamtblutvolumen in der Herzkammer am Ende der Diastole und kann mittels Echokardiographie, Herzkatheterisierung, Kardio-MRT oder SPECT ermittelt werden. (4) In den aktuellen Leitlinien der ESC wird eine Herzinsuffizienz mit einer LVEF von  $\leq 40\%$  als HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) bezeichnet. Zwischen 41% und 49% spricht man von einer Herzinsuffizienz mit mild reduzierter LVEF bzw. von einer HFmrEF (heart failure with mildly reduced ejection fraction). Bei einer LVEF von  $\geq 50\%$  spricht man schließlich von einer HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction), also einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Hierzu müssen Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz sowie strukturelle und/oder funktionelle kardiale pathologische Veränderungen bzw. ein Anstieg der natriuretischen Peptide als Biomarker der Herzinsuffizienz vorhanden sein. (1)

Eine rechtsventrikuläre Dysfunktion ist auch eine mögliche Ursache einer kardialen Insuffizienz, diese tritt entweder aufgrund einer Drucküberlastung oder einer Volumenüberladung auf. In der Regel ist die chronische Rechtsherzinsuffizienz die Folge einer durch eine Linksherzinsuffizienz induzierten pulmonalen Hypertonie, andere mögliche Ursachen umfassen Myokardinfarkte, die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) und Herzklappenerkrankungen. Die Diagnose wird durch quantitative Vermessung der globalen rechtsventrikulären Funktion gestellt, meist mittels Echokardiographie. (1)

Eine weitere gebräuchliche Terminologie unterteilt die Herzinsuffizienz in eine akute (AHI = akute Herzinsuffizienz) und eine chronische (CHI = chronische Herzinsuffizienz) Form. Bei PatientInnen mit CHI wurde entweder bereits in der Vergangenheit die Diagnose einer Herzinsuffizienz gestellt oder es kam vor Erstdiagnose nur zu langsamen Zunahme der Symptome. Verschlechtern sich die Symptome einer CHI plötzlich oder auch langsam kann dies als dekompensierte Herzinsuffizienz beschrieben werden. Gemeinsam mit der akut aufgetretenen Herzinsuffizienz („de-novo“) bilden diese Entitäten die Gruppe der AHI. (1)

Weiters lässt sich auch eine Einteilung anhand des Schweregrades der Symptome treffen, hierbei kommt die sogenannte NYHA-Klassifikation zum Einsatz. Diese ist allerdings nur ein unzuverlässiger prognostischer Prädiktor und unterscheidet nicht zwischen PatientInnen mit verschiedenen funktionellen Einschränkungen. Auch bei nur milden Symptomen kann ein hohes Risiko für Hospitalisierung und Tod bestehen. (1,5)

Die ABCD-Gruppierung der/des American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) beschreibt die Stadien der Herzinsuffizienz anhand der Symptome sowie strukturellen Veränderungen und korreliert mit den NYHA-Stadien, wobei das Stadium A nur in der ABCD-Gruppierung existiert. (2) Dies ist in der folgenden Tabelle veranschaulicht:

NYHA-Stadium	Subjektive Beschwerden bei Herzinsuffizienz	AHA/ACC-Stadien
	Keine Beschwerden, keine strukturellen Schäden, aber Risikofaktoren für Herzinsuffizienz (i. e. Hypertonie, koronare Herzkrankheit, toxische Medikamente)	<b>A</b>
<b>I</b>	Beschwerdefreiheit (unter Therapie), normale körperliche Belastbarkeit	<b>B</b>

<b>II</b>	Beschwerden bei <u>stärkerer</u> körperlicher Belastung (ca. 2 Etagen Treppen steigen)	<b>C</b>
<b>III</b>	Beschwerden bei <u>leichter</u> körperlicher Belastung (ca. bis zu 1 Etage Treppen steigen)	<b>C</b>
<b>IV</b>	Beschwerden in <u>Ruhe</u> oder bei geringer Tätigkeit (Sprechen, Zähne putzen)	<b>D</b>

**Tabelle 1: NYHA-Klassifikation & ABCD-Gruppierung (2)**

Zusätzlich gibt es noch den Begriff der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz, welche durch persistierende Symptome trotz maximaler medikamentöser Therapie charakterisiert ist. Sie ist definiert durch das Vorhandensein von sämtlichen der folgenden Kriterien:

1. Schwere und persistierende Symptome der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III – IV)
2. Schwere kardiale Dysfunktion definiert durch eines der folgenden Kriterien:
  - LVEF  $\leq$  30%
  - Isolierte rechtsventrikuläre Insuffizienz
  - Nicht-operable schwere Klappenvitien
  - Nicht-operable schwere kongenitale kardiale Pathologien
  - Anhaltend hohe bzw. ansteigende BNP / NT-proBNP-Werte und schwere linksventrikuläre Dysfunktion oder strukturelle Pathologien
3. Episoden mit pulmonaler oder systemischer Stauung, welche die Gabe von hochdosierten i.v.-Diuretika oder eine diuretische Kombinationstherapie erforderten, oder Episoden mit zu niedriger Auswurfsleistung, die die Gabe von Inotropika oder vasoaktiven Medikamenten erforderten, oder maligne Herzrhythmusstörungen, welche zu > 1 ungeplanten ärztlichen Vorstellung oder stationären Aufnahme in den letzten 12 Monaten führte
4. Schwere Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit mit Belastungsintoleranz, einer Gehdistanz von 300 Metern beim 6-Minuten-Gehtest oder eine maximale Sauerstoffaufnahme ( $pVO_2$ )  $<$  12 mL/kg/min bzw.  $<$  50% des Normwertes bei vermuteter kardialer Genese (1)

Auch eine Einteilung anhand der betroffenen Herzhälfte und der damit verbundenen Klinik ist üblich: Hier wird zwischen Linksherz-, Rechtsherz- und Globalinsuffizienz unterschieden. (2,6)

<b>Linksherzinsuffizienz</b>		<b>Rechtsherz- insuffizienz</b>	<b>Gemeinsame Symptome bei Links- und Rechtsherz- insuffizienz</b>
<b>Zeichen des Rückwärtsversagens: Lungenstauung</b>	<b>Zeichen des Vorwärtsversagens: Low Output</b>	<b>Rückstauung in den großen Kreislauf</b>	
<b>Dyspnoe, Tachypnoe, Orthopnoe</b>	Leistungsminderung, Schwächegefühl („Fatigue“) durch muskuläre Minderversorgung	Sichtbare Venenstauung (Halsvenen, Venen am Zungengrund)	Nykturie (durch nächtliche Rückresorption von Ödemen)
<b>Bendopnoe (beim Vorbeugen durch rasche Volumenverschiebung)</b>	Zerebrale Minderversorgung mit z. B. Verwirrtheit, besonders bei älteren Patienten	Gewichtszunahme und Ödeme der abhängigen Körperpartien	Sympathikotone Überaktivität: Tachykardie, evt. Rhythmusstörungen, feuchtkalte Haut
<b>Asthma cardiale: Nächtlicher Husten + anfallsweise Orthopnoe</b>		Stauungsleber: Vergrößerte, evt. schmerzhafte Leber, evt. Ikterus Aszites (Stauungstranssudat)	Evt. 3. Herzton (Galopprrhythmus), evt. Pulsus alternans (durch unterschiedlich große Herzschlagvolumina)
<b>Lungenödem mit Orthopnoe, Rasseln über der Brust, schaumigem Auswurf</b>		Stauungsgastritis: Appetitlosigkeit, Meteorismus, selten Malabsorption und kardiale Kachexie	Pleuraergüsse (Stauungstranssudate)
<b>Zyanose (pulmonale Funktionsstörung + vermehrte O<sub>2</sub>- Ausschöpfung in der Peripherie)</b>		Stauungsniere mit Proteinurie	Kardiale Kachexie (in sehr fortgeschrittenen Stadien): Ungewollter Gewichtsverlust $\geq 6\%$ in 6 – 12 Monaten

Tabelle 2: Symptome der Herzinsuffizienz (adaptiert nach (2))

### 1.3. Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz ist die häufigste krankheitsbedingte Ursache für Hospitalisierungen im Erwachsenenalter und die dritthäufigste Todesursache in Deutschland (2) mit einer insgesamt ansteigenden Inzidenz in den Ländern des globalen Nordens bei einer immer älter werdenden Bevölkerung. (1) Diese beträgt in Europa 5/1000 Personenjahre bei Erwachsenen. (7,8) In den Ländern des globalen Nordens sinkt die Inzidenz der HFrEF durch die bessere Behandlung des akuten Myokardinfarktes, während die Inzidenz der HFpEF anzusteigen scheint. (2)

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz ist altersabhängig und beträgt im Mittel 2%: So liegt sie bei Menschen in der 5. Lebensdekade bei 1%, in der 6. Dekade bei 4% und in der 8. Dekade bei 25%. Das Geschlechterverhältnis ist annähernd ausgeglichen bei einem Verhältnis von 1,1 männlichen Patienten auf 1 weibliche Patientin. (2) Es ist jedoch davon auszugehen, dass die wahre Prävalenz höher ist, da in den Studien nur erkannte bzw. diagnostizierte Fälle von Herzinsuffizienz eingeschlossen wurden. (1)

Während in Studien bei hospitalisierten PatientInnen 50% jener mit einer Herzinsuffizienz eine HFrEF und 50% eine HFpEF bzw. HFmrEF aufzuweisen scheinen (1), zeigte sich in einer Studie im ambulanten Bereich eine Verteilung von 60% HFrEF, 24% HFmrEF und 16% HFpEF. (9)

### 1.4. Ätiologie

Die Ätiologie der Herzinsuffizienz unterscheidet sich je nach geographischer Lokalisation, in den westlichen Ländern bzw. den Ländern des globalen Nordens stellen die die koronare Herzkrankheit (KHK) sowie die arterielle Hypertonie (aHT) die bedeutendsten Faktoren dar. Bei PatientInnen mit HFrEF scheint eine ischämische Ursache einer Herzinsuffizienz häufiger zu sein und auch häufiger eine KHK zugrunde zu liegen. Die HFmrEF ähnelt hier eher der HFrEF. (1,10–12) Bei der HFpEF spielen vor allem Alter, weibliches Geschlecht, arterielle Hypertonie sowie Diabetes Mellitus eine wichtige Rolle bei der Entstehung. (2) In der nachfolgenden Tabelle sind mögliche Ursachen einer Herzinsuffizienz aufgelistet:

Ursache	Mögliche klinische Präsentation
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	Myokardialer Infarkt
	Angina pectoris oder klinisches Äquivalent
	Arrhythmien
<b>Arterielle Hypertonie</b>	Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion

	Maligne Hypertonie / Akutes Lungenödem
<b>Herzklappenerkrankungen</b>	Primäre Klappenvitien, i. e. Aortenklappenstenose
	Sekundäre Klappenvitien, i. e. funktionelle Klappeninsuffizienzen
	Kongenitale Klappenvitien
<b>Arrhythmien</b>	Atriale Tachyarrhythmien
	Ventrikuläre Arrhythmien
<b>Kardiomyopathien</b>	Dilatativ
	Hypertroph
	Restriktiv
	Arrhythmogene rechtsventrikulär (ARVC)
	Peripartum
	Takotsubo-Syndrom
Toxine: Alkohol, Kokain, Eisen, Kupfer	
<b>Kongenitale Herzerkrankungen</b>	Kongenital korrigierte oder reparierte Transposition der großen Arterien
	Herzfehler mit Shunts
	Reparierte Fallot-Tetralogie
	Ebstein- Anomalie
<b>Infektionen</b>	Virale Myokarditis
	Chagas Erkrankung
	HIV
	Borreliose
<b>Medikamenteninduziert</b>	Anthrazykline
	Trastuzumab
	VEGF-Inhibitoren
	Immune-Checkpoint-Inhibitoren
	Proteasom-Inhibitoren
	RAF- & MEK-Inhibitoren
<b>Infiltrative Erkrankungen</b>	Amyloidose
	Sarkoidose
	Neoplasien

<b>Speichererkrankungen</b>	Hämochromatose
	Mb. Fabry
	Glykogenspeichererkrankungen
<b>Endomyokardiale Erkrankungen</b>	Radiotherapie
	Endomyokardiale Fibrose / Eosinophilie
	Karzinoidtumoren
<b>Perikardiale Erkrankungen</b>	Kalzifikationen
	Infiltrativ
<b>Metabolische Ursachen</b>	Endokrine Erkrankungen
	Ernährungsbedingt (Thiamin-, Vitamin B1 und Selenmangelzustände)
	Autoimmunerkrankungen
<b>Neuromuskuläre Erkrankungen</b>	Friedreich-Ataxie
	Muskeldystrophie

**Tabelle 3: Ätiologien der Herzinsuffizienz (adaptiert nach (1))**

### **1.5. Prognose**

Obwohl sich die Prognose von PatientInnen mit Herzinsuffizienz in den letzten Jahrzehnten signifikant gebessert hat, verbleibt sie gesamt gesehen schlecht und geht mit einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität einher. (1)

Herold et al. geben die durchschnittliche 1- und 5-Jahressterblichkeit nach Diagnosestellung mit 20% respektive 50% an. (2) In der Olmsted-County-Kohorte lagen diese bei 20% und 53% (13), in einer anderen großen Studie lag die 5-Jahres-Mortalitätsrate bei 67%. (14) Frauen scheinen trotz einer geringeren Rate an evidenzbasierter Behandlung eine geringere Sterblichkeit aufzuweisen. (1)

PatientInnen mit einer HFmrEF haben eine bessere Prognose als jene mit einer HFrEF, wobei eine Veränderung der LVEF im Laufe der Zeit häufig ist. (1)

Es wird angenommen, dass die HFpEF im Vergleich zur HFrEF eine erhöhte Überlebensrate mit sich bringt, allerdings scheint dieser Unterschied den meisten Beobachtungsstudien zufolge nicht von Bedeutung zu sein. In einer großen Metaanalyse wiederum zeigte sich ein signifikant geringeres altersangepasstes Mortalitätsrisiko von PatientInnen mit HFpEF im Vergleich zu jenen mit einer HFrEF. (1,15)

Nach der Erstdiagnose werden Herzinsuffizienz-PatientInnen in der Regel etwa einmal pro Jahr hospitalisiert. In der vorhin erwähnten Olmsted-County-Kohorte lag die Rate an

Hospitalisationen bei durchschnittlich 1,3 pro Personenjahr, wobei der Großteil hiervon aufgrund von nicht kardiovaskulär bedingten Gründen erfolgte. (1,13)

Vorhofflimmern (VHF), ein erhöhter BMI, ein erhöhter HbA1c-Wert sowie eine erniedrigte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) sind starke Prädiktoren einer Hospitalisation aufgrund einer Herzinsuffizienz. (1,16)

## **1.6. Die akute Herzinsuffizienz**

### **1.6.1. Definition**

Die akute Herzinsuffizienz (AHI) bezeichnet den raschen oder auch allmählichen Beginn von Zeichen und/oder Symptomen der Herzinsuffizienz, welche aufgrund der Symptomschwere zu einer ungeplanten stationären Aufnahme oder einer Vorstellung in der Notaufnahme führen. Diese PatientInnen bedürfen einer dringlichen Evaluierung mit anschließendem Behandlungsbeginn oder Intensivierung einer bestehenden Therapie. Die klinische Ausprägung der Symptomatik und der innerklinische Verlauf werden bestimmt von den auslösenden Faktoren, zugrundeliegenden kardialen Pathologien sowie von den Begleiterkrankungen der PatientInnen. (1)

### **1.6.2 Klinik**

Die Klinik der akuten Herzinsuffizienz kann der Leitlinie der ESC zufolge anhand von vier klinischen Phänotypen mit möglichen Überlappungen beschrieben werden. Diese Einteilung beruht vor allem auf dem Vorhandensein von Zeichen der Stauung („feucht“ vs. „trocken“) und / oder Zeichen der peripheren Hypoperfusion („kalt“ vs. „warm“), wodurch sich insgesamt vier klinische Profile bzw. hämodynamische Erscheinungsbilder ergeben: Warm und Feucht (gut durchblutet und systemisch oder pulmonal gestaut), kalt und feucht (schlecht durchblutet und gestaut), kalt und trocken (schlecht durchblutet ohne Stauung) sowie warm und trocken (kompensiert, gut durchblutet ohne Stauung). (1,17,18)

Diese klinischen Profile sind laut Leitlinie Teil der folgenden Phänotypen:

1. Akut dekompensierte Herzinsuffizienz (ADHF): Dies ist die häufigste Form der AHI und für etwa 50 – 70% der ärztlichen Vorstellungen verantwortlich, in der Regel tritt diese Form bei PatientInnen mit einer anamnestischen Herzinsuffizienz und bekannter kardialer linksventrikulärer Dysfunktion auf, wobei auch eine rechtsventrikuläre Dysfunktion involviert sein kann. Es findet sich meist ein eher allmählicher Symptombeginn über Tage bei zunehmender renaler Retention von Natrium sowie Flüssigkeit und systemischer Stauung mit dem Auftreten von erhöhten intraventrikulären Drücken, (1) dies kann seltener auch mit

- Hypoperfusion verbunden sein. (1) Am häufigsten präsentiert sich diese Entität mit dem warm-feuchten Erscheinungsbild, seltener auch warm und trocken oder kalt und feucht. (19) Das primäre Behandlungsziel ist die Korrektur der Volumenüberladung, deswegen bilden Schleifendiuretika die first-line Therapie, gegebenenfalls können diese auch mit anderen Diuretika kombiniert werden. Bei fehlendem Ansprechen auf diese diuretische Therapie kommen auch Nierenersatzverfahren in Frage. Bei Zeichen der Hypoperfusion können begleitend auch Inotropika, Vasopressoren und mechanische Kreislaufunterstützungssysteme notwendig werden. (1)
2. Akutes Lungenödem (APE): Hier kommt es bei verstärkter Nachlast und / oder linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion oder Herzklappenerkrankungen zu einer Flüssigkeits-Umverteilung in den Lungenkreislauf. Klinisch wegweisend sind Atemnot mit Orthopnoe, respiratorische Insuffizienz, Tachypnoe und verstärkte Atemarbeit. Das APE entwickelt sich in der Regel rasch über mehrere Stunden (1) und ist meist warm und feucht, seltener auch kalt und feucht. (19) Behandlungsempfehlungen laut Linie inkludieren intravenöse Schleifendiuretika sowie eine Sauerstofftherapie. Zusätzlich können bei einem systolischen Blutdruck  $\geq 110$  mmHg Vasodilatoren zur Reduktion der linksventrikulären Nachlast gegeben werden. (1)
3. Isolierte Rechtsherzinsuffizienz: Diese entsteht durch eine primäre rechtsventrikuläre Dysfunktion und / oder infolge einer präkapillären pulmonalen Hypertonie. Es kommt zu erhöhten ventrikulären und atrialen Druckverhältnissen in der rechten Herzhälfte und zu systemischer Stauung mit erhöhtem zentralvenösem Druck. (1) Infolge einer akuten Dilatation des rechten Ventrikels kommt es zu einer sys- und diastolischen Verschiebung des interventrikulären Septums nach links und damit zu einer Kompression, Füllungsbehinderung und reduzierten Kontraktionskraft des linken Ventrikels. Zusätzlich bedingt die rechtsventrikuläre Dilatation eine Einengung des linken Ventrikels im Perikardsack und damit ebenso eine Füllungsbehinderung mit konsekutiver vermindertem Schlagvolumen. (20) Hierdurch kann es zu systemischer Hypoperfusion kommen. Die isolierte Rechtsherzinsuffizienz präsentiert sich meist warm und feucht, kommt weniger häufig aber auch warm-trocken sowie kalt-feucht vor. (19) Sofern keine behandelbare Ursache wie ein akutes Koronarsyndrom (ACS) mit rechtsventrikulärer Beteiligung oder eine Lungenarterienembolie (LAE) vorliegt,

sollte zunächst der Volumenstatus evaluiert werden: Bei Vorliegen einer Stauung sind dann Schleifendiuretika indiziert, ansonsten kann ein vorsichtiger Flüssigkeitsbolus versucht werden. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hypoperfusion können auch Inotropika und / oder Vasopressoren erforderlich werden. (1)

4. Kardiogener Schock: Dieser ist ein Syndrom, bei dem es aufgrund einer primären kardialen Dysfunktion zu einer insuffizienten Herzauswurfsleistung und damit zu einem lebensbedrohlichen Zustand kommt, der infolge von Gewebeminderdurchblutung zu Multi-Organ-Versagen und ultimativ zum Tod führen kann. (1) Die häufigste Ursache hierfür stellt der akute Myokardinfarkt mit konsekutiver linksventrikulärer Dysfunktion dar, ein solcher liegt bei 81% der Patientinnen und Patienten im kardiogenen Schock zugrunde. (21) Wegweisend für diese Diagnose sind das Vorhandensein von klinischen Zeichen der Hypoperfusion, wie kaltschweißige Extremitäten, Oligurie, Verwirrtheit, Schwindel oder einer niedrigen Blutdruckamplitude, sowie biochemischen Manifestationen einer Minderdurchblutung wie ein erhöhtes Serum-Kreatinin, ein erhöhtes Serum-Laktat oder eine metabolische Azidose. Hypotonie kann, muss aber nicht vorhanden sein, da der Blutdruck aufgrund einer kompensatorischen Vasokonstriktion zum Zeitpunkt der Untersuchung noch erhalten sein kann. (1) Das klinische Profil ist für gewöhnlich kalt und feucht, zeigt sich zu einem wesentlichen Teil aber auch kalt und trocken. (19) Die Eckpunkte der Behandlung des kardiogenen Schocks stellen die Identifizierung und wenn möglich Behandlung der zugrundeliegenden Ursachen, die hämodynamische Stabilisierung mit Inotropika und / oder Vasopressoren und das Management von Organdysfunktionen dar. Sämtliche PatientInnen im kardiogenen Schock weisen eine respiratorische Insuffizienz auf und benötigen eine Sauerstofftherapie. (1,22)

	<b>Stauung (-)</b>	<b>Stauung (+)</b>
<b>Hypoperfusion (-)</b>	ADHF RH-Insuffizienz  <b>Warm-Trocken</b>	<b>ADHF</b> <b>APE</b> <b>RH-Insuffizienz</b>  <b>Warm- Feucht</b>
<b>Hypoperfusion (+)</b>	Kardiogener Schock  <b>Kalt-Trocken</b>	<b>Kardiogener            Schock</b>  <b>Kalt-Feucht</b>  ADHF APE RH-Insuffizienz

**Abbildung 1: Klinische Profile der akuten Herzinsuffizienz, eigene Darstellung nach (17) und (19)**

Eine Sonderform der akuten Herzinsuffizienz ist das sogenannte „sympathetic crashing acute pulmonary edema“ (SCAPE), welches die Extremform des akuten Lungenödems darstellt. PatientInnen mit diesem Krankheitsbild stellen sich mit plötzlich eingesetzten und innerhalb von Minuten bis Stunden lebensbedrohlich progredienten Symptomen vor, es ist daher auch als „flash pulmonary edema“ oder „crashing pulmonary edema“ bekannt. Das SCAPE ist eine Unterform der hypertensiven Herzinsuffizienz und präsentiert sich beinahe immer mit erhöhten Blutdruckwerten. Weitere Symptome umfassen schwerste Dyspnoe, Hypoxie, Agitation, starkes Schwitzen und ausgeprägte bilaterale Rasselgeräusche in der Lungenauskultation. Pathophysiologisch steht ein plötzlich gesteigerter Sympathikotonus mit verstärkter Ausschüttung von Katecholaminen im Vordergrund, es kommt zu Tachykardie, arterieller Hypertonie und zu einer raschen Flüssigkeitsverschiebung in den Lungenkreislauf. Auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wird hierdurch aktiviert, wodurch sich die kardiale diastolische Steifigkeit und die diastolischen Druckverhältnisse weiter verschlechtern und die pulmonale Volumenüberladung verstärken. Ein weiterer pathophysiologischer Faktor ist die sympathisch bedingte erhöhte Permeabilität der Lungenkapillaren bzw. deren Stress-induziertes Versagen. Eine verringerte Aktivität von Stickstoffmonoxid und eine

erhöhte Endothelin-Aktivität spielen ebenso eine Rolle. Im Gegensatz zu den Empfehlungen der ESC zum akuten Lungenödem scheinen beim SCAPE intravenöse Nitrate und die nicht-invasive Beatmung die wichtigsten Therapieempfehlungen zu sein. (23)

### 1.6.3 Initiale Diagnostik

Die diagnostische Abklärung von PatientInnen mit AHI sollte bereits bei der initialen medizinischen Vorstellung beginnen, um die Diagnose rasch stellen und potentiell reversible Ursachen, Auslöser oder konkomitante lebensbedrohliche Krankheitsbilder zeitnah behandeln zu können. Neben der körperlichen Untersuchung und der Erfassung der Vitalparameter inklusive Pulsyoxymetrie sollte eine erweiterte Diagnostik mittels apparativer bzw. laborchemischer Untersuchungen erfolgen: (1)

- Ruhe-EKG: Dieses ist bei Bestehen einer Herzinsuffizienz nur sehr selten komplett unauffällig und weist daher einen hohen negativen prädiktiven Wert auf. (2) Mögliche relevante Befunde umfassen Tachy- und Bradyarrhythmien sowie Zeichen der myokardialen Ischämie. (1)
- Echokardiographie: Hiermit lassen sich die EF und damit eine mögliche systolische Dysfunktion, eine diastolische Funktionsstörung, eine Myokardhypertrophie, das Herzminutenvolumen sowie mögliche kausale Faktoren für eine Herzinsuffizienz erfassen (i. e. Klappenvitien, regionale Wandbewegungsstörung nach Myokardinfarkt, Perikarderguss). (2)
- Thorax-Röntgen: Zeichen der Lungenstauung infolge einer Linksherzinsuffizienz umfassen Kerley B-Linien bei interstitiellem Ödem, gestaute Hilusgefäße und Lungenvenen sowie eine Milchglaszeichnung beim Auftreten eines alveolären Lungenödems. Auch Pleuraergüsse können vorhanden sein. Diese Befunde lassen sich jedoch auch mittels einer thorakalen Sonographie strahlenfrei erheben, das Thorax-Röntgen hat also eher den Sinn der pneumonologischen Differentialdiagnostik. (2) Weiters ist diese Untersuchung in 20% der PatientInnen mit AHI ohne pathologischen Befund (24)
- Natriuretische Peptide (BNP, NT-proBNP, MR-proANP): Diese werden bei erhöhter Wandspannung des Ventrikels aus den Kardiomyozyten ins Blut sezerniert und korrelieren mit der Schwere der ventrikulären Funktionsstörung. Sie weisen einen hohen negativen prädiktiven Wert auf, bei einem Messergebnis unterhalb der Grenzwerte ist eine Herzinsuffizienz sicher ausgeschlossen und keine

Echokardiographie mehr notwendig. (2) Diese Grenzwerte betragen im akuten Setting: BNP < 100 pg/mL, NT-proBNP < 300 pg/mL und MR-proANP < 120 pg/mL. Erhöhte natriuretische Peptide können aber auch durch eine Vielzahl an kardialen und nicht-kardialen Erkrankungen bedingt sein und bestätigen nicht automatisch die Diagnose einer Herzinsuffizienz. Bei PatientInnen mit ADHF bei end-stage Herzinsuffizienz, Adipositas, SCAPE oder akuter Rechtsherzinsuffizienz können diese Spiegel vergleichsweise niedrig sein, bei gleichzeitig vorhandenem Vorhofflimmern und / oder reduzierter Nierenfunktion sind diese eher hoch. (1)

- Weitere Laboruntersuchungen: Auch wenn die Troponin-Werte beim Großteil der AHI-PatientInnen erhöht sind, wird die Bestimmung dieser dennoch empfohlen, um ein ACS auszuschließen. Zur Therapiesteuerung sollten auch Harnstoff, Serum-Kreatinin und der Elektrolytstatus bestimmt werden. Auch eine Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) ist sinnvoll bei erstmalig diagnostizierter AHI, da sowohl Hypo- als auch Hyperthyreoidismus eine AHI auslösen können. Die Bestimmung der Leberparameter dient der Identifizierung von PatientInnen mit einer schlechten Prognose. Eine arterielle BGA sollte bei Verdacht auf respiratorische Insuffizienz durchgeführt werden. Beim Vorliegen eines kardiogenen Schocks ist die Bestimmung von Laktat und LDH zur Evaluation des Perfusionsstatus nützlich. Bei Verdacht auf eine LAE wird die Bestimmung der D-Dimere zum Ausschluss empfohlen. Zusätzlich kann der Procalcitonin-Wert zur Diagnose einer Pneumonie und zur antibiotischen Indikationsstellung hierfür herangezogen werden. (1)

#### **1.6.4 Initiales innerklinisches Management**

Die diagnostische Abklärung und das Einleiten pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Therapiemaßnahmen sollten schnellstmöglich erfolgen und bestenfalls parallel ablaufen. Da die AHI ein sehr heterogenes Syndrom ist, unterscheidet sich das konkrete Management je nach klinischer Präsentation. Sollte initial ein kardiogener Schock oder eine respiratorische Insuffizienz vorliegen, müssen Sofortmaßnahmen wie eine pharmakologische oder mechanische Kreislaufunterstützung oder eine Atemunterstützung bzw. Beatmung umgehend eingeleitet werden. Ansonsten beginnt das Management mit der Suche nach spezifischen Ursachen für die Symptomatik, um sie gezielt therapieren zu können. Dies sollte in den ersten 60 – 120 Minuten erfolgen. Mögliche Ursachen sind ein ACS, ein hypertensiver Notfall, Tachyarrhythmien und schwere Bradykardien bzw.

Überleitungsstörungen, akute mechanische Ursachen (i. e. akute Klappeninsuffizienzen, Myokardruptur, Aortendissektion), eine LAE, Infektionen oder eine Perikardtamponade. Dies wird unter dem „CHAMPIT“-Akronym zusammengefasst. Nach dem Ausschluss und gegebenenfalls der Behandlung dieser Pathologien wird die akute Herzinsuffizienz je nach Phänotyp der klinischen Präsentation behandelt (siehe Kapitel 1.6.2). (1)

### **1.6.5 Sauerstofftherapie und Beatmung**

Kriterien für die Sauerstoffgabe bei PatientInnen mit AHI umfassen eine periphere Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ )  $< 90\%$  oder einen arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $PaO_2$ )  $< 60$  mmHg. Diese sollte das Ziel der Korrektur der Hypoxämie haben. Bei nicht-hypoxämischen Patientinnen und Patienten sollte keine routinemäßige Sauerstoffgabe erfolgen da es hierdurch zu einer Vasokonstriktion und einer Reduktion der kardialen Auswurfleistung kommen kann. (1)

Bei Zeichen der ausgeprägten Dyspnoe mit einer Atemfrequenz (AF)  $> 25$

Atemzügen/Minute und einer  $SpO_2 < 90\%$  wird auch die raschestmögliche Einleitung einer nicht-invasiven Überdruckbeatmung (NIV) empfohlen, da sich hierdurch der Gasaustausch verbessern und die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer endotrachealen Intubation verringern lassen. Die NIV sollte entweder mittels Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) oder mittels Pressure Support Ventilation (PSV) erfolgen. (1) CPAP bezeichnet eine Form der Spontanatmung mit einem kontinuierlich erhöhtem Atemwegsdruck während des gesamten Atemzyklus, dieser Druck wird als PEEP („positive endexpiratory pressure“) bezeichnet. Dies führt zu einer Vergrößerung der Gasaustauschfläche, vermindert die endexpiratorische Kollapsneigung der Alveolen und kleinen Atemwege, kann atelektatische Lungenareale wiedereröffnen und offenhalten und verkleinert den intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt. Dadurch ergibt sich eine Verbesserung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses mit einer Verbesserung der Oxygenierung und einer Verminderung der Atemarbeit. Die PSV wird auch als druckunterstützte Spontanatmung bzw. ASB („Assisted Spontaneous Breathing“) bezeichnet, PatientInnen erhalten hierbei bei jedem Atemzug eine Druckunterstützung mit dem Ziel, die inspiratorische Atemarbeit auf ein physiologisches Maß zu reduzieren, es kann auch ein PEEP angelegt werden. Im Kontext der NIV wird für diesen Modus aus historischen Gründen auch der Begriff BiPAP („Bilevel Positive Airway Pressure“) verwendet. Hier bezeichnet der IPAP („inspiratory positive airway pressure“) die Höhe der inspiratorischen Druckunterstützung und der EPAP („expiratory positive airway pressure“) den PEEP.

Es besteht kein Zusammenhang zum Beatmungsmodus BIPAP („Biphasic Positive Airway Pressure“), welcher eine ungehinderte Spontanatmung während einer mandatorischen druckkontrollierten Beatmung ermöglicht. (25)

Bei PatientInnen mit reduzierten Vorlastreserven und Hypotonie sollte die NIV nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich durch den konsekutiven intrathorakalen Druckanstieg der venöse Rückstrom und damit die links- und rechtsventrikuläre Vorlast verringern, was eine verringerte Herzauswurfleistung und eine Senkung des Blutdrucks bedingen kann. Zusätzlich können sich der Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands und damit der rechtsventrikulären Nachlast bei einer rechtsventrikulären Dysfunktion negativ auswirken. (1)

Bei Versagen dieser Therapiestrategien kann die endotracheale Intubation und Beatmung indiziert sein. Kriterien hierfür umfassen einen Atem- oder Atemkreislaufstillstand, zunehmende Vigilanzverschlechterung, den Schutz eines bedrohten Atemweges, eine zunehmende Verschlechterung der respiratorischen Insuffizienz ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ,  $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ ,  $\text{pH} < 7,35$ ) trotz NIV, persistierende hämodynamische Instabilität sowie Agitation oder Intoleranz einer NIV. (22)

## **1.6.6 Pharmakotherapie**

### **1.6.6.1 Diuretika**

In den Leitlinien der ESC werden Diuretika als Grundpfeiler der Behandlung von PatientInnen mit AHI und Volumenüberladung bzw. Stauung genannt. Sie verstärken die renale Salz- und Wasserausscheidung und haben einen vasodilatatorischen Effekt. Intravenöse Schleifendiuretika wie Furosemid, Torasemid oder Bumetanid sollten hierbei als first-line Therapie zur Anwendung kommen, wobei es nur unzureichende Daten zur Dosierung gibt. Hochdosis-Therapieschemata scheinen mit einer ausgeprägteren Besserung von Dyspnoe sowie einer stärkeren Gewichtsveränderung und negativer Flüssigkeitsbilanzierung einher zu gehen, könnten aber auch eine stärkere neurohumorale Aktivierung und Elektrolytverschiebungen bewirken und sind mit schlechteren Outcomes assoziiert. Die ESC empfiehlt diesbezüglich, bei bestehender Dauermedikation als Initialdosis das 1- bis 2-fache der täglichen oralen Dosis zu wählen, andernfalls kann ein Bolus von 20 – 40 mg Furosemid oder 10 – 20 mg Torasemid angewandt werden, dieser kann bei unzureichendem klinischen Ansprechen auch verdoppelt werden. In der Folge kann Furosemid in Form von 2 bis 3 Boli pro Tag oder als kontinuierliche Infusion

verabreicht werden, einmalige tägliche Bolusgaben werden hingegen nicht empfohlen, da es zu einer postdiuretischen Natriumretention kommen kann. (1)

Die Gruppe der Schleifendiuretika wirkt über eine reversible Hemmung des  $\text{Na}^+2\text{Cl}^- \text{K}^+$ -Carriers im aufsteigenden Ast der Henleschen Schleife von luminal, hierbei kommt es zu einer Diurese von maximal 30 – 40% des Glomerulumfiltrats. Eine vasodilatierende Wirkung tritt noch vor der diuretischen Komponente ein und ist keine direkte Gefäßeinwirkung, sondern wird humoral über die Niere vermittelt. Dies setzt eine intakte Prostaglandinsynthese und ein aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System voraus, diese können etwa durch die Vorbehandlung mit Indometacin oder ACE-Hemmern sowie bei einer stattgehabten Nephrektomie beeinträchtigt sein, bei diesen Patientinnen und Patienten ist keine frühe Vasodilatation nachweisbar. Schleifendiuretika zeichnen sich durch eine schnelle, kurze und starke Wirkung aus und sind daher gut geeignet für die Akuttherapie.

Mögliche Nebenwirkungen von Schleifendiuretika umfassen eine Hyponatriämie / Hypochlorämie, Kaliumverlust / Hypokaliämie, Magnesiumverlust, Calcium- und Chlorverlust mit konsekutiver hypochlorämischer Alkalose, verminderte Glukosetoleranz mit Hyperglykämieeigung, Harnsäureretention mit Hyperurikämie bis hin zum Gichtanfall, Dehydratation durch überschießende Diurese und Hämokonzentration mit Thromboseeigung, in der Regel reversible Hörschäden vor allem bei schneller i.v.-Injektion, gastrointestinale Nebenwirkungen mit Übelkeit, Erbrechen und Schwindel, sowie allergische Reaktionen. Kontraindikationen stellen eine Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide, ein Nierenversagen mit Anurie, eine schwere Leberfunktionsstörung, eine schwere Hypokaliämie sowie Hyponatriämie und Hypovolämie dar. Eine schwer gestörte Nierenfunktion stellt jedoch keine Kontraindikation für Schleifendiuretika dar. (6)

Bei unzureichendem Effekt kann eine sequentielle Nephronblockade mit anderen Diuretika erwogen werden, hier kommen vor allem Thiazide, Metolazon oder Acetazolamid in Frage. (1) Thiaziddiuretika führen zu einer reversiblen Hemmung eines  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Carrier Systems im proximalen Teil des distalen Tubulus mit Wirkung von luminal und können eine Diurese bis maximal 10 – 15 % des Glomerulumfiltrats bewirken. Sie weisen eine eher langsame und protrahierte Wirkung auf und sind deswegen am besten für die Dauertherapie geeignet. (6) Acetazolamid entstammt der Gruppe der Carboanhydrasehemmer und führt zu einer verminderten  $\text{HCO}_3^-$ -Rückresorption im proximalen Tubulus und konsekutiv zu einer erniedrigten Rückresorption von  $\text{Na}^+$  sowie

verminderter  $H^+$ -Sekretion über den  $Na^+-H^+$ -Exchanger. (26) Hierdurch kommt es jedoch auch zu einer metabolischen Azidose und damit zu einem raschen Wirkverlust. (6)

### 1.6.6.2 Vasodilatoren

Intravenöse Vasodilatoren führen zu einer Erweiterung venöser und arterieller Gefäße und damit zu einem reduzierten Rückstrom zum Herzen, weniger Stauung, einer geringeren Nachlast, einem gesteigerten Schlagvolumen und einer konsekutiven Symptomlinderung. Sie könnten bei PatientInnen, die ein Lungenödem aufgrund einer gesteigerten Nachlast mit Flüssigkeitsverschiebung in den Lungenkreislauf aufweisen, effektiver sein als Diuretika. In zwei kürzlich durchgeführten randomisierten klinischen Studien zeigte sich jedoch kein Vorteil bei der Gabe von hochdosierten Vasodilatoren im Vergleich zur konventionellen Therapie mit Diuretika. (1,27,28)

Geeignete Wirkstoffe sind Nitroglycerin (Glyceroltrinitrat = GTN), Isosorbiddinitrat (ISDN) sowie Nitroprussid. (1) Diese entstammen der Gruppe der Nitrovasodilatoren bzw. NO-Donatoren welche entweder enzymatisch zu NO metabolisiert werden (organische Nitrate: GTN, ISDN) oder nichtenzymatisch Stickstoffmonoxid abgeben (Nitroprussid). (26)

Der zugrundeliegende Wirkmechanismus beruht auf der vasodilatierenden und thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von NO im Endothel, es entspricht dem dort gebildeten Mediator EDRF (endothelium derived relaxing factor). NO aktiviert die Guanylatecyclase und erhöht damit die Bildung des second messengers cGMP, durch die erhöhte intrazelluläre cGMP-Konzentration kommt es dann über eine Reduktion der intrazellulären Calciumkonzentration zur Relaxation der glatten Muskulatur und damit zur Vasodilatation. (6)

Eine häufig angenommene Venoselektivität der organischen Nitrate scheint nicht zu existieren, vielmehr scheint eine Selektivität für große im Vergleich zu kleinen Gefäßen vorzuliegen, da diese aufgrund ihrer besseren Enzymausstattung in der Lage zu sein scheinen, organische Nitrate effizienter zu NO metabolisieren zu können. Dies trifft etwa auf die großen Hohlvenen, aber auch auf die Aorta zu. (26) In niedrigeren Dosen kommt es so mittels venösem Pooling in erster Linie zu einer Verminderung der Vorlast, in höheren Dosen kommt es zu einer verstärkten arteriellen Vasodilatation und damit zu einer verminderten Nachlast. Nitroprussid führt im Unterschied dazu auch bei niedriger Dosis zu venöser und arterieller Vasodilatation. (6)

Häufige Nebenwirkungen von organischen Nitraten sind zum einen Kopfschmerzen durch die Dilatation von Hirngefäßen und die damit einhergehende Steigerung des intrakraniellen

Drucks, zum anderen eine Kreislaufdysregulation mit Blutdruckabfall, einer reflektorischen Tachykardie, Orthostase bis hin zur „Nitratsynkope“. Auch Übelkeit und eine flüchtige Hautrötung („Flush“) können auftreten. Bei chronischer Nitratzufuhr kann es weiters zu einer Abschwächung der Nitrateffekte infolge der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies mit beschleunigter NO-Aktivierung kommen. (6)

Bei Nitroprussid entsteht des weiteren Cyanid, welches hepatisch unter Verbrauch von Thiosulfat zu Thiocyanid reduziert wird. Dies ist von Bedeutung, da Cyanid die Cytochromoxidase hemmt und damit die Zellatmung blockiert. Bei längerer hochdosierter Gabe sollte Nitroprussid daher mit Natriumthiosulfat kombiniert werden. (6)

Kontraindikationen für die Gabe von Nitraten sind Schockzustände bzw. Hypotonie, die gleichzeitige Einnahme von Phosphodiesterase-5-Hemmern (i. e. Sildenafil, Tadalafil), ein erhöhter intrakranieller Druck sowie schwere stenosierende Herzvitien (i. e. Aortenklappenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie). (6) Nitroprussid erwies sich in einer Studie mit 25 PatientInnen mit schwerer systolischer Dysfunktion und Aortenklappenstenose als sicher und effektiv. (29)

### **1.6.6.3 Inotropika und Vasopressoren**

Positiv inotrope Medikamente sind indiziert zur Wiederherstellung eines ausreichenden Herzzeitvolumens bei Vorhandensein von Zeichen einer Gewebeminderperfusion trotz Optimierung des Volumenstatus, der Oxygenierung und des Hämatokrits. (30) Sie sollten nur bei PatientInnen mit linksventrikulärer Dysfunktion und Hypotonie zum Einsatz kommen und initial niedrig dosiert und vorsichtig auftitriert werden. (1)

Vasopressoren, vor allem Noradrenalin, führen wiederum zu einer Verengung der peripheren Gefäße und kommen bei PatientInnen mit ausgeprägter Hypotonie zum Einsatz, um die Perfusion der lebenswichtigen Organe zu gewährleisten. Dies geschieht jedoch auf Kosten einer Steigerung der linksventrikulären Nachlast, so dass bei PatientInnen mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock die Kombination mit Inotropika sinnvoll sein kann. (1)

Zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz eignen sich die Wirkstoffe Dobutamin, Dopamin, Milrinon, Enoximon, Levosimendan, Noradrenalin und Adrenalin. (1) Nachdem einige dieser Wirkstoffe dosisabhängig sowohl positiv inotrope als auch vasokonstriktive Eigenschaften haben, sollen diese beiden Wirkstoffgruppen in diesem Kapitel gemeinsam besprochen werden.

Die meisten zurzeit therapeutisch verwendeten positiv inotropen Substanzen wirken über eine Zunahme der freien intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Konzentrationen. Dies wird etwa über eine

Zunahme des intrazellulären cAMPs erreicht, im Falle der Katecholamine geschieht dies durch eine rezeptorvermittelte Stimulierung der Adenylcyclase mit konsekutiver Bildung des Second-Messengers cAMP. Durch eine Hemmung des Abbaus von cAMP kann derselbe Nettoeffekt erreicht werden, dies ist mittels Phosphodiesterase-Hemmstoffen wie Milrinon und Enoximon möglich. In beiden Fällen bewirkt die intrazelluläre Akkumulation des cAMPs eine Aktivierung der cAMP-abhängigen Proteinkinase A damit eine Phosphorylierung verschiedener Effektormoleküle. In der Folge kommt es zu einem verstärkten  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom in die Myokardzellen und zu einer vermehrten und beschleunigten diastolischen Wiederaufnahme von  $\text{Ca}^{2+}$  in das sarkoplasmatische Retikulum. Durch die vermehrte  $\text{Ca}^{2+}$ -Beladung des sarkoplasmatischen Retikulums wird eine vermehrte systolische  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung bewirkt, dies trägt zum positiv inotropen Effekt bei. Des Weiteren wird der Rückgang der zytosolischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration in der Diastole und damit die Erschlaffung der kontraktile Elemente beschleunigt, die Kontraktionszeit verkürzt sich und eine positiv lusitrope Wirkung resultiert. Trotz einer eventuellen gleichzeitigen Frequenzsteigerung etwa durch  $\beta$ -Rezeptor-Agonismus sind auf diese Weise Blutfüllung und Durchblutung des Ventrikels in der Diastole gewährleistet.

(26)

Ein anderer Angriffspunkt zur Steigerung der Inotropie besteht in der Sensitivierung bzw. Affinitätssteigerung der Myofilamente gegen  $\text{Ca}^{2+}$  durch Calciumsensitizer wie Levosimendan. Dies bietet den Vorteil einer Erhöhung der Kontraktionskraft ohne die Nebenwirkungen einer Steigerung der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration wie Arrhythmien oder übermäßiger Steigerung des Energieverbrauchs. Nachteilig ist die verzögerte Abdiffusion von  $\text{Ca}^{2+}$  von den Myofilamenten und damit eine Verlängerung der Kontraktionszeit, es ist also eine negativ lusitrope Wirkung mit der Gefahr einer weiteren Verschlechterung der bereits eingeschränkten diastolischen Funktion des erkrankten Herzens möglich. (26)

Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin und Dopamin sind Katecholamine und üben ihren positiv inotropen Effekt über eine agonistische Wirkung an den  $\beta$ -Adrenozeptoren aus. Sie sollten nur wenn unbedingt notwendig und in der niedrigsten möglichen Dosis eingesetzt werden, da sie erhebliche Nachteile aufweisen. So steigern Wirkstoffe aus dieser Gruppe den myokardialen  $\text{O}_2$ -Verbrauch überproportional, weil sie die Kontraktion nicht nur erhöhen, sondern auch beschleunigen, wodurch eine überproportionale Steigerung des energieverbrauchenden  $\text{Ca}^{2+}$ -Transports in das sarkoplasmatische Retikulum notwendig wird. Weiters werden Arrhythmien begünstigt, da der gesteigerte transmembranäre

depolarisierende  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom die Automatie fördert. Zusätzlich kann es vermehrt zu Slow-Response-Potentialen im Purkinje-System kommen. (26) Dies bezeichnet die automatische, repetitive Impulsbildung des myokardialen Schrittmachergewebes infolge von spontaner diastolischer Depolarisation aufgrund eines langsamen  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstroms über  $\text{I}_f$ -Kanäle bis zum Erreichen der Depolarisationsschwelle. (31)

Drittens wird durch die  $\text{Ca}^{2+}$ -Überladung der Myokardzellen das Risiko herdförmiger Herzmuskelnekrosen erhöht. Viertens führt eine kontinuierliche Therapie mit  $\beta$ -Adrenozeptor-Agonisten zu einem rasch einsetzenden Wirkungsverlust aufgrund einer Desensitivierung der  $\beta$ -Adrenozeptoren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der durch die erhöhte Sympathikusaktivität im Rahmen der Herzinsuffizienz ohnehin bereits desensitvierten  $\beta$ -Adrenozeptoren zu betrachten, es kann zur Katecholaminrefraktärität kommen. (26)

Adrenalin stimuliert  $\alpha$ -,  $\beta_1$ - sowie  $\beta_2$ -Rezeptoren, somit kommt es sowohl zu einer Vasokonstriktion der Gefäße von Haut und Schleimhäuten über die Aktivierung der  $\alpha$ -Rezeptoren als auch zu einer Dilatation der Gefäße der Skelettmuskulatur aufgrund einer Stimulation der  $\beta_2$ -Rezeptoren. Bei kleinen und mittleren Dosen überwiegt die Vasodilatation und der periphere Widerstand sinkt, weswegen es bei unverändertem arteriellen Mitteldruck zu keinem erhöhten Vagotonus und damit zu keiner reflektorischen Bradykardie kommt. Dies erlaubt der  $\beta_1$ -Komponente die Herzfrequenz, Kontraktilität, das Schlagvolumen und damit den systolischen Blutdruck zu steigern. Bei hohen Dosen dominiert dann die  $\alpha$ -adrenerge Wirkung und es kommt zu einem Anstieg von peripherem Widerstand und arteriellen Mitteldruck. (26) Adrenalin stellt das Mittel der ersten Wahl bei der kardiopulmonalen Reanimation sowie im anaphylaktischen Schock dar. (6)

Noradrenalin ist ein natürliches Katecholamin und stimuliert primär  $\alpha$ -, in geringerem Maße auch die  $\beta_1$ -Rezeptoren. Dies führt über die Wirkung an den  $\alpha$ -Rezeptoren zu einer ausgeprägten Vasokonstriktion mit reflektorischer Herzfrequenzabnahme infolge der Vagusstimulation durch die stimulierten Pressozeptoren. Die Vasokonstriktion bedingt eine erhöhte linksventrikuläre Nachlast und bewirkt einen gesteigerten myokardialen Sauerstoffverbrauch mit Gefahr der Ischämie. Weitere Nebenwirkungen umfassen einen exzessiven Blutdruckanstieg mit reflektorischer Bradykardie, Übelkeit, Erbrechen, ein Kältegefühl, Blässe, Schwitzen, Oligo-/Anurie, bei Schwangeren kann es zur Auslösung von Uteruskontraktionen kommen. In höheren Dosen besteht des Weiteren eine Neigung zur Hyperglykämie. Es ist das Mittel der Wahl im septischen Schock und bei

therapierefraktären Schockzuständen (6), beim kardiogenen Schock scheint es Dopamin und Adrenalin überlegen zu sein. (1)

Das synthetische Katecholamin Dobutamin liegt als Racemat vor, wobei das l-Isomer ein  $\alpha_1$ - und das d-Isomer ein  $\beta_1$ -/ $\beta_2$ -Agonist ist. Es steigert über die Stimulation der  $\beta_1$ -Rezeptoren das Schlagvolumen und damit das Herzzeitvolumen ohne die Herzfrequenz wesentlich anzuheben. (6) Ein möglicher Grund hierfür ist, dass der periphere Widerstand unter dieser Therapie erhalten bleibt und ein reflektorisch bedingter Frequenzanstieg dadurch nicht auftritt. Dies ist dadurch bedingt, dass sich die über  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren vermittelte Vasokonstriktion und die über  $\beta_2$ -Adrenozeptoren vermittelte Vasodilatation die Waage halten. (26)

Dopamin ist ebenso ein natürliches Katecholamin und stimuliert sowohl Adrenozeptoren als auch Dopaminrezeptoren. Es weist eine ausgeprägte Dosis-Wirkungsbeziehung auf. So kommt es in geringer Dosierung, der sogenannten „Nierendosis“, zu einer Stimulation von  $D_1$ -Rezeptoren und damit zu einer Verbesserung von Nieren- und Mesenterialdurchblutung sowie zu einer Zunahme der glomerulären Filtrationsrate und der Diurese. (6) Tatsächlich war dieser Effekt in klinischen Studien jedoch nicht nachweisbar, weswegen dieses Konzept heute verlassen wurde. (26) In mittlerer Dosierung werden direkt  $\beta_1$ -Rezeptoren aktiviert, es resultiert eine Steigerung der Kontraktilität, aber auch eine Zunahme der Herzfrequenz, eine Verkürzung der AV-Überleitung sowie eine verstärkte Arrhythmieeigung. In hoher Dosierung kommt es dann zu einer indirekten Stimulation von  $\alpha$ -Rezeptoren durch zunehmende Freisetzung von Noradrenalin und damit zu einer Vasokonstriktion mit Blutdrucksteigerung, allerdings auch zu einer Reduktion von Nieren- und Mesenterialdurchblutung. Trotz dieser differenzierten dosisabhängigen Effekte hat Dopamin heute in der Intensivmedizin kaum noch Bedeutung, bei akuter Herzinsuffizienz ist Dobutamin das Katecholamin der Wahl, um die Kontraktilität zu steigern. (6)

Milrinon und Enoximon haben positiv inotrope und vasodilatierende Eigenschaften und werden deswegen auch als Inodilatoren bezeichnet. Sie hemmen selektiv die Phosphodiesterase-III, eine der mindestens 5 Isoformen der Phosphodiesterase (PDE). Hierdurch wird der Abbau von cAMP verlangsamt und es kommt zu einer erhöhten freien intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Konzentration im Myokard mit einer resultierenden positiven Inotropie. Im glatten Gefäßmuskel hingegen resultiert ein verminderter Calciumgehalt mit dem Ergebnis einer peripheren Vasodilatation. Es kommt zu einer Senkung von Vor- und Nachlast sowie zu einer Koronardilatation, in der Summe resultiert eine gesteigerte Herzauswurfleistung. Gleichzeitig bewirken PDE-III-Hemmer einen Anstieg der

Herzfrequenz und einen möglichen Blutdruckabfall durch überschießende Vasodilatation bei zuvor unbehandeltem Volumenmangel. (6) Aufgrund schwerer unerwünschter Nebenwirkungen wie Übersterblichkeit, Progredienz der LV-Dysfunktion, Arrhythmien oder einer Thrombozytopenie sind PDE-III-Hemmstoffe ausschließlich zur Kurzzeittherapie der schweren medikamentös therapierefraktären Herzinsuffizienz indiziert. (26)

Levosimendan kommt aus der Gruppe der Calciumsensitizer und weist sowohl eine  $\text{Ca}^{2+}$ -sensitivierende Wirkung als auch eine hochselektive Hemmung der PDE-III auf. Daraus ergibt sich ein positiv inotroper Effekt, der mit einer gegenüber Katecholaminen und reinen PDE-Hemmern geringeren Erhöhung der cAMP- und intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration einhergeht. (26) Während Calciumsensitizer im Allgemeinen, wie bereits beschrieben, eine Verlängerung der Kontraktionszeit und eine damit einhergehende Beeinträchtigung der diastolischen Funktion bedingen, ist dies bei Levosimendan nicht der Fall (32,33), was für einen ausgeglichenen Effekt auf die Myokardfilamente und die PDE-III spricht. (26) Levosimendan erhöht die Affinität von Troponin C für Calcium konzentrationsabhängig, es bindet also bei hohen systolischen intrazellulären Calciumkonzentrationen in den Kardiomyozyten an Troponin C und löst sich wieder bei diastolischen Konzentrationsverhältnissen. (33) Weiters führt es zu einer Öffnung ATP-sensitiver  $\text{K}^+$ -Kanäle in der glatten Gefäßmuskulatur und damit zu einer Vasodilatation mit Vor- und Nachlastsenkung. Der Wirkstoff zeichnet sich durch einen unveränderten kardialen Sauerstoffbedarf aus, birgt jedoch die Gefahr der Hypotonie durch die Vasodilatation. Dementsprechend darf Levosimendan nur bei schwerer akuter Herzinsuffizienz ohne Hypotonie angewandt werden, wobei es im Vergleich zu Dobutamin eine bessere hämodynamische Stabilisierung ohne Senkung der Sterblichkeit zu bewirken scheint. (6,34)

#### **1.6.6.4 Opiate**

Opiate lindern Angst und Atemnot und können bei PatientInnen mit AHI zur Sedierung während einer NIV sowie zur Anxiolyse und bei begleitenden schweren Schmerzzuständen angewandt werden. Sie sollten jedoch nicht routinemäßig zum Einsatz kommen, da es Hinweise gibt, dass die Gabe von Morphinen bei PatientInnen mit AHI mit einer erhöhten Notwendigkeit von invasiver Beatmung, verlängerten Krankenhausaufenthalten, mehr Aufnahmen auf die Intensivstation und einer erhöhten Mortalität verbunden ist. (1) In einer rezenten multizentrischen, randomisierten kontrollierten Studie wurden Morphin und Midazolam zur Anxiolyse bei PatientInnen mit akutem Lungenödem verglichen, es zeigte

sich eine signifikant erhöhte Rate an unerwünschten Nebenwirkungen in der Morphin-Gruppe bei gleicher Mortalitätsrate. (35)

### **1.6.6.5 Antikoagulation**

Eine Thrombose-Prophylaxe mittels Heparin (i. e. niedermolekulares Heparin) oder anderen Antikoagulantien wird empfohlen, sofern keine Kontraindikationen oder eine Vormedikation mit oralen Antikoagulantien bestehen. (1)

### **1.6.6.6 Digoxin**

Digoxin gehört zur Gruppe der Herzglykoside, welche über die Hemmung der  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase zu einem verringerten Transport von Natrium nach extrazellulär führen. Der erhöhte intrazelluläre Natriumgehalt wiederum bewirkt einen verringerten Natrium-Gradienten zwischen intra- und extrazellulär und damit eine Hemmung des  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ -Antiporters, welcher Calcium im Austausch gegen Natrium aus den Zellen schafft. Nun kommt es durch den gesteigerten intrazellulären Calciumgehalt zu einer gesteigerten Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und damit zu einer verstärkten elektromechanischen Kopplung und Erhöhung der Kontraktilität der Kardiomyozyten. Weitere Wirkungen umfassen eine Abnahme der Herzfrequenz infolge eines erhöhten Vagotonus, eine Hemmung der AV-Überleitung sowie eine Zunahme der Ektopie. Es besteht eine geringe therapeutische Breite, insbesondere bei Hypokaliämie und Hypercalciämie kann es zur Digitalisintoxikation mit Herzrhythmusstörungen (vor allem ventrikuläre Extrasystolen und AV-Blockierungen), gastrointestinalen Beschwerden sowie neurotoxischen Störungen mit Störungen der Farbwahrnehmung („gelbgrünsehen“) und anderen Sehstörungen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Delir, Krämpfen und Koma kommen. (6)

Die Leitlinien der ESC empfehlen, die Digoxin-Gabe bei PatientInnen mit Vorhofflimmern und schneller ventrikulärer Überleitung ( $> 110$  SpM) trotz Betablocker-Therapie zu erwägen. Die Serumspiegel sollten regelmäßig gemessen werden, insbesondere bei PatientInnen mit Komorbiditäten oder anderen Faktoren, welche den Digoxin-Metabolismus beeinflussen (i. e. Niereninsuffizienz), ist Vorsicht geboten. Digitoxin ist eine mögliche Alternative, welche aufgrund einer hepatischen Metabolisierung auch bei Niereninsuffizienz angewandt werden kann, die Anwendung bei der AHI wird derzeit aber noch untersucht. (1,6)

### 1.6.7 Kurzzeitige mechanische Kreislaufunterstützung

Bei PatientInnen im kardiogenen Schock kann es erforderlich sein, eine kurzzeitige mechanische Kreislaufunterstützung (MCS) zu etablieren, um ein adäquates Herzzeitvolumen und eine suffiziente Endorganperfusion zu gewährleisten. Dies kann über wenige Tage bis hin zu mehreren Wochen und mit den Zielsetzungen “bridge to recovery” (BTR), “bridge to decision” (BTD) oder “bridge to bridge” (BTB) erfolgen.

Meist zeigt sich eine initiale Besserung mit gesteigerter Herzauswurfleistung, verbesserten Blutdruck- und niedrigeren arteriellen Laktat-Werten, es kann jedoch zu signifikanten Komplikationen dieser Therapien kommen, weswegen die undifferenzierte Anwendung von MCS bei PatientInnen im kardiogenen Schock nicht empfohlen wird. (1)

Die intraaortale Ballonpumpe (IABP) besteht aus einem perkutan eingebrachten Ballonkatheter in der Aorta descendens, der in der Diastole mit Gas aufgeblasen und in der Systole wieder abgelassen wird. Dies soll den koronaren Blutfluss erleichtern, die myokardiale Sauerstoffversorgung verbessern sowie Nachlast und myokardialen Sauerstoffverbrauch verbessern. In der IABP-SHOCK-II-Studie zeigte sich jedoch kein Unterschied bezüglich Mortalität nach 30 Tagen und 12 Monaten zwischen IABP und optimaler medikamentöser Therapie bei PatientInnen im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt mit frühzeitiger Revaskularisierung. (36) In den Leitlinien der ESC wird der routinemäßige Einsatz der IABP bei diesen PatientInnen daher nicht mehr empfohlen, sie kann jedoch trotzdem bei PatientInnen im medikamentös-therapierefraktären kardiogenen Schock angewendet werden. (22)

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) bezeichnet ein vereinfachtes (kardio)pulmonales Bypass-System. In veno-arterieller Konfiguration (VA-ECMO) ist es möglich, trotz kardiogenem Schock einen adäquaten systemischen Blutfluss wiederherzustellen, allerdings kann sich dies bedrohlich auf den linken Ventrikel auswirken. Durch die Steigerung der linksventrikulären Nachlast durch die VA-ECMO kann es zur Überdehnung des linken Ventrikels kommen, insbesondere bei bestehender Aortenklappeninsuffizienz. Dies führt zu einem verringerten linksventrikulären Schlagvolumen und gesteigerten endssystolischen und enddiastolischen Volumina bzw. Drücken. Es kann zu myokardialer Ischämie und ventrikulären Arrhythmien infolge der erhöhten Wandspannung kommen, ebenso kann sich durch die linksventrikuläre Volumenüberladung ein Lungenödem oder ARDS entwickeln, auch intrakardiale Thromben mit potentiell lebensbedrohlichen Thrombembolien sind möglich. (37) Mögliche Indikationen laut ESC-Guidelines sind PatientInnen mit kardiogenem Schock

oder Kreislaufstillstand, auch bei einer fulminanten Myokarditis mit einer schwerwiegender hämodynamischen Beeinträchtigung, einer massiven LAE sowie bei Auftreten eines „arrhythmic storms“ kann der Einsatz der VA-ECMO überlegt werden. Ein weiteres MCS-System ist das Impella Ventricular Support System, hierbei handelt es sich um eine sehr kleine, perkutan eingebrachte, Axialpumpe, welche in der Regel auf Höhe der Aortenklappe positioniert wird und Blut aus dem linken Ventrikel in die Aorta pumpt. Hierbei sind Flowraten bis zu 5 L/Minute möglich.

Das TandemHeart percutaneous assist device schließlich besteht aus einer Inflow-Kanüle im linken Atrium, welche durch eine Punktion des inter-atrialen Septums vom rechten Atrium aus dort platziert wird, einer extrakorporalen Zentrifugalpumpe sowie einer Outflow-Kanüle in der Arteria iliaca bzw. femoralis.

## 2. Material und Methoden

Das Ziel dieser Arbeit war die Beantwortung der Forschungsfrage: Gibt es Evidenz für die sichere und effektive Anwendung von hochdosiertem intravenösem Nitroglycerin bei PatientInnen mit akuter Herzinsuffizienz?

Hierzu wurde am 10.07.2022 eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, es wurde nach Fallberichten, Beobachtungs- sowie Interventionsstudien in deutscher oder englischer Sprache gesucht.

Zunächst wurde die Meta-Datenbank PubMed mit einer Kombination aus MeSH-Terms und Freitext durchsucht (Suchstrategie 1):

*("heart failure"[MeSH Terms] OR "pulmonary edema"[MeSH Terms]) AND ("nitroglycerin"[MeSH Terms] OR ("scape"[All Fields] OR "scap[e]"[All Fields])) AND ("high-dose"[All Fields] OR "high dose"[All Fields] OR "bolus\*" [All Fields])*

Weiters wurde zum Auffinden der in der MEDLINE-Datenbank nicht erfassten Quellen eine reine Freitextsuche durchgeführt (Suchstrategie 2):

*(lung edema[tw] OR lung oedema[tw] OR pulmonary edema[tw] OR pulmonary oedema[tw] OR cardiogenic edema [tw] OR cardiogenic oedema [tw] OR acute heart failure [tw] OR decompensated heart failure [tw] OR decompensating heart failure [tw] OR acute congestive heart failure [tw] OR decompensated congestive heart failure [tw] OR decompensating congestive heart failure [tw] OR acute heart insufficiency [tw] OR cardiac failure [tw]) AND (nitroglycerin [tw] OR glyceryl trinitrate [tw] OR trinitrate) AND (high-dose [tw] OR high dose [tw] OR bolus\*[tw]) NOT medline [sb]*

Ergänzend wurde auch die EMBASE-Datenbank unter Ausschluss von bereits in MEDLINE enthaltenen Einträgen durchsucht (Suchstrategie 3):

- 1 *exp acute heart failure/*
- 2 *exp lung edema/*
- 3 *exp drug megadose/*
- 4 *bolus.mp. or bolus injection/*
- 5 *exp glyceryl trinitrate/*
- 6 *1 or 2*
- 7 *3 or 4*
- 8 *5 and 6 and 7*
- 9 *limit 8 to exclude medline journals*

### 3. Ergebnisse – Resultate

#### 3.1 Übersicht

Suchstrategie 1 lieferte insgesamt 40 Ergebnisse, hiervon wurden 11 als relevant im Sinne der oben genannten Kriterien bewertet.(38,39,48,40–47)

Suchstrategie 2 lieferte gesamt 4 Ergebnisse, 2 davon relevant.(49,50)

Mit Suchstrategie 3 ließen sich schließlich 17 Ergebnisse finden mit 1 relevantem Treffer.(51)

Die folgende Tabelle liefert einen Überblick über die gefundenen Quellen:

AutorInnen (Jahr)	Titel	Studientyp	Anzahl der PatientInnen
<b>Abdelmoneum et al. (2022)</b>	Bolus versus continuous infusion of nitroglycerin for the treatment of acute hypertensive heart failure	Prospektive, randomisierte, einfach-blinde Interventionsstudie	200
<b>Mathew et al. (2021)</b>	High-Dose Nitroglycerin Bolus for Sympathetic Crashing Acute Pulmonary Edema: A Prospective Observational Pilot Study	Prospektive Beobachtungsstudie	25
<b>Perlmutter et al. (2020)</b>	Prehospital Treatment of Acute Pulmonary Edema with Intravenous Bolus and Infusion [of] Nitroglycerin	Retrospektive Beobachtungsstudie	44
<b>Patrick et al. (2020)</b>	Feasibility, Effectiveness and Safety of Prehospital Intravenous Bolus Dose Nitroglycerin in Patients with Acute Pulmonary Edema	Retrospektive Beobachtungsstudie	48
<b>Wilson et al. (2017)</b>	Use of nitroglycerin by bolus prevents intensive care unit admission in patients with acute hypertensive heart failure	Retrospektive Beobachtungsstudie	395
<b>Levy et al. (2007)</b>	Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis	Prospektive einarmige Interventionsstudie	29
<b>Nashed et al. (1995)</b>	Intravenous nitroglycerin boluses in treating patients with cardiogenic pulmonary edema	Prospektive einarmige Interventionsstudie	23
<b>Stemple et al. (2021)</b>	High-dose nitroglycerin infusion for the management of sympathetic crashing acute pulmonary edema (SCAPE): A case series	Fallserie	4

<b>Hsieh et al. (2018)</b>	Treating acute hypertensive cardiogenic pulmonary edema with high-dose nitroglycerin	Fallserie	3
<b>Gyory et al. (2021)</b>	Ultra-high dose intravenous nitroglycerin in an ESRD patient with acutely decompensated heart failure	Fallbericht	1
<b>Raggi et al. (2021)</b>	Nicardipine: When high dose nitrates fail in treating heart failure	Fallbericht	1
<b>Huang et al. (2020)</b>	Gynaecological transurethral resection of the prostate syndrome-induced acute pulmonary oedema treated with high-dose nitroglycerine: a case report	Fallbericht	1
<b>López-Revera et al. (2019)</b>	Treatment of hypertensive cardiogenic edema with intravenous high-dose nitroglycerin in a patient presenting with signs of respiratory failure: A case report and review of the literature	Fallbericht	1
<b>Paone et al. (2018)</b>	Recognition of Sympathetic Crashing Acute Pulmonary Edema (SCAPE) and use of high-dose nitroglycerin infusion	Fallbericht	1

**Tabelle 4: Studienübersicht**

Im Folgenden sollen die identifizierten Studien systematisch analysiert bzw. dargestellt werden.

### ***3.2 Abdelmoneum et al.: Bolus versus continuous infusion of nitroglycerin for the treatment of acute hypertensive heart failure (51)***

Diese prospektive, randomisierte, einfach-blinde Kohortenstudie wurde von 05/2019 bis 10/2020 am Benha University Hospital in Ägypten durchgeführt. Es wurde die Sicherheit und Effektivität intermittierender intravenöser GTN-Bolusgaben versus die Gabe via kontinuierlicher Infusion zur Behandlung der hypertensiven AHI untersucht.

Eingeschlossen wurden alle erwachsenen PatientInnen mit einem systolischen Blutdruck von zumindest 160 mmHg bzw. einem arteriellen Mitteldruck von 120 mmHg, die sich mit einer hypertensiven AHI an der dortigen Notaufnahme vorstellten. Diese Diagnose wurde klinisch gestellt anhand des Vorhandenseins pulmonaler Rasselgeräusche, eines Thorax-Röntgens, das von den behandelnden ÄrztInnen als vereinbar mit einem Lungenödem bewertet wurde, sowie zumindest einem der folgenden Kriterien: Tachypnoe > 30 AZ/Minute, signifikante Dyspnoe mit Einsatz der Atemhilfsmuskulatur oder offensichtlicher Luftnot, signifikante Hypoxie ( $SpO_2 < 90\%$  unter Raumluft bzw.  $< 95\%$  bei

Sauerstoffgabe) oder Hypoxämie ( $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$  unter Raumluft) sowie Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte. Ergänzend wurden auch eine orientierende Echokardiographie sowie kardiale Biomarker wie das BNP erhoben.

Exkludiert wurden PatientInnen, wenn eine notfallmäßige Intubation oder kardiopulmonale Unterstützung notwendig waren oder bei Vorhandensein eines nicht-kardiogenen Lungenödems, bei Schwangerschaft, einer vermuteten rechtsventrikulären Myokardischämie oder eines akuten ST-Hebungsinfarktes. Auch eine bekannte gesteigerte Sensitivität oder eine Unverträglichkeit bei sublingualer, transdermaler oder intravenöser GTN-Gabe sowie die Unmöglichkeit des Einholens von Written Informed Consent durch die PatientInnen oder deren nahe Angehörige war ein Ausschlusskriterium.

Gesamt wurden so 200 PatientInnen rekrutiert und einer von 2 Kohorten zu je 100 StudienteilnehmerInnen zugewiesen: PatientInnen der Kohorte 1 erhielten GTN intravenös als intermittierende Boli zu je maximal 2 mg alle 3 bis 5 Minuten unter engmaschiger Beobachtung des Blutdrucks und Adaptierung der GTN-Dosis nach Maßgabe der behandelnden ÄrztInnen. PatientInnen der Kohorte 2 erhielten wie in dieser Notaufnahme üblich eine kontinuierliche GTN-Infusion mit einer initialen Laufrate von 0,3 – 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , diese konnte alle 3 Minuten um 20  $\mu\text{g}/\text{min}$  gesteigert werden, jeweils unter Beobachtung von Blutdruck und Verträglichkeit, die Maximaldosis betrug 400  $\mu\text{g}/\text{min}$ . Abbruchkriterien waren ein Abfall von systolischem Blutdruck bzw. arteriellem Mitteldruck  $> 30\%$ , welcher sich nicht spontan innerhalb von 5 Minuten oder nach Verabreichung eines Flüssigkeitsbolus wieder erholte. Auch neu aufgetretene Brustschmerzen mit ischämieverdächtigen EKG-Veränderungen, Bradykardie, ST-Hebungen  $> 1 \text{ mm}$  bzw. ST-Senkungen  $> 2 \text{ mm}$  in zwei zusammenhängenden Ableitungen, akute neurologische Defizite sowie das neue Auftreten eines Linksschenkelblocks führten zu einem Abbruch des Studienprotokolls. Respiratorische Unterstützung sowohl nicht-invasiv mittels BiPAP als auch invasiv nach endotrachealer Intubation waren jedoch möglich.

Primäre Endpunkte umfassten den Blutdruck nach der beschriebenen Therapie, die Notwendigkeit der Aufnahme auf der Intensivstation sowie die gesamte Krankenhaus-Aufenthaltsdauer. Weiters wurden akute neurologische Komplikationen im Sinne eines Schlaganfalls oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), diagnostiziert klinisch oder mittels einer CT, und kardiovaskuläre Komplikationen wie interventionsbedürftige Hypotonie oder das Auftreten einer akuten Myokardschädigung, diagnostiziert durch einen Troponianstieg von zumindest 0,25 ng/mL innerhalb der ersten

24 Stunden, als sicherheitsrelevante primäre Endpunkte erfasst.

Sekundäre Endpunkte waren die Notwendigkeit und Dauer einer BiPAP-Therapie, die Notwendigkeit und Dauer einer invasiven Beatmung, die Intubationspflichtigkeit in den ersten 6 Stunden nach Behandlungsbeginn, die Verschlechterung der Nierenfunktion definiert als ein Anstieg des S-Kreatinins  $> 0,5$  mg/dL nach 24 bzw. 48 Stunden, sowie die innerklinische Mortalität.

Bezüglich der Baseline-Charakteristika zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei Alter, Geschlecht, Prävalenz von Diabetes Mellitus, Nikotinabusus, KHK, Häufigkeit einer stattgehabten Koronarintervention bzw. Art einer solchen Intervention, bekannter Niereninsuffizienz, Vorkommen von de novo Vorhofflimmern sowie beim BMI. In Gruppe 1 befanden sich jedoch signifikant mehr PatientInnen mit bekannter arterieller Hypertension und COPD, es bestand auch häufiger eine Dauertherapie mit Betablockern, der Anteil von PatientInnen mit Dyslipidämie war jedoch geringer in dieser Gruppe. Bei der mittleren Baseline-EF gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, diese lag bei  $48,45 \pm 10,5\%$ . Der mittlere initiale Troponin-Wert war in Gruppe 1 aber höher als in Gruppe 2.

PatientInnen der Gruppe 1 wurden signifikant seltener intensivpflichtig und hatten eine kürzere Gesamtaufenthaltsdauer. Der systolische und diastolische Blutdruck war nach Therapie auch signifikant niedriger in dieser Gruppe. Keine Unterschiede zeigten sich bei der Rate an endotrachealen Intubationen sowie bei den primären sicherheitsrelevanten Endpunkten. Die mittlere Nitroglycerin-Gesamtdosis betrug 2 mg, in 78% erfolgte nur 1 Bolusgabe. Gesamt gesehen traten sekundäre Endpunkte in Gruppe 2 signifikant häufiger auf, einzeln betrachtet war jedoch nur die Dauer der invasiven Beatmung signifikant gesteigert in dieser Gruppe. In beiden Gruppen wurden weder neurologische Komplikationen noch innerklinische Todesfälle berichtet.

Limitationen dieser Studie umfassen, dass es sich um eine Single-Center-Studie handelte und es kein Follow-Up nach Krankenhaus-Entlassung gab. Die AutorInnen erwähnen auch, dass die antihypertensive Dauermedikation der StudienpatientInnen bemessen an diesbezüglichen Guideline-Empfehlungen zu wenig umfangreich zu sein scheint.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass intravenöse GTN-Boli im Vergleich zur konventionellen Infusionstherapie mit einer geringeren Rate an Intensivstationsaufnahmen und einer kürzeren intrahospitalen Verweildauer assoziiert zu sein scheinen. Hinsichtlich Sicherheit und Effektivität scheinen die beiden Therapieformen vergleichbar zu sein.

### **3.3 Mathew et al: High-Dose Nitroglycerin Bolus for Sympathetic Crashing Acute Pulmonary Edema: A Prospective Observational Pilot Study (42)**

Diese prospektive Beobachtungsstudie wurde im Zeitraum 06/2019 – 12/2019 in der Notaufnahme eines Krankenhauses der Tertiärversorgung in Neu-Delhi durchgeführt. Das Ziel der Studie war es, die hochdosierte intravenöse GTN-Gabe in Kombination mit nichtinvasiver Beatmung hinsichtlich Sicherheit und Anwendbarkeit bei der Therapie des SCAPes zu überprüfen.

Eingeschlossen wurden PatientInnen über 18 Jahre, welche sich mit einem SCAPe in der Notaufnahme vorstellten. Dieses Krankheitsbild wurde definiert mit einer Dyspnoe, welche weniger als 6 Stunden vor Vorstellung unvermittelt begann, einer Atemfrequenz von mehr 30 AZ/Minute, beidseits grobblasigem Atemgeräusch in der Lungenauskultation, einer SpO<sub>2</sub> < 90% unter Raumluft bzw. < 95% bei Sauerstoffgabe, einem Blutdruck > 160/100 mmHg sowie Zeichen ausgeprägter sympathischer Hyperaktivität wie Kaltschweißigkeit, Tachykardie und Agitation. Es wurden auch eine orientierende Ultraschalluntersuchung der Lunge, der Vena Cava Inferior sowie der kardialen Kontraktilität durchgeführt.

Ausschlusskriterien waren die Notwendigkeit einer sofortigen Intubation, einer kardiopulmonalen Reanimation, das Vorliegen von Kontraindikationen für die Gabe von GTN (Allergie, Aortenklappenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie, Sildenafil-/Tadalafil-Gebrauch in den letzten 24/48 h) sowie das Vorhandensein eines ACS.

25 PatientInnen konnten schlussendlich rekrutiert werden, diese wurden dem in dieser Notaufnahme etablierten Behandlungsalgorithmus entsprechend therapiert und erhielten zunächst eine intravenöse Bolusgabe GTN über 2 Minuten, die Dosis wurde am initialen systolischen Blutdruck festgemacht: Bei 160 – 179 mmHg bekamen PatientInnen einen Bolus von 600 µg, bei 180 – 199 mmHg 800 µg und ab 200 mmHg 1000 µg. Im Anschluss wurde eine kontinuierliche GTN-Infusion mit einer Laufrate von 100 µg/Minute gestartet, diese wurde bei unverändertem oder angestiegenem Blutdruck nach jeweils 10 Minuten um 20 µg/Minute gesteigert bis ein Trend zum Blutdruckabfall erkennbar war. Die damit gefundene Dosis wurde beibehalten bis zum Auftreten einer klinischen Besserung<sup>1</sup>, danach wurde die Infusion in Dekrementen von 20 µg/Minuten alle 10 Minuten ausgeschlichen.

---

<sup>1</sup> Definiert als Abfall der Atemfrequenz um 25% im Vergleich zum Initialwert bzw. eine Atemfrequenz ≤ 24 Atemzügen/Minute, sofern die PatientInnen eine periphere Sauerstoffsättigung ≥ 90%/95% (Raumluft/Sauerstofftherapie) halten konnten. Weiters subjektive Besserung der Dyspnoe, verringertem Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, Abfall des systolischen Blutdrucks auf unter 160 mmHg sowie das Verschwinden der Atemnebengeräusche bzw. der B-Linien in der Lungensonographie.

Gleichzeitig mit der initialen Bolusgabe wurde auch eine NIV im BiPAP-Modus gestartet, die initialen Druckeinstellungen betragen stets 12 cmH<sub>2</sub>O als IPAP und 6 cmH<sub>2</sub>O als EPAP und konnten bei Ausbleiben einer klinischen Besserung in Schritten von 2 cmH<sub>2</sub>O gesteigert werden. Bei Bedarf war auch die Gabe von niedrigdosierten Opioiden (50 µg Fentanyl oder 2 mg Morphin) möglich. Sofern auch hiermit keine ausreichende Toleranz erreicht wurde und der Patient sich weiterhin übermäßig agitiert zeigte, wurde daraufhin die endotracheale Intubation durchgeführt. Bei einem starken Blutdruckabfall (> 30% systolischer oder arterieller Mitteldruck) wurde die Laufrate der Infusion reduziert. Abbruchkriterien umfassten Hypotonie, Bradykardie, neu aufgetretene Brustschmerzen sowie neue neurologische Defizite.

Primäre Endpunkte umfassten den Anteil an PatientInnen mit Sistieren der Beschwerden nach 6 Stunden sowie jenen Anteil, bei dem unerwünschte Nebenwirkungen der Nitrattherapie auftraten. Sekundäre Endpunkte waren die mittlere Bolusdosis sowie die via Infusion verabreichte Dosis und deren stündlich erfasste Beziehung zum systolischen Blutdruck.

Die PatientInnen waren im Durchschnitt 44,2 Jahre alt, die Geschlechterverteilung war nahezu ausgeglichen bei einem Frauenanteil von 52%. Bei 19 PatientInnen (76%) war eine arterielle Hypertonie vorbekannt, bei 15 (60%) eine chronische Nierenerkrankung und bei 10 (40%) ein Diabetes Mellitus.

24 von insgesamt 25 PatientInnen konnten direkt aus der Notaufnahme entlassen werden, hiervon kam es bei 11 zu einem Sistieren der Symptome nach 3 Stunden, bei den verbleibenden 13 PatientInnen geschah dies innerhalb von 6 Stunden, die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme betrug 15 Stunden. 1 Patient musste intubiert und auf der Intensivstation aufgenommen werden.

Die mittlere intravenöse Bolusdosis GTN betrug 872 µg, die mittlere Gesamtdosis nach 6 Stunden lag bei 35 mg. Zu diesem Zeitpunkt lag der systolische Blutdruck im Mittel bei 140 mmHg, bei Behandlungsbeginn betrug dieser durchschnittlich 200 mmHg.

2 PatientInnen erlebten eine transiente hypotone Episode während der GTN-Infusion, reagierten jedoch auf einen Flüssigkeitsbolus, woraufhin die Infusion nach 10 Minuten fortgesetzt werden konnten. Diese PatientInnen zeigten trotz Lungenödem auch Zeichen eines Volumenmangels in der Ultraschall-Untersuchung. Ansonsten wurden keinerlei sonstige auf die hochdosierte Nitratgabe zurückzuführenden Komplikationen erfasst.

Die NIV wurde wie beschrieben bei allen PatientInnen begonnen, hierbei reichte zur Symptombesserung bei 19 PatientInnen eine Steigerung der beiden Druckniveaus von je 2

cmH<sub>2</sub>O aus, bei 6 PatientInnen war ein IPAP von 16 cmH<sub>2</sub>O und ein EPAP von 10 cmH<sub>2</sub>O erforderlich. 12 PatientInnen erhielten weiters Opioiden zur Verbesserung der Maskentoleranz. Als Limitationen der Studie sind zu nennen, dass es sich nur um eine Single-Center-Studie mit einer kleinen Stichprobe handelt, welche sich auch nur auf die ersten 6 Stunden der Behandlung konzentrierte. Dementsprechend kann keine Aussage über Langzeit-Nebenwirkungen der beschriebenen hochdosierten GTN-Therapie oder über den Effekt auf zukünftige Dekompensationen gemacht werden.

Zusammenfassend scheint die beschriebene Behandlung effektiv und die Kombination von hochdosiertem intravenösem GTN mit NIV sicher zu sein.

### ***3.4 Perlmutter et al.: Prehospital Treatment of Acute Pulmonary Edema with Intravenous Bolus and Infusion [of] Nitroglycerin (47)***

Hier handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie eines EMS-Systems in Minnesota & Wisconsin (USA), in welcher die prähospitalen Behandlungsprotokolle von PatientInnen analysiert wurden, welche von 05/2019 bis 01/2020 zur Therapie eines akuten Lungenödems anhand eines zuvor implementierten Behandlungsalgorithmus mit intravenösem GTN behandelt wurden.

Eingeschlossen wurden PatientInnen, welche eine chronische Herzinsuffizienz oder ein akutes Lungenödem in der Vorgeschichte aufwiesen, einen systolischen Blutdruck von mehr als 120 mmHg hatten und Symptome bzw. Zeichen der akuten Herzinsuffizienz zeigten, definiert als pulmonale Rasselgeräusche, rötlicher schaumiger Auswurf, Halsvenenstauung sowie Orthodyspnoe.

Ausschlusskriterien waren der Gebrauch von Sildenafil oder Tadalafil in den letzten 24 Stunden, Atem- bzw. Atemkreislaufstillstand sowie 3 gescheiterte Versuche, einen intravenösen oder intraossären Zugang zu etablieren. Auch eine signifikante Besserung der Atemnot nach initialer sublingualer GTN-Gabe führte zu einem Ausschluss aus dem Behandlungsprotokoll.

PatientInnen erhielten zunächst 800 µg GTN via Spray sublingual und wurden danach re-evaluiert. Sofern weiterhin eine schwere Atemnot vorlag und die periphere Sauerstoffsättigung bei Raumluft unter 93% lag, wurde daraufhin eine CPAP-Therapie mit einem PEEP von 5 – 15 cmH<sub>2</sub>O begonnen und es wurden alle 5 Minuten 400 µg GTN sublingual verabreicht, bis ein intravenöser oder intraossärer Gefäßzugang geschaffen werden konnte. Daraufhin erhielten PatientInnen bei weiterhin vorhandener signifikanter Dyspnoe und einem systolischen Blutdruck größer 120 mmHg auf diesem Zugangsweg 400 µg GTN, dies wurde bei Weiterbestehen der Symptome alle 2 Minuten wiederholt. Bei

erwarteter Transportzeit von mehr als 20 Minuten wurde weiters eine GTN-Infusion mit einer Laufrate von 80 µg/Minute gestartet, welche je nach Effekt adaptiert werden konnte. Nach Durchsicht der elektronischen PatientInnenakte konnten schließlich 44 PatientInnen identifiziert werden, welche dem beschriebenen Algorithmus folgend behandelt wurden. Das Durchschnittsalter lag bei 72 Jahren und 52% der PatientInnen waren weiblich. Eine chronische Herzinsuffizienz war bei 41% bekannt, 45% wiesen einen arteriellen Hypertonus, 43% sonstige Herzerkrankungen, 32% Lungen-, 35% renale Erkrankungen und 30% einen Diabetes Mellitus auf.

Die mediane Gesamtbolus-Dosis lag bei 400 µg, 45% wurden im Anschluss mit einer GTN-Infusion mit einer medianen Laufrate von 80 µg/Minute behandelt. Bei keinem/keiner Patienten/Patientin war die Etablierung eines intraossären Zugangs erforderlich. Die mediane Gesamtdosis an sublingualem GTN lag bei 800 µg.

Der durchschnittliche Blutdruck vor intravenöser GTN-Gabe lag bei 191/113 mmHg, die SpO<sub>2</sub> bei 88%. 5 Minuten danach waren die Werte 160/94 mmHg bzw. 92%, bei Ankunft in der Notaufnahme 152/90 mmHg bzw. 94%. 95% der PatientInnen zeigten nach 5 Minuten eine Reduktion des systolischen Blutdrucks, bei 86% zeigte sich eine Steigerung der Sauerstoffsättigung nach 5 Minuten.

Bei 6 PatientInnen (13,6%) wurde keine CPAP-Therapie durchgeführt: 2 PatientInnen tolerierten die Maske nicht, bei 2 zeigte sich nach intravenöser GTN-Gabe eine derartige Symptombesserung, dass die behandelnden Paramedics auf diese Therapie verzichtete, bei 1 fehlte die notwendige Ausrüstung auf dem Rettungsmittel und in 1 Fall wurde keine Begründung für den Therapieverzicht im Protokoll angegeben.

Bei 1 PatientIn kam es während des Transports zu einer transienten hypotonen Episode, nach wenigen Minuten stabilisierte sich der Blutdruck jedoch ohne weitere Intervention bei anhaltend gebesserter respiratorischer Situation. Bei diesem/dieser Patienten/Patientin lag vor der intravenösen Nitroglycerin-Gabe ein Blutdruck von 126/54 vor.

Es wurden keine Zwischenfälle mit Auftreten von Angina pectoris oder synkopalen Zuständen berichtet, bei keinem/keiner Patienten/Patientin war ein erweitertes Atemwegsmanagement notwendig. Bei keinem der eingeschlossenen PatientInnen bestand Verdacht auf einen ST-Elevations-Myokardinfarkt.

Limitationen der Studie umfassen die geringe PatientInnen-Anzahl, dass es keine Vergleichsgruppe gab sowie die Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Analyse von prähospitalen Behandlungsprotokollen ohne Kenntnis über den weiteren klinischen Verlauf in der Notaufnahme handelt. Weiters ist es nicht möglich, die beobachtete klinische

Besserung rein auf die intravenöse Nitrattherapie zurückzuführen, da beim Großteil der PatientInnen auch eine CPAP-Therapie durchgeführt wurde.

Die StudienautorInnen kommen zum Schluss, dass sich unter der beschriebenen Therapie eine signifikante und bis zum Eintreffen in der Notaufnahme anhaltende klinische Besserung von Blutdruck und Sauerstoffsättigung zeigte und diese Behandlung sicher und machbar ist.

### ***3.5 Patrick et al.: Feasibility, Effectiveness and Safety of Prehospital Intravenous Bolus Dose Nitroglycerin in Patients with Acute Pulmonary Edema (45)***

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden die Behandlungsprotokolle von PatientInnen eines EMS-Systems aus Texas (USA) untersucht, welche im Zeitraum 03/2018 bis 03/2019 aufgrund einer vermuteten dekompensierten Herzinsuffizienz mit Lungenödem mit intravenösen GTN-Boli entsprechend einem für das Rettungsdienstpersonal zuvor etablierten Behandlungsalgorithmus therapiert wurden. Dies umfasste sowohl prähospitalen Daten als auch Daten aus den behandelnden Notaufnahmen. Das Ziel war es, die Anwendbarkeit, Effektivität sowie Sicherheit dieser Therapie zu evaluieren.

Einschlusskriterien für den Behandlungsalgorithmus waren ein Blutdruck von mehr als 160 mmHg systolisch, akute Atemnot sowie der klinische Eindruck einer dekompensierten Herzinsuffizienz mit Lungenödem für die behandelnden Paramedics. Bei PatientInnen, welche diese Kriterien erfüllten, bestand die Möglichkeit, initial 0,4 mg GTN als sublinguale Tablette zu verabreichen, dies konnte bis zu maximal 3 Mal alle 3 – 5 Minuten bis zum erfolgreichen Etablieren eines intravenösen oder intraossären Zugangs wiederholt werden. Bei weiterhin bestehender moderater bis schwerer Atemnot und einem Blutdruck größer 160 mmHg systolisch sollte dann 1 mg GTN langsam intravenös oder intraossär verabreicht werden, bei Beschwerdepersistenz war eine einmalige Wiederholung nach 5 Minuten mit einer Maximaldosis von 2 mg möglich. Eine begleitende Therapie mittels NIV war empfohlen, jedoch nicht vorgeschrieben. Falls notwendig war auch ein definitives Atemwegsmanagement mit endotrachealer Intubation möglich.

Zum Auffinden dieser Fälle wurde die lokale elektronische Gesundheitsakte nach PatientInnen durchsucht, welche eine prähospitalen intravenösen Bolusdosis GTN erhielten oder den Rettungsdienst mit Dyspnoe oder arterieller Hypertension mit einem systolischen Blutdruck größer 160 mmHg konsultierten. Im Anschluss wurden diese Fälle von einem

dreiköpfigen Expertengremium auf die Frage hin analysiert, ob die akut dekompensierte Herzinsuffizienz mit Lungenödem die wahrscheinlichste Diagnose war und entsprechend dem genannten Behandlungsprotokoll therapiert hätten werden sollen.

Wenn eine andere Diagnose wahrscheinlicher war, kein Gefäßzugang geschaffen werden konnte oder die intravenöse bzw. intraossäre GTN-Gabe von den behandelnden Paramedics abgelehnt wurde, kam es zu einem Ausschluss dieser Fälle aus der Studie. Gesamt konnten so 88 Fälle, welche als akut dekompensierte Herzinsuffizienz mit Lungenödem interpretiert wurden, identifiziert werden, wobei in 18 Fällen kein intravenöser Zugang etabliert werden konnte, in keinem Fall wurde ein intraossärer Zugang versucht. In 22 weiteren Fällen entschieden sich die behandelnden Paramedics gegen die GTN-Gabe gemäß Studienprotokoll. Es verblieben somit 48 Fälle für die Analyse.

Das mittlere Alter dieser PatientInnen lag bei 70 Jahren, 73% waren männlich, 77% kaukasischer Herkunft. Bei 63% war eine chronische Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte bekannt, bei 77% ein arterieller Hypertonus, bei 38% ein Diabetes Mellitus und bei 10% eine chronische Nierenerkrankung im Endstadium.

69% dieser PatientInnen erhielten einmalig 1 mg GTN intravenös, die Verbleibenden erhielten gesamt 2 mg. 33% erhielten vor der intravenösen Bolusgabe 0,4 (81%) bzw. 0,8 mg (19%) sublinguales Nitroglycerin.

Der initiale systolische Blutdruck lag im Durchschnitt bei 211 mmHg und die periphere Sauerstoffsättigung bei 86%. 5 Minuten nach dem ersten intravenösen Bolus lagen diese Werte bei 177 mmHg bzw. 98%. Bei Ankunft in der Notaufnahme lag der systolische Blutdruck im Schnitt bei 181,5 mmHg. Es ergibt sich eine Besserung des Blutdrucks bei 85%, die Sauerstoffsättigung besserte sich in 94% der so behandelten PatientInnen. Es ist jedoch zu erwähnen, dass aus den Studiendaten nicht hervorgeht, ob und in welchem Ausmaß PatientInnen zusätzlich Sauerstoff erhielten, allerdings wurde bei 88% eine prähospital NIV-Therapie durchgeführt. In 4 Fällen (8%) war weiters eine prähospital Intubation erforderlich.

Es trat eine einzige transiente hypotone Episode auf, ohne dass eine Behandlung notwendig wurde, da sich nach wenigen Minuten eine ausreichende hämodynamische Stabilisierung zeigte, es kam hierbei weder zu einer Synkope noch neu aufgetretenen Brustschmerzen. Andere Nebenwirkungen der beschriebenen Therapie wurden prähospital nicht berichtet.

In der Notaufnahme bestätigte sich die Diagnose akut dekompensierte Herzinsuffizienz in 45 Fällen (94%), in 2 Fällen wurde jedoch die Diagnose einer Pneumonie und in einem Fall einer COPD gestellt. 8 PatientInnen (17%) mussten innerhalb von 6 Stunden nach Ankunft intubiert werden und 18 (38%) auf der Intensivstation aufgenommen werden. In 8 Fällen (18%) zeigten sich ein erhöhter Troponin-Wert in der Notaufnahme, jedoch ohne Zeichen eines ST-Elevations-Myokardinfarktes im EKG.

Limitationen der Studie umfassen auch hier das retrospektive Studiendesign mit kleiner Stichprobe. Auch dass der Einfluss der intravenösen Nitrattherapie auf das prähospitaler Atemwegsmanagement nicht genauer untersucht werden konnte, wird von den AutorInnen als Limitation angeführt. Mangels Kontrollgruppe ist auch keine eindeutige Aussage über einen zusätzlichen Benefit über die etablierte hochdosierte sublinguale Gabe sowie die frühzeitige nichtinvasive Beatmung hinaus möglich. Es zeigte sich beim Großteil der StudienpatientInnen jedoch eine deutliche klinische Besserung ohne Auftreten behandlungsbedürftiger Nebenwirkungen.

### ***3.6 Wilson et al.: Use of nitroglycerin by bolus prevents intensive care unit admission in patients with acute hypertensive heart failure (46)***

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden die Daten von PatientInnen analysiert, welche sich zwischen 01/2007 und 07/2011 in der Notaufnahme des Detroit Receiving Hospital (Michigan, USA), eines Hauses der Tertiärversorgung, mit der Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz vorstellten und mit intravenösem GTN behandelt wurden. Es sollte die Hypothese überprüft werden, dass die Applikation via intermittierender Boli im Vergleich mit einer kontinuierlichen Infusion mit einer geringeren Rate an intensivpflichtigen PatientInnen sowie einer kürzeren Gesamt-Aufenthaltdauer im Krankenhaus verbunden sei.

Eingeschlossen wurden PatientInnen, welche zumindest 18 Jahre alt waren. aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz in der Notaufnahme behandelt wurden und dabei intravenöses GTN erhielten. Für die diesbezügliche Indikationsstellung gab es kein definiertes klinisches Protokoll in dieser Notaufnahme, allerdings wird es den AutorInnen zufolge in der Regel bei PatientInnen mit einem systolischen Blutdruck von mehr als 160 mmHg und ausgeprägter Dyspnoe eingesetzt.

Ausschlusskriterien waren eine Schwangerschaft, die nicht ordnungsgemäß dokumentierte Verabreichung von GTN oder der Erhalt dieses Medikaments aufgrund einer anderen Indikation wie ein ACS oder zum alleinigen Blutdruckmanagement.

Insgesamt konnten so 395 PatientInnen für die Studie identifiziert werden, diese wurde in 3 Kohorten geteilt: Kohorte 1 (124 PatientInnen) war die Bolusgruppe, diese hatten zumindest 1 intravenöse Bolusdosis GTN  $\geq 0,5$  mg erhalten. Hierbei wurde GTN in Inkrementen von bis zu 2 mg alle 3 – 5 Minuten verabreicht. Kohorte 2 (182 PatientInnen) war die Infusionsgruppe, diese erhielten eine kontinuierliche Infusion, deren Laufrate nach Maßgabe der behandelnden ÄrztInnen titriert werden konnte. Kohorte 3 (89 PatientInnen) schließlich war die Kombinationsgruppe, diese erhielten einen initialen Bolus gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion.

Primäre Endpunkte waren die Aufnahme auf der Intensivstation direkt aus der Notaufnahme sowie die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus. Sekundäre Endpunkte umfassten die Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme sowie auf der Intensivstation sowie das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen (Hypotonie definiert als systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg in den ersten 3 Stunden nach GTN -Gabe, eine akute Myokardschädigung definiert als ein Troponinanstieg von zumindest  $0,25$  ng/mL in den ersten 24 Stunden nach Vorstellung sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion definiert als ein Anstieg des Serum-Kreatinins um  $0,5$  mg/dL in den ersten 2 Tagen nach Vorstellung). Auch die Rate an invasiver und nicht-invasiver Beatmung in der Notaufnahme wurde untersucht.

Zwischen den Kohorten gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht und Ethnie, allerdings waren systolischer und diastolischer Blutdruck in der Kombinationsgruppe signifikant höher als in den anderen Gruppen. PatientInnen der Bolusgruppe hatten weiters häufiger eine chronische Herzinsuffizienz, COPD sowie Vorhofflimmern in der Vorgeschichte und nahmen häufiger Guideline-konforme Dauermedikation zur Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz ein.

Die mediane Einzeldosis in der Bolusgruppe lag bei 2 mg, wobei 79% eine Dosis, 14,6% zwei, 4% drei und 4 PatientInnen mehr als drei Dosen erhielten. Die mediane initiale Laufrate in der Infusionsgruppe lag bei  $20$   $\mu$ g/Minute, maximal waren es initial  $35$   $\mu$ g/Minute. Im Durchschnitt wurde die Infusionstherapie über 16 Stunden durchgeführt. In der Kombinationsgruppe lag die mediane Bolusdosis bei 2 mg, 40,5% erhielten eine Dosis, 28,1% zwei, 9% drei und 12,4% mehr als 3 Einzeldosen. In dieser Gruppe lag die mediane initiale Laufrate der GTN -Infusion bei  $20$   $\mu$ g/Minute, maximal waren es initial  $60$   $\mu$ g/Minute. Die durchschnittliche Infusionsdauer lag bei 16,5 Stunden.

PatientInnen erhielten teils auch zusätzlich Furosemid, hier gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Häufigkeit oder initialer Dosis.

Es wurden sowohl eine einfach als auch eine stratifizierte Analyse vorgenommen. In der nicht-stratifizierten Analyse zeigte sich eine signifikant geringere Rate an intensivpflichtigen PatientInnen in der Bolus-Gruppe sowie eine signifikant geringere mediane Gesamt-Aufenthaltsdauer. Bei der Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme bzw. auf der Intensivstation zeigten sich aber keine Unterschiede zwischen den Gruppen, dasselbe gilt für die Rate an invasiv und nicht-invasiv beatmeten PatientInnen sowie für die innerklinische Mortalität. Es zeigte sich jedoch eine signifikant erhöhte Wiederaufnahmerate innerhalb von 30 Tagen in der Infusionsgruppe. Es gab keine Unterschiede bei der Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen zwischen den drei Gruppen.

Für die Stratifizierung wurde eine Analyse mittels logistischer bzw. Poisson-Regression vorgenommen, es wurde nach Alter, Geschlecht, Ethnie, kardialen Biomarkern, Baseline-Blutdruck, Oxygenierungsstatus, Notwendigkeit einer Atemunterstützung sowie einer zugrundeliegenden chronischen Herzinsuffizienz stratifiziert.

Hier bestätigte sich, dass PatientInnen der Bolusgruppe eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer Aufnahme auf der Intensivstation sowie eine geringere Gesamt-Aufenthaltsdauer hatten. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich jedoch zwischen der Infusions- und Kombinationsgruppe.

An Limitationen ist zum einen die Tatsache zu nennen, dass es sich um eine Single-Center-Studie handelt und PatientInnen zu fast 90% der afroamerikanischen Ethnie angehören, weiters weist die Population im betreffenden Einzugsgebiet einen eher niedrigen sozioökonomischen Status auf, was der Grund für eine beobachtete Unter-Medikation der Herzinsuffizienz-PatientInnen sein könnte. Zum anderen handelt es sich um eine retrospektive Studie ohne Verblindung der Untersucher. Da nur die Daten eines einzigen Zentrums verfügbar waren, könnte es auch zu einer Unterschätzung der 30-Tage-Wiederaufnahmerate gekommen sein, da PatientInnen auch ein anderes Krankenhaus aufgesucht haben könnten. Eine weitere Limitation stellt die Praxis im Studienkrankenhaus dar, wonach PatientInnen mit einer laufenden Infusion mit vasoaktiven Substanzen zwingend auf der Intensivstation aufgenommen werden müssen, dies könnte zumindest teilweise zu einer diesbezüglich erhöhten Rate bei den Infusions- und Kombinationsgruppen geführt haben.

Die AutorInnen schlussfolgern, dass die Anwendung von GTN als intermittierende Boli im Vergleich zur Infusionstherapie mit weniger Aufnahmen auf der Intensivstation sowie einer kürzeren Gesamtaufenthaltsdauer verknüpft ist, während Sicherheit und Effektivität vergleichbar zu sein scheinen.

### ***3.7 Levy et al.: Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis***

(44)

Hier handelt es sich um eine prospektive, einarmige Studie, welche zwischen 02/2003 und 08/2004 an zwei Häusern der Tertiärversorgung in Detroit (Michigan, USA) durchgeführt wurde. Untersucht wurden klinisch wichtige Outcomes, die Anwendbarkeit sowie die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen bei der Behandlung der schweren dekompensierten Herzinsuffizienz mit hochdosiertem intravenösem GTN.

Eingeschlossen wurden erwachsene PatientInnen, die sich an den Notaufnahmen eines der beiden Häuser mit einer schweren dekompensierten Herzinsuffizienz vorstellten. Diese Diagnose wurde klinisch gestellt auf Basis des Vorhandenseins pulmonaler Rasselgeräusche, eines Thorax-Röntgenbildes vereinbar mit einem Lungenödem sowie dem Vorliegen von zumindest einem der folgenden Kriterien: Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte, Tachypnoe ( $AF > 30$  AZ/Minute), ausgeprägte Dyspnoe, signifikante Hypoxie mit einer  $SpO_2 \leq 90\%$  (Raumluft) bzw.  $\leq 95\%$  (bei Sauerstoffgabe) oder Hypoxämie mit einem arteriellen  $PaO_2 < 50$  mmHg (unter Raumluft). Weiters musste ein systolischer Blutdruck von zumindest 160 mmHg oder ein arterieller Mitteldruck von zumindest 120 mmHg vorliegen, auch das Einholen eines written-informed-consents von PatientInnen bzw. deren nahen Angehörigen wurde gefordert.

Exkludiert wurden PatientInnen beim Vorliegen eines Lungenödems nicht-kardialer Genese, wenn initial eine Notfallsintubation oder kardiopulmonale Reanimation erforderlich waren, eine Schwangerschaft vorlag oder vermutet wurde, sowie bei Zeichen eines ST-Elevations-Myokardinfarktes, einer vermuteten rechtsventrikulären Ischämie (definiert als ST-Strecken-Senkung oder neu aufgetretener T-Welle-Inversion in V1 oder V2) sowie bei bekannter gesteigerter Sensitivität oder Unverträglichkeit von sublingualem, transdermalemem oder intravenösem GTN.

Das Studienprotokoll sah vor, dass diese PatientInnen zunächst eine Initialtherapie gemäß den "Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure" der American Heart Association aus dem Jahr 2000 (52) erhalten sollten, diese sahen eine hochdosierte inhalative Sauerstofftherapie, sublinguales Nitroglycerin als Tablette oder Spray (0,4 mg alle 5 Minuten maximal 4-Mal) sowie 60 – 80 mg intravenöses Furosemid als Bolus vor. Morphin war erlaubt jedoch nicht zwingend vorgegeben. Sofern sich durch diese Therapie bereits eine wesentliche Besserung des klinischen Zustands ergab, wurden diese PatientInnen von der Studie ausgeschlossen, ansonsten erhielten PatientInnen im

Anschluss zunächst eine intravenöse GTN-Infusion mit einer initialen Laufrate von 0,3 – 0,5 µg/kg/Minute, diese konnte nach Maßgabe durch die behandelnden ÄrztInnen in 20 µg/Minute-Schritten alle 1 – 3 Minuten gesteigert werden, maximal durfte die Laufrate 400 µg/Minuten betragen. Gleichzeitig mit der Infusion erhielten PatientInnen initial auch einen intravenösen 2 mg GTN-Bolus, dieser konnte in den ersten 30 Minuten alle 3 – 5 Minuten wiederholt werden, wodurch sich eine maximale Bolusdosis von 20 mg ergab. Die invasive Beatmung mittels endotrachealer Intubation und die nichtinvasive Beatmung mittels BiPAP waren zu jedem Zeitpunkt im Rahmen des Studienprotokolls erlaubt. Abbruchkriterien waren hypotone Episoden (definiert als Reduktion von systolischem oder arteriellem Mitteldruck > 30%), welche sich nicht spontan nach 5 Minuten oder nach Applikation eines Flüssigkeitsboluses mit 500 mL isotoner Kochsalzlösung ausreichend besserten, Bradykardie, neu aufgetretene Brustschmerzen mit zu Behandlungsbeginn nicht vorhandenen Zeichen eines ST-Hebungsinfarktes im EKG sowie neu aufgetretene neurologische Defizite.

Der primäre Endpunkt hinsichtlich Effektivität war die Rate an endotrachealen Intubation in den ersten 6 Stunden der Behandlung, primäre Endpunkte hinsichtlich Sicherheit waren das Auftreten von neurologischen (definiert als neu aufgetretene Störungen von Motorik, Sensorik oder Sprache/Sprechen im Sinne einer TIA oder eines Schlaganfalls diagnostiziert klinisch oder mittels CT) oder kardiovaskulären Komplikationen (definiert als behandlungsbedürftige hypotone Episoden oder das Auftreten eines akuten Myokardinfarktes diagnostiziert mittels EKG oder laborchemisch mittels positivem Troponin-I innerhalb von 24 Stunden). Sekundäre Endpunkte umfassten den Anteil der PatientInnen, welche eine BiPAP-Therapie benötigen und jenen, welche auf der Intensivstation aufgenommen werden musste, die Gesamtaufenthaltsdauer, eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit einem Anstieg des Serum-Kreatinins > 0,5 mg/dL innerhalb von 48 Stunden, die 30-Tage-Rate an Wiedervorstellungen in der Notaufnahme oder stationäre Aufnahme wegen dekompensierter Herzinsuffizienz sowie Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung sowie Atemfrequenz im Intervall.

Insgesamt konnten 29 PatientInnen für die Studie rekrutiert werden. Zusätzlich wurde zur Abschätzung der Baseline-Outcomes retrospektiv eine Vergleichsgruppe geschaffen, indem die Behandlungsprotokolle von 49 PatientInnen analysiert wurden, welche sich im Studienzeitraum ebenso mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz vorstellten und die

Inklusionskriterien erfüllten, jedoch keine hochdosierte Nitroglycerin-Therapie erhielten. Diese Gruppe wird im Folgenden als Nicht-Interventionsgruppe bezeichnet.

Die PatientInnen der Interventionsgruppe waren im Durchschnitt 61,4, die der Nicht-Interventionsgruppe 64,9 Jahre alt, zu 65,5% bzw. 57,8% männlich und in beiden Gruppen zu etwa 90% afroamerikanischer Ethnie. Eine chronische Herzinsuffizienz lag in der Interventionsgruppe zu 89,7% vs. 57,8% vor, mit einem tendentiell schwereren Erkrankungsstadium bzw. einer höheren NYHA-Klasse und einer geringeren EF in dieser Gruppe, auch die Rate an vorbekanntem Nikotinabusus war in dieser Gruppe höher als in der Nicht-Interventionsgruppe. Weiters hatten diese PatientInnen häufiger Diuretika in ihrer Dauermedikation (65,5% vs. 42,4%). Die Nierenfunktion war in beiden Gruppen vermindert mit einem Baseline-Serum-Kreatinin von 3,5 mg/dL in der Interventions- und 2,8 mg/dL in der Vergleichsgruppe.

In der Interventionsgruppe lag die mittlere GTN-Gesamtbolusdosis bei 6,5 mg, der Großteil der PatientInnen erhielt insgesamt 3 Bolusgaben. Die mittlere initiale Infusionslaufrate lag bei 23,6 µg/Minute, die finale Laufrate bei 50,2 µg/Minute. In der Nicht-Interventionsgruppe lag diese initial durchschnittlich bei 31,7 µg/Minute, die finale Laufrate konnte nicht erhoben werden. Die mittlere Furosemid-Dosis war ähnlich in beiden Gruppen mit 85,5 bzw. 82,1 mg.

Eine endotracheale Intubation innerhalb von 6 Stunden war in der Interventions- in 13,8%, in der Vergleichsgruppe in 26,7% erforderlich. Kardiovaskuläre Komplikationen traten in der Interventionsgruppe in 20,7% auf, wobei nur 1 Fall eine symptomatische Hypotonie waren, die gut auf einen Flüssigkeitsbolus reagierte. In der Vergleichsgruppe waren es 28,9% rein aufgrund von myokardialer Ischämie. In keiner der beiden Gruppen kam es jedoch zu einem Myokardinfarkt mit akuten ischämietypischen EKG-Veränderungen, die Diagnose beruhte stets nur auf erhöhten Biomarkern. Neurologische Komplikationen kamen in keiner Gruppe vor, ebenso kam es zu keinen intrahospitalen Todesfällen.

In der Interventionsgruppe waren sowohl die Rate an BiPAP-Therapie (6,9%), die Aufnahme auf der Intensivstation (37,9%) als auch die mittlere Gesamtaufenthaltsdauer (4,1 Tage) geringer als in der Vergleichsgruppe (20%, 80%, 6,2 Tage). Eine Verschlechterung der Nierenfunktion innerhalb von 48 Stunden geschah in beiden Gruppen in einem ähnlichen Ausmaß (13,8% vs. 15,6%), ebenso war die 30-Tage-Wiedervorstellungsrate in der Notaufnahme ähnlich (27,6% vs. 22,2%).

Es zeigte sich eine Reduktion von Blutdruck, Herzfrequenz und Atemfrequenz sowie eine Steigerung der Sauerstoffsättigung innerhalb der ersten Stunde in der Interventionsgruppe,

in der Vergleichsgruppe konnten diese Daten mangels spezifizierter Re-Evaluationszeitpunkte nicht ausgewertet werden.

Als Limitation der Studie ist zu nennen, dass es sich um eine einarmige Studie mit einer retrospektiv erhobenen Vergleichsgruppe handelte, wodurch ein direkter Vergleich zwischen den beiden Gruppen nur eingeschränkt möglich ist. Weiters kann ein Selektionsbias bei der Rekrutierung der PatientInnen der Interventionsgruppe nicht ausgeschlossen werden. Auch ein Behandlungsbias der behandelnden ÄrztInnen der Notaufnahme bei diesen PatientInnen ist möglich. Eine weitere Limitation stellen zum einen die in beiden Gruppen unausgewogene ethnische Verteilung mit beinahe 90% afroamerikanischer Ethnie als auch die tendenziell kränkeren PatientInnen der Interventionsgruppe dar.

In Conclusio war die hochdosierte Nitrattherapie in dieser Studie mit einer geringeren Notwendigkeit einer endotrachealen Intubation sowie nichtinvasiver Beatmung und Aufnahme auf der Intensivstation ohne vermehrte unerwünschte Nebenwirkungen assoziiert.

### ***3.8 Nashed et al.: Intravenous nitroglycerin boluses in treating patients with cardiogenic pulmonary edema (48)***

Diese prospektive, einarmige Interventionsstudie aus dem Jahre 1995 wurde in einem nicht näher spezifizierten Zeitraum in einem Krankenhaus der Tertiärversorgung in New Jersey (USA) durchgeführt. Das Ziel war es, die Sicherheit und Effektivität intravenöser GTN-Boli bei der Behandlung von PatientInnen mit einem kardiogenen Lungenödem zu überprüfen.

Eingeschlossen wurden PatientInnen, welche sich während der Dienstzeit der an der Studie teilnehmenden ÄrztInnen in der dortigen Notaufnahme mit der Diagnose eines kardiogenen Lungenödems vorstellten und nach zweimaliger sublingualer Nitroglycerin-Gabe symptomatisch blieben. Die Diagnose erfolgte klinisch anhand von moderater bis schwerer Atemnot mit bilateralen Rasselgeräuschen, einem mit dieser Diagnose vereinbaren Thorax-Röntgen sowie fehlenden Hinweisen auf eine nicht-kardiogene Ursache für ein Lungenödem. PatientInnen wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn eine Rhythmusstörung oder eine terminale Nierenerkrankung als Ursache vermutet wurden oder eine Allergie auf Nitrate bekannt war.

Das Studienprotokoll sah je nach systolischem Blutdruck unterschiedliche Bolus-Dosen, appliziert über 1 bis 2 Minuten, vor: Unter 110 mmHg 50 µg, unter 140 mmHg 150 µg, zwischen 140 und 179 mmHg 300 µg und  $\geq 180$  mmHg 400 µg, nach Maßgabe der

behandelnden ÄrztInnen konnten die Dosen auch verdoppelt werden, wenn der systolische Blutdruck bei  $\geq 180$  mmHg blieb. Zusätzlich erhielten PatientInnen eine begleitende kontinuierliche GTN-Infusion mit Laufraten zwischen 3,3 und 17  $\mu\text{g}/\text{Minute}$ .

Abbruchkriterien waren die Entwicklung eines systolischen Blutdrucks  $< 95$  mmHg, wenn eine endotracheale Intubation notwendig wurde oder sonstige, nicht näher bezeichnete Komplikationen auftraten.

Der primäre Endpunkt war ein adäquates klinisches Ansprechen der PatientInnen auf die Studientherapie, dies wurde durch die BehandlerInnen hinsichtlich verminderter Atemnot, verminderter Atemfrequenz, der Lungenauskultation sowie des subjektiven Wohlbefindens der PatientInnen beurteilt.

Gesamt konnten 23 PatientInnen (12 Männer, 11 Frauen) rekrutiert werden, woraus sich aufgrund einer erneuten Behandlung im Studienzeitraum 24 Fälle ergaben. Das mittlere Alter lag bei 74 Jahren.

In 16 Fällen (66,7%) zeigten PatientInnen bereits nach 20 Minuten ein adäquates Ansprechen auf die Therapie, in 20 Fällen (83,3%) war dies nach 30 Minuten der Fall. 3 PatientInnen reagierten unzureichend auf die Therapie, in einem Fall war die Intubation notwendig. Bei 2 PatientInnen lagen initial starke Brustschmerzen vor, diese sistieren komplett nach 2 bzw. 6 Bolusgaben.

Der durchschnittliche systolische Blutdruck lag initial bei 188 mmHg, nach Behandlungsende bei 136 mmHg, es ergab sich eine durchschnittliche Reduktion von 27,5%.

Komplikationen umfassten eine geringgradig symptomatische Episode einer supraventrikulären Tachykardie sowie eine Episode einer symptomatischen Bradykardie bei weiterhin stabilem Blutdruck. Hypotone Episoden, definiert als ein systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg, traten bei keinem/keiner Patienten/Patientin auf. Bei einer Patientin lag eine kritische Aortenklappenstenose vor, diese sprach gut auf 2 Boli an ohne dass sich eine Hypotonie entwickelte.

An Limitationen ist zunächst das Fehlen einer Vergleichsgruppe zu nennen, weiters war die Stichprobe in der Studie sehr klein und die AutorInnen erhoben keine Informationen über Baseline-Parameter der StudienpatientInnen. Es könnte auch zu einem Selektionsbias gekommen sein, da nur PatientInnen eingeschlossen wurden, die bereits 2 sublinguale GTN-Dosen ohne Auftreten von Nebenwirkungen vertragen hatten. PatientInnen mit Nitrathypersensitivität wurden somit unter Umständen im Vorfeld ausgeschlossen.

Im Übrigen war die Bewertung des klinischen Ansprechens auf die Therapie subjektiv, hier könnte es auch zu einem Bias gekommen sein.

Die AutorInnen kommen zum Schluss, dass der wohlüberlegte Einsatz von intravenösen GTN-Bolusgaben gemeinsam mit einer kontinuierlichen GTN-Infusion eine sichere und effiziente Therapie für PatientInnen mit kardiogenem Lungenödem zu sein scheint.

### ***3.9 Stemple et al.: High-dose nitroglycerin infusion for the management of sympathetic crashing acute pulmonary edema (SCAPE): A case series (41)***

In dieser Fallserie der University of Vermont (USA) werden 4 Fälle beschrieben, in denen sich PatientInnen mit der Diagnose eines SCAPes in der Notaufnahme vorstellten und sowohl in Kombination mit einer nichtinvasiven Beatmung als auch rein pharmakologisch mit einer hochdosierten GTN-Infusion behandelt wurden. Diese Behandlung war effektiv und es traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf, insbesondere keine Hypotonie oder Synkope. Eine endotracheale Intubation und invasive Beatmung war in keinem Fall erforderlich.

Fall 1: Der 68-jährige Patient stellte sich mit dem Rettungsdienst mit Thorakodynie und Dyspnoe in der Notaufnahme vor, welche sich nach schwerem Heben entwickelt hätten. 3 Tage zuvor sei ihm die antihypertensive Dauermedikation ausgegangen.

Vitalparameter: Blutdruck 213/189 mmHg, HF 109 SpM, AF: 33 AZ/Minute, SpO<sub>2</sub>: 100% (bei Sauerstoffgabe via Maske). In der körperlichen Untersuchung zeigten sich Dyspnoe, Kaltschweißigkeit sowie ein beidseitiges Pfeifen in der Lungenauskultation. An Vorerkrankungen fanden sich eine arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, KHK sowie eine HFrEF. Die Dauermedikation umfasste Aspirin, Atorvastatin, Carvedilol, Furosemid sowie Lisinopril. Im EKG zeigte sich eine Sinustachykardie mit supraventrikulären bzw. fraglich ventrikulären Extrasystolen. Es wurde kein Thorax-Röntgen dokumentiert allerdings zeigte eine Sonographie der Lungen multiple diffus verteilte B-Lines über allen Lungefeldern, hinweisend auf ein Lungenödem. Initial wurde der Patient mittels BiPAP nichtinvasiv beatmet und eine GTN-Infusion mit einer Laufrate von 400 µg/Minute gestartet, nach 30 Minuten wurde diese auf 800 µg/Minute gesteigert, woraufhin sich eine signifikante Besserung der Symptome zeigte, nach 90 Minuten konnte die Infusion schließlich wieder beendet werden. Der Patient konnte innerhalb von 24 Stunden aus dem Krankenhaus entlassen werden.

Fall 2: Der 51-jährige Patient alarmierte den Rettungsdienst aufgrund von plötzlich eingetretener Dyspnoe, dieser fand einen kaltschweißigen, tachypnoeischen Patienten mit Sprechdyspnoe unter Einsatz der Atemhilfsmuskulatur vor, der initiale Blutdruck betrug 200/90 mmHg und die es ließen sich Rasselgeräusche über sämtlichen Lungenfeldern auskultieren. An Vorerkrankungen waren eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes Mellitus Typ 2 sowie eine Hyperlipidämie bekannt, die Dauermedikation umfasste Atorvastatin, Insulin, Labetalol und Metformin. Es wurde eine CPAP-Therapie begonnen und der Patient bekam zunächst 0,4 mg GTN sublingual verabreicht, weiters wurde aus unbekanntem Gründen GTN-Paste auf der Brust des Patienten verteilt. Vitalparameter bei Ankunft in der Notaufnahme: Blutdruck 179/85 mmHg, Herzfrequenz 93 SpM, Atemfrequenz 30 AZ/Minuten, SpO<sub>2</sub>: 99% (unter CPAP). In der körperlichen Untersuchung zeigte sich nach wie vor eine ausgeprägte Sprechdyspnoe. Im EKG gab es keine ischämietypischen Veränderungen, eine Lungensonographie zeigte B-Lines über allen Lungenfeldern, im Thorax-Röntgen war ein diffuses Lungenödem erkennbar. Daraufhin wurde die CPAP-Therapie auf BiPAP umgestellt und eine GTN-Infusion mit einer Laufrate von 400 µg/Minute begonnen, nach 8 Minuten wurde diese auf 800 µg/Minute gesteigert und konnte bei gutem Ansprechen im Anschluss über 4 Stunden wieder ausgeschlichen werden.

Fall 3: Die 51-jährige Patientin stellte sich via Rettungsdienst in der Notaufnahme mit plötzlich eingetretenem Brustschmerz und Atemnot vor. An Vorerkrankungen waren eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes Mellitus Typ 1 sowie Brustkrebs bekannt. Die Dauermedikation umfasste Amlodipin, Aspirin, Atorvastatin, Esomeprazol, Hydromorphon, Insulin, Levothyroxin, Methadon, Metoclopramid, Ondansetron, Paroxetin, Pregabalin, Promethazin sowie Torasemid, weiters Paclitaxel als Teil einer neoadjuvanten Chemotherapie.

Bei Eintreffen des Rettungsdienstes zeigte sie eine deutliche Sprechdyspnoe, die initialen Vitalparameter waren: Blutdruck 198/78 mmHg, HF 100 SpM, SpO<sub>2</sub> 80% (unter Raumluft). Bei Eintreffen zeigte sich ein unveränderter Blutdruck, die Herzfrequenz lag bei 116 SpM, die Atemfrequenz bei 26 AZ/Minute und die Sauerstoffsättigung bei 96% (12L O<sub>2</sub>/Minute via Maske). Ein Thorax-Röntgen zeigte einen mit einem diffusen Lungenödem vereinbaren Befund, in der venösen Blutgasanalyse zeigte sich eine Hypoxämie mit einem PvO<sub>2</sub> von 32 mmHg sowie eine geringgradige respiratorische Azidose. Es wurde mit einer GTN-Infusion mit einer Laufrate von zunächst 400, nach 8 Minuten 800 µg/Minute begonnen. Nach weiteren 26 Minuten zeigte sich eine ausreichende Symptombesserung und die

Infusion konnte ausgeschlichen werden. Aufgrund des schnellen Ansprechens auf diese Therapie wurde keine nichtinvasive Beatmung durchgeführt. Der weitere Verlauf wurde durch eine Hypervolämie, Neutropenie sowie eine Harnwegsinfektion verkompliziert, die Patientin konnte nach 14 Tage nach Hause entlassen werden.

Fall 4: Die 69-jährige Patientin stellte sich via Rettungsdienst mit plötzlich begonnener Dyspnoe in der Notaufnahme vor. An Vorerkrankungen waren eine HFpEF, ein paroxysmales Vorhofflimmern, ein Diabetes Mellitus Typ 2, eine Lungenembolie sowie eine lymphatische Leukämie bekannt. Die Dauermedikation umfasste Apixaban, Carvedilol, Cyclosporin, Lisinopril, Prednison sowie Torasemid.

Die initiale Sauerstoffsättigung betrug dem Rettungsdienst zufolge 70%, bei Eintreffen in der Notaufnahme waren die Vitalparameter wie folgt: Blutdruck 175/113 mmHg, HF 95 SpM, SpO<sub>2</sub> 100% (Sauerstoffgabe via Maske). Die Patientin wirkte akut schwer krank, zeigte ein abnormales Atemmuster und wies in der Lungenauskultation bilateral diffuse Rasselgeräusche auf. Im Thorax-Röntgen zeigte sich ein Lungenödem, ein EKG zeigte einen Sinusrhythmus mit gestörter R-Progression über der Vorderwand. Es wurden eine Therapie mit nichtinvasiver Beatmung mittels BiPAP sowie eine GTN-Infusion mit einer initialen Laufrate von 200 µg/Minute begonnen. Insgesamt wurde für etwa 105 Minuten eine hochdosierte GTN-Therapie durchgeführt, bevor die Infusion gestoppt werden konnte. Der weitere klinische Verlauf beinhaltete eine forcierte Diurese sowie eine antibiotische Behandlung aufgrund einer Community Acquired Pneumonia (CAP). Es zeigte sich in der Herzechokardiographie weiters eine neu reduzierte EF, weswegen eine Herzkatheteruntersuchung sowie ein Kardio-MRT durchgeführt wurden, diese zeigten keinen pathologischen Befund und die Patientin konnte nach insgesamt 6 Tagen nach Hause entlassen werden.

### ***3.10 Hsieh et al.: Treating acute hypertensive cardiogenic pulmonary edema with high-dose nitroglycerin (50)***

Diese Fallserie aus Taiwan beschreibt 3 Fälle, in denen sich PatientInnen mit dem klinischen Bild eines SCAPes in der Notaufnahme vorstellten und in der Folge erfolgreich mittels hochdosierter GTN-Bolusgabe sowie nichtinvasiver Beatmung stabilisiert werden konnten, in keinem Fall war eine endotracheale Intubation oder Aufnahme auf der Intensivstation notwendig. Hierfür gab es in der betreffenden Notaufnahme ein eigenes Protokoll, dieses sah die dreimalige Gabe von 0,6 mg GTN sublingual als Tablette vor, gefolgt von 1 mg Boli intravenös alle 2 Minuten bzw. nach Bedarf bis zu 10 mg maximal.

Fall 1: Die 65-jährige Patientin stellte sich mit akuter Dyspnoe und Thorakodynie in der Notaufnahme vor. Eine Herzinsuffizienz und eine arterielle Hypertonie waren bekannt. Vitalparameter: Blutdruck 213/91 mmHg, HF 103 SpM, Atemfrequenz 36 AZ/Minute, SpO<sub>2</sub> 92% (hochdosierte Sauerstoffgabe via Maske). In der Untersuchung zeigte sich die Patientin ängstlich und kaltschweißig mit Orthopnoe und bilateralen basalen Rasselgeräuschen in der Lungenauskultation. Ein EKG zeigte eine Sinustachykardie mit unspezifischen ST-Streckenveränderungen. Sowohl ein Thorax-Röntgen als auch eine Ultraschalluntersuchung bestätigten die Diagnose eines akuten Lungenödems. Die laborchemischen Befunde waren unauffällig. Die Patientin erhielt protokollgemäß insgesamt 1,8 mg GTN sublingual, unmittelbar darauf wurde eine nichtinvasive Beatmung mittels BiPAP begonnen. Bei weiterhin ausgeprägter Symptomatik und ansteigendem Blutdruck erhielt die Patientin daraufhin über einen Zeitraum von 15 Minuten insgesamt 6 mg intravenöses GTN via 1 mg Boli, im Anschluss wurde eine niedrigdosierte Erhaltungsinfusion mit 40 µg/Minute gestartet. Es zeigte sich eine Normalisierung der Vitalparameter und die BiPAP-Therapie konnte beendet werden. Die Patientin wurde auf der Normalstation aufgenommen, wo sie gut auf Furosemid und Digoxin ansprach und nach einigen Tagen entlassen werden konnte.

Fall 2: Der 60-jährige Patient stellte sich mit einer schweren Atemnot seit einigen Stunden in der Notaufnahme vor. In der Vorgeschichte fanden sich eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus sowie eine terminale Nierenerkrankung unter intermittierender Hämodialyse. Vitalparameter: Blutdruck 205/105 mmHg, Herzfrequenz 116 SpM, Atemfrequenz 30 AZ/Minute, SpO<sub>2</sub> 89% (Raumluft). In der Untersuchung zeigten sich ein bilaterales Pfeifen und basale Rasselgeräusche. Im Thorax-Röntgen bestätigte sich ein Lungenödem. Trotz hochdosierter Sauerstoff- und sublingualer GTN-Gabe gemäß Protokoll verschlechterte sich die Atemnot, weswegen eine BiPAP-Therapie begonnen wurde und der Patient insgesamt vier 1-mg GTN-Boli intravenös erhielt. Daraufhin sistierte die Atemnot und der Blutdruck reduzierte sich auf 140/82 mmHg. Die BiPAP-Therapie konnte beendet und eine Hämodialyse 4 Stunden nach der Ankunft in der Notaufnahme komplikationslos durchgeführt werden, im Anschluss wurde der Patient nach Hause entlassen.

Fall 3: Der 65-jährige Patient stellte sich mit progressiver Dyspnoe und starkem Schwitzen in der Notaufnahme vor. Vorerkrankungen umfassten eine arterielle Hypertonie, einen Diabetes Mellitus sowie eine terminale Nierenerkrankung unter intermittierender Hämodialyse. Initiale Vitalparameter: Blutdruck 198/86 mmHg, HF 143 SpM,

Atemfrequenz 36 AZ/Minute, SpO<sub>2</sub> 60% (unter Raumluft). In der Untersuchung zeigten sich bilateral feuchte Rasselgeräusche, im Thorax-Röntgen war ein Lungenödem erkennbar. Ein EKG zeigte eine Sinustachykardie, die laborchemischen Blutbefunde waren unauffällig. Eine initiale Therapie mit high-flow-Sauerstoff und sublingualem GTN gemäß Protokoll waren frustan, es wurde in der Folge mit einer nichtinvasiven BiPAP-Beatmung begonnen und der Patient erhielt insgesamt 3 mg GTN mittels intermittierender Boli. Hierunter stabilisierte sich der Patient zufriedenstellend und die Dyspnoe sistierte, die Vitalparameter betragen zu diesem Zeitpunkt: Blutdruck 141/89 mmHg, Herzfrequenz 98 SpM, Atemfrequenz 18 AZ/Minute, SpO<sub>2</sub> 96% (Nasenbrille). Er konnte nach der Hämodialyse nach Hause entlassen werden.

### ***3.11 Einzelfallberichte***

Gyory et al. (49) beschreiben einen 72-jährigen Patienten afroamerikanischer Ethnie, der sich via Rettungsdienst mit einer seit einem Tag bestehenden akuten Verschlechterung vorbestehender Dyspnoe in der Notaufnahme vorstellte. In der Anamnese fanden sich eine COPD, eine HFREF sowie eine terminale Nierenerkrankung unter intermittierender Hämodialyse. Der Patient wurde bereits mehrmals mit einer derartigen Symptomatik aufgrund eingeschränkter Compliance die Hämodialyse sowie Einnahme der antihypertensiven Dauertherapie betreffend in der Notaufnahme vorstellig. Die Dauermedikation bestand aus Valsartan, Amlodipin und Metoprolol.

Initiale Vitalparameter: Blutdruck 220/180 mmHg, Atemfrequenz 34 AZ/Minute, SpO<sub>2</sub> etwas über 80% (Raumluft). In der Untersuchung zeigten sich bilateral pulmonale Rasselgeräusche in den unteren bis mittleren Lungenfeldern sowie gestaute Halsvenen, Beinödeme oder Aszites fanden sich nicht. Ein EKG zeigte eine Sinustachykardie mit einer Frequenz von 127 SpM und eine verlängerte QTc-Zeit von 540 ms ohne ischämietypische Endstreckenveränderungen. Der Patient erhielt hochdosiert Sauerstoff via Maske sowie insgesamt 0,8 mg GTN sublingual und 2 mg als intravenösen Bolus, woraufhin sich sowohl der klinische Zustand des Patienten als auch der Auskultationsbefund der Lunge besserten, der Blutdruck verringerte sich auf 160/100 mmHg. In einem daraufhin durchgeführten Thorax-Röntgen zeigten sich keine Hinweise auf eine kardiopulmonale Pathologie. Der laborchemische Blutbefund zeigte ein stark erhöhtes Serum-Kreatinin von 6,89 mg/dL sowie ein hs-cTnI von 113 ng/L (Cut-Off: 18 ng/L). Eine venöse BGA zeigte eine geringgradige respiratorische Azidose mit Hypoxämie, ein Nasen-Rachen-Abstrich war negativ für SARS-CoV-2. Im weiteren Verlauf erhielt der Patient 40 mg Furosemid

und es wurde eine GTN-Infusion mit 5 µg/Minute gestartet und schrittweise auf 20 µg/Minute gesteigert. Weiters konnte ihm im Anschluss die bestehende orale antihypertensive Dauermedikation verabreicht werden.

Kurz darauf entwickelte der Patient erneut eine zunehmende Tachydyspnoe und einen Blutdruckanstieg auf 249/147 mmHg, es wurden daraufhin eine nichtinvasive Beatmung mit BiPAP begonnen und erneut intravenöse GTN-Bolusdosen verabreicht: Zunächst 2-mal 2 mg, gefolgt von 4 mg, 8 mg, 2-mal 16 mg, gefolgt von weiteren 8 mg. Hierunter zeigte sich eine signifikante Besserung des klinischen Zustands und nach Gabe von weiteren 40 mg Furosemid und Erhöhung der Laufrate der Nitroglycerin-Infusion auf 100 µg/Minute reduzierte sich der Blutdruck auf 140/90 mmHg. Der Patient wurde in der Folge auf der Intensivstation aufgenommen und eine Notfall-Hämodialyse durchgeführt.

Gesamt erhielt der Patient in diesem Fall bei vermutetem kardiogenem Lungenödem eine Kumulativdosis von 59 mg Nitroglycerin, hiervon wurden ihm 56 mg als Bolus verabreicht. Die AutorInnen folgern, dass die frühzeitige hochdosierte GTN-Therapie sowohl sicher als auch effektiv war in diesem Fall und empfehlen zur akuten Rezidivprophylaxe die gleichzeitige Gabe einer GTN-Infusion mit einer oralen antihypertensiven Therapie.

Der zweite Fall von Raggi et al. (39) handelt von einer 50-jährigen Patienten, die aufgrund von seit einem Tag bestehender Dyspnoe mit dem Rettungsdienst in die Notaufnahme eingeliefert wird, in der Vorgeschichte sind eine arterielle Hypertonie sowie eine chronische Herzinsuffizienz bekannt. Initiale Vitalparameter: Blutdruck 240/130 mmHg, Atemfrequenz 40 AZ/Minute, Herzfrequenz 102 SpM, SpO<sub>2</sub> 88% (Sauerstoffgabe via Maske). Die Patientin war dyspnoisch mit Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, die Lungenauskultation zeigte bilaterale Rasselgeräusche, die Extremitäten waren kalt und es waren Unterschenkelödeme ersichtlich. Eine Ultraschalluntersuchung ergab bilaterale B-Lines, eine erweiterte Vena Cava Inferior ohne inspiratorischen Kollaps sowie eine hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion beider Ventrikel. Dies bestätigte den AutorInnen zufolge die Diagnose eines SCAPes und der Patient wurde umgehend mit einer CPAP-Therapie mit einem PEEP von 10 cmH<sub>2</sub>O sowie 0,4 mg GTN sublingual therapiert, im Anschluss wurde eine GTN-Infusion mit einer Laufrate von 250 µg/Minute gestartet. Bei unzureichendem Ansprechen auf diese Therapie wurden nacheinander zunächst 500 µg GTN, dann 1 mg und schließlich 3-mal 2 mg intravenös verabreicht. Hierunter zeigte sich der Blutdruck nach wie vor erhöht mit 180/110 mmHg und die Patientin stark dyspnoisch, weswegen mit einer Nicardipin-Infusion begonnen wurde, woraufhin sich eine klinische

Besserung zeigte. Die Patientin erholte sich zunehmend in den darauffolgenden Stunden und konnte nach einem kurzen Aufenthalt auf der Intensivstation bereits am nächsten Tag nach Hause entlassen werden.

Die AutorInnen mutmaßen, dass die vorbestehende Dauermedikation mit Hydralazin zu einer Nitroglycerin-Resistenz beigetragen haben könnte, da sich dieser Wirkstoff endogenes Stickstoffmonoxid zunutze mache und somit einen ähnlichen Wirkmechanismus habe wie GTN. Sie kommen weiters zum Schluss, dass sich Nicardipin und andere Kalziumkanalantagonisten vom Dihydropyridin-Typ bei der Behandlung von hypertensiven Notfällen und akuter Herzinsuffizienz als sicher und effektiv erwiesen hätten und bei PatientInnen mit auf hochdosierte Nitrattherapie refraktärer Hypertonie bedacht werden sollten.

In einem Fallbericht von [Huang et al. \(43\)](#) wird der Fall einer 48-jährigen Patientin beschrieben, welche während einer operativen Hysteroskopie zum Zwecke einer submukosalen Myomektomie nach intrauteriner Spülung mit insgesamt 19,1 L isotoner Kochsalzlösung akute Dyspnoe und Ödeme im Gesichtsbereich entwickelte. Die Sauerstoffsättigung betrug zu diesem Zeitpunkt 85% bei inhalativer Sauerstofftherapie mit 10 L/Minute via Maske. Eine arterielle BGA zeigte eine gemischte Azidose und einen PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotienten von 121,5 mmHg. Die Patientin wurde in der Folge auf die Intensivstation verlegt, dort zeigte sich ein Blutdruck von 160/90 mmHg bei einer Herzfrequenz von 72 SpM und einer Atemfrequenz von 30 AZ/Minute. In der Lungenauskultation waren bilaterale Rasselgeräusche zu vernehmen, eine Ultraschalluntersuchung zeigte bilateral diffuse B-Lines, vereinbar mit einem akuten Lungenödem. Eine Echokardiographie ergab eine erhaltene linksventrikuläre systolische Funktion mit einer EF von 75,01% ohne Anzeichen einer regionalen Wandbewegungsstörung oder einer Aortenklappenstenose. Ein Thoraxröntgen bestätigte den Befund eines akuten Lungenödems. Es wurden mit einer NIV mittels BiPAP sowie einer diuretischen Therapie mit Furosemid begonnen, der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient verschlechterte sich allerdings weiter auf 80,5 mmHg. In der Folge wurden der Patientin zwei intravenöse 1 mg Boli GTN verabreicht und eine kontinuierliche Infusion mit einer Laufrate von 1 mg/h begonnen. Es kam zu einer kurzzeitigen Episode transienter Hypotonie nach der Bolusgabe, allerdings besserte sich die Patientin in der Folge klinisch mit regredienter Dyspnoe und verbesserter Oxygenierung. Ein am Folgetag durchgeführtes Thoraxröntgen zeigte eine vollständige Resolution des Lungenödems und die Patientin konnte am dritten postoperativen Tag nach Hause entlassen werden.

Die AutorInnen benennen ein „operative hysteroscopy intravascular absorption syndrome“, also eine übermäßige intravaskuläre Absorption der Spülflüssigkeit, als wahrscheinlichste Ursache für das akute Zustandsbild der Patientin, hierbei kommt es durch erhöhten intrauterinen Druck zu einer Absorption der Spülflüssigkeit über die venösen Sinusse und in der Folge zur Hypervolämie und zum nicht-kardiogenen Lungenödem. Der vorliegende Fallbericht sei der Erste, bei dem die hochdosierte Nitroglycerin-Gabe zur Behandlung dieses Krankheitsbildes eingesetzt wurde.

López-Rivera et al. (53) beschreiben den Fall eines 63-jährigen Patienten, welcher sich mit plötzlich eingesetzter Dyspnoe, Palpitationen und ausgeprägtem Schwitzen in der Notaufnahme vorstellte. An Vorerkrankungen waren eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes Mellitus, eine KHK mit liegendem Koronarstent, eine HFrEF mit Baseline-Symptomatik NYHA II sowie eine chronische Niereninsuffizienz Stadium 3B vorhanden. Die Dauermedikation bestand aus Carvedilol, Lisinopril, Spironolacton, Furosemid, Insulin, Atorvastatin und Aspirin. Initiale Vitalparameter: Blutdruck 205/110 mmHg, Herzfrequenz 118 SpM, Atemfrequenz 29 AZ/Minute, SpO<sub>2</sub> 82%. In der körperlichen Untersuchung zeigte sich eine schwere Atemnot mit Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, gestaute Halsvenen, ausgeprägte bilaterale Rasselgeräusche über allen Lungenfeldern, in der Herzauskultation ein Gallop-Rhythmus mit einem Systolikum über dem Mitralklappenareal sowie beidseitige Beinödeme. Ein EKG zeigte eine Sinustachykardie mit Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie, ein Thoraxröntgen ergab einen Befund vereinbar mit einem interstitiellen Lungenödem. Auf Basis dieser Befunde wurde die Diagnose eines hypertensiven kardiogenen Lungenödems gestellt und nach Beginn einer hochdosierten Sauerstofftherapie mittels Maske wurde eine Therapie mit einer intravenösen GTN-Infusion mit einer Laufrate von 30 µg/Minute begonnen. Diese wurde bis zu einer Laufrate von 120 µg/Minute gesteigert, hierunter zeigte sich eine Reduktion des Blutdrucks auf 148/82 mmHg und eine signifikante Besserung der Dyspnoe mit einer Sauerstoffsättigung von > 96% unter 3 L/Minute Sauerstoff via Nasenbrille. In der Folge erhielt der Patient auch Enalapril und Furosemid intravenös, die Nitroglycerin-Infusion wurde ausgeschlichen und im Anschluss eine orale Dosis ISDN verabreicht. Unter dieser Therapie verbesserte sich der Patientenzustand weiter und der Patient konnte mit adaptierten medikamentösen Therapie nach 48 Stunden nach Hause entlassen werden, in den folgende 60 Tagen kam es zu keiner erneuten Vorstellung in der Notaufnahme oder Hospitalisation.

Die AutorInnen schlussfolgern auf Basis dieses Falles, einer Literaturrecherche sowie aufgrund eines direkten Vergleiches der Pharmakokinetik und -Dynamik, dass die Therapie des hypertensiven kardiogenen Lungenödems mit GTN der Monotherapie mit Furosemid überlegen ist.

Paone et al. (38) stellen in ihrem Fallbericht den Fall eines 87-jährigen Patienten vor, welcher aufgrund von akuter Dyspnoe die Notaufnahme aufsuchte. Vorerkrankungen umfassten ein Vorhofflimmern, eine arterielle Hypertonie, Osteoarthritis, Lymphödem der unteren Extremitäten, eine chronische Neuropathie der unteren Extremitäten sowie eine COPD. Die Dauermedikation beinhaltete Zolpidem, Gabapentin, Fluticason/Salmeterol, Carvedilol, Chinin-Sulfat, Ranitidin, Pravastatin, Febuxostat, Pregabalin, Linaclotid, Digoxin und Apixaban. Initiale Vitalparameter: Blutdruck 168/102 mmHg, Herzfrequenz 130 SpM, SpO<sub>2</sub> 82% (Sauerstoffgabe via Maske). In der Untersuchung präsentierte sich der Patient mit schwerer Atemnot mit Einsatz der Atemhilfsmuskulatur und mit Sprechdyspnoe, kaltschweißig und mit bilateralen Rasselgeräuschen über allen Lungenfeldern. Im EKG zeigte sich ein Vorhofflimmern mit schneller ventrikulärer Überleitung, eine Lungensonographie ergab B-Lines vereinbar mit einem akuten Lungenödem. Neben einer NIV mittels BiPAP wurde eine Therapie mit hochdosiertem GTN begonnen, hierfür existierte ein eigenes Protokoll in dieser Notaufnahme, welche bei erwachsenen PatientInnen mit Zeichen von Atemnot und einem systolischen Blutdruck von  $\geq 160$  mmHg bzw. einem arteriellen Mitteldruck von  $\geq 120$  mmHg zum Einsatz kommen sollte.

Es wurde mit einer intravenösen GTN-Infusion mit einer Laufrate von 400 µg/Minute begonnen, diese konnte alle 5 Minuten um 50 µg titriert werden, durfte jedoch die initialen 400 µg/Minute nicht übersteigen. Ein Therapieerfolg war definiert durch das Vorhandensein von zumindest zwei der folgenden Kriterien: Resolution der Tachypnoe, Resolution der Dyspnoe, Resolution der Hypoxie oder Resolution der Hypertonie. 6 Minuten nach Therapiebeginn erfüllte der Patient diese Kriterien und die GTN-Infusion wurde beendet, zu diesem Zeitpunkt bestand keine Dyspnoe mehr. Nach 3 Stunden Beobachtungszeit konnte der Patient im Anschluss ohne weitere pharmakologische Maßnahmen auf die Normalstation verlegt werden.

## 4 Diskussion

Die akute Herzinsuffizienz ist eine schwere und unbehandelt lebensbedrohliche Erkrankung, deren Ursachen äußerst heterogen sind. Sie bedarf einer zeitnahen und den zugrundeliegenden Mechanismen angepassten Therapie, weswegen sich in den aktuellen Leitlinien der ESC aus dem Jahr 2021 vier verschiedene klinische Phänotypen mit jeweils unterschiedlichen Therapiestrategien finden. Abgesehen vom kardiogenen Schock bilden hier Schleifendiuretika als Klasse-I-Empfehlung stets die Grundlage der pharmakologischen Therapie der mit Stauung verbundenen Krankheitsbilder, da eine Volumenüberladung angenommen wird. Im Falle des akuten Lungenödems scheint diese Stauung aber weniger durch ein absolutes Zuviel an Flüssigkeit und mehr durch eine relative Überlastung des Lungenkreislaufs infolge einer Flüssigkeits-Umverteilung bedingt zu sein. Als mögliche Mechanismen werden in der Leitlinie eine verstärkte Nachlast, eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion sowie Herzklappenerkrankungen genannt. Eine pathophysiologisch ähnliche Entität bildet das nicht in der Leitlinie abgebildete SCAPE, also das hochakute sympathisch getriggerte und unterhaltene Lungenödem mit massiver Katecholaminausschüttung. Hierzu existiert noch wenig wissenschaftliche Literatur, die AutorInnen der bisherigen publizierten Arbeiten nennen als wichtigste pharmakologische Maßnahme jedoch die intravenöse Nitratgabe zur Senkung der Vor- und Nachlast. Für diese Maßnahme findet sich in den Leitlinien der ESC nur eine Klasse-IIb-Empfehlung („kann überlegt werden“) aufgrund zweier aktueller randomisierter Studien, in denen sich bei der hochdosierten intravenösen ISDN- bzw. sublingual-transdermalen Nitroglyceringabe bei PatientInnen mit akuter Herzinsuffizienz keine statistisch signifikanten Vorteile bezüglich 30- und 180-Tage Mortalität bzw. Rehospitalisierungsrate nach 180 Tagen zeigten. Beide Studien wiesen jedoch diverse Limitationen auf, weswegen die Leitlinie hier keine eindeutige Empfehlung abgeben kann. (1,27,28)

Nitroglycerin ist ein klinisch gebräuchlicher Wirkstoff aus der Gruppe der organischen Nitrate und eignet sich als Vasodilatator zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz. In niedrigen Dosen senkt Nitroglycerin die Vorlast, in höheren Dosen auch die Nachlast. Diese Wirkung hat bei der Behandlung des akuten Lungenödems einen besonders hohen Stellenwert, da sich hiermit eine Flüssigkeitsumverteilung aus dem Lungenkreislauf erreichen lässt. Insbesondere bei hohen Dosierungen besteht aber auch die Gefahr eines kritischen Blutdruckabfalls mit Synkopen und behandlungsbedürftiger

Kreislaufinstabilität, laut Fachinformation ist die Behandlung mit intravenösem Nitroglycerin deswegen auch nur unter stationären Intensivbedingungen und mittels niedrigdosierter Infusion, welche im Verlauf nach oben titriert werden kann, zulässig. (54)

Die Hypothese war nun, dass eine initial hochdosierte Nitroglyceringabe, gegebenenfalls auch mittels Boli, effektiver sein könnte als die beschriebene konventionelle Gabe, ohne dass vermehrte Nebenwirkungen aufträten. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, Evidenz für oder gegen diese Hypothese zu finden und in einem Werk zusammenzufassen.

Mittels einer Literaturrecherche ließen sich insgesamt 14 relevante Studien bzw. Fallserien und Fallberichte finden: 3 Interventionsstudien, hiervon 1 randomisiert-kontrolliert, 4 Beobachtungsstudien, 2 Fallserien und 5 Fallberichte. 11 Publikationen befassten sich mit der hypertensiven AHI, in 3 Publikationen ging es explizit um das SCAPE. In 2 Publikationen wurden auch PatientInnen mit normotonen Blutdruckwerten eingeschlossen, in 1 wurde eine AHI infolge eines gynäkologischen TURP-Syndroms als Sonderfall betrachtet. Weiters erfolgte in 11 Publikationen eine intravenöse Bolusgabe, in 2 Fallberichten und einer Fallserie erfolgte die Therapie mittels hochdosierter NGT-Infusionen.

In 13 Publikationen (93%) wurde gefolgert, dass die Anwendung von hochdosiertem NTG sowohl sicher als auch effektiv sei. In einem Fallbericht wurde über eine frustrane Anwendung bei hypertensiver AHI mit Notwendigkeit der Zugabe eines Calciumkanalantagonisten berichtet ohne das Auftreten von Nitrat-bedingten Nebenwirkungen.

Anhand der vorliegenden Literatur zeigen sich Hinweise, dass die hochdosierte Nitroglycerin-Therapie, vor allem mittels intravenöser Bolusgabe, tatsächlich sicher und effektiv bei der Behandlung von PatientInnen mit AHI sein könnte. Es sind vor einer endgültigen Bewertung jedoch noch weitere Studien und Untersuchungen notwendig, etwa um das optimale Dosierungsschema oder die Gruppe der PatientInnen, die tatsächlich davon profitiert, zu identifizieren.

## 5. Literaturverzeichnis

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Sep 21;42(36):3599–726. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045>
2. Herold G, Et al. *Herold Innere Medizin* 2022. Köln: Eigenverlag; 2022. 1003 p.
3. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. *Pathologie*. 4. Auflage. München: Urban & Fischer; 2008. 1362 p.
4. Meinert T, Schäffler A, editors. *Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch*. Berlin, Boston: De Gruyter; 2017. 1998 p.
5. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019 Dec 3;8(23). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.014240>
6. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 2021. 29. Auflag. Köln: Eigenverlag; 2020. 1374 p.
7. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2015 Apr 15;104(4):342–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00392-014-0788-x>
8. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 May 1;34(19):1424–31. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/eh066>
9. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2017 Dec;19(12):1574–85. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.813>
10. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range

- ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2017 Dec;19(12):1624–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.945>
11. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2017 Jun;10(6). Available from:  
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875>
  12. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Hear Fail* [Internet]. 2016 Jun;4(6):464–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221317791630052X>
  13. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2015 Jun 1;175(6):996. Available from:  
<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2015.0924>
  14. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Hear Fail* [Internet]. 2018 Aug;6(8):678–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213177918302191>
  15. Rich JD, Burns J, Freed BH, Maurer MS, Burkhoff D, Shah SJ. Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Oct 16;7(20). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.009594>
  16. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–46.
  17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Jul 14;37(27):2129–200. Available from:  
<https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw128>
  18. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical

- assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2003 May;41(10):1797–804. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109703003097>
19. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola V, Rosano G, Laroche C, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2019 Nov 24;21(11):1338–52. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.1492>
  20. Harjola V-P, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2016 Mar;18(3):226–41. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.478>
  21. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock [Internet]. Vol. 8, *Journal of the American Heart Association*. American Heart Association Inc.; 2019 [cited 2021 Mar 17]. p. 11991. Available from: <http://ahajournals.org>
  22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: supplementary data. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Sep 21;42(36):3599–726. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045>
  23. Agrawal N, Kumar A, Aggarwal P, Jamshed N. Sympathetic crashing acute pulmonary edema. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(12):719–23.
  24. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* [Internet]. 1991 Mar;90(3):353–9. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000293439180016F>
  25. Oczenski W. *Atmen - Atemhilfen*. 9. Auflage. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag; 2012. S. 110, S. 370-79.
  26. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F SK. *Allgemeine Und Spezielle Pharmakologie*. 12. Auflag. München: Elsevier Verlag; 2017.

27. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder MT, Walter J, Shrestha S, et al. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients With Acute Heart Failure. *JAMA* [Internet]. 2019 Dec 17;322(23):2292. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2757580>
28. Freund Y, Cachanado M, Delannoy Q, Laribi S, Yordanov Y, Gorlicki J, et al. Effect of an Emergency Department Care Bundle on 30-Day Hospital Discharge and Survival Among Elderly Patients With Acute Heart Failure. *JAMA* [Internet]. 2020 Nov 17;324(19):1948. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2772960>
29. Khot UN, Novaro GM, Popović ZB, Mills RM, Thomas JD, Tuzcu EM, et al. Nitroprusside in Critically Ill Patients with Left Ventricular Dysfunction and Aortic Stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 May;348(18):1756–63. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa022021>
30. Arrigo M, Mebazaa A. Understanding the differences among inotropes. *Intensive Care Med* [Internet]. 2015 May 21;41(5):912–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-015-3659-7>
31. Thiel H, Roewer N. Kardiovaskulotrope Pharmaka (Part V). In: Thiel H, Roewer N, editors. *Anästhesiologische Pharmakotherapie* [Internet]. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/b-0034-94910>
32. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, Levijoki J, Lindén IB. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. 1995 [cited 2021 Jan 26];25(5):794–801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7630157/>
33. Jörgensen K, Bech-Hanssen O, Houltz E, Ricksten SE. Effects of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and afterload conditions after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Circulation* [Internet]. 2008 Feb 26 [cited 2021 Jan 26];117(8):1075–81. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.722868>
34. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *JAMA* [Internet]. 2007 May 2;297(17):1883. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.297.17.1883>

35. Domínguez-Rodríguez A, Suero-Mendez C, Burillo-Putze G, Gil V, Calvo-Rodríguez R, Piñera-Salmeron P, et al. Midazolam versus morphine in acute cardiogenic pulmonary oedema: results of a multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2022 Jul 16; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.2602>
36. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, et al. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Oct 4;367(14):1287–96. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1208410>
37. Xie A, Forrest P, Loforte A. Left ventricular decompression in veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Cardiothorac Surg* [Internet]. 2019 Jan;8(1):9–18. Available from: <http://www.annalscts.com/article/view/16572/16869>
38. Paone S, Clarkson L, Sin B, Punnapuzha S. Recognition of Sympathetic Crashing Acute Pulmonary Edema (SCAPE) and use of high-dose nitroglycerin infusion. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Jul 8];36(8):1526.e5-1526.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29776826/>
39. Raggi JR, O'Connell TW, Singer DJ. Nicardipine: When high dose nitrates fail in treating heart failure. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jul 8];45:681.e3-681.e5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33358327/>
40. López-Rivera F, Cintrón Martínez HR, Castillo LaTorre C, Rivera González A, Rodríguez Vélez JG, Fonseca Ferrer V, et al. Treatment of Hypertensive Cardiogenic Edema with Intravenous High-Dose Nitroglycerin in a Patient Presenting with Signs of Respiratory Failure: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep* [Internet]. 2019 Jan 21;20:83–90. Available from: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/913250>
41. Stemple K, DeWitt KM, Porter BA, Sheeser M, Blohm E, Bisanzo M. High-dose nitroglycerin infusion for the management of sympathetic crashing acute pulmonary edema (SCAPE): A case series. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021 Jun;44:262–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675720302199>
42. Mathew R, Kumar A, Sahu A, Wali S, Aggarwal P. High-Dose Nitroglycerin Bolus for Sympathetic Crashing Acute Pulmonary Edema: A Prospective Observational Pilot Study. *J Emerg Med* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Jul 8];61(3):271–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34215472/>
43. Huang SH, Chang SW, Wang AY. Gynaecological transurethral resection of the

- prostate syndrome-induced acute pulmonary oedema treated with high-dose nitroglycerine: a case report. *Hong Kong Med J* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jul 8];26(4):339–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32807737/>
44. Levy P, Compton S, Welch R, Delgado G, Jennett A, Penugonda N, et al. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2007 Aug [cited 2022 Jul 8];50(2):144–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509731/>
  45. Patrick C, Ward B, Anderson J, Rogers Keene K, Adams E, Cash RE, et al. Feasibility, Effectiveness and Safety of Prehospital Intravenous Bolus Dose Nitroglycerin in Patients with Acute Pulmonary Edema. *Prehospital Emerg Care* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Jul 8];24(6):844–50. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10903127.2020.1711834>
  46. Wilson SS, Kwiatkowski GM, Millis SR, Purakal JD, Mahajan AP, Levy PD. Use of nitroglycerin by bolus prevents intensive care unit admission in patients with acute hypertensive heart failure. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2017 Jan;35(1):126–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675716307343>
  47. Perlmutter MC, Cohen MW, Stratton NS, Conterato M. Prehospital Treatment of Acute Pulmonary Edema with Intravenous Bolus and Infusion Nitroglycerin. *Prehosp Disaster Med*. 2020;35(6):663–8.
  48. Nashed AH, Allegra JR. Intravenous nitroglycerin boluses in treating patients with cardiogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med*. 1995;13(5):612–3.
  49. Gyory M, Abdallah S, Lagina A, Levy PD, Twiner MJ. Ultra-high dose intravenous nitroglycerin in an ESRD patient with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Emerg Physicians Open* [Internet]. 2021 Apr 2;2(2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/emp2.12387>
  50. Hsieh Y-T, Lee T-Y, Kao J-S, Hsu H-L, Chong C-F. Treating acute hypertensive cardiogenic pulmonary edema with high-dose nitroglycerin. *Turkish J Emerg Med* [Internet]. 2018 Mar;18(1):34–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2452247317302881>
  51. Abdelmoneum M, Eitta M, Elrabat K, Bendary A. Bolus versus continuous infusion of nitroglycerin for the treatment of acute hypertensive heart failure. *Int J Cardiovasc Acad*. 2022;8(1):14.
  52. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al.

ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2001 Dec;38(7):2101–13. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109701016837>

53. López-Rivera F, Cintrón Martínez HR, Castillo LaTorre C, Rivera González A, Rodríguez Vélez JG, Fonseca Ferrer V, et al. Treatment of hypertensive cardiogenic edema with intravenous high-dose nitroglycerin in a patient presenting with signs of respiratory failure: A case report and review of the literature. *Am J Case Rep* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 8];20:83–90. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30662059/>
54. Pohl-Boskamp GmbH. Fachinformation Nitro POHL - Stechampullen zur Infusion [Internet]. Stand 02/2015. Available from: <https://aspreregister.basg.gv.at/>