

Georg Noll^a, Matthias Hermann^a,
René Lerch^b, Thomas F. Lüscher^a

^a Kardiologie, Herzkreislaufzentrum,
UniversitätsSpital, Zürich

^b Centre de Cardiologie,
Hôpitaux Universitaires de Genève,
Genève

Herzinsuffizienz 2007: Was bleibt noch zu tun?

Der erste Schritt

Die Herzinsuffizienz ist keine neue Erkrankung: Bereits vor Jahrhunderten war sie als Krankheitsbild bekannt, wenn auch kaum verstanden. William Withering, inspiriert von einer englischen Kräuterfrau, führte 1775 Extrakte des Fingerhuts *Digitalis lanata/purpurea* als erste wirksame Arznei zur Behandlung der Herzinsuffizienz in die Medizin ein (Abb. 1).

Bis zur Einführung der Diuretika Mitte des letzten Jahrhunderts blieb Digitalis das einzige – wie wir heute wissen, nur symptomatisch wirksame – Arzneimittel für diese Erkrankung. Mit wirksamen Diuretika, vor allem der Einführung von Furosemid in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts, konnten die Symptome dieser Patienten, besonders die Ödeme und die Atemnot, noch erfolgreicher behandelt werden; bis heute allerdings wissen wir nicht, ob damit auch die Lebenserwartung der an Herzinsuffizienz erkrankten verbessert wird.

Bildgebung des Herzens

Mit der Einführung bildgebender Verfahren zur Erfassung der Herzfunktion wurde klar, dass bei diesem Syndrom in erster Linie eine systolische, bei einer Subgruppe von Patienten aber auch eine diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels für die Beschwerden wie auch die schlechte Prognose verantwortlich ist. Versuche, die Funktion des Ventrikels medikamentös zu verbessern, vor allem durch Inotropika und Phosphodiesterasehemmer, erwiesen sich alle als unwirksam, ja häufig sogar als schädlich. Die Beobachtung, dass es bei Herzinsuffizienz zu einer ausgeprägten neurohormonalen Aktivierung mit hohen Plasmawerten von Noradrenalin, Adrenalin, Renin, Angiotensin II sowie Vasopressin kommt, führte zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung der Herzinsuffizienz. Von Pionieren wie Finn Waagstein und Karl B. Swedberg in Göteborg wurden erstmals – und völlig entgegen der bisherigen Auffassungen – Betablocker [1] und später Angiotensin-Konvertasehemmer [2] bei der Herzinsuffizienz eingesetzt. Heute wissen wir aufgrund zahlreicher Studien, dass nicht nur die Symptomatik, sondern vor allem die Prognose der Herzinsuffizienz mit diesen zwei Medikamenten deutlich verbessert wird. In den 1990er Jahren kam zu den Betablockern und Angiotensin-Konvertasehemmern auch Spironolacton hinzu, welches sich in der RALES-Studie bei schwerer Herzinsuffizienz mit deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion als beeindruckend wirksam erwies [3]. Die heutigen Richtlinien ziehen daher den symptomatischen Medikamenten wie Diuretika und immer weniger auch Digitalis, eine Stufenthera-

Abbildung 1
Digitalis purpurea.



Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Georg Noll
Klinik für Kardiologie
HerzkreislaufZentrum
UniversitätsSpital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

Tabelle 1
ESC-Guidelines für Diagnose und Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (adaptiert nach [10]).

	Überleben / Morbidität	Symptome
NYHA I	ACE-Hemmer oder ARB Aldosteron-Antagonist, falls post-MI zusätzlich Betablocker, falls post-MI	Diuretika reduzieren / stoppen
NYHA II	ACE-Hemmer oder ARB zusätzlich Betablocker und Aldosteron-Antagonist, falls post-MI	± Diuretika, abhängig vom Volumenstatus
NYHA III	ACE-Hemmer + ARB Betalocker Aldosteron-Antagonist	+ Diuretika + Digitalis, falls symptomatisch
NYHA IV	ACE-Hemmer / ARB Betalocker Aldosteron-Antagonist	+ Diuretika + Digitalis, falls symptomatisch evtl. temporär Inotropika

ARB = Angiotensin-2-Rezeptorantagonist; post-MI = nach Myokardinfarkt

pie mit Angiotensin-Konvertasehemmern, Betablockern und in einem weiteren Schritt auch Spironolacton vor (Tab. 1) [12]. Damit konnte die Prognose dieser schweren Herzerkrankung deutlich verbessert und das Überleben verlängert werden.

Schrittmacher als neue Option

Trotz dieser therapeutischen Fortschritte blieb die Prognose insgesamt schlecht; ja, eine Langzeitanalyse der CONSENSUS-I-Patienten, welche erstmals Enalapril zur Verbesserung der Diagnose erhalten hatten, zeigte, dass nach 10 Jahren alle Studienteilnehmer, auch in der Aktivgruppe, verstorben waren (Abb. 2) [4].

Ähnliches lässt sich mit anderen Medikamenten zeigen und entsprach zudem der klinischen Erfahrung. Entsprechend entstanden weitere Bemühungen mit neuen Therapiemodalitäten, die Symptomatik und Prognose der Herzinsuffizienz zu verbessern. Ein wichtiger Schritt war die Einführung der biventrikulären Schrittmacher, welche sich in mehreren Studien als nicht nur symptomatisch wert-

volle, sondern auch prognostisch bedeutsame neue Behandlungsmöglichkeit bei Herzinsuffizienz erwiesen [5]. Mit oder ohne implantierbarem Cardioverter / Defibrillator lässt sich der dyssynchron schlagende linke Ventrikel wieder synchronisieren und damit die Auswurfleistungen, das Befinden sowie die Lebenserwartung des Patienten verbessern. Die implantierbaren Defibrillatoren trugen zudem zu einer Verminderung des plötzlichen Herztodes in dieser Patientengruppe bei. Wie die Daten zahlreicher Studien zeigten, bleibt trotz diesem erneuten Fortschritt die langfristige Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz unbefriedigend. Daher wurde nach neuen Wegen gesucht. Diese umfassen neben der für nur wenige Patienten reservierten Herztransplantation neu auch linksventrikuläre Assist-Devices, neue Medikamente sowie die Stammzelltherapie. Daneben werden ausserdem der Prävention der Herzinsuffizienz bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion vermehrt Beachtung geschenkt.

Prävention der Herzinsuffizienz

Der klinisch manifesten Herzinsuffizienz geht häufig lange vorher eine asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion voraus. Diese kann heute mittels bildgebender Verfahren wie der Echokardiographie oder auch des Magnetresonanztomographie einfach erfasst werden. In der Allgemeinpraxis stehen zudem gut validierte diagnostische Tests wie die Messung des «brain natriuretic peptide» (BNP) zur Verfügung. In einer Originalarbeit von Toma et al. in diesem Heft der Kardiovaskulären Medizin wird über die diagnostische Bedeutung der «N-terminal brain natriuretic peptides» im Plasma bei Gesunden und Patienten mit verschiedenen Herzerkrankungen berichtet [6]. Die Resultate bestätigen internationale Stu-

Abbildung 2
Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die zwei Behandlungsgruppen der CONSENSUS-Studie vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ende der 10jährigen Behandlungsperiode. Trotz eines nachweisbaren, prognostisch günstigen Effekts von Enalapril (...) gegenüber Plazebo (-) glichen sich die Kurven nach 4–5 Jahren an [4]. Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press, Oxford, Grossbritannien.

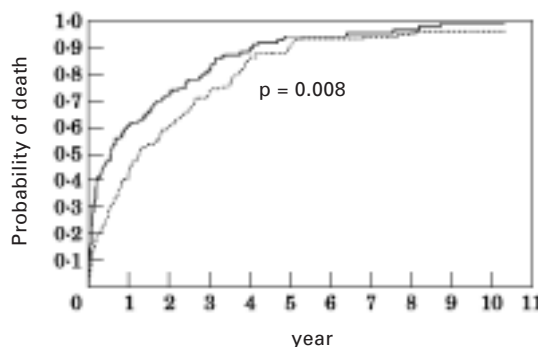
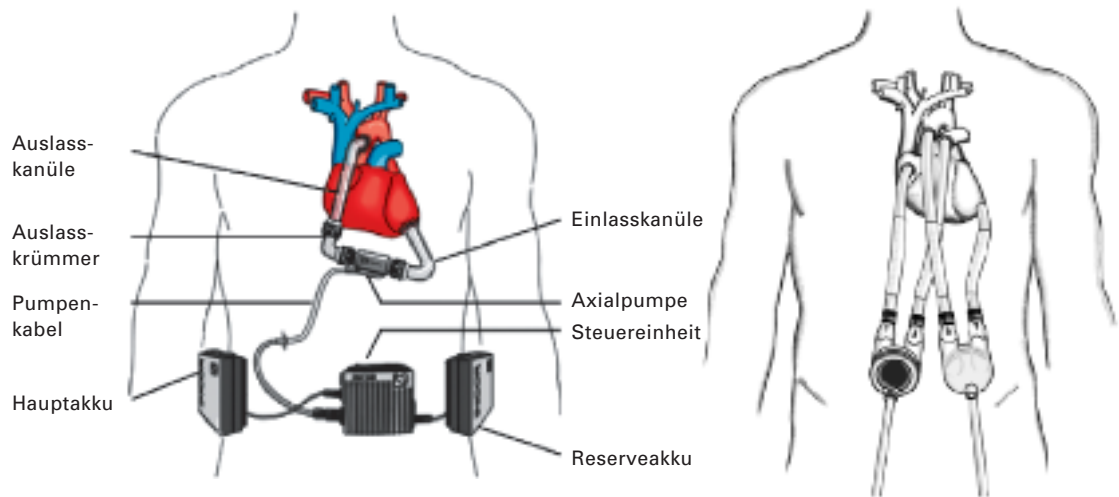


Abbildung 3

INCOR und EXCOR
(linksventrikuläre «assist
devices») in site. Mit
freundlicher Genehmigung
von Berlin Heart AG, Berlin,
Deutschland.



dien an einem Schweizer Kollektiv und machen die praktische Bedeutung dieses diagnostischen Markers bei der Abklärung und Behandlung von Patienten mit Herzerkrankungen deutlich. Mit bildgebenden und biochemischen Methoden lassen sich somit Patienten mit Herzinsuffizienz bzw. das Risiko, dieses klinische Syndrom zu entwickeln, frühzeitig erfassen und einer angemessenen Behandlung zuführen. Damit dürfte in Zukunft die Prognose der Herzinsuffizienz noch weiter verbessert werden, da – so die noch nicht belegte Hoffnung – irreversible Schäden am Myokard und Kreislauf vorzeitig verhindert und auf diese Weise der Verlauf der Erkrankung verbessert würden.

Stammzellen fürs Herz

Die Stammzelltherapie ist eine weitere Hoffnung der Patienten mit Herzinsuffizienz. In der Tat zeigen die Ergebnisse der Herztransplantation, dass eine Wiederherstellung der linksventrikulären Funktion die mit Abstand wirksamste Therapie bei dieser Erkrankung darstellt und dem gegenüber alle Hemmer der neurohormonalen Aktivierung wie die ACE-Hemmer und Betablocker in ihrer Wirkung viel geringer sind. Entsprechend wurde in zahlreichen kleineren Untersuchungen versucht, durch Injektion von körpereigenen Stammzellen die linksventrikuläre Funktion zu verbessern. Dies scheint bei Patienten nach Herzinfarkt möglich, wenn auch das Ausmass der Verbesserung im Bereich von 3–5% unter den Erwartungen liegt [8]. Bei Patienten mit chronischen Herzerkrankungen und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion scheinen die Ergebnisse noch weniger ermutigend zu sein. Die Ergebnisse der Stammzellthera-

pie wurden eingehend in einem im Mai-Heft der Kardiovaskulären Medizin erschienenen Editorial diskutiert [7].

Neue Medikamente

Weitere Medikamente, welche möglicherweise bei der Herzinsuffizienz eine zusätzliche Wirkung entfalten könnten, befinden sich in Entwicklung. So ist bekannt, dass der Endothelin-Plasmaspiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprechend dem Schweregrad der Erkrankung erhöht ist und eine ausgesprochene prognostische Aussagekraft aufweist. Leider konnten Multizenterstudien mit selektiven (Darusentan) oder nicht-selektiven (Bosentan) Endothelin-Antagonisten keine Wirkung auf Symptomatik, Remodeling und Überleben nachweisen [9, 10]. Ein weiterer neurohormonaler Marker bei Herzinsuffizienz ist das Vasopressin. Vasopressin stimuliert in den Sammelrohren der Nieren durch spezifische Vasopressin-Rezeptoren die Rückresorption freien Wassers und führt damit neben der Einlagerung von Wasser und der Zunahme des Körpergewichts sowie Ödemen zu einer Hyponatriämie, welche prognostisch besonders ungünstig ist. Erste Untersuchungen mit Vasopressin-V₂-Rezeptor-Antagonisten zeigten, dass mit diesen neuen Medikamenten die Hyponatriämie relativ rasch behoben und auch das Gewicht reduziert werden kann [11]. Ob diese Medikamente auch prognostisch wirksam sind, ist im Moment noch unklar und Gegenstand weiterer Untersuchungen. Die letzte neue Medikamentengruppe sind die Adenosin-A₁-Rezeptor-Antagonisten, welche den tubuloglomerulären Feedback hemmen und damit die bei schwerer Herzinsuffizienz häufig auftretende Diuretika-Resistenz verhindern. Er-

ste Pilotuntersuchungen haben gezeigt, dass diese Medikamente in der Tat die Wirksamkeit von Diuretika verstärken und entsprechend den Wasserhaushalt sowie die Nierenfunktion dieser Patienten verbessern bzw. stabilisieren. Auch hier sind Langzeituntersuchungen zur Prognose noch ausstehend.

«Left ventricular assist devices»

Zuletzt finden linksventrikuläre «assist devices» vor allem bei der intensivmedizinischen Behandlung der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz, welche in diesem Heft durch Brunner und Leibundgut besprochen wird [13], in den bisher diskutierten Massnahmen zunehmende Verwendung. Diese «assist devices» sind heute derart konstruiert, dass sie grösstenteils fast vollständig implantiert werden können und der Patient nur über ein Kabel mit der ausserhalb des Körpers liegenden Steuereinheit verbunden ist. Mit einigen Devices wie dem «Berlin Heart» (Incor[®], Excor[®]) können Patienten sogar das Spital verlassen und ein weitgehend normales Leben führen (Abb. 3). Diese Devices verbessern die Prognose bei Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz markant und werden als «Bridging» zur Herztransplantation sowie in einigen Fällen als Destinationstherapie verwendet. Neben den enormen Kosten (ca. CHF 100 000.– pro Gerät) sind weitere Nachteile dieser Behandlung technische Defekte, Infektionen und Thrombenbildungen innerhalb des Gerätes oder der zu- und abführenden Schläuche mit gegebenenfalls Embolien in den Lungen- oder Hirnkreislauf oder den Körper mit entsprechenden klinischen Folgen. Insgesamt aber haben sich die klinischen Resultate bei diesen Patienten markant verbessert.

Literatur

- Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet*. 1979;1:1374–6.
- Swedberg K, Kjekshus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol*. 1988;62:60–6A.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709–17.
- Swedberg K, Kjekshus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J*. 1999;20:136–9.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539–49.
- Toma M, Sudano I, Hermann F, Flammer A, Noll G. N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide Plasma levels in healthy subjects and patients with heart diseases. Results from the Swiss Health Cruise Initiative. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2007;10(1):?.
- Luscher TF, Corti R. Stammzelltherapie in der Kardiologie: der erhsehnte Jungbrunnen oder falsche Hoffnung? *Kardiovaskuläre Medizin*. 2006;9(5):177–80.
- Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1210–21.
- Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail*. 2005;11:12–20.
- Luscher TF, Enseleit F, Pacher R, Mitrovic V, Schulze MR, Willenbrock R, et al. (2002) Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation*. 2002;106:2666–72.
- Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355:2099–112.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. (2005) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115–40.
- Brunner-La Rocca HP, Leibundgut G. Intensiv-medizinische Behandlung der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2007;10(1):9–18.