

© staras – stock.adobe.com
(Symbolbild)

Kapitel 5

Kardiaka

Peter Gohlke, Thomas Herdegen

- 5.1 Koronare Herzkrankheit (KHK) 128
- 5.2 Akutes Koronarsyndrom 132
- 5.3 Herzinsuffizienz 133
- 5.4 Herzrhythmusstörungen 141
- 5.5 Pharmakologie in der Praxis: Herztherapeutika 149

5.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)



Key Point

Bei der Langzeittherapie der koronaren Herzkrankheit steht die Vermeidung von Angina-pectoris-Anfällen und des Myokardinfarkts im Vordergrund. In der Akuttherapie kommt es vor allem auf eine schnelle Kupierung des Anfalls und die Vermeidung myokardialer Nekrosen an.

5

5.1.1 Grundlagen

Bei der KHK besteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf im Myokard. Häufigste Ursache ist eine **Atherosklerose** (S.271), gefolgt von tachykarden Rhythmusstörungen und Koronarspasmen (Abb. 5.1). Mit zunehmender Gefäßeinengung kommt es dann zur Minderdurchblutung und zu Ischämien am Herzmuskel. Leitsymptom der KHK ist die **Angina pectoris (AP)**, die typischerweise mit einem retrosternalen oder linksthorakalen Schmerz einhergeht und durch körperliche oder psychische Belastung ausgelöst wird. Man unterscheidet zwei Verlaufsformen:

- **stabile Angina pectoris**: regelmäßig z.B. durch Belastung auslösbar, Besserung in Ruhe, nitratsensibel
- **instabile Angina pectoris (akutes Koronarsyndrom)**: jede erstmalig auftretende AP, AP in Ruhe, zunehmende Häufigkeit, Dauer und Intensität der AP-Schmerzen.

5.1.2 Therapieprinzipien

Ziel der Behandlung ist die Beseitigung des Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf (Tab. 5.1, Abb. 5.1). Dies kann durch Steigerung des Sauerstoffangebots und durch Senkung des Sauerstoffbedarfs erreicht werden. Präventive Maßnahmen umfassen neben der **Änderung des Lebensstils** (Anpassung der Ernährung,

Tab. 5.1

Koronare Herzkrankheit	
Problem	Missverhältnis O ₂ -Angebot/O ₂ -Verbrauch
Ursache	Koronarsklerose Thrombose Gefäßspasmen enddiastolischer Druck ↑ Tachykardie Myopathie
Therapieprinzip	O ₂ -Angebot ↑ : Herzfrequenz ↓ O ₂ -Verbrauch ↓ : Vorlast/Nachlast ↓
Substanzen	– Nitrate : Vorlast ↓ – β-Blocker : Herzfrequenz ↓, Kontraktilität ↓, Blutdruck ↓ – Calcium-Kanal-Blocker : DHP: Nachlast ↓, Koronarspasmen ↓, Verapamil/Diltiazem: Nachlast ↓, Kontraktilität ↓, Herzfrequenz ↓ – Ivabradin : Herzfrequenz ↓ – Ranolazin : Calcium-Akkumulation ↓, Energieverbrauch ↓

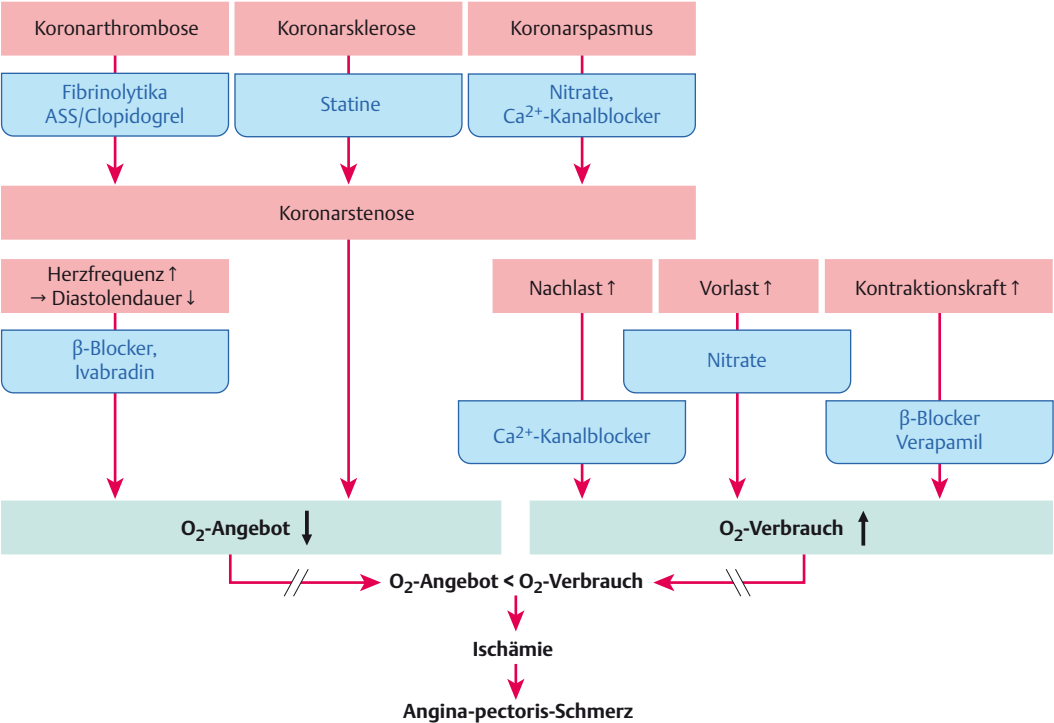


Abb. 5.1 Ursachen der koronaren Herzkrankheit (rot unterlegt) und Therapiemöglichkeiten (blau unterlegt).

mehr Bewegung, Rauchen einstellen, Gewichtsreduktion) vor allem die **Behandlung von Begleiterkrankungen**, wie Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck und Diabetes mellitus. Zielwerte:

- LDL-Cholesterin: < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
- HDL-Cholesterin: > 40 mg/dl (> 1 mmol/l)
- Triglyzeride: < 150 mg/dl (< 1,70 mmol/l)
- Blutdruck: < 140/ < 90 mmHg
- HbA_{1c}: < 6,5 %

Glyceroltrinitrat und Isosorbidinitrat sind im Anfall schnell wirksam. In der Langzeittherapie kommen Nitrate (Vorlast ↓), β-Blocker (Herzfrequenz ↓, alternativ Ivabradin) oder Calcium-Kanal-Blocker zum Einsatz (Nachlast ↓).

Zur Hemmung der Thrombozytenaggregation wird Acetylsalicylsäure/ASS (S. 158), z. B. 100 mg, oder Clopidogrel (S. 159) verabreicht, zur Cholesterinsenkung Statine (S. 275). Nachfolgend sind die wichtigsten **antianginös wirkenden Pharmaka** aufgeführt.

5.1.3 Wirkstoffe

Nitrate und Molsidomin bei KHK

Wirkmechanismus. Nitrate **dilatieren** vorwiegend **venöse Kapazitätsgefäße** und **epikardiale Koronararterien** sowie myokardiale Kollateralgefäße. Arterielle Widerstandsgefäße werden dagegen erst in höheren Dosierungen erweitert. Das venöse Pooling reduziert das venöse Blutangebot an das Herz, **senkt die Vorlast** und verbessert durch Verminderung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes den koronaren Perfusionsdruck. Dadurch werden der myokardiale Sauerstoffverbrauch vermindert und die koronare Blutversorgung verbessert. In höheren Dosierungen sinkt der Blutdruck durch zusätzliche Dilatation arterieller

Widerstandsgefäße. Dadurch sinken die Nachlast und der Sauerstoffbedarf des Herzens.

Alle organischen Nitrate und Molsidomin aktivieren durch die Freisetzung von NO die lösliche Guanylatcylase in den glatten Gefäßmuskelzellen. Die darauffolgende **Bildung von cGMP** führt über eine Senkung der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration zur Gefäßrelaxation (S. 100). Die **Freisetzung von NO** aus Glyceroltrinitrat (GTN), Isosorbidinitrat (ISDN) und Isosorbidmononitrat (ISMN) erfolgt enzymatisch, bei Molsidomin spontan. Für die enzymatische Freisetzung von NO müssen Sulfhydryl (SH)-Gruppen von endogenen SH-Donatoren (Glutathion, Cystein) bereitgestellt werden.

MERKE

Nitrate substituieren einen endogenen NO-Mangel, der durch eine Schädigung des Endothels bei atherosklerotischen Veränderungen verursacht wird. Langfristig führen Nitrate wie ISDN, ISMN und GTN jedoch zu Gefäßschäden, da sie den oxidativen Stress erhöhen.

Indikation. Kupierung und Prophylaxe von Angina pectoris-Anfällen.

Wirkstoffe. **Glyceroltrinitrat**, besser bekannt als „Nitroglycerin“, ist das Mittel der Wahl zur Kupierung eines Angina-pectoris-Anfalls. Aufgrund der guten Gewebepenetration wird es nach sublingualer (Zerbeißkapseln) oder bukkaler (Spray) Applikation schnell resorbiert und wirkt innerhalb von 1–2 min. Zur Anfallsprophylaxe kann Glyceroltrinitrat als Pflaster mit kontinuierlicher Freisetzung des Wirkstoffes eingesetzt werden. Hierbei ist auf eine Abnahme des Pflasters während der Nacht zu achten, um eine Toleranzentwicklung zu verhindern (**Abb. 5.2**).

Isosorbidinitrat (ISDN) kann sowohl im akuten Anfall als auch zur Anfallsprophylaxe eingesetzt wer-

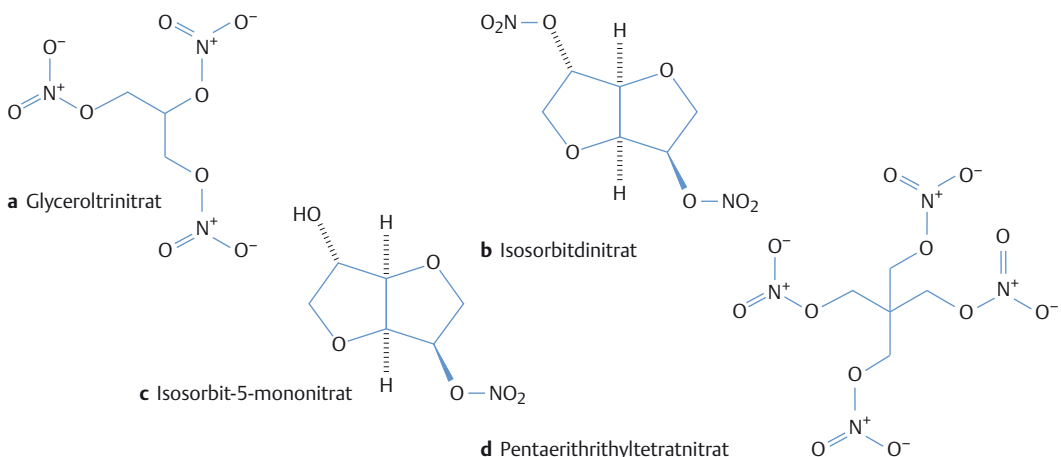


Abb. 5.2 Strukturformeln von NO-Donoren. ISDN wird hepatisch zu den ebenfalls wirksamen Metaboliten Isosorbid-2-Mononitrat (15–20 %) und Isosorbid-5-Mononitrat metabolisiert.

den. Dagegen eignet sich **Isosorbit-5-Mononitrat (5-ISMN)** aufgrund des langsamen Wirkungsbeginns ausschließlich für die Anfallsprophylaxe. ISDN wird in der Leber zu 5-ISMN und 2-ISMN abgebaut.

MERKE

Im akuten Angina-pectoris-Anfall sind nur Wirkstoffe mit schnellem Wirkungsbeginn wie Glyceroltrinitrat und ISDN geeignet.

Pentaerithryltetranitrat (PETN) hat eine große strukturelle Ähnlichkeit mit Glyceroltrinitrat (Abb. 5.2). Da die Wirkung erst nach 1–2 h einsetzt, wird es ausschließlich für die **Anfallsprophylaxe** eingesetzt. Die NO-Freisetzung erfolgt deutlich langsamer als bei den anderen Nitraten. Gleichzeitig besitzt PETN antioxidative Eigenschaften. Diese Eigenschaften erklären die im Vergleich zu anderen Nitraten deutlich schwächer ausgeprägten Nebenwirkun-

gen und die geringere Toleranzentwicklung. PETN verschlechtert als einziges Nitrat bei der Langzeitbehandlung nicht die Prognose von KHK-Patienten und ist daher das **Langzeitnitrat** der Wahl.

Molsidomin wird zur Prophylaxe der Angina pectoris angewendet, wenn andere Mittel nicht ausreichen. Aufgrund der fehlenden Toleranzentwicklung kann es auch zur Überbrückung einer nächtlichen Nitratpause eingesetzt werden. Es wird in der Leber zu Linsidomin (SIN-1) abgebaut, welches weiter zum labilen SIN-1A zerfällt und nicht enzymatisch und ohne Vermittlung von SH-Gruppen NO freisetzt (Abb. 5.3), vgl. auch Nitrattoleranz (S. 131).

Zubereitung und Pharmakokinetik. Tab. 5.2.

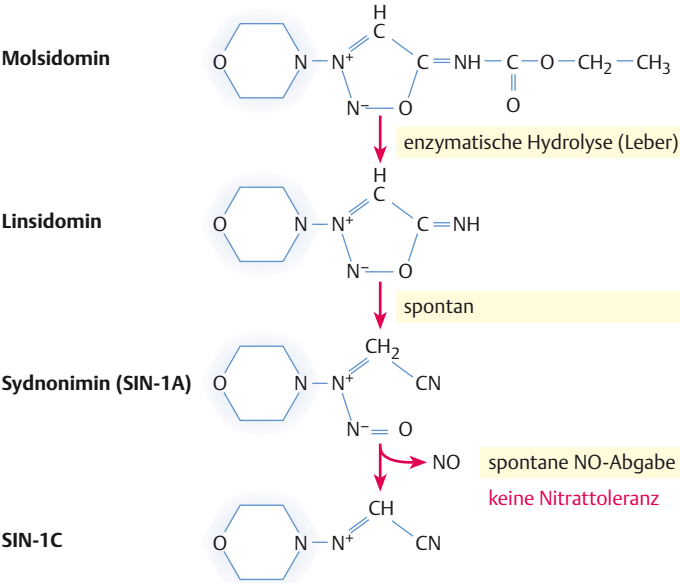


Abb. 5.3 Strukturformel von Molsidomin und nicht enzymatische Abgabe von NO.

Tab. 5.2

Zubereitung und Pharmakokinetik von organischen Nitraten und Molsidomin

Wirkstoff	Zubereitung	Wirkbeginn nach	Wirkdauer
Glyceroltrinitrat	Spray (Corangin Nitrospray®)	1 min	0,5 h
	Zerbeißkapsel (Nitrolingual®)	1 min	0,5 h
	transdermales Pflaster (Nitroderm®)	–	24 h
Isosorbitdinitrat (Isoket®)	Sublingualtablette	1–2 min	1 h
	Spray	1–2 min	0,5 h
	Retardkapsel	10–30 min	8–10 h
Isosorbitmononitrat (Caleb Duriles®)	Tablette	30–60 min	8–10 h
Pentaerithryltetranitrat (Pentalong®)	Tablette	60–120 min	4–8 h
Molsidomin (Corvaton®)	Tablette	60–120 min	3–4 h, retardiert 10–15 h

**Praxistipp**

Konstant hohe Blutspiegel von Glyceroltrinitrat, ISDN und ISMN über 24 h führen zum Wirkverlust. Daher sollte eine Therapie mit diesen Substanzen intermittierend unter Einhaltung von Nitratpausen erfolgen.

Nebenwirkungen. Typische unerwünschte Wirkungen der Nitate sind Kopfschmerzen („Nitratkopfschmerz“), Schwindel, Übelkeit und Hautrötung (Flush). Der **Kopfschmerz** wird durch die nitratinduzierte Dilatation der zerebralen Blutgefäße verursacht und tritt besonders zu Beginn der Therapie häufig auf. Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig und gehen meist unter fortgesetzter Anwendung zurück.

Kontraindikationen. Akutes Kreislaufversagen, ausgeprägte Hypotonie, gleichzeitige Einnahme von Phosphodiesterasehemmern. In Verbindung mit dem Phosphodiesterase-5-Hemmstoff Sildenafil (Viagra®) und ähnlichen Mitteln kann es zu starken Blutdrucksenkungen und als Folge zu Durchblutungsstörungen des Herzens einschließlich Herzinfarkt kommen.

**Praxistipp**

Langzeitnitate dürfen nicht abrupt abgesetzt werden, um ein Entzugssyndrom mit Angina-pectoris-Beschwerden zu vermeiden.

Exkurs**Nitrattoleranz**

Bei der Dauerbehandlung mit organischen Nitraten kommt es schnell zu einem Wirkungsverlust, der nach Absetzen des Wirkstoffes **reversibel** ist. Der zugrunde liegende Mechanismus für diese Toleranzentwicklung ist noch nicht vollständig aufgeklärt, schließt aber folgende Möglichkeiten ein:

- verminderte enzymatische Freisetzung von NO durch Depletion von SH-Donatoren
- reflektorische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems
- Inaktivierung von NO durch vermehrte Bildung von freien Sauerstoffradikalen

Bei Molsidomin findet keine Toleranzentwicklung statt, vermutlich weil NO hier nicht enzymatisch freigesetzt wird. Auch unter PETN wird im empfohlenen Dosierungsbereich keine Toleranzentwicklung beobachtet.

β-Blocker bei KHK

Auch β-Blocker, vgl. β-Adrenozeptor-Antagonisten (S. 117) und β-Blocker bei Herzinsuffizienz (S. 136), werden bei der KHK zur Prävention von Angina-pectoris-Anfällen eingesetzt. Sie sind Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung der stabilen Angina

pectoris, wirken antianginös und senken die kardiovaskuläre Ereignisrate. Im Vordergrund steht die Senkung der Herzfrequenz, die über eine Verlängerung der Diastolendauer das Sauerstoffangebot zum Herzen erhöht.

Wirkungen der β-Blocker bei KHK:

- Senkung der Herzfrequenz mit Verlängerung der Diastolendauer (O₂-Angebot ↑)
- Senkung des Blutdrucks (O₂-Verbrauch ↓)
- Senkung der Kontraktionskraft des Herzens (O₂-Verbrauch ↓)

**Praxistipp**

Zur Vermeidung eines „Entzugssyndroms“ darf eine Langzeittherapie mit β-Blockern nicht abrupt abgebrochen werden. Ein langsames Ausschleichen über 1–2 Wochen ist notwendig.

Calcium-Kanal-Blocker bei KHK

Calcium-Kanal-Blocker (S. 119) wirken über die **Senkung der Nachlast** (alle) sowie der Kontraktilität des Myokards und der Frequenz (Verapamil und Diltiazem) antianginös und werden zur Anfallsprophylaxe der Angina pectoris eingesetzt. Die Mortalität wird durch Therapie mit Calcium-Kanal-Blockern jedoch nicht vermindert.

Zur Vermeidung von **Reflex tachykardien** dürfen schnell freisetzende Formulierungen mit Dihydropyridinen in der Langzeittherapie der KHK nicht eingesetzt werden. In Verbindung mit β-Blockern verstärken Verapamil und Diltiazem die negativ inotrope, chronotrope und dromotrope Wirkung, siehe auch Kontraindikation (S. 121).

Wirkungen der Calcium-Kanal-Blocker bei KHK:

- Senkung der Nachlast (O₂-Verbrauch ↓)
- Verhinderung von Koronarspasmen (DHP > Verapamil/Diltiazem)
- Senkung der Kontraktionskraft des Herzens (O₂-Verbrauch ↓); bei DHP nur schwacher Effekt
- Senkung der Herzfrequenz (nur Verapamil und Diltiazem) mit Verlängerung der Diastolendauer (O₂-Angebot ↑)

Ivabradin bei KHK

Ivabradin (Procoralan®) reduziert spezifisch die Herzfrequenz über eine Blockade der *Funny*-Ionenkanäle, sog. If-Kanäle (S. 104), in den kardialen Schrittmacherzellen. Durch die Senkung der Herzfrequenz wird die Diastolendauer verlängert und damit das Sauerstoffangebot erhöht sowie der myokardiale Sauerstoffbedarf vermindert. Ivabradin ist bei Patienten mit stabiler Angina pectoris zugelassen, die β-Blocker nicht tolerieren oder wegen Kontraindikationen nicht einnehmen dürfen. Da Ivabradin keine blutdrucksenkende Wirkung ausübt, ist auch ein Einsatz bei KHK-Patienten mit **niedrigem Blutdruck** möglich.

Ranolazin bei KHK

Das Piperazin **Ranolazin** (Ranexa®) hemmt den Na_v -1.5-Kanal und damit den späten Natrium-Einstrom ($\text{I}_{\text{Na-late}}$), der im ischämisch geschädigten Herzen erhöht ist. Dadurch vermindert sich die Akkumulation von Calcium, welche zu einer erhöhten Wandspannung und einem vermehrten Energieverbrauch führt. Die Myokardperfusion verbessert sich. Ranolazin ist ein CYP3A4-Substrat und ein Hemmstoff von CYP3A4 und P-Glykoprotein (Komedikation von CYP3A4-Hemmern, z. B. Verapamil, ist kontraindiziert). Aufgrund der geringen therapeutischen Breite, des hohen Interaktionspotenzials und einer eher negativen Nutzen-Schaden-Bilanz ist Ranolazin allenfalls Mittel der 2. Wahl bei der Therapie einer Angina pectoris.

5.2 Akutes Koronarsyndrom



Key Point

Das Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms ist der akute Thoraxschmerz. Anhand des ST-Streckenverlaufs im EKG wird das akute Koronarsyndrom in einen ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) unterteilt.

5.2.1 STEMI

Der STEMI (ST-Hebungsinfarkt) ist gekennzeichnet durch persistierende ST-Hebungen, lange ausgeprägte Troponin-Erhöhen und i. d. R. einem kompletten Verschluss einer Koronararterie.

5.2.2 NSTEMI

Der NSTEMI (Nicht-ST-Hebungsinfarkt) ist eine instabile koronare Erkrankung, die zu rezidivierenden Ischämien bis hin zum Myokardinfarkt führen kann. Er ist gekennzeichnet durch ST-Strecken-Senkungen und geringere transiente Troponin-Erhöhen. Das Koronargefäß ist nicht vollständig verschlossen. Primäres Ziel der Pharmakotherapie ist die **Verhinderung des Übergangs in einen STEMI**. Für die antiischämische Therapie stehen zur Verfügung:

- Nitrate zur symptomatischen Behandlung
- β -Blocker bei linksventrikulärer Dysfunktion, Hypertonie oder Tachykardie
- Calcium-Kanal-Blocker:
 - Dihydropyridine zusätzlich zu Nitraten und β -Blockern
 - Verapamil oder Diltiazem bei Patienten mit Kontraindikationen für β -Blocker

Zur **Thrombozytenaggregationshemmung** und zur **Antikoagulation** werden eingesetzt:

- ASS (Erhaltungsdosis 75–100 mg) auf Dauer

- P2Y₁₂-Inhibitoren (Ticagrelor, Prasugrel oder Clopidogrel) über 12 Monate beibehalten (Blutungsrisiko beachten!)
- Fondaparinux (günstige Balance zwischen Effektivität und Sicherheit), alternativ Enoxaparin, Heparin oder Bivalirudin

5.2.3 Therapie des Myokardinfarkts

Jeder Myokardinfarkt ist eine Notsituation und erfordert schnelles Handeln, denn: „*Time is muscle*“ (Abb. 5.4). Im Vordergrund der Therapie steht eine **frühzeitige Revaskularisation**. Therapie der Wahl ist die primäre **perkutane Koronarintervention (PCI)**, d. h. eine mechanische Öffnung des Gefäßes mit anschließender Ballondilatation und Stentimplantation mittels Herzkatheter. Wenn diese Möglichkeit nicht besteht, sollte möglichst noch prästationär eine **Lyse-therapie**, z. B. mit Alteplase (t-PA) oder Streptokinase, zur Auflösung des Thrombus eingeleitet werden (Kontraindikationen beachten!).

Zusätzlich müssen zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen **Gerinnungshemmer** wie Heparin, Bivalirudin, Enoxaparin oder Fondaparinux und **Thrombozytenaggregationshemmer** wie ASS, Clopidogrel oder GP IIb-/IIIa-Inhibitoren gegeben werden (Beachte: Blutungsgefahr!). Die Auswahl der Präparate und die Dosierungen sind davon abhängig, ob die Reperfusionstherapie mit einer primären PCI, einer fibrinolytischen Therapie oder gar nicht erfolgte. Bei einer primären PCI wird die antithrombozytäre

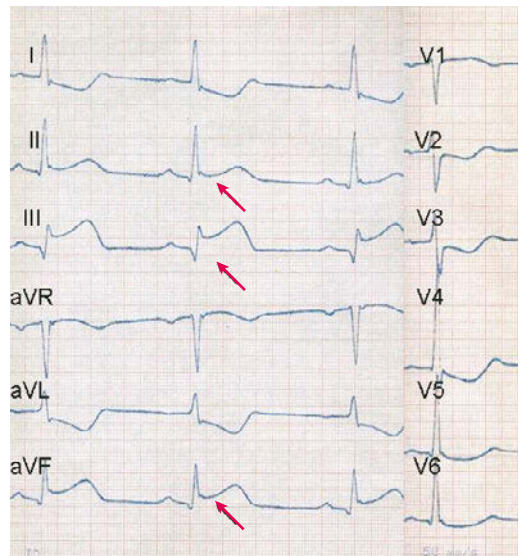


Abb. 5.4 Akuter Myokardinfarkt. Das EKG zeigt den Befund eines akuten Hinterwandinfarkts mit ST-Hebungen in Ableitung II, III und aVF (Pfeile) und spiegelbildlichen ST-Senkungen in V2–V6. (Baenkler HW, Goldschmidt H, Hahn JM et al. Kurzlehrbuch Innere Medizin. Thieme; 2015)

Tab. 5.3

Therapeutisches Vorgehen bei Myokardinfarkt**therapeutisches Vorgehen**

Problem	Untergang von Herzmuskelgewebe
Ursache	z. B. Verschluss einer Koronararterie
Therapieprinzipien	<ul style="list-style-type: none"> — PCI oder Fibrinolyse — Antikoagulation — Thrombozytenaggregationshemmung — Sedierung — Schmerzbekämpfung — Arrhythmiebehandlung — hämodynamische Entlastung
Substanzen	<p>akut:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Fibrinolytika (Alteplase, Streptokinase) — Antikoaganzien (Heparin, Bivalirudin, Enoxaparin oder Fondaparinux) — Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, Clopidogrel oder GP IIb/IIIa-Inhibitoren) — Tranquillanzien (Diazepam) — Opioide (Morphin) — Antiarrhythmika (Lidocain, Amiodaron) — Nitrate (Glyceroltrinitrat) <p>post Infarkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> — ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptor-Antagonisten — β-Blocker — ASS oder Clopidogrel — Statine

re Begleittherapie mit ASS (150–325 mg oral oder 250–500 mg i. v.), Clopidogrel (initial 600 mg) und ggf. Abciximab, die Antithrombin-Begleittherapie mit Heparin (i. v.) oder Bivalirudin (i. v.) durchgeführt.

Wichtige Begleitmaßnahmen umfassen außerdem eine ausreichende **Schmerztherapie** durch Opioide (i. v.), Sauerstoff bei Atemnot, eine **Ruhigstellung** des Patienten durch Tranquillizer (z. B. Diazepam) und eine Entlastung des Myokards durch Vor- und Nachlastsenkung mit Nitraten (z. B. Glyceroltrinitrat). Weiterhin müssen **ventrikuläre Arrhythmien** möglichst frühzeitig z. B. mit Lidocain oder Amiodaron abgefangen werden (Tab. 5.3).

Für die Sekundärprävention kommen ASS (75–100 mg täglich, alternativ Clopidogrel), β -Blocker, ACE-Hemmer (alternativ AT₁-Rezeptor-Antagonisten) und Statine zum Einsatz (Tab. 5.3).

5.3 Herzinsuffizienz



Key Point

Die Herzinsuffizienz beeinträchtigt die Lebensqualität und die Lebenserwartung der Betroffenen beträchtlich. Trotz neuer therapeutischer Ansätze und Erfolgen bei der Senkung der Gesamtmortalität ist die Prognose mit einer durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensrate von unter 50 % immer noch schlecht.

5.3.1 Grundlagen

Bei der Herzinsuffizienz besteht ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Unvermögen des Herzens, die Gewebe mit genügend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen. Häufigste Ursachen einer Herzinsuffizienz sind ein arterieller Hypertonus und eine koronare Herzkrankheit. Neben gemeinsamen Symptomen wie Leistungsminderung, Nykturie, sympathikotoner Überaktivität und einer Vergrößerung des Herzens treten je nach betroffenem Ventrikel weitere typische Symptome auf:

- **Linksherzinsuffizienz:** Dyspnoe, Orthopnoe, Lungenödem (Abb. 5.5)
- **Rechtsherzinsuffizienz:** Halsvenenstauung, Ödeme, Stauungsleber, Stauungsgastritis, Proteinurie
- **Globalherzinsuffizienz**

Nach Vorschlägen der New York Heart Association (NYHA) wird die Herzinsuffizienz in **4 Stufen** unterteilt, die sich an der Leistungsfähigkeit des Patienten orientieren:

- **NYHA I:** eingeschränkte Ventrikelfunktion, keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit.
- **NYHA II:** leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, keine Beschwerden in Ruhe, Symptome bei ungewohnten körperlichen Aktivitäten.
- **NYHA III:** erhebliche Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, keine Beschwerden in Ruhe, Symptome bei gewohnten körperlichen Aktivitäten.
- **NYHA IV:** Beschwerden in Ruhe.

5.3.2 Therapieprinzipien

Die Therapieprinzipien haben sich in den letzten 20 Jahren grundlegend gewandelt. Während früher die Stärkung der Herzkraft durch Einsatz positiv inotroper Substanzen und die symptomatische Behandlung der Ödeme im Vordergrund standen, liegt das Hauptaugenmerk der modernen Herzinsuffizienztherapie auf der **Unterbrechung der neuroendokrinen Aktivierung**. Zur Aufrechterhaltung der Organperfusion bei Herzinsuffizienz erfolgt eine kompensatorische Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Systems (Abb. 5.6), vgl. Kap. Macula densa und RAAS (S.201). Die langfristigen Folgen wie Zunahme der Herzfrequenz, Vasokonstriktion, Salz- und Wasserretention und Verstärkung des kardialen Remodelings starten einen pathophysiologischen Teufelskreis, der mitverantwortlich für die schlechte Prognose ist.

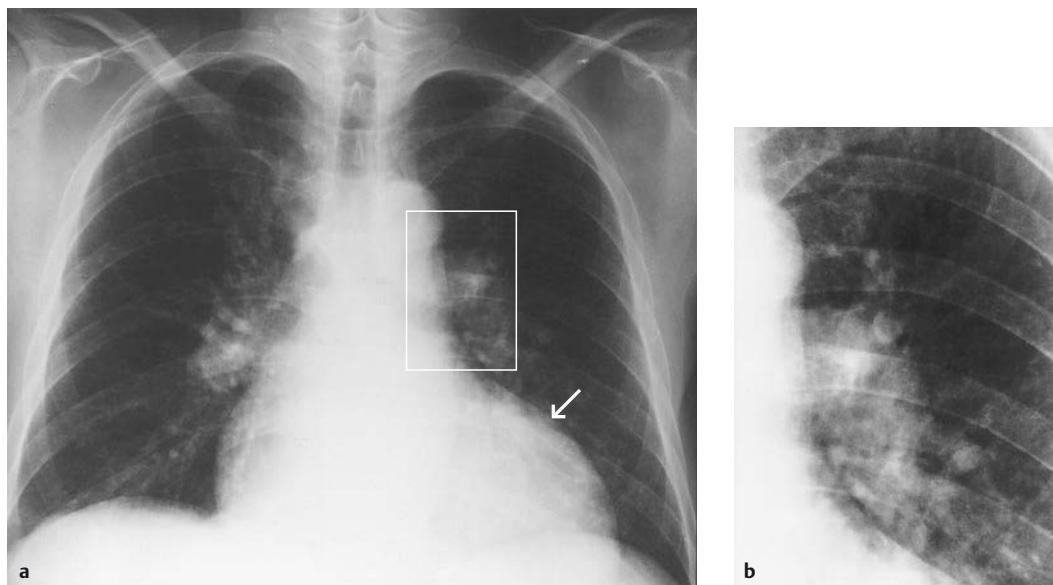


Abb. 5.5 Röntgenbild bei chronischer Herzinsuffizienz. a Deutlich nach links verbreiterte Herzsilhouette (↓) als Ausdruck der linksventrikulären Dilatation. b Die Ausschnittsvergrößerung zeigt eine vermehrte Gefäßzeichnung im Hilusbereich. (Reiser M, Kuhn FP, Debus J. Duale Reihe Radiologie. Thieme; 2018)

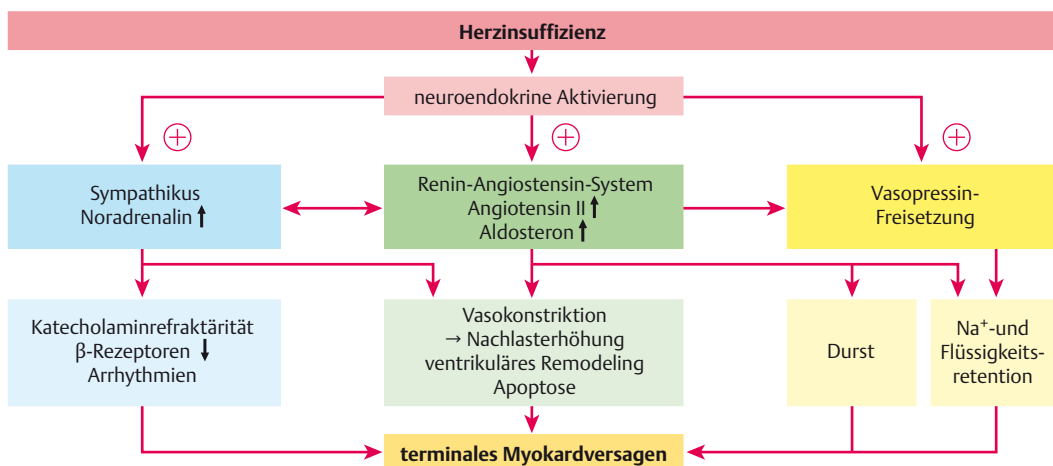


Abb. 5.6 Pathomechanismen der Herzinsuffizienz.

MERKE

Die Herzinsuffizienz geht mit einer Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Systems einher. Ein wichtiges Therapieziel ist daher die Unterbrechung dieser neuroendokrinen Aktivierung.

Ziel der Therapie ist die Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität, die Senkung der Mortalität und der Hospitalisierungsrate sowie eine Hemmung der Progression der kardialen Dysfunktion. In großen prospektiv-randomisierten Studien wurde eine Senkung der Mortalität bislang für **ACE-Hemmer**, **AT₁-Re-**

zeptor-Antagonisten, **Aldosteron-Antagonisten**, **β-Blocker**, **Ivabradin** und den **Angiotensin-Rezeptor-Nepri-lysin-Inhibitor (ARNI)** nachgewiesen. **Diuretika** (S. 138) haben ihren Stellenwert bei der symptomatischen Behandlung von Ödemen, während **Herzglykoside** (S. 139) zur Frequenzkontrolle bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern eingesetzt werden. Herzglykoside verbessern die Lebensqualität bei schwerer Herzinsuffizienz, senken aber nicht die Mortalität.

Kausale Therapieansätze. Kausale Therapieansätze richten sich nach der Ätiologie der Herzinsuffizienz. Hierzu zählen die Kontrolle und Einstellung von Blutdruck, Blutzucker und Blutfettwerten, die Be-

handlung endokriner Störungen (z.B. Hyperthyreose), die Therapie von Herzrhythmusstörungen sowie operative Eingriffe, z.B. Bypassoperation bei koronarer Herzkrankheit mit Myokardischämie, oder die Beseitigung von Klappenfehlern.

Medikamentöse Therapie. Die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz basiert auf folgenden Prinzipien (Tab. 5.4):

- Verminderung der neurohumoralen Aktivierung durch ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptor-Antagonisten, Aldosteron-Antagonisten, ARNI sowie β -Blocker
- Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens mit ACE-Hemmern, AT₁-Rezeptor-Antagonisten, ARNI und Diuretika
- Steigerung der Kontraktionskraft mit Herzglykosiden
- Senkung der Herzfrequenz mit Ivabradin und β -Blockern

Abb. 5.16 zeigt das empfohlene therapeutische Vorgehen bei symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz (ESC-Guidelines 2016).

5.3.3 Wirkstoffe

ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz

ACE-Hemmer (S.112) bewirken über die Hemmung der Angiotensin-II-Bildung und des Bradykinin-Abbaus eine **Senkung der Vor- und insbesondere der Nachlast**. Hinzu kommen die Hemmung der Wasser- und Salzretention durch Verminderung der Aldosteron- und Vasopressin-Synthese sowie eine Senkung des Sympathikotonus. Bedeutsam ist außerdem der langfristige Einfluss auf das **kardiale Remodeling**, d.h. die Verhinderung oder Verzögerung ungünstiger Umbau- und Anpassungsvorgänge am Herzen.

In der CONSENSUS-I-Studie konnten eine Mortalitätssenkung und eine Verbesserung der Lebensquali-

tät bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz nach Behandlung mit **Enalapril** nachgewiesen werden. Zahlreiche Nachfolgestudien mit verschiedenen ACE-Hemmstoffen zeigten eine Senkung der Mortalität, Verbesserung der Symptomatik und Reduktion der Krankenhauseinweisungen auch bei allen anderen Schweregraden der chronischen Herzinsuffizienz, sodass **ACE-Hemmer bei jeder Form der manifesten Herzinsuffizienz indiziert** sind (Tab. 5.4). Die Therapie sollte vorsichtig mit kleinen Dosen begonnen und langsam (Dosisverdopplung etwa alle 2 Wochen) bis zu den in den Herzinsuffizienzstudien verwendeten Zieldosen gesteigert werden.

MERKE

ACE-Hemmer sind bei jeder Form der manifesten Herzinsuffizienz indiziert.

Bei der Herzinsuffizienzbehandlung ist insbesondere bei gleichzeitigem Einsatz von Aldosteron-Antagonisten auf die erhöhte **Gefahr einer Hyperkaliämie** (S.203) zu achten.

Einen wesentlichen Beitrag zu den kardioprotektiven Wirkungen der ACE-Hemmer leisten die endothelialen Mediatoren **NO und Prostazyklin**. Daher kann die **gleichzeitige Gabe von COX-Inhibitoren** die Wirkung der ACE-Hemmer auf die Koronarperfusion abschwächen. Dies gilt nicht für ASS in niedriger Dosierung zur Thrombozytenaggregationshemmung.

Tab. 5.4

Medikamentöse Stufentherapie der Herzinsuffizienz bei systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (EF < 40 %)

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	+	+	+	+
β-Blocker (ohne ISA)	nach Myokardinfarkt bei Hypertonie	+ ¹	+ ¹	+ ¹
Thiaziddiuretika	bei Hypertonie	bei Flüssigkeitsretention	+	+
Schleifendiuretika	∅	bei Flüssigkeitsretention	+	+
Aldosteron-Antagonisten	nach Myokardinfarkt	+	+	+
AT₁-Rezeptor-Antagonisten	+ ²	+ ²	+ ²	+ ²
ARNI	∅	+ ⁴	+ ⁴	+ ⁴
Ivabradin	–	+ ³	+ ³	+ ³
Herzglykoside	bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern	bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern	bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern	+

¹ nur bei stabilen Patienten, langsam einschleichend

² bei ACE-Hemmer-Intoleranz

³ wenn EF < 35 %; bei Sinusrhythmus und Herzfrequenz ≥ 70 Schläge/min trotz β -Blocker

⁴ als Ersatz für ACE-Hemmer bei Symptomen trotz optimaler Behandlung mit ACE-Hemmer, β -Blocker, Aldosteronantagonist und ggf. Diuretikum

AT₁-Rezeptor-Antagonisten bei Herzinsuffizienz

Für den Wirkmechanismus der **AT₁-Rezeptor-Antagonisten** (S.116) ist neben der im Vergleich zum ACE-Hemmer effektiveren Blockade der Angiotensin-II-Wirkungen am AT₁-Rezeptor die verstärkte Stimulation des AT₂-Rezeptors und die darüber vermittelte lokale Bradykininbildung im Herzen möglicherweise von zusätzlicher Bedeutung. In einigen klinischen Studien konnte die Effektivität der AT₁-Rezeptor-Antagonisten bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz aufgezeigt werden.

Im direkten Vergleich mit einem ACE-Hemmer erwies sich der AT₁-Rezeptor-Antagonist Losartan in der ELITE-II-Studie als gleichwertig. Die CHARM-Alternative-Studie mit Candesartan verdeutlicht, dass AT₁-Rezeptor-Antagonisten eine geeignete **Alternative bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit** darstellen. Durch eine zusätzliche Gabe eines AT₁-Rezeptor-Antagonisten zu einem ACE-Hemmer kann zwar eine weitere leichte Reduktion der Gesamtmortalität (CHARM-added-Studie) und eine weitere Verbesserung der Lebensqualität (ValHeFT-Studie) erreicht werden. Diese Maßnahme sollte aber nur in Betracht gezogen werden, wenn Aldosteronantagonisten nicht gegeben werden können.

Die **Nebenwirkungen** der ACE-Hemmer, wie trockener Reizhusten und angioneurotisches Ödem, treten bei der Anwendung von AT₁-Rezeptor-Antagonisten nicht auf. Die über eine Stimulation des AT₂-Rezeptors erhöhte lokale Bradykininbildung ist in der Regel nicht ausreichend, um ein angioneurotisches Ödem auszulösen, wenngleich Einzelfälle berichtet wurden. Dagegen muss bei **gleichzeitiger Gabe von Cyclooxygenase-Hemmstoffen** mit einer Hemmung der bradykinininduzierten Prostazyklinbildung gerechnet werden.

Ein erhöhtes Auftreten von Hypotonie und Hyperkaliämie ist bei gleichzeitigem Einsatz von AT₁-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmstoffen oder Aldosteron-Antagonisten zu erwarten.

MERKE

AT₁-Rezeptor-Antagonisten sind eine geeignete Alternative bei Patienten mit ACE-Hemmer-Unverträglichkeit.

β-Blocker bei Herzinsuffizienz

Bezüglich der Anwendung von **β-Blockern** (S.117) **bei der Herzinsuffizienz** hat sich ein Paradigmenwechsel ereignet. Waren sie bei der stabilen Herzinsuffizienz wegen ihrer negativ inotropen Wirkung vor Jahren noch absolut kontraindiziert, sind sie mittlerweile **essenzieller Bestandteil der Basismedikation**.

Bei der Herzinsuffizienz werden β-Blocker **ergänzend** ab NYHA-Stadium II gegeben (**Tab. 5.4**). Dabei sollten β-Blocker **ohne ISA** zum Einsatz kommen wie Carvedilol, Bisoprolol, Metoprololsuccinat (nicht Metoprololtartrat!), Nebivolol.

MERKE

Bei der Therapie der Herzinsuffizienz sollten die in klinischen Studien erfolgreich eingesetzten β-Blocker verabreicht werden und insbesondere auf Substanzen mit ISA verzichtet werden.

Voraussetzung für die Therapie ist eine stabile Herzinsuffizienz ohne Flüssigkeitsretention. Ein vorsichtiger **Start der Therapie mit sehr niedrigen Dosen** (etwa $\frac{1}{10}$ der Zieldosis) und eine langsame Dosissteigerung (mindestens 2-wöchige Intervalle) bis zur Zieldosis ist sehr wichtig.

Exkurs

Die Gründe für die günstigen Effekte der β-Blocker bei der chronischen Herzinsuffizienz sind noch nicht vollständig geklärt. Infrage kommen:

- Stabilisierung des Herzrhythmus → Häufigkeit des plötzlichen Herztodes ↓.
- Senkung der Herzfrequenz mit Verminderung des Energieverbrauchs = Ökonomisierung.
- Abschirmung des Herzens gegen einen überaktivierten Sympathikus (**Abb. 5.7**): Als Folge der Dauerstimulation des Sympathikus kommt es zu einer Abnahme der myokardialen β-Rezeptoren. β-Blocker verbessern durch eine Erhöhung der Dichte der β-Rezeptoren und Resensitivierung der β-adrenergen Signalkaskade die Ansprechbarkeit des Myokards auf endogene Katecholamine.

Generell ist eine klinische Besserung nicht vor Ablauf von 3 Monaten zu erwarten (**Abb. 5.8**). Bei der Anwendung von Metoprolol, Carvedilol und Nebivolol muss die hepatische Metabolisierung über CYP2D6 (S.653) berücksichtigt werden. Insbesondere bei Langsam-Metabolisierern ist deren Abbau herabgesetzt und die Plasmaspiegel sind bis auf das 5-Fache erhöht. In diesen Fällen kann auf Bisoprolol, das kaum hepatisch metabolisiert wird, zurückgegriffen werden.



Praxistipp

Aufgrund der kardiodepressiven Wirkungen kann es bei Therapiebeginn trotz niedriger Anfangsdosen zu einer Verschlechterung der Symptomatik bis hin zu einer kardialen Dekompensation kommen. Die Therapie einer Herzinsuffizienz mit β-Blockern muss daher vorsichtig und einschleichend unter engmaschiger Kontrolle begonnen werden.