Kardiologe
DOI 10.1007/s12181-017-0143-3

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH - all rights reserved 2017

U. Laufs[1] · S. D. Anker[2] · V. Falk[4] · B. Pieske[5] · S. Baldus[6] · C. A. Perings[7] · C. Birner[3]

[1] Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland
[2] Department of Innovative Clinical Trails, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland
[3] Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland
[4] Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Deutsches Herzzentrum Berlin, Berlin, Deutschland
[5] St.-Marien-Hospital Lünen GmbH, Medizinische Klinik I, Lünen, Deutschland
[6] Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
[7] Klinik für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Herzzentrum der Universität zu Köln, Köln, Deutschland

Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz (HF) wird weiter deutlich zunehmen. Dies ist der demografischen Entwicklung sowie der verbesserten Überlebensrate bei Myokardinfarkten und anderen kardialen Erkrankungen geschuldet. Im Jahr 2013 gab es in Deutschland 395.666 vollstationäre Behandlungen wegen Herzinsuffizienz [2]. Daher kommt den neuen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) eine besondere Bedeutung zu [1]. Sie ersetzen die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für akute und chronische Herzinsuffizienz von 2012. Die Leitlinien der ESC werden von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie übernommen. Parallel zu diesem Kommentar erscheint die deutsche Übersetzung der Europäischen Pocket-Leitlinie (PLL). Ziel dieses Kommentars ist es, auf die neuen Aspekte der jetzigen Leitlinie einzugehen und kontroverse Empfehlungen der aktuellen Leitlinie zu diskutieren. Zusätzlich wird auf Aspekte eingegangen, die in der Pocket-Leitlinie im Vergleich zur Vollversion der Leitlinie nicht adäquat berücksichtigt werden können. Der Kommentar versteht sich also in engem Zusammenhang mit der Deutschen Pocket-Leitlinie. Dieser ist auch eine Erklärung zur Definition der Empfehlungsgrade und Evidenzgrade zu entnehmen.

Die 2016er-Leitlinien unterscheiden sich von der Version 2012 in einer Reihe von wesentlichen Punkten. Hierzu gehören insbesondere die neue Einteilung der Herzinsuffizienz in 3 Gruppen und Empfehlungen zum Einsatz von Sacubitril/Valsartan, dem neuen Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI) und zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT). Weiterhin finden sich neue Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der akuten Herzinsuffizienz.

Neue Einteilung der HF

Eine wichtige Neuerung der Leitlinie ist die Einführung einer neuen Entität, der Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) in die Terminologie der HF und eine entsprechende Anpassung der Definition für die HF mit erhaltener (HFpEF) bzw. reduzierter LV-EF (HFrEF), s. **Tab. 1**.

Die Patienten in den 3 Subgruppen der chronischen Herzinsuffizienz unterscheiden sich bezüglich der klinischen Präsentation, Ätiologie und den Begleiterkrankungen. Während klinische Studien die Wirksamkeit von verschiedenen Therapieprinzipien für Patienten mit HFrEF gut dokumentieren, liegen noch keine positiven Studiendaten für Patienten mit HFpEF vor. Ein wichtiges Argument für die Abgrenzung des „Graubereiches" der LV-EF zwischen 40 und 50 % als eigene Gruppe (HFmrEF) ist die Hoffnung, auf diese Weise eine bessere Charakterisierung und Therapiestudien zumindest eines Teils dieser großen Patientengruppe zu unterstützen, für die bislang eindeutige Wirksamkeitsbelege für Herzinsuffizienztherapien fehlen. Eine Herausforderung stellt allerdings die Kommunikation der neuen Einteilung dar: Schon die bisherige einfachere Differenzierung zwischen HFrEF und HFpEF wird in Allgemeinarztpraxen nicht genügend umgesetzt [3].

Diagnose

Die Diagnose HFrEF basiert auf dem Vorliegen von Zeichen und/oder Symp-

Prof. Dr. Stephan Baldus für die Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin.

Published online: 20 April 2017

Tab. 1 Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF), mäßiggradig eingeschränkter (HFmrEF) und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)

HF-Typ		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterien	1	Symptome ± Zeichen[a]	Symptome ± Zeichen[a]	Symptome ± Zeichen[a]
	2	LVEF <40 %	LVEF 40–49 %	LVEF ≥50 %
	3	–	1) Erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide[b] 2) Mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a. Relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b. Diastolische Dysfunktion[c]	1) Erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide[b] 2) Mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a. Relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b. Diastolische Dysfunktion[c]

LAE Vergrößerung des linken Vorhofs (linksatrialer Volumenindex [LAVI] > 34 ml/m^2); *LVH* linksventrikuläre Hypertrophie (linksventrikulärer Muskelmassenindex [LVMI] ≥ 115 g/m^2 für Männer und ≥95 g/m^2 für Frauen)
[a]Zeichen können in frühen Stadien der Herzinsuffizienz (insbesondere bei HFpEF) und bei Diuretika-behandelten Patienten fehlen
[b]BNP > 35 pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/ml
[c]E/e'-Quotient ≥ 13, mittlere (septale und laterale) e'-Geschwindigkeit < 9 cm/s (zu Details s. Abschn. 4.3.2 in [1])

tomen einer Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion <40 %. Demgegenüber erfordert die Diagnose von HFmrEF und HFpEF – neben Herzinsuffizienzsymptomen und/oder -zeichen sowie einer eingeschränkten LV-Funktion (HFmrEF: 40–49 %, HFpEF: ≥50 %) – noch das Vorhandensein zusätzlicher Kriterien, nämlich den Nachweis erhöhter Werte natriuretischer Peptide und entweder einer relevanten strukturellen Herzerkrankung (d. h. linksventrikuläre Hypertrophie bzw. linksatriale Dilatation) oder Zeichen einer diastolischen Dysfunktion (**Tab. 1**). Ein neuer Aspekt der Leitlinie ist der diagnostische Algorithmus für die Patienten, die sich nicht-akut mit Verdacht auf Herzinsuffizienz präsentieren (**Abb. 1**). Demnach ist zunächst anhand *anamnestischer Angaben* (z. B. Vorliegen einer KHK), der *körperlichen Untersuchung* (z. B. Knöchelödeme) und *Auffälligkeiten im EKG* eine Wahrscheinlichkeitsabschätzung für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz vorgesehen. Ergibt sich hierbei eine Auffälligkeit, wird die Bestimmung der natriuretischen Peptide empfohlen, die bei Überschreiten der entsprechenden Cut-off-Werte (d. h. NT-proBNP >125 pg/ml bzw. BNP >35 pg/ml) eine klärende Echokardiographie nach sich ziehen. Insofern wird in der aktuellen Leitlinienfassung der hohe Stellenwert einer gründlichen Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung vor Inanspruchnahme apparativer diagnostischer Maßnahmen unterstrichen.

Diese Empfehlung bedeutet jedoch nicht, dass jeder Echokardiographie die Bestimmung der natriuretischen Peptide vorangehen müsste. Die klinische Wertigkeit der natriuretischen Peptide bezieht sich aufgrund ihres hohen negativ prädiktiven Wertes vornehmlich auf den *Ausschluss* einer Herzinsuffizienz, nicht aber auf deren *Nachweis* (d. h. niedriger positiv prädiktiver Wert) [4].

Die diagnostischen Kriterien für HFpEF sind im Vergleich zur alten LL klarer gefasst (**Tab. 1**) und beinhalten in Zweifelsfällen einen Stresstest oder den invasiven Nachweis erhöhter Füllungsdrücke sowie in speziellen Fällen auch den Einsatz spezifischer Diagnostikmittel zur ätiologischen Zuordnung einer HFpEF (z. B. genetische Testung bei ATTR-Amyloidose oder HCM). Dezidierte echokardiographische (z. B. linksatrialer Volumenindex >34 ml/m^2, linksventrikulärer Masseindex ≥115 g/m^2 [Männer] bzw. ≥95 g/m^2 [Frauen], E/E'-Verhältnis ≥13) und hämodynamische (z. B. PCWP ≥15 mm Hg, LVEDP ≥16 mm Hg) Parameter, die angesichts aktueller Daten [5] mitunter leicht veränderte Grenzwerte als zuvor aufweisen, helfen bei der Diagnose dieser wichtigen Entität.

Kardiale Bildgebung

Die LL bestätigen den hohen Stellenwert der *transthorakalen Echokardiographie* im diagnostischen Prozess der Herzinsuffizienz. Ein neuer Aspekt ist die Empfehlung zur regelmäßigen Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion, z. B. mittels TAPSE („tricuspid annular plane systolic excursion") (pathologisch: <17 mm) und s'-Geschwindigkeitsbestimmung (pathologisch: <9,5 cm/s). Die *kardiale Magnetresonanztomographie* bleibt der Goldstandard für die Bestimmung von Volumen, Masse und Ejektionsfraktion beider Ventrikel und stellt bei nichtdiagnostischer Echokardiographie die beste alternative kardiale Bildgebungsmethode dar. Durch die Möglichkeit zur differenzialdiagnostisch wichtigen Bestimmung fibrotischer Areale (mittels „late gadolinium enhancement", LGE) und der Darstellung von Ischämie und Vitalität begründet sich die hohe diagnostische Wertigkeit dieser Untersuchungsmethode. Weitgehend unverändert finden in den aktuellen Leitlinien daneben auch andere bildgebende Verfahren wie *TEE* (z. B. bei Verdacht auf Endokarditis, Klappenvitien oder zum Ausschluss intrakardialer Thromben), *Stressechokardiographie* (z. B. zum Nachweis von Ischämie und Vitalität sowie zur Evaluierung einer LF-LG-Aortenklappenstenose), *SPECT* (z. B. zur Bestimmung von Ischämie und Vitalität sowie zum Nachweis einer Transthyretin-Amyloidose), *PET* (z. B. zum Nachweis von Ischämie und Vitalität), *CT* (v. a. bei Verdacht auf koronare Herzerkrankung mit niedriger bis intermediärer Vortestwahrscheinlichkeit) und *Koronarangiographie* (z. B. bei Verdacht auf koronare Herzerkrankung mit intermediärer bis hoher Vortestwahrscheinlichkeit) Erwähnung.

Prävention einer HF

Die rechtzeitige Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren Bluthochdruck, LDL-Cholesterin, Rauchen und Bewegungsmangel verzögern oder verhindern die Pathogenese einer HF (**Tab. 2**).

Neu in der Leitlinie ist die sehr weitreichende Empfehlung für den Einsatz von Empagliflozin (Hemmer des renalen Natrium-Glukose-Co-Transporters 2) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Im Unterschied zu anderen Antidiabetika wurde für Empagliflozin eine Reduktion der Sterblichkeit dokumentiert (EMPA-REG OUTCOME Studie, „number needed to treat" von 39/3 Jahren zur Reduktion eines Todesfalls [6]). Beachtenswerterweise ging die Gabe von Empagliflozin mit einer deutlichen Reduktion der Endpunkte für Herzinsuffizienz, z. B. Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz, einher (35 % relative Risikoreduktion), was gleichermaßen für Diabetiker mit und ohne Herzinsuffizienz bei Studienbeginn galt [7]. Mechanistisch scheint diesbezüglich die relativ geringe Blutzuckersenkung (HbA_{1c}-Senkung lediglich von 8,16 auf 7,81 %) von untergeordneter Bedeutung zu sein. Die aktuellen Publikationen eröffnen verschiedene interessante mechanistische Überlegungen: Einen Anteil an der Wirksamkeit könnte die diuretische Wirkung, die Nephroprotektion und die Blutdrucksenkung um ca. 4 mm Hg, besitzen. Weiterhin könnten die günstigen Effekte auf Körpergewicht, viszerale Adipositas, Reduktion der Harnsäure sowie eine günstige Verschiebung des Elektrolytstoffwechsels eine Bedeutung haben. Im Myokard führt möglicherweise die SGLT2-Inhibition zu einer metabolisch günstigeren Verstoffwechslung von β-Hydroxybutyrat. Es wird für die Zukunft wichtig sein zu beobachten, inwieweit sich diese Ergebnisse der bislang singulären Studie, insbesondere in Herzinsuffizienzkollektiven, reproduzieren lassen und inwieweit andere SGLT2-Inhibitoren ähnliche Effekte aufweisen.

Zusammenfassung · Abstract

Kardiologe DOI 10.1007/s12181-017-0143-3
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH - all rights reserved 2017

U. Laufs · S. D. Anker · V. Falk · B. Pieske · S. Baldus · C. A. Perings · C. Birner

Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz

Zusammenfassung

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz wird weiter deutlich zunehmen. Die neuen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) [1] ersetzen die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für akute und chronische Herzinsuffizienz von 2012 und werden von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie übernommen. Dieser Kommentar diskutiert die neuen Aspekte der Leitlinie. Hierzu gehören insbesondere die neue Einteilung der Herzinsuffizienz in 3 Gruppen, erhaltene (HFpEF), mäßiggradig eingeschränkte (HFmrEF) und reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF), sowie Empfehlungen zum Einsatz des neuen Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitors (ARNI) und zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT). Weiterhin finden sich neue Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der akuten Herzinsuffizienz.

Schlüsselwörter

Herzinsuffizienz · Leitlinien · HFmrEF · ARNI · CRT

Comments on the guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) on the diagnostics and treatment of acute and chronic heart failure

Abstract

The prevalence of heart failure will continue to increase. The new guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) replace the 2012 ESC guidelines for the diagnostics and treatment of acute and chronic heart failure and are adopted by the German Cardiac Society. These comments discuss the new aspects of the guidelines. These include the novel classification of heart failure into three groups: preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced (HFrEF) left ventricular ejection fraction (LV-EF) as well as recommendations on the clinical use of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) and new data on cardiac resynchronization therapy (CRT). In addition, new recommendations on the diagnostics and treatment of acute heart failure are discussed.

Keywords

Heart failure · Guidelines · HFmrEF · ARNI · CRT

Pharmakologische Therapie

Für Patienten mit HFrEF wird als Basistherapie neben der symptomatischen Behandlung mit Diuretika zur Verbesserung der Prognose die Gabe eines ACE-Hemmers (bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation: Angiotensinrezeptorblocker) und eines Betablockers mit jeweils den in Studien geprüften Substanzen und vollen Dosierungen empfohlen. Bei persistierender Symptomatik ist ein Mineralokortikoidrezeptorantagonist (Spironolacton, Eplerenon) indiziert.

Sacubitril/Valsartan. Basierend auf den positiven Ergebnissen der PARADIGM HF-Studie, ist als starke Empfehlung (Grad I, Evidenzgrad B) der Ersatz eines ACE-Hemmers durch den Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor Sacubitril/Valsartan zur weiteren Risikoreduzierung von HF-Hospitalisationen und Tod bei Patienten mit LVEF <40 % formuliert, welche trotz der Gabe von ACE-Hemmer, Betablocker und Mineralokortikoidrezeptorantagonist symptomatisch bleiben [8]. Entsprechend den Einschlusskriterien zeigten die Patienten der PARADIGM HF-Studie ein erhöhtes Plasma-BNP ≥ 150 pg/ml oder ein NT-proBNP ≥ 600 pg/ml. Im Fall einer Krankenhausbehandlung wegen HF innerhalb der letzten 12 Monate betrug das BNP ≥ 100 pg/ml bzw. das NT-proBNP ≥

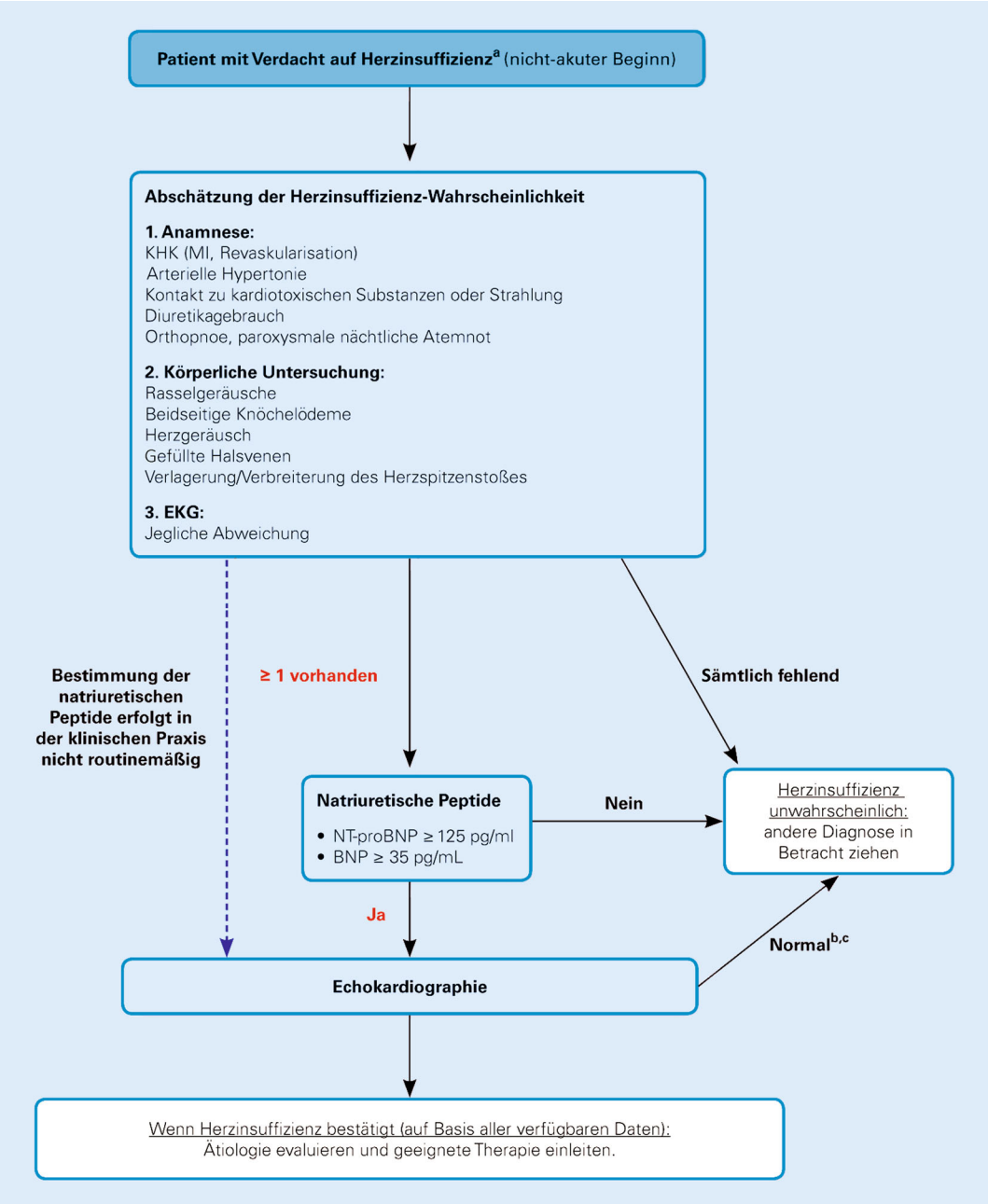

Abb. 1 ◄ Diagnostischer Algorithmus für Patienten, die sich nicht-akut mit Verdacht auf Herzinsuffizienz präsentieren. (Aus [16]; Kurzfassung von [1]); [a] Patient berichtet Herzinsuffizienz-typische Symptome (siehe ◘ **Tab. 1**), [b] Normale Ventrikel- und Vorhofvolumina und -funktion, [c] Andere Ursachen für erhöhte natriuretische Peptide in Betracht ziehen

400 pg/ml. Die Patienten der Studie tolerierten eine Enalapril-Dosierung von 2-mal 10 mg/Tag in einer Run-in-Phase vor Beginn der ARNI-Therapie und wiesen eine eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2 auf. Bei den so charakterisierten Patienten war Sacubitril/Valsartan symptomatisch und prognostisch wirksam und insgesamt auch gut verträglich. Zur Reduktion des Risikos einer Hypotonie oder eines Angioödems muss der ACE-Hemmer – im Gegensatz zum Angiotensinrezeptorblocker – für 36 h *vor* Initiierung von Sacubitril/Valsartan abgesetzt werden. Die Kombination von ACE-Hemmer oder ARB mit ARNI ist kontraindiziert.

Ivabradin. Persistieren bei Patienten mit einer LVEF <35 % trotz Standardmedikation mit maximal tolerierter Betablockerdosis die HF-Symptome und liegt ein Sinusrhythmus ≥70/min vor, steht die zusätzliche Gabe des Schrittmacherkanalblockers Ivabradin zur Risikoreduktion von Hospitalisation und kardiovaskulärem Tod zur Verfügung. Auch wenn die europäische Zulassung von Ivabradin eine Herzfrequenz von mindestens 75/min fordert, unterstützen die Autoren die ESC-LL in diesem Punkt und empfehlen auf der Basis der Shift-Studie den Einsatz auch bei einer HF von 70/min [9].

Digitalis. Die Autoren der LL diskutieren, dass bei HF weder für Patienten mit etablierter Betablockertherapie noch für Patienten mit Vorhofflimmern eindeutige Studiendaten für Digitalis vorliegen. Die Empfehlung zur Anwendung bleibt daher auf therapierefraktäre Einzelfälle beschränkt, z. B. HF-Patienten mit tachy-

Tab. 2 Empfehlungen zur Prävention einer Herzinsuffizienz

Präventive Maßnahmen		
Empfehlung	**Empfehlungsgrad**	**Evidenzgrad**
Behandlung der Hypertonie wird empfohlen, um das Auftreten einer Herzinsuffizienz zu verhindern oder zu verzögern und das Leben zu verlängern	I	A
Behandlung mit Statinen wird empfohlen bei Patienten, die eine KHK haben oder stark KHK-gefährdet sind, unabhängig vom Vorliegen einer systolischen LV-Dysfunktion, um das Auftreten einer Herzinsuffizienz zu verhindern oder zu verzögern und das Leben zu verlängern	I	A
Personen, die rauchen oder übermäßig Alkohol konsumieren, wird eine Beratung und Behandlung zur Raucherentwöhnung bzw. Reduktion des Alkoholkonsums empfohlen, um das Auftreten einer Herzinsuffizienz zu verhindern oder zu verzögern	I	C
Die Behandlung anderer Herzinsuffizienzrisikofaktoren (z. B. Fettleibigkeit, gestörter Glukosestoffwechsel) sollte erwogen werden, um das Auftreten einer Herzinsuffizienz zu verhindern oder zu verzögern	IIa	C
Empagliflozin sollte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes erwogen werden, um das Auftreten einer Herzinsuffizienz zu verhindern oder zu verzögern und das Leben zu verlängern	IIa	B
Ein ACE-I wird empfohlen bei Patienten mit asymptomatischer systolischer LV-Dysfunktion und einem Myokardinfarkt in der Anamnese, um das Auftreten einer Herzinsuffizienz zu verhindern oder zu verzögern und das Leben zu verlängern	I	A
Ein ACE-I wird empfohlen bei Patienten mit asymptomatischer systolischer LV-Dysfunktion ohne einen Myokardinfarkt in der Anamnese, um das Auftreten einer Herzinsuffizienz zu verhindern oder zu verzögern	I	B
Ein ACE-I sollte erwogen werden bei Patienten mit stabiler KHK, selbst wenn sie keine systolische LV-Dysfunktion aufweisen, um das Auftreten einer Herzinsuffizienz zu verhindern oder zu verzögern	IIa	A
Ein Betablocker wird empfohlen bei Patienten mit asymptomatischer systolischer LV-Dysfunktion und einem Myokardinfarkt in der Anamnese, um das Auftreten einer Herzinsuffizienz zu verhindern oder zu verzögern und das Leben zu verlängern	I	B
Ein ICD wird empfohlen bei Patienten: a) mit asymptomatischer systolischer LV-Dysfunktion (LVEF <30 %) ischämischen Ursprungs (mindestens 40 Tage nach akutem Myokardinfarkt) b) mit asymptomatischer nichtischämischer dilatativer Kardiomyopathie (LVEF <30 %), die eine optimale medikamentöse Therapie erhalten, um das Auftreten einer Herzinsuffizienz zu verhindern oder zu verzögern und das Leben zu verlängern	I	B

kardem symptomatischem Vorhofflimmern ohne alternative Therapiemöglichkeiten.

Nicht indizierte Pharmaka bei Herzinsuffizienz. Die **Tab. 3** listet Substanzen und Kombination auf, die bei HFrEF nicht eingesetzt werden sollen.

Device-Therapie

Die LL empfiehlt eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) für Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA II–IV) im Sinusrhythmus mit einer QRS-Dauer >150 ms (1A) unabhängig von der Ätiologie der HFrEF (**Abb. 2**). In Abhängigkeit von unterschiedlichen QRS-Morphologien wie LBBB und Nicht-LBBB sowie deren absoluten QRS-Dauer >130 ms variieren die Empfehlungs- und Evidenzgrade.

In der Sekundärprävention eines lebensbedrohlichen tachykarden Ereignisses besitzt der Kardioverterdefibrillator (ICD) unverändert eine 1A-Indikation. Begleitende antiarrhythmische Therapien können hier lediglich zu einer Reduktion der Therapieinzidenz des ICD beitragen, nicht aber zu einer Prognoseverbesserung. Die LL empfiehlt eine ICD- Implantation in präventiver Indikation bei Patienten mit ischämischer HFrEF ohne Symptome bei einer LVEF ≤30 % und bei symptomatischen Patienten bei einer LVEF ≤35 %. Für Patienten mit nichtischämischer dilatativer Kardiomyopathie wird ein ICD bei einer LVEF ≤30 % trotz optimaler Pharmakotherapie empfohlen. Der zweite Teil dieser Empfehlung wird aktuell auf dem Boden der *Danish*-Studie diskutiert [10], die erst nach Erstellung der LL Ende 2016 publiziert wurde. In dieser Studie an 1116 Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie sollte die Frage beantwortet werden, inwieweit die prophylaktische ICD-Implantation das Mortalitätsrisiko günstig beeinflusst. Nach mehr als 5-jähriger Beobachtungsdauer konnte bezüglich des primären Endpunktes „Tod jeglicher Ursache" durch den ICD kein Überlebensvorteil gezeigt werden. Subgruppenanalysen weisen auf potenzielle positive Effekte des ICD durch Reduktion von plötzlichen Herztodesfällen und bei jüngeren Patienten (<68 Jahre) hin. Sowohl in der ICD- als auch in der Nicht-ICD-Gruppe wurden 58 % der Patienten mit einem CRT-System versorgt, sodass eine Abschwächung des ICD-Erfolges, zumindest partiell, durch die begleitende CRT zu diskutieren ist. Die kardiale Device-Therapie erfordert immer eine individuelle Betrachtung. Nach aktueller Datenlage (Danish-Studie [10]) ist die Wirksamkeit einer Primärprävention durch ICD-Therapie bei Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie nicht belegt.

Tab. 3 Kontraindikationen bei HFrEF. Therapien (oder Kombinationen von Therapien) die bei Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–IV) Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) schädlich sein können

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Thiazolidinedione (Glitazone) werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht empfohlen, da sie das Risiko einer Herzinsuffizienzverschlechterung und einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung erhöhen	III	A
NSAID oder COX-2-Hemmer werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht empfohlen, da sie das Risiko einer Herzinsuffizienzverschlechterung und einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung erhöhen	III	B
Diltiazem und Verapamil werden bei Patienten mit HFrEF nicht empfohlen, da sie das Risiko einer Herzinsuffizienzverschlechterung und einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung erhöhen	III	C
Die Zugabe eines ARB (oder Renininhibitors) zur Kombinationstherapie aus einem ACE-I und einem MRA wird bei Patienten mit Herzinsuffizienz wegen des erhöhten Risikos von Nierenfunktionsstörungen und Hyperkaliämie nicht empfohlen	III	C

Vorhofflimmern und andere Rhythmusstörungen

Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung bei Herzinsuffizienz. Ihre Diagnostik und Therapie fokussiert sich auf die Identifikation potenziell korrigierbarer Ursachen und auslösender Faktoren, die Abschätzung des Schlaganfallrisikos und des daraus resultierenden Bedarfs einer Antikoagulation, die Entscheidung bezüglich Frequenz- vs. Rhythmuskontrolle und schließlich die kausale Interaktion von Vorhofflimmern und Herzinsuffizienzsymptomatik. Hämodynamisch kompromittierte Patienten sollen elektrisch kardiovertiert oder mittels i. v.-Boli von Digoxin oder Amiodaron bradykardisiert werden. Es wird explizit betont, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz therapeutisch von einer Rhythmuskontrolle gegenüber der Frequenzkontrolle bezüglich Mortalität und Morbidität nicht profitieren. Die therapeutische Zielherzfrequenz liegt zwischen 60 und 100/min.

Für Patienten mit klinisch relevanten AV-Blockierungen wird in der neuen LL anstelle einer rechtsventrikulären Stimulation eine CRT unabhängig vom Grundrhythmus mit einer 1A-Empfehlung empfohlen.

Komorbiditäten

Die Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird wesentlich durch die Komorbiditäten beeinflusst.

Beim *Diabetes mellitus* bei bestehender Herzinsuffizienz erfährt Metformin nun als Medikament der ersten Wahl mit einer Klasse-IIa-C-Empfehlung eine Aufwertung, was u. a. durch den Mortalitätsvorteil in einer Fall-Kontroll-Studie begründet wird [11]. Unverändert bleibt Metformin allerdings aufgrund der Laktatazidose-Gefahr bei Patienten mit schwerer renaler oder hepatischer Funktionsstörung kontraindiziert. Wie bei den präventiven Maßnahmen (s. oben) so wird auch hier – allerdings ohne klare Empfehlung – auf Empagliflozin und seine möglichen protektiven Wirkungen verwiesen.

Auch die Behandlung des *Eisenmangels* in der Herzinsuffizienz mittels intravenös verabreichter Eisencarboxymaltose gewinnt in der aktuellen Leitlinie mit einer IIa-A-Empfehlung deutlich an Gewicht. Diese stützt sich vornehmlich auf die Ergebnisse der FAIR HF-Studie (459 Patienten mit LVEF ≤40 % und NYHA II oder LVEF ≤45 % und NYHA III, Hb zwischen 9,5 und 13,5 g/dl und Eisenmangel [Definition: Serumferritin <100 µg/l oder zwischen 100 und 299 µg/l, wenn Transferrinsättigung <20 %]) und der CONFIRM HF-Studie (304 Patienten mit LVEF ≤45 %, NYHA II oder III, BNP >100 pg/ml bzw. NT-proBNP >400 pg/ml, Eisenmangel [Serumferritin <100 ng/ml oder 100–300 ng/ml], wenn Transferrinsättigung <20 % und Hb <15 g/dl), welche nach Behandlung mittels intravenöser Eisencarboxymaltose eine Verbesserung von klinischen und funktionellen Parametern berichtet haben. Die Vorteile der Eisensubstitution waren nicht vom gleichzeitigen Vorliegen einer Anämie abhängig. Bislang ist nur die Wirkung einer intravenösen, nicht aber einer oralen Eisensubstitution belegt. Eine Bestätigung der Befunde in größeren Studienkollektiven wäre wünschenswert.

Eine Erythropoetin-stimulierende Therapie mit Darbepoetin alpha zur Behandlung einer *Anämie* bei herzinsuffizienten Patienten ist demgegenüber nicht indiziert. In der RED-HF-Studie führte Darbepoetin alpha zu keiner Reduktion des primären Endpunkts, sondern erhöhte unerwünschte thrombembolische und zerebrovaskuläre Ereignisse [12].

Während noch die vorherigen Leitlinien die allgemeinhin bekannte Kontraindikation einer Betablockertherapie bei gleichzeitig vorliegendem *Asthma bronchiale* herausstellen, so erfährt diese gerade bei herzinsuffizienten Patienten relevante Therapieeinschränkung eine deutliche Abschwächung: Der vorsichtige und kontrollierte Einsatz von Betablockern ist nach sorgfältiger Abwägung von Vor- und Nachteilen auch bei Asthma bronchiale vertretbar.

Für HFrEF-Patienten mit begleitender zentraler *schlafbezogener Atmungsstörung* besteht eine Kontraindikation für eine ASV (adaptive Servoventilation)-Therapie. Dies beruht auf den Ergebnissen der SERVE HF-Studie [13]. In dieser Untersuchung wurden 1325 Patienten mit einer LVEF ≤45 %, einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) ≥15/h und vorwiegend zentraler Schlafapnoe bezüglich einer ASV-Therapie randomisiert; in der ASV-therapierten Gruppe zeigte sich dabei eine höhere Mortalität.

Akute Herzinsuffizienz

Die Empfehlungen zur akuten Herzinsuffizienz sind durch eine Betonung der Akuität des Krankheitsbildes analog

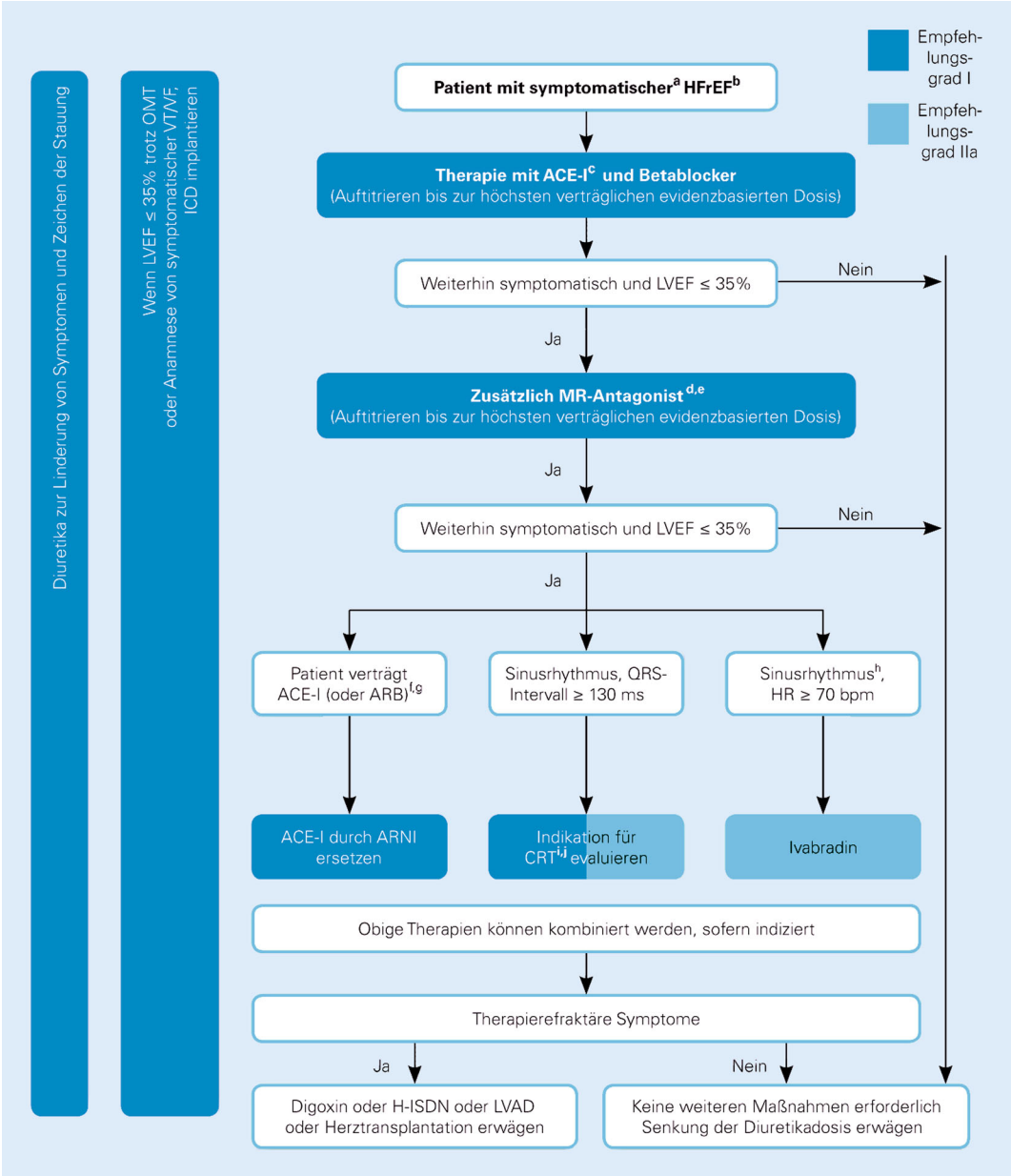

Abb. 2 ▲ Empfehlungen zur Therapie bei HFrEF. (Aus [16]; Kurzfassung von [1]); *Dunkelblau*: Empfehlungsgrad I; *hellblau*: Empfehlungsgrad IIa. *ARNI* Angiotensinrezeptor-Neprilysin-Hemmer; *H-ISDN* Hydralazin-Isosorbiddinitrat; *MR* Mineralokortikoidrezeptor; *VF* Kammerflimmern; *VT* Kammertachykardie. [a] Symptomatisch = NYHA-Klasse II-IV; [b] HFrEF = LVEF <40%; [c] Wenn ACE-Hemmer nicht vertragen/kontraindiziert, ARB verwenden; [d] Wenn MRA nicht vertragen/kontraindiziert, ARB verwenden; [e] Sofern HF-bedingter Krankenhausaufenthalt binnen der letzten 6 Monate oder erhöhte natriuretische Peptide (BNP > 250 pg/ml oder NTproBNP > 500 pg/ml bei Männern und 750 pg/ml bei Frauen); [f] Sofern erhöhter Plasmaspiegel natriuretischer Peptide (BNP ≥ 150 pg/ml oder NT-proBNP ≥ 600 pg/ml, oder – bei HF-bedingtem Krankenhausaufenthalt binnen der letzten 12 Monate – BNP ≥ 100 pg/ml oder NT-proBNP 400 pg/m1); [g] Dosierung äquivalent zu Enalapril 10 mg 2-mal täglich; [h] Sofern HF-bedingter Krankenhausaufenthalt im Vorjahr; [i] CRT wird empfohlen bei DRS ≥ 130 msec und LBBB (mit Sinusrhythmus); [j] CRT sollte/kann erwogen werden bei QRS ≥ 130 msec mit non-LBBB (mit Sinusrhythmus) oder bei Patienten mit Vorhofflimmern, vorausgesetzt es besteht eine Strategie zur Gewährleistung eines hohen ventrikulären Stimulationsanteils (individualisierte Entscheidung). Weitere Details, siehe Abschnitte 7 und 8 in [1] sowie dort genannte Webseiten in der Volltextfassung

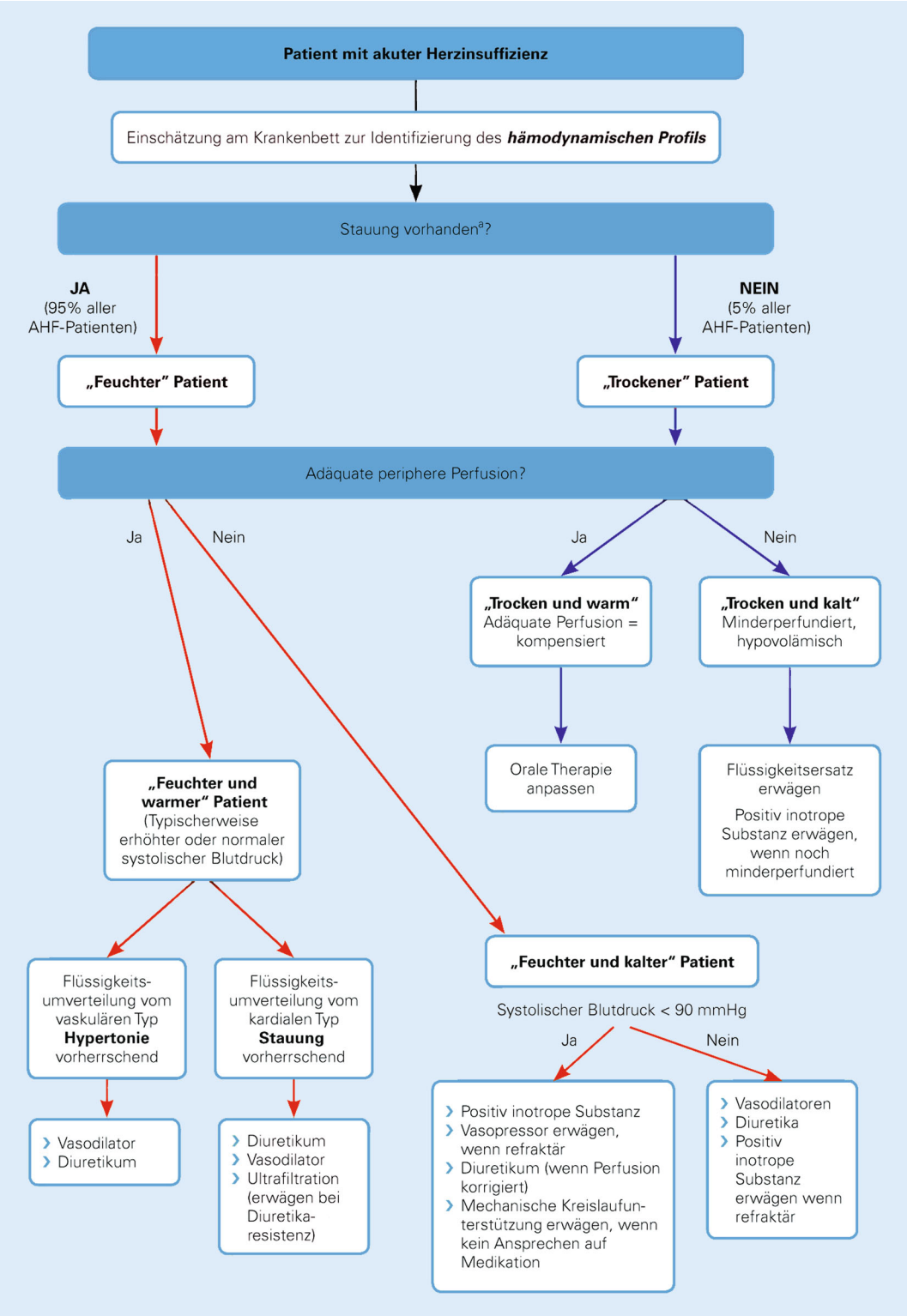

Abb. 3 ◄ Diagnostisch-therapeutischer Algorithmus zur akuten Herzinsuffizienz. (Aus [16]; Kurzfassung von [1]); [a] Symptome/Zeichen für Stauung: Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Atemlosigkeit, basale Rasselgeräusche, abnorme Blutdruckreaktion auf Valsalva-Manöver (linksseitig); Symptome einer Stauungsgastropathie, Jugularvenendistension, hepatojugulärer Reflux, Hepatomegalie, Aszites und periphere Ödeme (rechtsseitig)

zum akuten Koronarsyndrom gekennzeichnet, die sich in einem an den klinischen Präsentationen orientierten diagnostisch-therapeutischen Algorithmus widerspiegeln (**Abb. 3**).

Das Akronym „CHAMP" soll bei der raschen Diagnostik häufiger Ursachen der akuten Herzinsuffizienz helfen: akutes Koronarsyndrom („*a*cute *c*oronary syndrome"), *h*ypertensiver Notfall, *A*rrhythmie, akute *m*echanische Ursache (z. B. Ruptur der freien LV-Wand oder Ventrikelseptumdefekt im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms) und Lungenembolie („*p*ulmonary embolism").

Weiterhin sieht die aktuelle Leitlinie eine klinisch rasch zu erhebende Klassifizierung der Patienten hinsichtlich ihres Perfusions- (Unterscheidung in gut perfundiert [warm] und schlecht perfundiert [kalt]) und Stauungszustandes (Unterscheidung in gestaut [feucht] und nicht gestaut [trocken]) vor, woran sich dann die nachfolgenden therapeutischen Maßnahmen orientieren (**Abb. 3**).

Bei Patienten mit akuter Dyspnoe und Verdacht auf eine akute Herzinsuffizienz ist die Bestimmung der natriuretischen Peptide sinnvoll (1A-Empfehlung). Auch der prognostische Wert einer Verlaufsbestimmung während der Klinikbehandlung wird betont.

Kardiale Unterstützungssysteme

Patienten im akuten kardiogenen Schock können zunächst mit temporären extrakorporalen Kreislaufunterstützungssystemen behandelt werden, um Zeit für eine definitive Therapieplanung zu gewinnen. Ein implantierbares Linksherzunterstützungssystem (LVAD) sollte bei Patienten mit trotz optimaler Pharmako- und Aggregattherapie terminaler HFrEF erwogen werden. Der Einsatz erfolgt zur Überbrückung bis zu einer Herztransplantation (Bridge-to-transplant-Indikation) und zur Reduktion der Sterblichkeit unabhängig von der Option einer Transplantation (Destination-Therapie). Da eine begleitende sekundäre Rechtsherzinsuffizienz prognostisch ungünstig ist, sollte die Evaluation für ein LVAD frühzeitig erfolgen. Bei kombiniertem Rechtsherz- und Linksherzversagen ist eine biventrikuläre mechanische Unterstützung erforderlich.

Management

Die Leitlinien betonen die große Bedeutung einer strukturierten multidisziplinären Versorgungskette für Patienten mit HF. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie hat die Datenlage mit Bezug auf die Situation in Deutschland aufgearbeitet und in ein Programm zur Zertifizierung von Heart Failure Units umgesetzt [14]. Weiterhin ist eine Initiative zur Zertifizierung von Herzinsuffizienzspezialisten analog der HFA geplant [15].

Von besonderer Bedeutung ist die Kommunikation an den Schnittstellen der Versorgung, d. h. das Entlassmanagement mit Dokumentation von Trockengewicht, BNP/NT-proBNP und Medikationsplan. Neue Daten unterstreichen die Bedeutung einer strukturierten Unterstützung der körperlichen Aktivität und der Medikamenteneinnahmetreue. Besonderer Bedarf zur Verbesserung der HF-Versorgung besteht in den Bereichen der spezialisierten Psychokardiologie und der Palliativmedizin.

Offene Fragen

Trotz der neuen Studien der letzten Jahre bleiben wichtige klinische Fragen zur Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz unklar. Beispiele für offene Fragen betreffen die folgenden Themen:

- für HFmrEF und HFpEF: klinische Charakteristik der Patienten, Pathophysiologie und Therapieoptionen,
- randomisierte Studien zu Biomarker- (z. B. nt-BNP) und Bildgebung- (z. B. „late-gadolinium enhancement“ CMR, Strain-Analysen im Echo) geführten Therapien,
- Identifizierung von Patienten, die auf medikamentöse und Device-Therapien nicht ansprechen,
- Bedeutung von neuen Therapieansätzen, z. B. zur Aktivierung von Acto-Myosin-Verbindungen, der Ca^{2+}-ATPase im sarko/endoplasmatischen Retikulum oder des Ryanodine-Rezeptors und Strategien zur Beeinflussung der Fibrose,
- Bedeutung von ICD und CRT in speziellen Patientengruppen,
- Effekt von nichtchirurgischen Therapien zur Korrektur von funktioneller Mitralklappen- und Trikuspidalklappeninsuffizienz, insbesondere MitraClip,
- prospektive Charakterisierung von neuen Linksherzunterstützungssystemen,
- Therapiestrategien für Komorbiditäten, z. B. bei sehr alten Patienten, Patienten mit eGFR <30 ml/min, Schlaf-bezogene Atemstörungen, Chemotherapie-induzierte Kardiomyopathien, Kachexie und Depression,
- Strategien zur Verbesserung der Medikamenteneinnahmetreue,
- Evaluation palliativer Herzinsuffizienztherapien.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. U. Laufs
Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße 100, Gebäude 41.1 (IMED), 66421 Homburg/Saar, Deutschland
ulrich@laufs.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter http://leitlinien.dgk.org/ bei der entsprechenden Publikation.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al (2016) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 37(27):2129–2200
2. Meinertz T, Hamm C, Papoutsis K, Fleck E, Bestehorn K, Bestehorn M, Cremer J, Beckmann A, Diegeler A, Stiller B, Grabitz R, Schmaltz AA, Guha M, Ritter P, Veith C, Tewes C, Meyer R (2016) Deutscher Herzbericht 2015 - 27. Bericht/ Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland. Deutsche Herzstiftung e. V., Frankfurt a. M.
3. Hirt MN, Muttardi A, Helms TM, van den Bussche H, Eschenhagen T (2016) General practitioners' adherence to chronic heart failure guidelines regarding medication: the GP-HF study. Clin Res Cardiol 105(5):441–450
4. Luchner A, Birner C, Laufs U (2016) BNP und NT-proBNP: Zwei kardiale Marker werden „erwachsen“. Dtsch Arztebl Int 113(41):10
5. Caballero L, Kou S, Dulgheru R et al (2015) Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 16(9):1031–1041
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 373(22):2117–2128
7. Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al (2016) Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk:

results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. Eur Heart J 37(19):1526–1534
8. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 371(11):993–1004
9. Böhm M, Borer J, Ford I et al (2013) Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol 102(1):11–22
10. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC et al (2016) Defibrillator implantation in patients with non-ischemic systolic heart failure. N Engl J Med 375(13):1221–1230
11. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR et al (2010) Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. Diabetes Care 33(6):1213–1218
12. Swedberg K, Young JB, Anand IS et al (2013) Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med 368(13):1210–1219
13. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K et al (2015) Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. N Engl J Med 373(12):1095–1105
14. Ertl G, Angermann CE, Bekeredjian R, Beyersdorf F, Güder G, Gummert J, Katus HA, Kindermann I, Pauschinger M, Perings S, Raake PWJ, Störk S, von Scheidt W, Welz S, Böhm M (2016) Aufbau und Organisation von Herzinsuffizienz-Netzwerken (HF-NETs) und Herzinsuffizienz-Einheiten („Heart Failure Units", HFUs) zur Optimierung der Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz Gemeinsame Empfehlungen der DGK und der DGTHG zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Kardiologe 2016(4):222–235. doi:10.1007/s12181-016-0072-6
15. McDonagh TA, Gardner RS, Lainscak M et al (2014) Heart failure association of the European society of cardiology specialist heart failure curriculum. Eur J Heart Fail 16(2):151–162
16. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (2017) ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz. Börm Bruckmeier, Grünwald