

HERZINSUFFIZIENZ

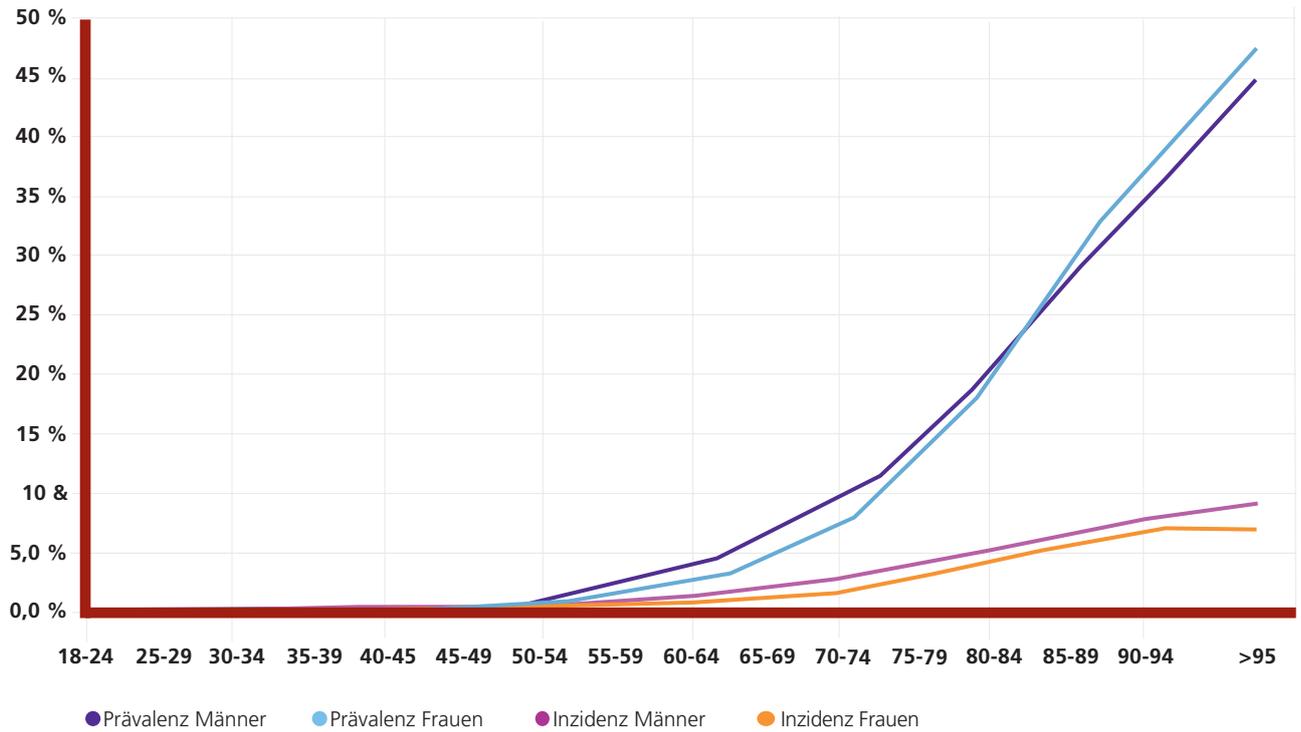
Arzneimittel evidenzbasiert und sicher einsetzen

Relevante Pharmakotherapie-Ansätze für niedergelassene Ärzte im neuen Disease-Management-Programm „Herzinsuffizienz“.

Bereits 2018 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (GB-A) die Richtlinie zur Einführung des eigenständigen Disease-Management-Programms (DMP) Herzinsuffizienz beschlossen und gleichzeitig das Modul Herzinsuffizienz bei KHK abgeschafft. Hierfür sprach, dass Leitlinien starke Empfehlungen für die strukturierte Behandlung von bestimmten Patienten mit Herzinsuffizienz geben und mit der neuen Richtlinie auch Patienten eingeschlossen werden können, die eine andere Ursache als eine koronare Herzerkrankung für ihre Herzinsuffizienz

aufweisen.^{1,4} Ein strukturiertes Behandlungsprogramm zielt darauf ab, Patienten und Ärzte (und neuerdings auch Medizinische Fachangestellte) bei der Umsetzung vorliegender evidenzbasierter Handlungsempfehlungen zu unterstützen. Die pharmakotherapeutischen Optionen sind vielfältig, komplex und stellen insbesondere bei chronisch-systolischer Linksherzinsuffizienz eine der wichtigsten Säulen in der ambulanten Behandlung dar, weshalb sie nach einer Einleitung zu Epidemiologie, Definition und Klassifikation im Fokus dieses Artikels stehen sollen.

PRÄVALENZ UND INZIDENZ DER HERZINSUFFIZIENZ IN DEUTSCHLAND 2010



Quelle: NVL „Chronische Herzinsuffizienz, 3. Auflage 2019

Häufig und teuer

Herzinsuffizienz stellt eine heterogene Entität mit großer medizinischer und gesellschaftlicher Bedeutung dar. Diese resultiert aus ihrer relativen Häufigkeit, der Symptomlast betroffener Patienten, den hohen Krankheitskosten und der schlechten Prognose. Je nach Definition der Herzinsuffizienz liegt die Prävalenz, altersabhängig ansteigend, bei 2,8-15,7 Prozent (symptomatische Herzinsuffizienz)^{11,12} beziehungsweise bei 2,3 Prozent für alle Altersgruppen (linksventrikuläre systolische Dysfunktion).³ Die Symptomlast ergibt sich im Wesentlichen aus den Leitsymptomen der eingeschränkten Belastbarkeit aufgrund von Dyspnoe und Leistungsintoleranz⁷, aber auch aus häufig vorkommenden psychischen Komorbidität wie Depression und Angst.^{9,13,15} Die Krankheitskosten der Herzinsuffizienz steigen: Für das Jahr 2008 betragen sie zirka 3,4 Milliarden Euro, 2015 bereits etwa 5,3 Milliarden Euro.¹⁷ Ungefähr 70 Prozent der Kosten entstehen dabei im stationären Sektor.^{5,20} Expertenschätzungen zufolge sind bis zu 64 Prozent der stationären Krankenhausaufnahmen potentiell vermeidbar.^{2,19}

Die Prognose der Herzinsuffizienz hängt vom Stadium ab. Ältere Daten der Framingham-Kohorte zeigen, dass etwa 40 Prozent der Patienten mit Herzinsuffizienz innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung versterben, die Fünf-Jahres-Überlebensrate betrug bei Männern nur 25 Prozent und bei Frauen 38 Prozent.⁶ Damit ist die Prognose bei

Herzinsuffizienz vergleichbar der bei malignen Erkrankungen wie dem Kolonkarzinom.¹⁸ Neuere Untersuchungen zeigen, dass der Trend der sinkenden Ein- und Fünf-Jahres-Mortalität der Herzinsuffizienz mit der Zunahme der Verschreibungsraten der mortalitätssenkenden Pharmaka (ACE-Inhibitoren, Betarezeptorenblocker und Aldosteronantagonisten) einhergeht.⁸

Zur Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz gibt es eine Vielzahl evidenzbasierter nicht-medikamentöser, medikamentöser und invasiver Therapieoptionen mit relevanten positiven Effekten auf Symptomlast, Sterblichkeit und Krankheitskosten. Diese Optionen müssen in der individuellen Behandlungssituation überprüft und im Rahmen der Festlegung der Therapieziele patientenorientiert eingesetzt werden. Wichtige festzulegende Therapieziele sind vor allem die Verbesserung der Lebensqualität (Symptomlast: wie Dyspnoe und Belastungsintoleranz), die Senkung der Sterblichkeit und Hospitalisierungsrate.

Formen und Einteilung

Herzinsuffizienz ist im Grunde ein Syndrom verschiedener Ätiologien, das zunächst als ein Zustand definiert wird, in dem das Herz nicht mehr in der Lage ist, den Organismus mit ausreichend Blut und damit mit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel unter Ruhe- sowie

unter Belastungsbedingungen zu gewährleisten, wobei zur Kompensation der Effekte einer Herzinsuffizienz ein (prognostisch ungünstiges) komplexes neurohumorales Reaktionsmuster aktiviert wird.¹ Koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Kardiomyopathien, Vitien und Myokarditis stellen die wichtigsten Ursachen ungeachtet der Formen dar. Goldstandard für die Diagnose ist die Echokardiographie, in welcher die Form der Herzinsuffizienz näher charakterisiert wird – wie etwa deren Einteilung nach anatomischen und funktionellen Kriterien (siehe unten). Neben der möglichen Identifikation kausaler, invasiver Therapieansätze (wie Vitiumkorrektur) nimmt die echokardiographische Differenzierung anatomischer (Links- versus Rechtsherzinsuffizienz oder Globalinsuffizienz) und funktioneller („diastolische“ oder „systolische“ Störung) Veränderungen eine diagnostisch-therapeutische Schlüsselstellung ein. Es kann und sollte hierdurch unterschieden werden zwischen:

- Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF; LVEF $\geq 50\%$) = „diastolische Herzinsuffizienz“
- Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart failure with mid-range Ejection Fraction, HFmrEF; LVEF 40 bis $< 50\%$, siehe unten)
- Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF; LVEF $< 40\%$)

Diese Unterscheidung ist wichtig, weil die Empfehlungen beziehungsweise die Empfehlungsstärke der pharmakotherapeutischen Behandlungsansätze deutlich differieren können.

Entsprechend der Symptomatik wird das Stadium der chronischen Herzinsuffizienz üblicherweise nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) eingeteilt, die einerseits prognostische Bedeutung hat, zum anderen auch eine Grundlage für die Entscheidung weiterer medikamentöser Therapien bei HFrEF darstellt. Die ICD-Klassifikation erlaubt allerdings bisher keine Unterscheidung zwischen HFpEF, HFmrEF und HFrEF. Neben Dokumentation der Ätiologie (wie KHK, Kardiomyopathie, Hypertensive Herzkrankheit etc.) sollte die Linksherzinsuffizienz unter Angabe der Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit nach ICD verschlüsselt werden, also Linksherzinsuffizienz inklusiver systolischer und diastolischer Formen I50.1- (Tabelle 1). Ein zusätzlicher Vermerk zur Art der Linksinsuffizienz und dem Ausmaß der Einschränkung ist unbedingt empfehlenswert.

GLOSSAR

ACE-I (Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor) = ACE-Hemmer

ARB = Angiotensinrezeptorblocker

ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren

CRT = Kardiale Resynchronisationstherapie (Herzschrittmacher, Defibrillator)

HFmrEF (Heart failure with mid-range Ejection Fraction) = Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion

HFpEF (Heart Failure with preserved Ejection Fraction) = Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion

HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction) = Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion

H-ISDN = Hydralazin-Isosorbiddinitrat

HR (Heart rate) = Herzfrequenz

ICD = Implanierbare Kardioverter-Defibrillatoren

LVAD (Left Ventricular Assist Device) = Herzunterstützungssystem (Kunstherz, Herzpumpe)

LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction) = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MR = Mineralokortikoidrezeptor

MR-Antagonisten = Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

OMT = Optimale medizinische Therapie

VF (Ventricular fibrillation) = Kammerflimmern

VT = Ventrikuläre Tachykardie

TABELLE 1: NYHA-STADIEN UND ICD-DOKUMENTATION BEI LINKSHERZINSUFFIZIENZ

Stadium		ICD-10
NYHA I	Herzerkrankung ohne Einschränkung bei alltäglichen Belastungen	I50.11
NYHA II	Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit ohne Beschwerden in Ruhe	I50.12
NYHA III	Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bereits bei leichter Anstrengung, aber ohne Beschwerden in Ruhe	I50.13
NYHA IV	Bereits Beschwerden in Ruhe	I50.14

Pharmakotherapie und Therapieüberwachung



Hier gelangen Sie
direkt zur Langfassung
der Nationalen
Versorgungsleitlinie
„Chronische
Herzinsuffizienz“
(NVL):
[kvh.link/2002001](https://www.kvh.at/link/2002001)

HINTERGRUND

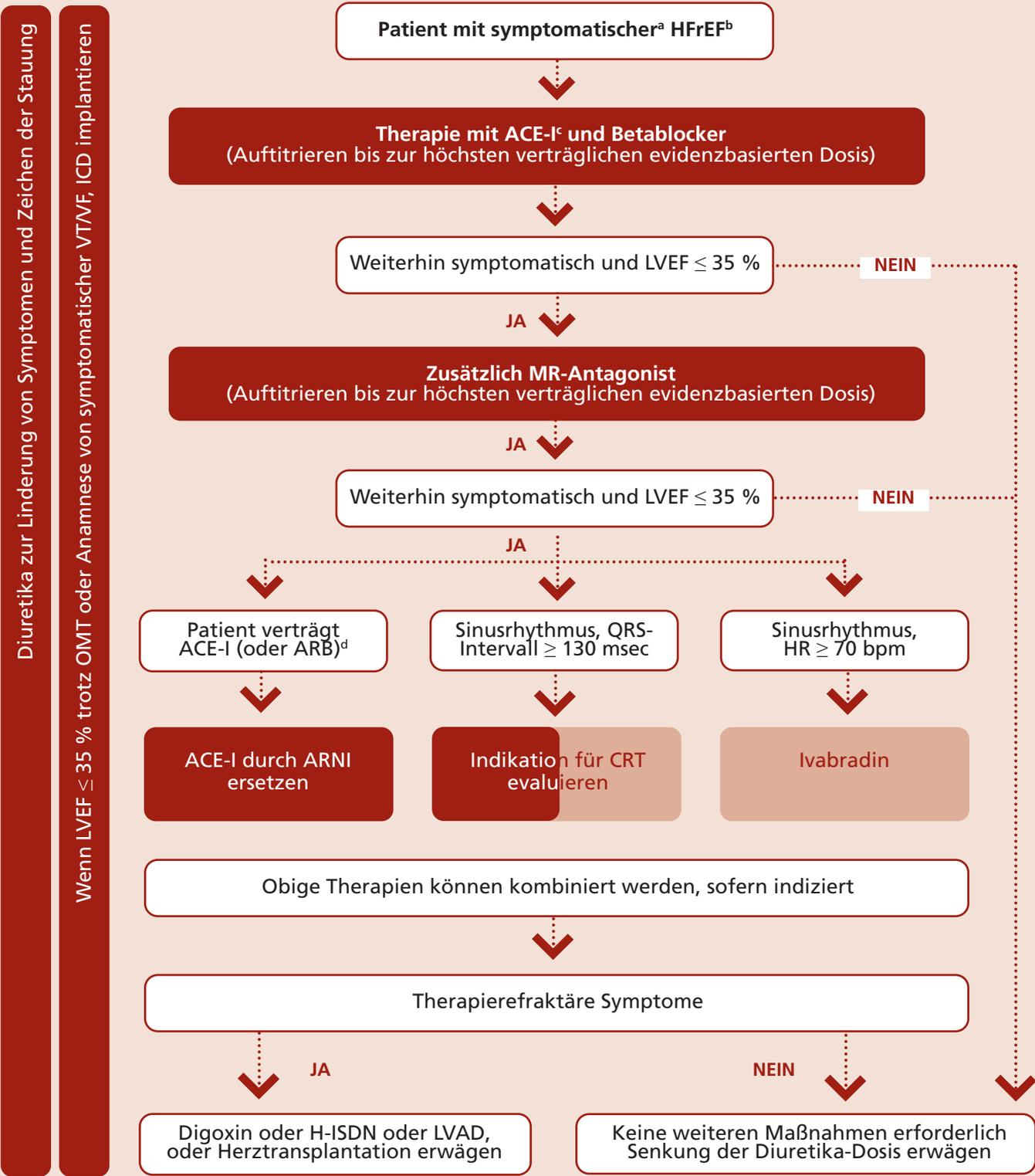
1. Herzinsuffizienz mit normaler oder geringgradig eingeschränkter Pumpfunktion (HFpEF und HFmrEF)

Eine Reihe von randomisiert kontrollierten Studien zu ACE-Inhibitoren (ACE-I), Angiotensinrezeptorblockern (ARB), Betablockern, Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MR-Antagonist), Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) und/oder Digitalisglykosiden konnten keine entscheidenden Verbesserungen patientenrelevanter Endpunkte erzielen, weshalb die Autoren der Nationalen Versorgungsleitlinie 2019 für Patienten mit HFpEF keine Empfehlungen zur spezifischen Pharmakotherapie formuliert haben. Die Therapieempfehlungen orientieren sich aus diesem Grunde an der Behandlung prognostisch relevanter Komorbiditäten, vor allem der arteriellen Hypertonie. Symptomatisch werden Diuretika zur Behandlung einer gegebenenfalls vorliegenden Flüssigkeitsretention eingesetzt.¹ Für Patienten mit HFmrEF (LVEF 40 bis < 50 %) sehen die Leitlinienautoren trotz ähnlich unzureichender Evidenzlage wie bei HFpEF eine Therapie wie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) vor.¹ Die Abgrenzung der HFmrEF erfolgte erstmals seit Erscheinen der ESC-Leitlinie 2016 und wurde damit begründet, dass diese Patientengruppe besser sichtbar gemacht werden soll, um die Forschung zu Pathophysiologie und Therapie zu stimulieren.¹⁶

2. Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF)

Anders als bei HFpEF bzw. HFmrEF, gibt es für Patienten mit HFrEF eine Reihe von Medikamenten mit sehr guter Evidenz von mittlerer bis hoher Empfehlungsstärke. Es wird empfohlen, sie in der Reihenfolge des Algorithmus der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) einzusetzen und die Empfehlungen der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie zu beachten.^{1,16}

EMPFEHLUNGEN ZUR STUFENTHERAPIE BEI HFREF



Quelle: modifiziert nach ESC 2016 ⁹

● Empfehlungsggrad I ● Empfehlungsggrad IIa

a symptomatisch = NYHA II-IV; b HFREF = LVEF < 40 %; c ARB bei ACE-I Intoleranz oder Gegenanzeige; d Dosierung äquivalent zu Enalapril 10 mg 2 x pro Tag.

3. Basistherapie in Zieldosierung oder maximal tolerierter Dosis

Bei HFrEF sollte möglichst immer mit einem ACE-I (ARB bei ACE-I-Unverträglichkeit) und einem langwirksamen Betablocker (Bisoprolol, Carvedilol, retardiertes Metoprolol, Nebivolol) behandelt werden (Tabelle 2). Ein wichtiges Prinzip ist hier initial sehr niedrig zu dosieren und die Dosis (langsam und schrittweise) bis zur Zieldosis zu steigern, bzw. bis zur maximal tolerierten Dosis. Eine kleine Dosis hat bereits einen klaren Nutzen, den maximalen Nutzen erreicht man jedoch nur mit hohen Dosierungen.¹⁴ Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es nach Therapiebeginn beziehungsweise nach Dosissteigerung zunächst zu einer transienten Verschlechterung der Symptome kommen kann. Eine Besserung ist im Verlauf von Wochen bis Monaten zu erwarten. Limitierend sind hier in erster Linie arterielle Hypotonie, Kreatinin-Anstieg und Hyperkaliämie (ACE-I/ARB) beziehungsweise arterielle Hypotonie und Bradykardie oder AV-Blockierung (Betablocker).

ACE-I oder ARB sollen in Intervallen von mindestens zwei Wochen gesteigert werden (Verdopplung der Dosis). Ein mäßiger Anstieg von Kreatinin und Kalium ist zu erwarten und akzeptabel. Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-I und ARB wird nicht empfohlen.

Betablocker sollen ebenfalls in Intervallen von mindestens zwei Wochen gesteigert werden (Verdopplung der Dosis). Falls bei Therapiebeginn Zeichen beziehungsweise Symptome einer Überwässerung bestehen, sollte zuvor mit einem Diuretikum behandelt werden. Betablocker sollten bei akuter Verschlechterung im Verlauf gegebenenfalls reduziert, aber wenn möglich beibehalten werden. Bei Asthma bronchiale sollten kardioselektive Betablocker (Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol) eingesetzt werden. Eine Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist keine Gegenanzeige.

TABELLE 2: DOSIERUNGEN VON ACE-I, ARB UND BETABLOCKERN

Arzneimittel	Initialdosis	Zieldosis
ACE-Inhibitor¹		
Captopril	3 x 6,25 mg	3 x 50 mg
Enalapril	2 x 2,5 mg	2 x 10-20 mg
Lisinopril	1 x 2,5-5,0 mg	1 x 20-35 mg
Ramipril	1 x 2,5 mg	1 x 10 mg
Trandolapril	1 x 0,5 mg	1 x 4 mg
Angiotensin-Rezeptor-Blocker²		
Candesartan	1 x 4-8 mg	1 x 32 mg
Valsartan	2 x 40 mg	2 x 160 mg
Losartan	1 x 50 mg	1 x 150 mg
Betablocker		
Bisoprolol	1 x 1,25 mg	1 x 10 mg bzw. bis Zielherzfrequenz ³
Carvedilol	2 x 3,125 mg	2 x 25 mg bzw. bis Zielherzfrequenz ³
Metoprolol, retardiert	1 x 12,5-25 mg	1 x 200 mg bzw. bis Zielherzfrequenz ³
Nebivolol ⁴	1 x 1,25 mg	1 x 10 mg bzw. bis Zielherzfrequenz ³

¹ Auswahl entsprechend ESC-Guideline. Es sind weiter ACE-I mit Zulassung für Herzinsuffizienz auf dem Markt.

² Auswahl entsprechend ESC-Guideline. Andere ARB auf dem Markt sind nicht zur Behandlung einer Herzinsuffizienz zugelassen.

³ Hier unterscheiden sich die Empfehlungen von Nationaler Versorgungsleitlinie 2019 und ESC: Während die Versorgungsleitlinie eine Zielherzfrequenz von 55-60/min empfiehlt, sollte die Ruhe-Herzfrequenz laut ESC nicht unter 50/min liegen.

⁴ Nebivolol ist zur Behandlung einer Herzinsuffizienz bei Patienten über 70 Jahre zugelassen.

TABELLE 3: DOSIERUNGEN VON MR-ANTAGONISTEN

Arzneimittel	Initialdosis	Zieldosis
Eplerenon	CrCl > 60 ml/min: 1 x 25 mg CrCl 30-60 ml/min: 1 x 25 mg jeden zweiten Tag	1 x 50 mg Komedikation mit CYP3A4-Hemmer: 1 x 25 mg Starke CYP3A4-Hemmer: Gegenanzeige
Spirolacton ¹	CrCL > 30 ml/min: 1 x 25 mg	1 x 50 mg

¹ Spirolacton in Deutschland zugelassen für „Ödeme und/oder Aszites bei Erkrankungen, die mit sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen“. Es wird jedoch unter anderem von der ESC bei persistierender Symptomatik empfohlen.
CrCL = Kreatinin-Clearance

Mineralkortikoid-Antagonisten

Bei fortbestehender Symptomatik trotz maximaler (Zieldosis beziehungsweise maximal tolerierte Dosis) Therapie mit ACE-I, Betablockern und Diuretika soll zusätzlich mit einem niedrigdosierten MR-Antagonisten (MRA) behandelt werden. Bei Auswahl des MRA ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten. Die Patienten sind gegebenenfalls auf den Umstand des Off-Label-Use und daraus resultierende mögliche Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Die initiale Dosis ist niedrig und abhängig von der Nierenfunktion, die Zieldosis liegt bei 50 mg (Tabelle 3). Limitierend ist die Hyperkaliämie. Die Kombination mit kaliumsparenden Diuretika wird nicht empfohlen und ist eventuell kontraindiziert. Bei Eplerenon besteht zudem eine Gegenanzeige bei Kombination mit starken CYP3A4-Hemmern (starke Erhöhung der Eplerenonkonzentrationen, Tabelle 4). Auch eine Anwendung von Eplerenon in Kombination mit starken CYP3A4-Induktoren (Erniedrigung der Eplerenonkonzentrationen) wird nicht empfohlen. Kaliumkontrollen sollten stattfinden:

- vor Therapiebeginn
- innerhalb der ersten Behandlungswoche
- nach einem Monat
- danach nach klinischer Einschätzung

Dieser Zyklus beginnt nach Dosiserhöhung des MR-Antagonisten von vorne! Auch nach Änderung von anderen Faktoren mit möglichem Einfluss auf das Serum-Kalium sind kurzfristige Kontrollen zu erwägen. Die Anwendung eines MR-Antagonisten bei Patienten mit Niereninsuffizienz (CrCl 30-60 ml/min) erfordert besonders engmaschige Kontrollen und sollte in der Hand eines Spezialisten liegen. Bei hochgradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance, CrCl < 30 ml/min) besteht eine Gegenanzeige.

Diuretika

Diuretika wirken symptomatisch und können in jedem Stadium der Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Dies schließt Thiazide (Hydrochlorothiazid), thiazidartige Diuretika (Chlorthalidon, Indapamid, Xipamid) und Schleifendiuretika (Furosemid, Piretanid, Torasemid) ein. Bei mäßiger Symptomatik kann

ein Thiazid beziehungsweise ein thiazidartiges Diuretikum ausreichend sein. Bei unzureichendem Effekt, dringlichem Handlungsbedarf oder bei hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) sollte ein Schleifendiuretikum gewählt werden. Die Steuerung erfolgt nach Symptomen und Zeichen der Überwässerung, Blutdruck und Nierenfunktion. Bei Beginn der Therapie beziehungsweise Dosissteigerung sollte die Gewichtsabnahme ≤ 1 kg pro Tag liegen. Bei unzureichendem Effekt des Schleifendiuretikums sollte die Dosis gesteigert und (speziell bei Furosemid) eine Anwendung zweimal am Tag erwogen werden, um Reboundeffekten entgegenzuwirken. Bei unzureichendem Effekt eines Schleifendiuretikums in mittlerer Dosierung sollte eine Kombination mit einem Thiazid oder thiazidartigem Diuretikum erwogen werden („sequentielle Nephronblockade“). In dieser Situation zeigt sich sogar bei hochgradiger Niereninsuffizienz noch eine zusätzliche Wirksamkeit. Zentrale unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind:

- Arterielle Hypotonie (speziell bei Volumenmangel)
- Kreatinin-Anstieg (speziell bei Volumenmangel)
- Hypokaliämie (speziell bei Schleifendiuretika)
- Hyponatriämie (speziell bei Thiaziden und thiazidartigen Diuretika)
- Hyperkaliämie (speziell bei Kombination mit Amilorid oder Triamteren)
- Hyperkalzämie (bei Thiaziden und thiazidartigen Diuretika)
- Hyperurikämie (bei Schleifendiuretika, Thiaziden und thiazidartigen Diuretika)



Unter diesem Link finden Sie Patienteninformationen der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) zur Gewichtskontrolle:

[kvh.link/2002002](https://www.kvh.link/2002002)

Hier gelangen Sie zur Patientenversion der NVL „Chronische Herzinsuffizienz“ (in Überarbeitung):

[kvh.link/2002003](https://www.kvh.link/2002003)

PRAXISTIPP

Weitere Arzneimittel

Bei fortbestehender Symptomatik unter optimaler medizinischer Therapie (OMT) mit ACE-I / ARB plus Betablocker plus MR-Antagonist plus gegebenenfalls einem Diuretikum sind die aktuellen medikamentösen Optionen ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor) und Ivabradin.

ARNI ist eine Kombination aus Valsartan und dem Nepriylisin-Hemmer Sacubitril. Demnach ist eine vorherige Toleranz eines ACE-I beziehungsweise eines ARB Voraussetzung für die Umstellung. Dabei ist die übliche Dosis bei Umstellung 2 x 49/51 mg pro Tag, mit Erhöhung auf die Zieldosis von 2 x 97/103 mg pro Tag nach 2 bis 4 Wochen (bei ausreichender Verträglichkeit). Falls zuvor mit einer niedrigen Dosis ACE-I oder ARB behandelt wurde, sollte eine Initialdosis von 2 x 24/26 mg pro Tag gewählt werden und eine Dosisverdopplung nur alle 3 bis 4 Wochen

erfolgen. Falls zuvor mit einem ACE-I behandelt wurde, sollte wegen erhöhtem Risiko eines Angioödems der Beginn mit Valsartan/Sacubitril frühestens 36 h nach Absetzen des ACE-I erfolgen. In der aktuellen NVL wird, wie in den Empfehlungen der ESC, die Empfehlung für eine Anwendung auf Patienten mit weiterhin bestehenden Symptomen unter OMT eingeschränkt und weist zudem auf Unsicherheiten bezüglich der Langzeitverträglichkeit hin. Die Hauptnebenwirkungen entsprechen denen eines ARB. BNP-Spiegelbestimmungen (nicht aber NT-proBNP-Spiegel) ergeben durch die Hemmung des Nepriylisin falsch hohe Werte, eine Verlaufsbeurteilung unter ARNI-Therapie ist damit obsolet.

Ivabradin ist eine Option, wenn trotz maximaler Therapie weiterhin Symptome bestehen und ein stabiler Sinusrhythmus mit einer Ruheherzfrequenz

TABELLE 4: MEDIKAMENTE MIT AUSWIRKUNG AUF CYP3A4

CYP3A4-Hemmer		CYP3A4-Induktoren	
Stark	Moderat	Stark	Moderat
Antibiotika	Antibiotika	Antibiotika	HIV
Clarithromycin	Erythromycin	Rifampicin	Efavirenz
			Etravirin
Antimykotika	Antimykotika	Onkologie	Onkologie
Itraconazol	Fluconazol	Apalutamid	Dabrafenib ³
Ketoconazol ¹		Enzalutamid	
Posaconazol		Mitotan	
Voriconazol			
HIV	Kardiovaskulär	Pneumologie	Pneumologie
Cobicistat	Amiodaron ³	Lumacaftor	Bosentan
Ritonavir	Dronedaron		
	Verapamil		
	Diltiazem		
Onkologie	Onkologie	Neurologie	Neurologie
Idelalisib	Crizotinib	Carbamazepin	Modafinil ⁴
	Imatinib	Phenytoin	Phenobarbital ³
			Primidon ³
Nahrungsmittel	Psychiatrie	Psychiatrie	
Grapefruit-Saft ²	Fluvoxamin	Johanniskraut	
	Magen-Darm		
	Aprepitant		
	Nahrungsmittel		
	Grapefruit-Saft ²		

¹ Bei systemischer Anwendung; ² Stärke der Wechselwirkung war in Studien abhängig vom verwendeten Grapefruit-Produkt;

³ Einstufung unsicher; ⁴ Bei hoher Dosis (400 mg/d)

Quelle: ???

≥ 70 /min (ESC Guideline) oder ≥ 75 /min (Fachinformation, wenn keine chronisch stabile Angina pectoris besteht) vorliegt. Gemäß NVL soll Ivabradin erst nach konsequenter Aufdosierung von Betablockern bis zur Zieldosis oder bei Betablocker-Intoleranz oder -Kontraindikationen erwogen werden. Unter Therapie mit Ivabradin soll der Herzrhythmus regelmäßig kontrolliert werden, da das Risiko für Vorhofflimmern um etwa 25-30 % erhöht ist.^{21,22} Liegt kein stabiler Sinusrhythmus vor, soll die Therapie mit Ivabradin beendet werden. Sonstige Hauptnebenwirkungen sind Bradykardie und lichtbedingte visuelle Symptome. Unter anderem besteht eine Gegenanzeige bei Kombination mit starken CYP3A4-Hemmern (Tabelle 4) sowie mit moderaten CYP3A4-Hemmern, die die Herzfrequenz reduzieren (Verapamil, Diltiazem). Bei anderen moderaten CYP3A4-Hemmern ist eine Reduktion der Anfangsdosierung notwendig. Grapefruit-Saft sollte vermieden werden. Denn eine Wechselwirkung zwischen Grapefruit-Saft und Ivabradin lässt sich auch nicht durch eine zeitlich versetzte Anwendung vermeiden. CYP3A4-Induktoren können die Wirksamkeit von Ivabradin abschwächen (Tabelle 4).

Als nicht medikamentöse Therapie kann eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) erwogen werden. Es sollte generell die Indikation einer ICD-Implantation erkannt werden. Deren Indikation wird durch einen spezialisierten Kardiologen gestellt, wobei der Patient und eventuell Angehörige in der Entscheidungsfindung anhand von Entscheidungshilfen unterstützt werden sollten, die den zusätzlichen Nutzen und die unerwünschten Folgen verständlich darstellen.¹ Diese Hilfen werden als Patienteninformation online zur Verfügung gestellt.

Potenziell schädliche Arzneimittel

Insbesondere bei HFref sollten folgende Arzneimittel vermieden werden:

- Thiazolidindione („Glitazone“, in Deutschland nur Pioglitazon auf private Verordnung)
- NSAR einschließlich selektiver COX-2 Hemmer
 - NYHA II: längere Anwendung vermeiden, Gegenanzeige für Aceclofenac, Diclofenac sowie selektive COX-2-Hemmer (Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib).
 - NYHA IV: Kontraindikation
- Diltiazem, Verapamil

Bei in Folge der Herzinsuffizienz oder deren Therapie schwankender Nierenfunktion sind entsprechende

HIER SOLLTEN PATIENTEN DEN ARZT KONTAKTIEREN

- Gewichtszunahme von > 1 kg über Nacht oder > 2,5 kg pro Woche
- Schwellungen an Knöcheln oder Unterschenkeln
- anfallsartigem Herzrasen
- wenn das Herz nicht nur kurz „aussetzt“, sondern über Minuten unregelmäßig schlägt
- Schmerzen oder Engegefühl in der Brust
- Fieber (Temperatur oberhalb von 38,5° C)
- anhaltendem Husten trotz Einnahme entsprechender Medikamente
- wässrigem Durchfall
- Erbrechen
- Kurzatmigkeit bei Belastung
- wenn sie aufrecht im Stuhl sitzen müssen, um leichter atmen zu können
- wenn sie nachts nicht mehr flach liegen können oder mehr Kopfkissen benötigen als bisher

HIER SOLLTE DIREKT DIE 112 ALARMIERT WERDEN

- heftige Luftnot
- Röcheln oder brodelnde Atmung
- plötzlich einsetzende starke Schmerzen in der Brust
- anhaltender heftiger Schwindel, der trotz Hinsetzen bleibt oder sogar zu Ohnmacht geführt hat

TABELLE 5: UAW, DIFFERENTIALDIAGNOSTIK UND EMPFEHLUNGEN ZUM VORGEHEN BEI CHRONISCHER HERZINSUFFIZIENZ

UAW	ACE-I / ARB	Betablocker (BB)	MR-Antagonist	Diuretikum
Arterielle Hypotonie	Symptomatische Hypertonie und keine Überwässerung → Diuretikum ↓	Symptomatische Hypertonie und keine Überwässerung → Diuretikum ↓		Keine Überwässerung → Diuretikum ↓
Bradykardie (< 50 /min)		Symptomatische Bradykardie → BB-Dosis halbieren		
Zunehmende Symptome (Dyspnoe, Ödeme, Gewicht)		Diuretikum ↑ Wenn unzureichend: → BB-Dosis halbieren		
Kreatinin-Anstieg (> 50 % zur Baseline; eGFR < 25 ml/min/1,73m ²)	Wenn andere Maßnahmen unzureichend: → Dosis halbieren		Pausieren	Keine Überwässerung → Diuretikum ↓
Hyperkaliämie ($> 5,5$ mmol/l)	Wenn andere Maßnahmen unzureichend: → Dosis halbieren		$\geq 5,5$ mmol/l: Dosis halbieren $\geq 6,0$ mmol/l: Pausieren	Triamteren, Amilorid → absetzen
Hypokaliämie ($< 3,5$ mmol/l)	Ggf. Dosis steigern		Ggf. ansetzen	Keine Überwässerung → Diuretikum ↓ Wenn andere Maßnahmen unzureichend: Kalium-Supplement
Hyponatriämie (< 130 mmol/l)				Thiazid / thiazidartige Diuretika absetzen Überwässerung: → Trinkmenge ↓ → Schleifendiuretikum ↑

Quelle: angelehnt an Ponikowski et al. 2016, einschließlich Web-Addenda. ACE-I = ACE-Inhibitor; ARB = Angiotensinrezeptorblocker; CYP = Cytochrom P450; MR = Mineralokortikoidrezeptor; NSAR = Nicht-steroidale Antirheumatika (einschließlich selektiver COX-2-Hemmer)

Anpassungen der Komedikation zu bedenken. Dies betrifft insbesondere Arzneimittel mit fein abgestufter Dosisanpassung (wie Gabapentin, Pregabalin) und/oder strengen Gegenanzeigen (wie Metformin bei GFR < 30 ml/min). Wenn sich die Nierenfunktion des Patienten bereits in der Nähe einer solchen Grenze befindet, sollten nierenenunabhängige Alternativen für eine solche Komedikation erwogen werden.

Verlaufskontrollen und Vorgehen bei UAW

Neben der klinischen Symptomatik stehen Kontrollen von Blutdruck, Puls und Laborwerten (Kreatinin, Natrium, Kalium und, vor allem wenn mit Diuretika behandelt wird, auch Calcium und Magnesium) im Vordergrund. Die Häufigkeit von Kontrollen hängt von der aktuellen klinischen Situation, den angewendeten Arzneimitteln und dem bisherigen Verlauf ab. Nach Änderungen in der Therapie ist in vielen Fällen eine Kontrolle nach ein bis zwei Wochen notwendig, bei schweren Entgleisungen/Symptomen gegebenenfalls auch früher. Bei stabiler Situation sollten Kontrollen zumindest

alle drei bis vier Monate durchgeführt werden. Typische UAW im Verlauf der Behandlung, wichtige differentialdiagnostische Aspekte und Empfehlungen zum praktischen Vorgehen sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Ausblick

Sehr vielversprechend sind Studien-Ergebnisse mit SGLT-2-Hemmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz (Mortalitätsreduktion!). Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und HFrEF sollten sie (nach Metformin) grundsätzlich erwogen werden. In einer kürzlich veröffentlichten Studie¹⁰ zeigte sich der gleiche Nutzen auch bei Patienten ohne Diabetes mellitus, für die SGLT-2-Hemmer bisher jedoch noch nicht zugelassen sind. Die Einordnung der SGLT-2-Hemmern in die Stufentherapie der Herzinsuffizienz ist aktuell noch in Diskussion. Für Patienten mit HFpEF liegen bisher keine Ergebnisse aus Studien vor. Hier sollten SGLT-2-Hemmer unseres Erachtens nicht eingesetzt werden – außer natürlich zur Therapie eines Diabetes mellitus. ■

PROF. DR. MED. FRANK PETERS-KLIMM
PROF. DR. MED. DAVID CZOCK

Ivabradin	Weitere wichtige Faktoren / Differentialdiagnosen
	Vasodilatoren (z. B. Nitrate, Calcium-Kanal-Blocker)
Dosis reduzieren	AV-Block, Verapamil, Diltiazem, Digoxin, Digitoxin Amiodaron, CYP3A4-Hemmer (bei Ivabradin)
	Adhärenz?, NSAR, Glukokortikoide Hohe Zufuhr von Natrium
	NSAR, Hypovolämie, Trimethoprim, Cotrimoxazol
	Pseudohyperkaliämie, NSAR, Heparin, Trimethoprim, Cotrimoxazol, Kalium-Supplemente, Diätsalz, CYP3A4-Hemmer (bei Eplerenon)
	Andere Ursachen (z. B. Diarrhoe)
	Hohe Zufuhr von natriumarmer Flüssigkeit

Literatur:

1. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung, 3. Auflage, Version 1 [Online]. <https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz> (Stand: 04.12.2019).
2. Burgdorf F, Sundmacher L 2014. Dtsch Arztebl Int, 111(13), pp 215-23.
3. Fischer M et al. 2003. Eur Heart J, 24(4), pp 320-328.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2018. Richtlinie zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V – DMP-A-RL. (Stand: 19.03.2019).
5. Gerste B et al. 2007. Sektorenübergreifende Leistungsanalysen - Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen durch Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz, (WIdO), W. I. d. A. (Bonn).
6. Ho K et al. 1993. Circulation, 88(1), pp 107-115.
7. Hobbs F et al. 2002. Eur Heart J, 23(23), pp 1867-76.
8. Jhund P et al. 2009. Circulation, 119(4), pp 515-523.
9. Junger J et al. 2005. Eur J Heart Fail, 7(2), pp 261-7.
10. McMurray J et al. 2019. N Engl J Med, 381(21), pp 1995-2008.
11. Mosterd A, Hoes AW 2007. Heart, 93(9), pp 1137-46.
12. Mosterd A et al. 1999. Eur Heart J, 20(6), pp 447-55.
13. Müller-Tasch T et al. 2007. J Card Fail., 13(10), pp 818-824.
14. Ouwerkerk W et al. 2017. Eur Heart J, 38(24), pp 1883-1890.
15. Peters-Klimm F et al. 2010. Health Qual Life Outcomes, 8(98).
16. Ponikowski P et al. 2016. Eur Heart J, 37(27), pp 2129-2200.
17. Statistisches Bundesamt. 2020. Krankheitskosten 2015 (Online, Stand: 29.01.2020).
18. Stewart S et al. 2001. Eur J Heart Fail., 3(3), pp 315-322.
19. Sundmacher L et al. 2015. Health Policy, 119(11), pp 1415-23.
20. Zugck, C et al. 2010. Dtsch Med Wochenschr, 135(13), pp 633-638.
21. Mengesha HG et al. BMC Cardiovasc Disord 2017;17:105.
22. Tanboga IH et al. Clin Cardiol 2016;39: pp 615-620.