



Rose / Friedland

Angewandte Pharmakotherapie

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Rose / Friedland

Angewandte Pharmakotherapie

Herausgegeben von Olaf Rose und
Kristina Friedland

Mit 76 Abbildungen und 167 Tabellen

Mit Beiträgen von

Prof. Dr. Ralf Benndorf, PD Dr. Astrid Bertsche,
Prof. Dr. Thilo Bertsche, PD Dr. David Czock,
Prof. Dr. Kristina Friedland, Dr. Martina Hahn Pharm. D.,
Prof. Dr. Georg Hempel, Martina Henrichsmann,
Dr. Johanna Herbel, Michael Höckel, Dagmar Horn,
Carina John Pharm. D., Dr. Isabel Justus, Nico Kraft,
Damaris Mertens-Keller Pharm. D., Martina P. Neiningen,
Thi My Hanh Nguyen, Alina Pfeifer,
Dr. Jochen Pfeifer Pharm. D., Ina Richling Pharm. D.,
Prof. Dr. Christoph Ritter, Prof. Dr. Jörg Ritter,
Olaf Rose Pharm. D., Susanne Schiek, Karin Schmiedel,
Christian Schulz, Dr. Oliver Schwalbe, Cornelia Schweizer,
Dr. Hanna Seidling, Erik Tenberken,
Isabel Waltering Pharm. D.

Anschriften der Herausgeber

Olaf Rose, Pharm. D.

Universität Bonn
Pharmazeutisches Institut
Klinische Pharmazie
An der Immenburg 4
53121 Bonn



Prof. Dr. Kristina Friedland

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Molekulare und Klinische Pharmazie
Cauerstraße 4
91058 Erlangen



Alle Angaben in diesem Buch/Werk wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

1. Auflage 2015

ISBN 978-3-8047-3171-4 (Print)

ISBN 978-3-8047-3358-9 (E-Book, PDF)

© 2015 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Printed in Germany

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen
Druck und Bindung: Appl, Wemding
Umschlagabbildung: sibgat/fotolia.de
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Vorwort

Die Weltgesundheitsorganisation hat als Ziel einer rationalen Pharmakotherapie definiert, dass die Patienten mit der geeigneten Medikation in zweckmäßiger Dosierung während angemessener Zeit möglichst kosteneffektiv zu behandeln sind. An dieser Definition hat sich die Konzeption des hier vorliegenden Buchs orientiert. Mit dem Buch „Angewandte Pharmakotherapie“ haben wir uns das Ziel gesetzt, den Leser über die aktuell verfügbaren Therapieoptionen zu informieren und gleichzeitig therapierelevante Fragen aus der Praxis aufzugreifen. Das vorliegende Buch soll die Evidenz der aktuellen Studienlage zusammenfassen und die aktuellen Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften aufgreifen. Um hierfür eine gute Basis zu schaffen, ist ein vertieftes Verständnis der Diagnostik und Pathophysiologie erforderlich. Zusätzlich werden klinische Therapieziele formuliert und die Pharmakotherapie nach klinischer Relevanz der Wirkstoffe erläutert und die klinisch relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Interaktionen diskutiert. Neben diesen wichtigen Grundlagen ist es Ziel dieses Buchs, aktuelle klinische Kontroversen und Problemfelder aufzunehmen und pharmakoökonomische Überlegungen vorzustellen, die inzwischen bei der Therapieentscheidung eine wichtige Rolle spielen.

Das vorliegende Buch baut einerseits auf dem pharmakologischen Wissen des Apothekers bzw. der Pharmaziestudierenden auf und andererseits auf dem vertieften Kenntnisstand der klinischen Pharmazie, der durch das Buch „Klinische Pharmazie – Grundlagen und Anwendung“ der Autoren Jaehde, Radziwill und

Kloft sehr gut vermittelt wird. Aus diesem Grund werden in diesem Buch keine pharmakologischen Wirkmechanismen vorgestellt und auch nicht alle theoretischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Interaktionen beleuchtet.

Wir würden uns sehr freuen, wenn dieses Buch die schon vorhandene Literatur zur klinischen Pharmazie ergänzt und sowohl in der täglichen pharmazeutischen Praxis, in der universitären Ausbildung und der beruflichen Fortbildung eingesetzt wird. Wir freuen uns, dass wir so viele namhafte Kollegen und Kolleginnen aus der Pharmazie und der Medizin für dieses Buchprojekt begeistern konnten. 31 Autoren und zahlreiche weitere Spezialisten haben sich hier versammelt, um den aktuellen Stand der Pharmakotherapie zu vermitteln. Unser Dank gilt all denen, die uns auf diesem Weg unterstützt haben und zum Gelingen dieses Buchs beigetragen haben. Ganz besonders möchten wir uns beim Team der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart bedanken. Wir sind sehr dankbar, dass sie dieses Buch in ihren Verlag und in ihre Verantwortung übernommen haben. Ein besonders herzlicher Dank gilt Frau Piening und Frau Keller, die ganz erheblich zum Gelingen dieses Projekts beigetragen haben.

Wir hoffen, dass dieses neue Lehrbuch eine positive Resonanz findet und würden uns sehr über konstruktive Kritik aus dem Leserkreis freuen.

Münster, Erlangen im Herbst 2014 Olaf Rose

Kristina Friedland

Geleitwort

Die individuelle Arzneimitteltherapie wird immer komplexer und damit auch anfälliger für Therapieversagen sowie Medikationsfehler. Das gilt vor allem für ältere Patienten, die häufig an mehreren Erkrankungen leiden und daher eine Vielzahl an Arzneimitteln einnehmen. Es ist demzufolge nicht verwunderlich, dass Fragen der rationalen Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit in den letzten Jahren immer mehr öffentliche Aufmerksamkeit bekommen haben. Mit dem Medikationsmanagement können Apotheker in Offizin und Krankenhaus einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit leisten. Voraussetzung für diese anspruchsvolle Dienstleistung sind fundierte Kenntnisse in der speziellen Arzneimitteltherapie der wichtigsten Erkrankungen. Auch im Pharmaziestudium nehmen pharmakotherapeutische Aspekte einen immer größeren Raum ein und werden nicht nur in der Vorlesung bzw. Übung „Pharmakotherapie“, sondern auch in Lehrveranstaltungen der „Pharmakologie und Toxikologie“ und der „Klinischen Pharmazie“ vermittelt.

Das vorliegende neue Lehrbuch versetzt Studierende sowie Apothekerinnen und Apotheker in die Lage, die teils komplexen Prinzipien der Arzneimitteltherapie

der wichtigsten Erkrankungen zu verstehen und auf die Medikation eines Patienten anzuwenden. Es berücksichtigt dabei die aktuellen Therapieleitlinien und ergänzt somit das von uns herausgegebene Lehrbuch „Klinische Pharmazie“ in idealer Weise. Während unser Lehrbuch die wissenschaftlichen Grundlagen der Klinischen Pharmazie erläutert und Anwendungen in der pharmazeutischen Praxis aufzeigt, bietet die „Angewandte Pharmakotherapie“ eine gut strukturierte Übersicht des pharmakotherapeutischen Vorgehens bei Patienten mit ganz bestimmten Erkrankungen. Beide Bücher sind daher komplementär und unterstützen Apothekerinnen und Apotheker dabei, erfolgreich zu einer wirksamen und sicheren Arzneimitteltherapie beizutragen.

Wir wünschen den Herausgebern und Autoren, dass das Buch eine breite Verwendung findet und seinen Lesern viel Erfolg bei der Anwendung des darin enthaltenen Wissens in Studium und Praxis.

Bonn, Fulda, Berlin im Herbst 2014 Ulrich Jaehde
Roland Radziwill
Charlotte Kloft

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Geleitwort.....	VI
Abkürzungen	XI
Autorenverzeichnis.....	XVI

TEIL A KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN

1	Herzinsuffizienz	3
2	Arterielle Hypertonie.....	16
3	Koronare Herzkrankheit.....	33
4	Akutes Koronarsyndrom, Herzinfarkt	48
5	Schlaganfall, Antikoagulation.....	58
6	Dyslipidämie, Hyperlipidämie.....	74

TEIL B ATEMWEGSERKRANKUNGEN

7	Asthma	89
8	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	111
9	Mukoviszidose (cystische Fibrose).....	133

TEIL C GASTROINTESTINALE ERKRANKUNGEN

10	Gastroösophageale Refluxkrankheit	145
11	Morbus Crohn.....	159
12	Colitis ulcerosa	167

TEIL D NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN

13	Morbus Parkinson	175
14	Epilepsie	187
15	Multiple Sklerose	201
16	Schmerztherapie	221

TEIL E PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN

17	Schizophrenie	239
18	Unipolare Depression	253
19	Bipolare Störung	272
20	Alzheimer-Demenz	288
21	Schlafstörungen	301

TEIL F ENDOKRINOLOGISCHE ERKRANKUNGEN

22	Diabetes mellitus Typ 1 (Typ-1-Diabetes)	319
23	Diabetes mellitus Typ 2 (Typ-2-Diabetes)	331
24	Schilddrüsenerkrankungen	345

TEIL G RHEUMATOLOGISCHE UND ORTHOPÄDISCHE ERKRANKUNGEN

25	Osteoporose	361
26	Rheumatoide Arthritis	377
27	Arthrose	395
28	Hyperurikämie und Gicht	407

TEIL H ONKOLOGISCHE ERKRANKUNGEN

29	Brustkrebs	423
30	Leukämie	442
31	Kolorektales Karzinom	454

TEIL I NEPHROLOGISCHE ERKRANKUNGEN

32	Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz	465
-----------	--	------------

TEIL J GYNÄKOLOGISCHE ERKRANKUNGEN

33	Hormonelle Kontrazeptiva	481
34	Hormonersatztherapie	503
35	Endometriose	516

TEIL K INFEKTIONEN

36	HIV und Aids	531
37	Therapie der Hepatitis C.....	542
38	Infektionen der Atemwege.....	554
39	Harnwegsinfekte	566
40	Sepsis	575
	Die Herausgeber	585
	Die Autoren	586

Abkürzungen

5-ASA	5-Aminosalicylate	BMS	bare metal stent, konventioneller unbeschichteter Koronarstent
5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin	BÖ	Barrett-Ösophagus
5-MP	5-Mercaptopurin	BRCA	breast cancer, Brustkrebsgen
AC	Anticholinergikum	BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
ACC	American College of Cardiology	BtMVV	Betäubungsmittelverschreibungsverordnung, Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym	BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
ACG	American College of Gastroenterology	CAP	community-acquired pneumonia, ambulant erworbene Pneumonie
AChEI	Acetylcholinesterase-Inhibitoren	CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis, kontinuierliche ambulante Bauchfelldialyse
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide	CAT	COPD-Assessment-Test
ACR	American College of Radiology, American College of Rheumatology	CCS	Canadian Cardiovascular Society
ACS	acute coronary syndrom, akutes Koronarsyndrom	CD	cluster of differentiation
ACTH	adrenocorticotropes Hormon	CDAD	Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö, Clostridium difficile associated diarrhea/disease, pseudomembranöse Kolitis, syn. antibiotikainduzierte Kolitis
ADA	American Diabetes Association	CEC	centromere Probe
ADH	antidiuretisches Hormon, atypische Hyperplasie	cEVR	complete early virologic response
AECOPD	acute exazerbation of chronic obstructive pulmonary disease, akute Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung	CF	cystische (zystische) Fibrose, Mukoviszidose
AEP	akustisch evozierte Potenziale	CFRD	cystic fibrosis related diabetes, mit Mukoviszidose zusammenhängender Diabetes
AF	Atemfrequenz	CGM	continuous glucose monitoring, kontinuierliche Blutglucosemessung
AFP	Alpha-1-Fetoprotein	CISH	Chromogen-in-situ-Hybridisierung
AGA	American Gastroenterological Association	CKB	Calciumkanalblocker
AHA	American Heart Association	CKD	chronic kidney disease, chronische Nierenerkrankung
AIDS	acquired immune deficiency syndrome, erworbenes Immunschwächesyndrom	CL	systemische Clearance
AKI	acute kidney injury, akute Nierenschädigung	CLL	chronische lymphatische Leukämie
ALL	akute lymphoblastische Leukämie	CML	chronische myeloische Leukämie
AM	Arzneimittel	CMPN	chronische myeloproliferative Neoplasien
AML	akute myeloische Leukämie	CMV	Zytomegalie-Virus
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit	COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Anti-HCV	Antikörper gegen Hepatitis-C-Virus	COX	Cyclooxygenase
AP	alkalische Phosphatase	CRP	C-reaktives Protein
Apo	Apolipoprotein	CRPS	complex regional pain syndrome, komplexes regionales Schmerzsyndrom
Ara-C	Cytarabin	CTA	computertomographische Koronarangiographie
ART	antiretrovirale Therapie	CU	Colitis ulcerosa
ASA	American Stroke Association		
ASCA	Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper		
ASS	Acetylsalicylsäure		
ATP	Adenosintriphosphat		
AV-Block	atrioventrikulärer Block		
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften		
BE	Broteinheit		
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster-Gruppe		
BMD	bone mineral density, Knochendichte		
BMI	Body-Mass-Index, Verhältnis von Körpergröße und Gewicht		

CVVH	kontinuierliche veno-venöse Hämo- filtration	EVR	early virologic response, frühes virologi- sches Ansprechen
CYP	Cytochrom-P450-Isoenzym	FDA	Food and Drug Administration
CysLT d	Cysteinyl-Leukotrien Tag	FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen pro Sekunde, Einsekundenkapazität
D ₁₋₄	Dopaminrezeptor 1–4	FEV ₁ /VK	relative Einsekundenkapazität
DA	Dosieraerosol	FGA	first generation antipsychotic, Antipsycho- tikum der 1. Generation
DAA	direct-acting agents, Wirkstoffe mit direk- tem Angriff auf virale Zielstrukturen	FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
DAIG	Deutsche AIDS Gesellschaft	FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
DBD	diastolischer Blutdruck	fT ₃	freies T ₃
DCIS	duktales Carcinoma in situ	fT ₄	freies T ₄
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft	G-CSF	granulocyte colony stimulating factor, Granulozyten-koloniestimulierender Fak- tor
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedi- zin und Familienmedizin	GERD	gastroesophageal reflux disease, gastroöso- phageale Refluxkrankheit
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (erste Erhebungswelle)	GFR	glomeruläre Filtrationsrate
DES	drug eluting stent, beschichteter Koronars- tent	GINA	Global Initiative for Asthma
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	GIO	glucocorticoidinduzierte Osteoporose
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie	GI	gastrointestinal
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	GKV	gesetzliche Krankenversicherung
DM	Diabetes mellitus	GLP-1	Glucagon-like-Peptide 1
DMARD	disease-modifying anti-rheumatic drugs, Basistherapie bei entzündlichen rheumati- schen Erkrankungen	GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
DPD	Dihydropyrimidindehydrogenase	GOLD	Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease, Klassifikation der COPD in vier Stufen (GOLD 1–4)
DPP-4- Inhibitor	Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor	H	Histaminrezeptor
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry, Dual- Röntgen-Absorptiometrie	H ₁	Histamin-H ₁ -Rezeptor
E. coli	Escherichia coli	H ₂ -RA	Histamin-H ₂ -Rezeptorantagonisten
E2V	Estradiolvalerat	HAV	Hepatitis-A-Virus
EAS	European Atherosclerosis Society	HbA _{1c}	Glykohämoglobin
EBV	Epstein-Barr-Virus	HBV	Hepatitis-B-Virus
Echo-KG	Echokardiographie	hCG	humanes Choriongonadotropin
EE	Ethinylestradiol	HCV	Hepatitis-C-Virus
EEG	Elektroenzephalogramm	HCV-RNA	Ribonukleinsäure des Hepatitis-C-Virus
eGFR	estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate	HD	Hämodialyse
EKG	Elektrokardiogramm	HDF	Hämodiafiltration
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur	HDL	high density lipoprotein, Lipoprotein mit hoher Dichte
EPS	extrapyramidales Syndrom	HDL-C	High-density-Lipoprotein-Cholesterol
EPT	Estrogen-Progesteron-Therapie	HER2	Human epidermal growth factor receptor 2, humaner epidermaler Wachstumsfak- tor-Rezeptor
ERD	erosive reflux disease, erosive Refluxkrank- heit	HET	Hormonersatztherapie
ESBL	extended-spectrum beta-lactamases	HF	Hämofiltration
ESC	European Society of Cardiology	HF-PEF	heart failure with preserved ejection frac- tion, Herzinsuffizienz mit erhaltener Aus- wurfraction
ESRD	end-stage renal disease, terminale Nieren- insuffizienz	HF-REF	heart failure with reduced ejection frac- tion, Herzinsuffizienz mit verminderter linksventrikulärer Auswurfraction
ET	Estrogenmonotherapie	HIV	human immunodeficiency virus, mensch- liches Immunschwächevirus
EULAR	European League Against Rheumatism		

HLA	human leukocyte antigen, humanes Leukozytenantigen	LDL	low density lipoproteins, Lipoproteine mit geringer Dichte
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation	LDL-C	Low-density-Lipoprotein-Cholesterol
HWI	Harnwegsinfekt	LES	lower esophageal sphincter, unterer ösophagealer Schließmuskel
IE	Internationale Einheit	LH	luteinisierendes Hormon
i. v.	intravenös	LNG	Levonorgestrel
IA	Immunadsorption	LTRA	Leukotrien-Rezeptorantagonist
IASP	International Association for the Study of Pain	LVEF	left ventricular ejection fraction, linksventrikuläre Auswurfraction
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision	M	muscarinischer Acetylcholinrezeptor
ICS	inhalatives Corticosteroid	MABA	bi-functional molecule with muscarinic antagonism and β_2 -agonism, dual wirksamer Muscarinantagonist/ β_2 -Sympathomimetikum
IEN	intraepitheliale Neoplasie	MAO	Monoaminoxidase
IFN	Interferon	MAO-B	Monoaminoxidase-Typ-B
Ig	Immunglobulin	MAP	Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis
IgG	Immunglobulin G	MC	Morbus Crohn
IL	Interleukin	MCP	Metoclopramid
ILAE	International League Against Epilepsy	MDI	metered dose inhaler
INI	Integrase-Inhibitor	MDRD	Modification of diet in Renal Disease, Berechnung der glomerulären Filtrationsrate nach der Formel der MRDD-Studie
INR	International Normalized Ratio, Laborparameter, Bestimmung anhand der Thromboplastinzeit	MDS	myelodysplastisches Syndrom
IPS	idiopathisches Parkinsonsyndrom	MHC	major histocompatibility complex, Haupthistokomplexibilitätskomplex
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	mmHg	mm Quecksilbersäule
ISDN	Isosorbiddinitrat	mMRC	modifizierte Medical-Research-Council-Dyspnoe-Skala
ISMN	Isosorbid-5-mononitrat	MP	Methylprednisolon
ITGV	intrathorakales Gasvolumen	MPA	Methoxyprogesteronacetat
IUS	Intrauterinsystem	MRA	Mineralocorticoid-Rezeptorantagonist
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes	MRD	minimal residual disease, minimale Resterkrankung
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative	MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
KG	Körpergewicht	MRT	Magnetresonanztomographie
KHK	koronare Herzkrankheit	MS	multiple Sklerose
KI	Kontraindikation	MSA	Multisystematrophie
KIS	klinisch isoliertes Syndrom	MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite Scale
KM	Knochenmark	MSU	Mononatriumurat
KOF	Körperoberfläche	MTD	maximale Tagesdosis
KOK	kombiniertes orales Kontrazeptivum	mTOR	mammalian target of rapamycin
KRK	kolorektales Karzinom	MTX	Methotrexat
LABA	long-acting beta-2-agonist, langwirksames β_2 -Sympathomimetikum	MUSE	Metaplasie, Ulzeration, Strikatur, Erosion
LADA	latent autoimmune diabetes in adults, versteckter Autoimmundiabetes bei Erwachsenen	NA	Noradrenalin
LAMA	long-acting muscarinic anticholinergic/antagonist, langwirksames Anticholinergikum	NAK	neutralisierender Antikörper
LCA	linke Koronararterie, Arteria coronaria sinistra	NCEP	National Cholesterol Educating Program
LDH	Lactatdehydrogenase	NERD	non-erosive reflux disease, nichterosive Refluxkrankheit
		NETA	Norethisteronenantat
		NMDA	N-methyl-D-aspartat

NNPI	nichtnukleosidischer Polymeraseinhibitor	PPAR γ	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ
NNRTI	nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor	PPI	Protonenpumpeninhibitor, Protonenpumpenhemmer
NO	Stickstoffmonoxid	PPMS	primär progrediente multiple Sklerose
NOAK	neue orale Antikoagulanzen	PSP	progressive supranuclear palsy, progressive supranukleäre Blickparese
NOD2	nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2	PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
NPH	neutrales Protamin Hagedorn	PTT	partial thromboplastin time, partielle Thromboplastinzeit
NRS	numerische Ratingskala	PTW	Prätest-Wahrscheinlichkeit
NRTI	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor	QALY	qualitätsadjustiertes Lebensjahr
NSAID	nonsteroidal antiinflammatory drugs, nichtsteroidale Antirheumatika	QST	quantitativ sensorische Testung
NSTE-ACS	non ST-segment elevation acute coronary syndrome, akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung	QTc	frequenzkorrigierte QT-Zeit
NSTEMI	non-ST-Segment elevation myocardial infarction, Nicht-ST-Hebungsinfarkt	RA	rheumatoide Arthritis
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie	RABA	rapid-acting beta-2-agonist, raschwirkendes β_2 -Sympathomimetikum
NW	Nebenwirkung	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
NYHA	New York Heart Association	RANK	Rezeptor-Activator of NF- κ B
OAD	orales Antidiabetikum	RANKL	Rezeptor-Activator of NF- κ B Ligand
OATP	organic anion-transporting polypeptide; Organo-Anion-Transporter	RCA	rechte Koronararterie, Arteria coronaria dextra
OK	orales Kontrazeptivum	RCX	Ramus circumflexus
OPG	Osteoprotegerin	Rf	Rheumafaktor
OTC	Over the counter, nicht verschreibungspflichtig	RIVA	Ramus interventricularis anterior
p. o.	per os, peroral	RPGN	rapidly progressive glomerulonephritis, rasch progressive Glomerulonephritis
p-ANCA	perinukleärer antineutrophiler cytoplasmatischer Antikörper	RRMS	relapsing remitting multiple sclerosis, schubförmige multiple Sklerose
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test	RTV	Ritonavir
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit	RV	Residualvolumen
PCA	patient-controlled analgesia, patientenkontrollierte Analgesie	RVR	rapid virologic response
PCI	percutaneous coronary intervention, perkutane Koronarintervention	S. pneumoniae	Streptococcus pneumoniae, syn. Pneumokokken
PCR	Polymerase-Kettenreaktion	SABA	short-acting-beta-2-agonist, kurzwirksames β_2 -Sympathomimetikum
PCT	Procalcitonin	SBD	systolischer Blutdruck
PDE	Phosphodiesterase	scHET	sequenzielle kombinierte HET
PE	Plasmapherese	SD	Standardabweichung
PEF	peak expiratory flow, mit Peak-Flow-Meter gemessene Atemstromstärke	SGA	second generation antipsychotik, atypisches Neuroleptikum
PEP	Postexpositionsprophylaxe	SGLT-2	sodium-glucose linked transporter 2, Natrium-Glucose-Kotransporter 2
PETN	Pentaerithryl-tetranitrat	SHBG	sexualhormonbindendes Globulin
PGP	permeabilityglycoprotein, P-Glykoprotein	SIRS	systemic inflammatory response syndrome
PgR	Progesteronrezeptor	SNRI	serotonin noradrenalin reuptake inhibitors, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmemhemmer
PI	Proteaseinhibitor	SPAF	stroke prevention in atrial fibrillation
PM	poor metabolizer, langsame Metabolisierer	SPECT	single photon emission computer tomography, Single-Photon-Emissions-Computertomographie
PML	polymorphe Leukozyten, progressive multifokale Leukoenzephalopathie	SPMS	sekundär progrediente multiple Sklerose
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck	SSEP	somatosensibel evozierte Potenziale
pO ₂	Sauerstoff-Partialdruck		

SSRI	selective serotonin reuptake inhibitors, selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
STD	sexually transmitted diseases, sexuell übertragbare Erkrankungen	TRG	Triglyceride
STI	sexually transmitted infections, sexuell übertragbare Infektionen	TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction, ST-Hebungsinfarkt	TSH	thyreoideastimulierendes Hormon, Thyrotropin
STR	single-tablet regimen	TTK	Tagestherapiekosten
SUDEP	sudden unexpected death in epilepsy	TTS	transdermales therapeutisches System
SUP	stress ulcer prophylaxe, Stressulkus-Prophylaxe	UA	unstable angina, instabile Angina
SVR	sustained virologic response	UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
T ₃	Liothyronin	UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
T ₄	Levothyroxin	UPA	Ulipristalacetat
TBC	Tuberkulose	UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
TCA	trizyklische Antidepressiva	VAS	visuelle Analogskala
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation	VEP	visuell evozierte Potenziale
Tg-AK	Thyreoglobulin-Antikörper	VKA	Vitamin-K-Antagonist
TGB	thyroxinbindendes Globulin	VLDL	very low density lipoproteins, Lipoproteine mit sehr geringer Dichte
TIA	transitorische ischämische Attacke	VLPO	ventrolaterales optisches Areal
TLESR	transient lower esophageal sphincter relaxation	VREF	Vancomycin-resistent Enterococcus faecium
TMTP	Thiopurinmethyltransferase	VRS	verbale Ratingskala
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha	VTE	venöse Thromboembolie
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper	VZV	Varicella-Zoster-Virus
		WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
		WW	Wechselwirkung
		ZNS	Zentralnervensystem

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. Ralf Benndorf

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Institut für Pharmazie
Abt. Klinische Pharmazie und Pharmakotherapie
Wolfgang-Langenbeck-Str. 4
06120 Halle (Saale)
E-Mail: ralf.benndorf@pharmazie.uni-halle.de
Kap. 3 Koronare Herzkrankheit

PD Dr. med. habil. Astrid Bertsche

Universitätsklinikum Leipzig AöR,
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Sozialpädiatrisches Zentrum (SPZ)
Liebigstraße 20a
04103 Leipzig
E-Mail: Astrid.Bertsche@medizin.uni-leipzig.de
Kap. 14 Epilepsie

Prof. Dr. rer. nat. Thilo Bertsche

Abt. für Klinische Pharmazie
Institut für Pharmazie, Universität Leipzig
Eilenburger Straße 15a
04317 Leipzig
E-Mail: thilo.bertsche@uni-leipzig.de
Kap. 16 Schmerztherapie

PD Dr. med. David Czock

Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik
Abt. Klinische Pharmakologie und
Pharmakoepidemiologie
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
E-Mail: David.Czock@med.uni-heidelberg.de
Kap. 32 Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Prof. Dr. Kristina Friedland

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Molekulare und Klinische Pharmazie
Cauerstraße 4
91058 Erlangen
E-Mail: leuner@pharmtech.uni-erlangen.de
Kap. 18 Unipolare Depression,
Kap. 19 Bipolare Störung,
Kap. 20 Alzheimer-Demenz,
Kap. 21 Schlafstörungen,
Kap. 23 Diabetes mellitus Typ 2 (Typ-2-Diabetes)

Dr. rer. physiol. Martina Hahn, Pharm. D.

Clinical Assistant Professor (USA)
Vitos Klinik Eichberg
Kloster-Eberbach-Str. 4
65346 Eltville
Kap. 2 Arterielle Hypertonie

Prof. Dr. Georg Hempel

Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Institut für Pharmazeutische und Medizinische
Chemie, Klinische Pharmazie
Corrensstraße 48
48149 Münster
E-Mail: georg.hempel@uni-muenster.de
Kap. 30 Leukämie,
Kap. 40 Sepsis

Martina Henrichsmann

Pharmaxi-Apotheke
Baumgarten 6
48565 Steinfurt
E-Mail: martina.henrichsmann@gmx.de
Kap. 11 Morbus Crohn,
Kap. 12 Colitis ulcerosa

Dr. rer. med. Johanna Herbel

Senefelderstr. 31
10437 Berlin
Kap. 35 Endometriose

Michael Höckel

Leiter Zentralbereich Apotheke
Gesundheit Nordhessen Holding AG
Mönchebergstr. 41–43
34125 Kassel
E-Mail: Michael.Hoeckel@gesundheit-nordhessen.de
Kap. 31 Kolorektales Karzinom

Dagmar Horn

Universitätsklinikum Münster
Apotheke
Albert-Schweizer-Campus 1, Gebäude A3
48149 Münster
E-Mail: dagmar.horn@ukmuenster.de
Kap. 40 Sepsis

Carina John, Pharm. D.

Hinsbecker Weg 14
40670 Meerbusch
E-Mail: carinajohn.mail@gmail.com
Kap. 10 Gastroösophageale Refluxkrankheit

Dr. rer. nat. Isabel-Alexandra Justus

Apothekerkammer Bremen
Eduard-Grunow-Str. 11
28203 Bremen
E-Mail: isabel_justus@gmx.de
Kap. 33 Hormonelle Kontrazeptiva

Nico Kraft

Birken-Apotheke
Hohenstaufenring 59
50674 Köln
E-Mail: n.kraft@uni-bonn.de
Kap. 36 HIV und Aids

Damaris Mertens-Keller, Pharm. D.

Elefanten-Apotheke
Steinstr. 14
48565 Steinfurt
E-Mail: damarism@gmx.de
Kap. 15 Multiple Sklerose

Martina P. Neininger

Bereich Pädiatrische Pharmazie
Abt. für Klinische Pharmazie
Institut für Pharmazie, Universität Leipzig
Eilenburger Straße 15a
04317 Leipzig
E-Mail: martina.neininger@uni-leipzig.de
Kap. 14 Epilepsie

Thi My Hanh Nguyen

Institut für Radiologie, ICMB
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1/Sauerbruchweg 4
10117 Berlin
E-Mail: mina-n@gmx.de
Kap. 24 Schilddrüsenerkrankungen

Alina Pfeifer

Apotheke im Facharztzentrum Paderborn
Mersinweg 22
33100 Paderborn
E-Mail: a.pfeifer@faz-apotheke.de
Kap. 34 Hormonersatztherapie

Dr. Jochen Pfeifer, Pharm. D.

FASCP, MRPharmS; Clinical Assistant Professor (USA)
Adler Apotheke
Friedrichstr. 185
42551 Velbert
E-Mail: pfeif061@umn.edu
Kap. 37 Therapie der Hepatitis C

Ina Richling, Pharm. D.

Kant Apotheke
Hagener Str. 117a
58642 Iserlohn
E-Mail: katharina.richling@gmx.de
Kap. 7 Asthma,
Kap. 8 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
(COPD),
Kap. 28 Hyperurikämie und Gicht

Prof. Dr. Christoph Ritter

Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Institut für Pharmazie, Klinische Pharmazie
Friedrich-Ludwig-Jahn-Str. 17
17489 Greifswald
E-Mail: ritter@uni-greifswald.de
Kap. 29 Brustkrebs

Prof. Dr. Jörg Ritter

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
48149 Münster
E-Mail: ritterj@uni-muenster.de
Kap. 30 Leukämie

Olaf Rose, Pharm. D.

Elefanten-Apotheke
Steinstr. 14
48565 Steinfurt
E-Mail: rose@elefantenapo.de
Kap. 1 Herzinsuffizienz,
Kap. 4 Akutes Koronarsyndrom, Herzinfarkt,
Kap. 5 Schlaganfall, Antikoagulation,
Kap. 6 Dyslipidämie, Hyperlipidämie,
Kap. 9 Mukoviszidose (cystische Fibrose),
Kap. 13 Morbus Parkinson,
Kap. 17 Schizophrenie,
Kap. 22 Diabetes mellitus Typ 1 (Typ-1-Diabetes)

Susanne Schiek

Bereich Geriatrische Pharmazie
Abt. für Klinische Pharmazie
Institut für Pharmazie, Universität Leipzig
Eilenburger Straße 15a
04317 Leipzig
E-Mail: susanne.schick@uni-leipzig.de
Kap. 16 Schmerztherapie

Karin Schmiedel

WIPIG – Wissenschaftliches Institut für
Prävention im Gesundheitswesen
Maria-Theresia-Str. 28
81675 München
E-Mail: karin.schmiedel@gmx.net
Kap. 23 Diabetes mellitus Typ 2 (Typ-2-Diabetes)

Christian Schulz

Klinikum Herford
Apotheke
Schwarzenmoorstr. 70
32049 Herford
E-Mail: Christian.Schulz@klinikum-herford.de
Kap. 37 Therapie der Hepatitis C,
Kap. 38 Infektionen der Atemwege,
Kap. 39 Harnwegsinfekte

Dr. rer. nat. Oliver Schwalbe

Apothekerkammer Westfalen-Lippe
 Bismarckallee 25
 48151 Münster
 E-Mail: o.schwalbe@akwl.de
 Kap. 20 Alzheimer-Demenz

Cornelia Schweizer

Apotheke im Facharztzentrum Paderborn
 Mersinweg 22
 33100 Paderborn
 E-Mail: c.schweizer@faz-apotheke.de
 Kap. 34 Hormonersatztherapie

Dr. sc. hum. Hanna Seidling

Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik
 Abt. Klinische Pharmakologie und
 Pharmakoepidemiologie
 Kooperationseinheit Klinische Pharmazie
 Im Neuenheimer Feld 410
 69120 Heidelberg
 E-Mail: Hanna.Seidling@med.uni-heidelberg.de
 Kap. 32 Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Erik Tenberken

Birken-Apotheke
 Hohenstaufenring 59
 50674 Köln
 E-Mail: tenberken@birkenapotheke.de
 Kap. 36 HIV und Aids

Isabel Waltering, Pharm. D.

Westfälische Wilhelms-Universität
 Institut für Pharmazeutische und Medizinische
 Chemie, Klinische Pharmazie
 Corrensstraße 48
 48149 Münster
 E-Mail: i.waltering@uni-muenster.de
 Kap. 20 Alzheimer-Demenz,
 Kap. 25 Osteoporose,
 Kap. 26 Rheumatoide Arthritis,
 Kap. 27 Arthrose

Mit freundlicher Unterstützung durch

Dr. rer. nat. Dietmar Böcker

Hofeswiese 52
 44269 Dortmund

Dr. med. Angelika Dübbers

Universitätsklinikum Münster
 Klinik Allgemeine Pädiatrie
 Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
 48149 Münster

Drs. Dolf Hage

Gemeinschaftspraxis für Psychiatrie
 Wippert 8a
 48565 Steinfurt
 und Reinhardstr. 37
 10117 Berlin

Prof. Dr. Thomas Liebig

Leiter Neuroradiologie
 Uniklinik Köln
 Kerpener Str. 62
 50937 Köln

Prof. Dr. David Maintz

Leiter des Instituts und der Poliklinik für
 Radiologische Diagnostik
 Uniklinik Köln
 Kerpener Str. 62
 50937 Köln

Prof. Dr. Heymut Omeran

Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinder- und
 Jugendmedizin der Universitätsklinik Münster
 Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
 48149 Münster

Dr. med. Frank Richling

Facharzt für Innere Medizin, Pneumologie,
 Allergologie, Schlafmedizin
 Hindenburgstr. 17
 51643 Gummersbach

Prof. Dr. Heinz Wiendl

Dekan für Forschung und wissenschaftlichen Nach-
 wuchs
 Direktor Klinik für Allgemeine Neurologie Universi-
 tätsklinikum Münster
 Albert-Schweitzer-Campus 1 Gebäude A1
 48149 Münster

Teil A

Kardiovaskuläre Erkrankungen



1 Herzinsuffizienz

Olaf Rose

1.1 Grundlagen	3
1.1.1 Epidemiologie	4
1.1.2 Ätiologie	4
1.1.3 Pathophysiologie	4
1.1.4 Symptome und klinische Präsentation	5
1.2 Diagnostik	5
1.3 Therapie	6
1.3.1 Pharmakotherapie der systolischen Herzinsuffizienz	6
1.3.2 Pharmakotherapie der diastolischen Herzinsuffizienz	11
1.3.3 AMTS-Hinweise	12
1.4 Übersicht der Wirkstoffe	12

Kernaussagen

- ① Herzinsuffizienz beschreibt verschiedene Krankheitsbilder, die als Endstadium anderer Herzerkrankungen begriffen werden können.
- ② Die Herzinsuffizienz ist eine progrediente Krankheit und tritt hauptsächlich im höheren Alter und nach kardialer Vorschädigung auf.
- ③ Bei der Herzinsuffizienz erfüllt das Herz nicht mehr die metabolischen Anforderungen des Körpers, es besteht ein Missverhältnis zwischen Bedarf und Versorgung mit Blut.
- ④ Der Umbau der Ventrikel, auch als Remodeling bezeichnet, wird durch den neurohormonellen Einfluss von proinflammatorischen Zytokinen und besonders durch den Sympathikus (Noradrenalin) und das RAAS (Angiotensin II, Aldosteron) sowie durch Vasopressin vermittelt. Eine neurohumorale Blockade ist somit der wichtigste Therapieansatz.
- ⑤ Viel Bewegung und leichtes aerobes Training verbessern das Krankheitsbild deutlich.
- ⑥ Eine dreifache neurohumorale Blockade mit ACE-Hemmern, Betablockern und Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten bildet die Hauptsäule der Therapie der systolischen Herzinsuffizienz.
- ⑦ ACE-Hemmer sollen bei allen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz als Therapiestandard eingesetzt werden, bei Unverträglichkeit können Sartane verwendet werden.
- ⑧ Nur bestimmte Betablocker kommen bei der Therapie der systolischen Herzinsuffizienz infrage. Sie müssen langsam eingeschlichen werden, da sie sonst die Symptomatik verschlechtern können.
- ⑨ Die Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten Spirolacton und Eplerenon wirken lebensverlängernd und sollen in den NYHA-Stadien II, III und IV zusätzlich zu ACE-Hemmer und Betablocker eingesetzt werden. Hierbei ist der Kaliumspiegel zu kontrollieren.
- ⑩ Ivabradin senkt die Herzfrequenz ohne den Blutdruck zu beeinflussen.
- ⑪ Diuretika werden eingesetzt, wenn Symptome einer Flüssigkeitsretention und Ödembildung beobachtet werden.
- ⑫ Digoxin wirkt vorwiegend symptomatisch. Zur Behandlung der Herzinsuffizienz werden geringere Dosierungen verwendet als z. B. bei Vorhofflimmern.
- ⑬ In der Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz konnte noch kein Wirkstoff gefunden werden, der die Mortalität senkt. Die Therapie orientiert sich an den Symptomen.

1.1 Grundlagen

Der Begriff Herzinsuffizienz umfasst verschiedene Krankheitsbilder und Definitionen:

- die systolische und die diastolische Herzinsuffizienz,
- die akute wie die chronische Herzinsuffizienz,

- Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz oder globale Herzinsuffizienz.

In diesem Kapitel werden nur chronische Formen der Herzinsuffizienz behandelt.

Die **chronische systolische** Herzinsuffizienz wird von der **chronischen diastolischen** Herzinsuffizienz vor

allem durch die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) unterschieden. Bei der diastolischen Herzinsuffizienz ist diese noch erhalten, bei der systolischen ist die LVEF typischerweise $< 40\%$ des im linken Ventrikel enthaltenen Blutes. Werte zwischen 40–55 % deuten auf eine Vorschädigung des Herzens hin, es muss aber nicht zwingend bereits eine Herzinsuffizienz vorliegen. Beim gesunden Herzen werden 55–70 % ausgeworfen. Die Unterscheidung hat auch einen pathophysiologischen Hintergrund und ist bedeutend für die Therapie. Das klinische Erscheinungsbild hingegen ist bei beiden Formen gleich. Beide Varianten können als Endsymptomatik anderer Herzerkrankungen betrachtet werden.

Chronische Herzinsuffizienz hat eine sehr schlechte Prognose. Patienten im fortgeschrittenen Stadium haben eine Lebenserwartung unter einem Jahr, über die Hälfte aller Patienten unabhängig vom Erkrankungsgrad verstirbt innerhalb von fünf Jahren [7]. Herzinsuffizienz hat damit eine schlechtere Prognose als viele Tumorerkrankungen und wird auch von den Patienten häufig unterschätzt [5, 6].

1.1.1 Epidemiologie

Herzinsuffizienz wird im statistischen Jahrbuch 2012 als zweithäufigste Todesursache bei Frauen (vierthäufigste bei Männern) geführt und ist hier für 7,2 % aller Todesfälle verantwortlich (3,9 % bei Männern). Sie nimmt mit dem Alter deutlich zu, sodass mit der demografischen Entwicklung die Bedeutung weiter ansteigen wird. Die Verteilung zwischen den Geschlechtern ist insgesamt zwar ausgewogen, im höheren Alter ab 75 Jahren sind jedoch mehr Frauen betroffen, im Alter unter 75 Jahren mehr Männer [3]. Bei Frauen liegt häufiger eine Hypertonie zugrunde, bei Männern öfter ischämische Ereignisse [10, 11]. Über 80-jährige Europäer haben zu mehr als 10 % eine nachweisbare Herzinsuffizienz [4].

1.1.2 Ätiologie

Herzinsuffizienz tritt nach verschiedenen Vorschädigungen des Herzens auf und kann als gemeinsame Folgeerkrankung beschrieben werden. Koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, Bluthochdruck und Arrhythmien sind die häufigsten Ursachen einer Vorschädigung und somit gleichzeitig die größten Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz, die entsprechend dieser Ätiologie meist erst im höheren Alter auftritt. Weitere Gründe sind Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien, Gebrauch von aufputschenden Drogen oder Alkohol und Nebenwirkungen von Arzneimitteln, speziell von Chemotherapeutika. Schilddrüsenüber- und -unterfunktionen und HIV-Infektionen können das Risiko für eine Herzinsuffizienz erhöhen. Durch die Vorschädigungen und übermäßigen Belastungen kann es z. B. zu einer Herzmuskelschwächung, Vasokonstriktion

oder Ventrikeldilatation kommen. Mit verringerter Auswurfleistung kann das Herz den Organismus nur noch unzureichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen. Für eine seltene angeborene Form der Herzinsuffizienz, das 1p36-Deletionssyndrom, konnte eine Genveränderung des PRDM16-Gens auf Chromosom 1 nachgewiesen werden.

1.1.3 Pathophysiologie

Herzinsuffizienz entsteht wie beschrieben durch unterschiedliche Vorschädigungen und chronische Überlastungen des Herzens und des Herzmuskels. Pathophysiologisch spielen hierbei verschiedene Faktoren die entscheidende Rolle, die das Herzminutenvolumen (cardiac output) senken und das Herz zur Kompensation zwingen, um die Versorgung aufrechtzuerhalten. Das Herzminutenvolumen errechnet sich durch Herzfrequenz \times Schlagvolumen. Die Herzfrequenz wird durch die Innervation über den Sympathikus und über die Nervi cardiaci, bzw. über den Parasympathikus und den Nervus vagus gesteuert und wird bei nachlassender Leistung kompensatorisch erhöht. Das Schlagvolumen wird hingegen bestimmt durch die Vorlast (begrenzt durch die maximale Ruhelänge der Herzmuskelfasern in der Diastole), die Nachlast und die Kontraktilität. Die Vorlast ist bei systolischer Herzinsuffizienz typischerweise erhöht, die Vasokonstriktion kommt hinzu und kann die mangelnde Perfusion mit weiter steigendem Blutdruck zunächst noch ausgleichen. Die Nachlast wird bestimmt durch den arteriellen Blutdruck und die arterielle Gefäßsteifigkeit. Erhöhte Nachlast führt meist zur kompensatorischen Herzmuskelhypertrophie und zum Remodeling der Kammern. Die schwächere Durchblutung durch die nachlassende Herzleistung wird an der Niere als Volumensenkung erkannt und führt zur Aktivierung des RAAS, mit erhöhter Natrium- und Flüssigkeitsretention in Folge. Die Vasokonstriktion, ebenfalls mit dem Ziel den Blutdruck zu erhöhen und die Versorgung aufrechtzuerhalten, wird vermittelt durch Neurohormone und Transmitter wie Noradrenalin, Angiotensin II, Endothelin-1 und das antidiuretische Hormon (ADH).

Begriffe, die in Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz oft benutzt werden, sind auch das Vorwärts- und Rückwärtsversagen. Vorwärtsversagen ist die besagte Insuffizienz, den Bedarf des Körpers mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen. Das typische Symptom für Vorwärtsversagen ist die Dyspnoe (Atemnot). Als Rückwärtsversagen bezeichnet man den Rückstau des Blutes aus Kreislauf und Lunge. Rückwärtsversagen führt durch Drucksteigerung zu den für die Herzinsuffizienz ebenfalls typischen Symptomen der Ödembildung in Lunge und Extremitäten.

▣ **Tab. 1.1** Symptome und klinische Zeichen für Herzinsuffizienz. Nach ESC-Guideline [16]

Symptome	Diagnosekriterien
Typische Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ■ Kurzatmigkeit, ■ Orthopnoe, ■ Knöchelödem, ■ Abgeschlagenheit, Müdigkeit, ■ Beschwerden bei körperlicher Belastung 	Klare Diagnosekriterien: <ul style="list-style-type: none"> ■ erhöhter Jugularvenendruck, ■ hepatojugulärer Reflux, ■ S3-Herzton, Galopp, ■ Herzgeräusche
Weitere Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ■ nächtlicher Husten, ■ Pfeifen, ■ starke Gewichtszunahme (> 2 kg/Woche), ■ Gewichtsabnahme (fortgeschrittene Herzinsuffizienz), ■ Appetitlosigkeit, ■ Depression, ■ Orientierungslosigkeit, ■ Synkope, ■ Palpitationen 	Weitere Diagnosekriterien: <ul style="list-style-type: none"> ■ andere periphere Ödeme, ■ Tachykardie, ■ Tachypnoe (Atemfrequenz > 16/min), ■ Hepatomegalie, ■ Aszites, ■ Kachexie

1.1.4 Symptome und klinische Präsentation

Neben den klassischen Symptomen Atemnot und Ödembildung klagen die Patienten häufig auch über Müdigkeit, generell abnehmende Leistungsfähigkeit, Husten, Appetitlosigkeit und nächtlich vermehrtes Wasserlassen durch den Rückfluss aus den Ödemen in Ruheposition. Bezeichnend ist auch das besonders nächtliche Hochlagern des Oberkörpers, das von den Patienten mit Rückstau in die Lunge als angenehm empfunden wird. Die oft beobachtete Gewichtszunahme ist entsprechend durch die Wassereinlagerungen bedingt. Mit zunehmendem Krankheitsstadium werden die Bewegungsmöglichkeiten eingeschränkt.

▣ **Tab. 1.2** Stadien der chronischen Herzinsuffizienz. NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz (nach Leistungsfähigkeit). Nach Nationale Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz

NYHA-Klasse	Symptome
NYHA I (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation, alltägliche körperliche Belastung verursacht noch keine inadäquate Erschöpfung, keine Rhythmusstörungen und keine Luftnot oder Angina pectoris
NYHA II (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung, stärkere körperliche Belastung (z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
NYHA III (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit, keine Beschwerden in Ruhe, geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z. B. Gehen in der Ebene
NYHA IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit

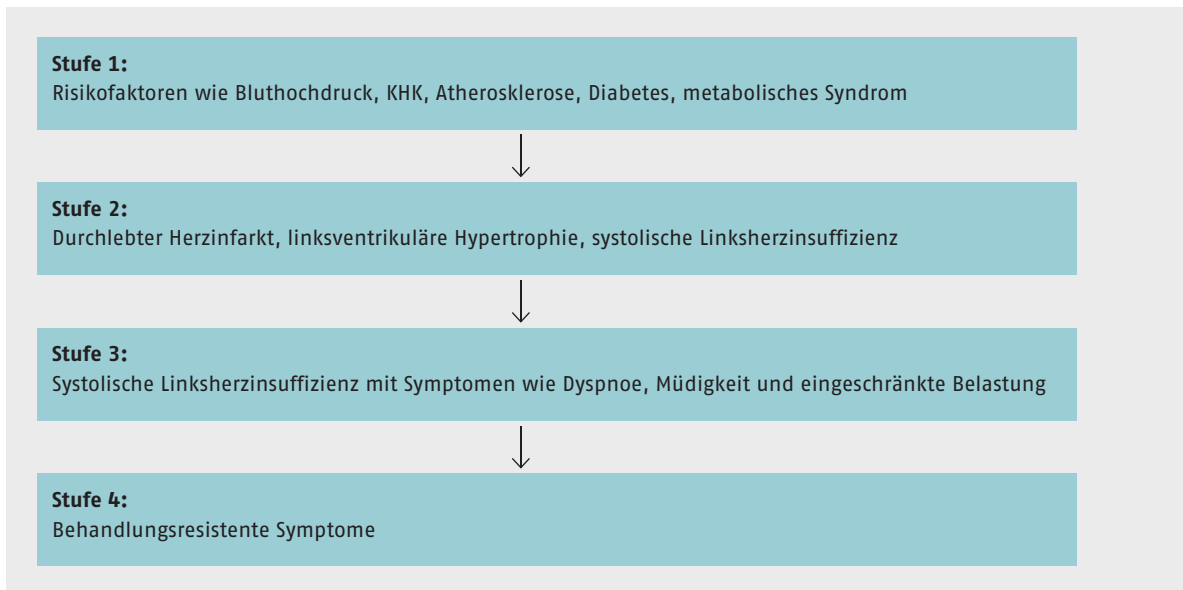
Das Unvermögen, auch nur auf die geringsten Belastungen zu reagieren, führt letztendlich zu Bettlägerigkeit. Eine sinkende Sauerstoffsättigung unter 90 % und eine plötzliche Hypotension sind Alarmzeichen, die eine stationäre Einweisung bedingen [9].

1.2 Diagnostik

Die angeführten Symptome sind in Kombination mit der oftmals bekannten kardialen Vorschädigung bezeichnend und dienen auch zur Einteilung in die bekannten NYHA-Kategorien (▣ Tab. 1.2).

Während die NYHA-Klassifikation sich sehr bewährt hat und sich vorwiegend an Symptomen orientiert, führt die Leitlinie der ACC/AHA die Kategorien A–D ein, die sich eher an Risikofaktoren und an strukturelle Veränderungen hält und für die zielgerichtete Pharmakotherapie daher genauer trennt.

Die genaue Diagnose kann nur durch eine Echokardiographie mittels Ultraschall gestellt werden, bei der neben der organischen Begutachtung auch die Ejektions- oder Auswurfraction bestimmt werden sollte. Die Auswurfraction bezeichnet denjenigen Prozentsatz an Blutvolumen, der aus der jeweiligen Herzkammer ausgeworfen wird und errechnet sich, indem man das endsystolische Volumen vom enddiastolischen Volumen abzieht und die Differenz ins Verhältnis zum enddiastolischen Volumen setzt. 60–70 % des Volumens sollten beim Herzgesunden ausgeworfen werden. Ist dieser Prozentsatz im linken Herzen vermindert, spricht man von der Herzinsuffizienz mit verminderter linksventrikulärer Auswurfraction (engl. heart failure with reduced ejection fraction, HF-REF) oder von systolischer Herzinsuffizienz, der Grenzwert für die Diagnose liegt bei <40 % (teilweise bei <45 %). Ist die Auswurfraction nicht beeinträchtigt, spricht man von einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction (engl. heart failure with preserved ejection fraction, HF-PEF), die bei Frauen übrigens deutlich häufiger ist [10]. Als Labormarker lie-



○ Abb. 1.1 Typische Entwicklungsstufen einer Linksherzinsuffizienz

fern das natriuretische Peptid Typ B (BNP, B-type Natriuretic Peptide) und dessen N-terminales Prohormon (NT-proBNP, N-terminal Prohormone of B-type Natriuretic Peptide) gute Ergebnisse. Zusammen mit dem klinischen Bild kann anhand dieser Peptide sogar die Diagnose gestellt werden [14]. Beide Hormone dienen in den aktuellen Leitlinien der ESC (European Society of Cardiology) als Ausschlusskriterium zur Differenzialdiagnose der Herzinsuffizienz [15]. NT-ProBNP Werte unter $300 \mu\text{l}$ schließen eine akute Herzinsuffizienz aus, Werte $< 125 \mu\text{l}$ sprechen gegen eine chronische Herzinsuffizienz. Für BNP gelten diesbezüglich Werte von $< 100 \mu\text{l}$ als Cut-off-Wert für eine akute, und $< 35 \mu\text{l}$ für eine chronische Herzinsuffizienz. Abhängig von der Grunderkrankung kommen zusätzlich natürlich alle anderen Untersuchungsmöglichkeiten des Herzens in Betracht, wie Belastungstests, EKG oder Herzkatheter. Differenzialdiagnostisch muss vor allem an eine Anämie gedacht werden und das Blutbild überprüft werden. Ferritinwerte unter $100 \mu\text{l}$ oder eine Eisen-Transferrin-Sättigung unter 20% gelten als Indikation für eine i. v. Eisentherapie. Rasselgeräusche beim Abhören der Lunge deuten auf ein Lungenödem hin.

1.3 Therapie

In der Therapie der Herzinsuffizienz muss zunächst nach systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz unterschieden werden. Die meisten Daten und Studien in der Pharmakotherapie beziehen sich auf die systolische Form, die diastolische Herzfrequenz ist klinisch deutlich schlechter erforscht und daher hauptsächlich symptomatisch behandelbar.

■ **MERKE** Leichtes Bewegungstraining ist bei beiden Formen der Herzinsuffizienz günstig. Natriumrestriktion auf $< 2-3 \text{ g/d}$ und Flüssigkeitsbeschränkungen auf $< 1,5 \text{ l}$ sind üblich und scheinen plausibel um der Flüssigkeitslast entgegen zu wirken, sind aber nicht evidenzbasiert und werden inzwischen zunehmend infrage gestellt [47]. ☺ Bewegung senkt die Mortalität [8]. Dies gilt in besonderem Maße für Frauen. Frauen profitieren sogar bei einer Auswurfraction von weniger als 35% noch von einer Bewegungstherapie, nicht aber Männer [13]. Auch Gewichtskontrolle und Raucherentwöhnung sind wichtige Lebensstilveränderungen, von denen jeder Betroffene profitiert.

1.3.1 Pharmakotherapie der systolischen Herzinsuffizienz

In der Pharmakotherapie der systolischen Herzinsuffizienz (HF-REF) wird je nach Schweregrad und Symptomen unterschiedlich behandelt. ☺ Die dreifache neurohumorale Blockade mit ACE-Hemmern/Sartanen, Beta-blockern und Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) bildet in allen Leitlinien die Säule der Behandlung und ist die prinzipielle Therapiestrategie. Ergänzt wird diese prognoseverbessernde Dreifachtherapie um Wirkstoffe zur Verbesserung der Symptomatik, hierunter vor allem die Schleifendiuretika und Digoxin.

ACC/AHA-Stage-A-Patienten sind noch ohne Symptome, weisen aber ein hohes Risiko auf, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Neben den oben beschriebenen nichtpharmakologischen Maßnahmen, sollte hier bereits der Einsatz von ACE-Hemmern erwogen wer-

den, sobald z. B. eine Hypertonie oder ein Diabetes diagnostiziert wurde. Stage-B-Patienten profitieren zusätzlich zu dem ACE-Hemmer teilweise bereits von einem zusätzlichen bestimmten Betablocker. Ab Stage C sind ACE-Hemmer und einige Betablocker regelmäßig indiziert, Diuretika können kombiniert werden. Hier werden zur Ödemausschwemmung und zur Besserung der Luftnot meist Schleifendiuretika benötigt, Thiazide sind in den meisten Fällen zu schwach wirksam. Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sollten ab einer EF ≤ 35 und ab NYHA II unter Kontrolle des Kaliumspiegels zusätzlich eingesetzt werden. Bei Patienten, die auf eine Pharmakotherapie kaum noch ansprechen und die in Stage D eingruppiert werden, kann in Abhängigkeit von der Komorbidität und des Allgemeinzustands eine Herztransplantation als Ultima Ratio angestrebt werden.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und die ESC stellen einerseits heraus, dass lebensverlängernde Maßnahmen und leitliniengerechte Therapie unbedingt häufiger beachtet werden sollten, vermehrt wird aber auch der Einsatz von Arzneimitteln, die nur symptomatisch wirken und somit die Lebensqualität verbessern, betont. Ein weiteres Behandlungsziel ist nach ESC auch die Vermeidung von Hospitalisierungen.

Pharmakotherapieübersicht

Medikamente zur Verbesserung der Prognose

- Alle Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz sollen einen ACE-Hemmer oder ein Sartan in hoher Dosierung erhalten.
- Nur bestimmte Betablocker sollen eingesetzt werden, sobald die Patienten hämodynamisch stabil sind.
- Aldosteron/Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sollen häufiger und früher berücksichtigt werden, dabei muss der Kaliumspiegel überwacht werden.

Symptomatisch wirkende Medikamente

- Bei Ödembildung soll vorzugsweise ein Schleifen-diuretikum eingesetzt werden.
- Digoxin-Präparate wirken nur symptomatisch und haben eine geringe therapeutische Breite. Sie senken aber auch die Hospitalisierungsrate.
- Ivabradin senkt wie Digoxin die Hospitalisierungsrate und kann mit Betablockern kombiniert werden sofern der Puls ≥ 70 ist.

Medikamente bei besonderen Einsatzgebieten

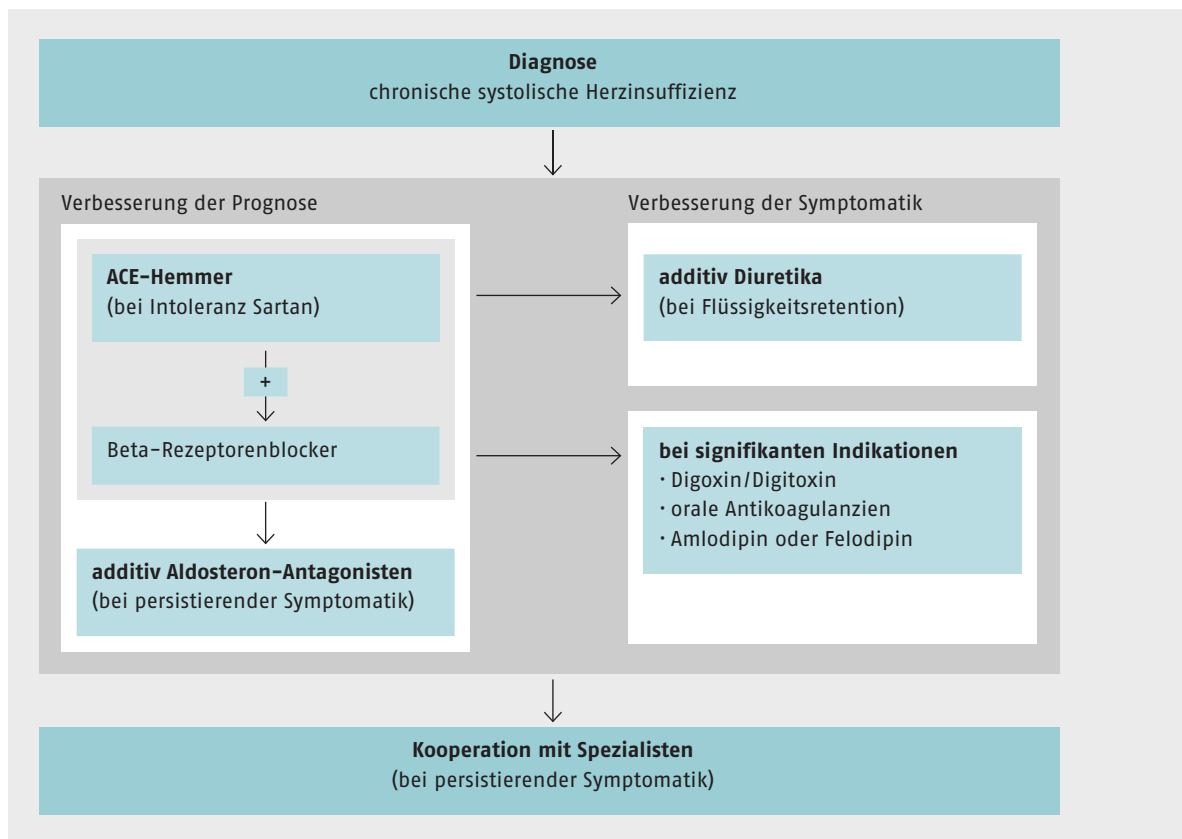
- Calciumkanalblocker sind mit Ausnahme von Amlodipin und Felodipin bei systolischer Herzinsuffizienz kontraindiziert, bei diastolischer aber hilfreich.
- Antiarrhythmika sind mit Ausnahme von Amiodaron kontraindiziert.

ACE-Hemmer

⑦ ACE-Hemmer sind die wichtigste Substanzklasse, die bei der chronischen systolischen Herzinsuffizienz zum Einsatz kommt. Schon bei asymptomatischer Herzinsuffizienz in NYHA I sieht z. B. die entsprechende nationale Versorgungsleitlinie [9] eine Indikation für ACE-Hemmer. Ein positiver Effekt auf die Mortalität ist eindeutig und für alle Krankheitsstadien nachgewiesen worden, Hospitalisierungsraten verringern sich [17, 19, 20]. Klar ist auch, dass der Nutzen mit der Dosis steigt und deshalb möglichst hohe Dosierungen angestrebt werden sollten [18]. Hierbei muss unbedingt über vier Wochen langsam auftitriert werden, um eine Hypotonie und negative Effekte auf die Nierenfunktion sowie Elektrolytverschiebungen zu vermeiden. ACE-Hemmer bewirken auch einen verlangsamten Krankheitsverlauf und verbessern die Symptome der Herzinsuffizienz. Eine Kombination von ACE-Hemmern und Sartanen reduziert die Mortalität nicht und die Risiken stehen in keinem Verhältnis zum Nutzen, wie auch eine Metaanalyse der Studien RESOLVD, ValHeFT, CHARM-Added und VALIANT ergab [21, 22, 23, 24]. Eine solche Therapie sollte daher denjenigen Patienten vorbehalten sein, die trotz anderer Medikation noch symptomatisch sind. Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Betablocker und einem Mineralocorticoid-Rezeptorblocker (MRA) ist aber stets diejenige Kombinationsbehandlung, die zu bevorzugen ist, da mit diesen drei Arzneimitteln im Zusammenspiel die Mortalität gesenkt werden konnte. ACE-Hemmer-Husten ist die häufigste und bekannteste Nebenwirkung dieser Substanzklasse und tritt üblicherweise während der ersten acht Wochen nach Therapiebeginn auf [29]. Eine seltene allergische Nebenwirkung ist das berüchtigte Angioödem. ACE-Hemmer erhöhen den Kaliumspiegel und senken den Nierendruck, beides besonders auch in Kombination mit anderen Arzneimitteln. ACE-Hemmer senken den Blutdruck übermäßig stark, wenn sie zusätzlich zu Diuretika gegeben werden. ACE-Hemmer mit einmal täglicher Gabe werden aus Gründen der Adhärenz bevorzugt eingesetzt.

Sartane (Angiotensin-II-Rezeptorblocker/ARBs-/AT₁-Antagonisten)

Sartane sind ähnlich effektiv wie ACE-Hemmer, es konnte aber keine Überlegenheit gezeigt werden, weshalb sie z. B. von der ESC, AHA und der NVL weiterhin nur als Ersatz für ACE-Hemmer gelistet werden und erst zum Einsatz kommen, wenn ein ACE-Hemmer entweder nicht vertragen wird oder der Patient nur ungenügend anspricht. Die meisten Studien wurden mit Candesartan und mit Losartan durchgeführt, sodass für diese Wirkstoffe die beste Evidenzlage bei Herzinsuffizienz gegeben ist. Sämtliche Leitlinien unterscheiden aber nicht zwischen verschiedenen Sar-



● **Abb. 1.2** Schematische Darstellung der Pharmakotherapie bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz. Nach NICE-Leitlinie 2005 [34]

■ **Tab. 1.3** ACE-Hemmer-Äquivalenzdosierungen in der Hypertoniebehandlung bis zur zugelassenen Höchstdosierung in der Behandlung der Herzinsuffizienz (basierend auf Zulassungsdaten und klinischer Erfahrung)

Wirkstoff	Niedrigste Dosis	Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis	Höchste Dosis
Benazepril	5 mg	10 mg	20 mg	–	–
Captopril	6,25 mg (3 ×/d)	12,5 mg (3 ×/d)	25–37,5 mg (3 ×/d)	50 mg (3 ×/d)	100–150 mg (3 ×/d)
Enalapril	5 mg	10 mg	20 mg	20 mg (2 ×/d)	–
Fosinopril	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	–
Lisinopril	5 mg	10 mg	20 mg	35 mg	–
Moexipril ²	3,75 mg	7,5 mg	15 mg	30 mg	60 mg
Perindopril	2 mg	4 mg	–	–	–
Quinapril	2,5 mg (2 ×/d)	10 mg	20 mg	20 mg (2 ×/d)	–
Ramipril	1,25 mg	2,5 mg	5 mg	10 mg	–
Trandolapril ¹	0,5 mg	1 mg	2 mg	4 mg	–

¹In D nicht zur Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassen,

²in D nicht im Handel

□ **Tab. 1.4** Titrieren der Dosierung von Betablockern zur Behandlung der Herzinsuffizienz

Wirkstoff	Startdosis	Zwischenschritte ¹	Zieldosis (< ca. 80) ²	Zieldosis (> ca. 80) ²
Bisoprolol	1,25 mg, 1 × tägl.	2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg, jeweils für eine Woche	5 mg, 1 × tägl.	10 mg, 1 × tägl.
Carvedilol	3,125 mg, 2 × tägl.	Verdoppelung alle 2 Wochen	25 mg, 2 × tägl.	50 mg, 2 × tägl.
Metoprolol-succinat	25 mg, 1 × tägl. in NYHA I/II, 12,5 mg, 1 × tägl. in NYHA III/IV	Verdoppelung alle 2 Wochen	200 mg, 1 × tägl.	200 mg, 1 × tägl.
Nebivolol	1,25 mg, 1 × tägl.	Verdoppelung alle 2 Wochen	10 mg, 1 × tägl.	10 mg, 1 × tägl.

¹Bis Puls ca. 60, ansonsten bis zur Zieldosis,

²Gewicht des Patienten in Kilogramm

tanen. Candesartan und Losartan sind jedenfalls in Höchstdosierung gleichwertig, niedrige Dosen von Losartan scheinen weniger effektiv zu sein. Für die Sartane gilt deshalb ebenso wie für die ACE-Hemmer, dass nach langsamer Dosissteigerung möglichst die höchste Dosierung zum Einsatz kommen sollte [25].

ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren)

Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren (ARNI) werden die Säule der ACE-Hemmer/Sartane vermutlich rasch ersetzen. Der duale Wirkstoff LCZ696, der aus dem Nepriylsin-Inhibitor Sacubitril und dem Sartan Valsartan besteht, konnte in der PARADIGM-HF-Studie überraschend deutlich überzeugen. Der primäre Endpunkt, bestehend aus Tod oder Klinikeinweisung wegen Herzinsuffizienz, war unter dem ARNI um 20 % seltener als unter Enalapril. Angioödeme traten zwar häufiger als unter Enalapril auf, insgesamt war die Verträglichkeit aber sogar besser, es traten z. B. weniger Hyperkaliämien und Husten auf.

Betablocker

⊕ Auch Betablocker kommen bereits ab NYHA I zum Einsatz, sofern ein Herzinfarkt vorliegt. Ab NYHA II sind sie regelmäßig indiziert und bewirken eine deutliche Senkung der Mortalität um > 30 % [30]. Man nimmt an, dass die günstigen Wirkungen der Betablocker kein Klasseneffekt sind. Zum Einsatz kommen sollten vielmehr in der Therapie der Herzinsuffizienz nur Bisoprolol, Metoprololsuccinat (retard), Carvedilol oder Nebivolol [9, 48]. Zwar wird diskutiert, ob auch andere Betablocker eine gleich günstige Wirkung haben könnten [26], jedoch liegen harte Daten und kontrollierte Studien bisher speziell nur für diese vier Substanzen vor, entsprechend ist auch die Zulassung zur Behandlung der Herzinsuffizienz in Deutschland auf diese vier Betablocker beschränkt. Nicht retardiertes Metoprolol war in Studien gegenüber Carvedilol deutlich unterlegen, auch Bucindolol konnte in der BEST-Studie nicht überzeugen. Die Studie wurde sogar vorzeitig angebrochen,

weil die erwartete Mortalitätsenkung ausblieb [27]. Inzwischen kann man allerdings mit einem Gentest auf Bucindolol-Responder testen [28]. Betablocker sollten erst dann eingesetzt werden, wenn der Patient ca. einen Monat hämodynamisch stabil ist (Systole > ca. 85, Puls > 60), in der akuten Phase könnten Betablocker die Herzinsuffizienz verschlechtern. Die Leitlinien haben den Zeitpunkt zum Therapiebeginn inzwischen allerdings weiter vorverlegt und empfehlen nun den Therapiebeginn alternativ auch schon im Krankenhaus oder zur Entlassung. Betablocker müssen, ähnlich wie ACE-Hemmer oder Sartane, sehr langsam eingeschlichen werden. Als Faustformel gilt hier eine Verdopplung der Dosis alle 2 Wochen und ein Erreichen der Zieldosis nach 6–8 Wochen. Hierbei muss auf eine initiale Verschlechterung der Symptome der Herzinsuffizienz geachtet werden, der Patient sollte darauf vorbereitet werden. So kann die Ödemneigung durch Betablocker zunächst verstärkt werden, Müdigkeit und Abgeschlagenheit zunehmen und eine Bradykardie bis hin zum Herzblock auftreten. Eine übermäßige Hypotension tritt üblicherweise schon in den ersten 24–48 Stunden auf. Die Dosierung des Betablockers wird solange gesteigert, bis entweder die Maximaldosierung erreicht ist oder der Puls sich auf ca. 60 Schläge pro Minute einpendelt. Betablocker haben sich in großen Herzinsuffizienzstudien auch in Subgruppen mit Diabetes, koronarer Herzkrankheit, bei älteren Patienten und bei Frauen bewährt. Sie sollten auch bei milder Symptomatik schon eingesetzt werden. Auch wenn nur geringe Dosen eines ACE-Hemmers gegeben werden ist die Kombination mit einem Betablocker sinnvoll und bringt einen stärkeren Effekt, als die Dosissteigerung des ACE-Hemmers [16].

MRA (Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, Aldosteron-Antagonisten)

⊕ Die Wirkstoffe Spironolacton und Eplerenon bilden die Substanzklasse der MRA, deren Bedeutung in der Therapie der Herzinsuffizienz in den letzten Jahren

mehr und mehr aufgewertet wurde. Klinisch gesehen kann man sie als spezifische Medikamente gegen Herzinsuffizienz betrachten, nicht als Diuretika. Die RALES-Studie zeigte schon vor über einem Jahrzehnt die positiven Eigenschaften von Spironolacton bei Herzinsuffizienzpatienten mit NYHA III und IV durch eine deutliche Verringerung der Mortalität in der Studienpopulation [31]. Sie wurde daher vorzeitig abgebrochen. In weiteren Studien konnten positive Wirkungen auch für NYHA-I- und NYHA-II-Patienten gezeigt werden [32]. Die EPHEUS-Studie wiederholte den Erfolg mit Eplerenon, einem MRA mit geringerer Affinität zum Glucocorticoid-, Androgen- und Progesteron-Rezeptor [33]. Diese relative Selektivität auf den Aldosteron-Rezeptor verhindert das Auftreten einer Gynäkomastie, einer häufigen und unangenehmen Nebenwirkung von Spironolacton. Unverändert bleibt jedoch das Risiko für eine Hyperkaliämie, der hauptsächlichen Nebenwirkung der MRAs. Eine Therapie mit einem MRA erfordert daher stets ein Monitoring der Kaliumspiegel. Durch die übliche Kombination mit einem ACE-Hemmer oder Sartan potenziert sich dieses Risiko noch weiter. Die EMPHASIS-Studie ebnete den Weg zum Einsatz von Eplerenon auch bei NYHA-II-Patienten mit einer EF < 35 %. Bei einer GFR zwischen 30 und 50 ml/min wird die Dosierung auf 12,5 mg/d einmal täglich gesenkt, unter 30 ml/min wird Spironolacton nicht empfohlen.

Ivabradin

⑩ Ivabradin senkt als I_f-Kanal-Blocker selektiv den Puls. Blutdruck und Inotropie werden im Gegensatz zu Betablockern nicht beeinflusst. Zugelassen ist Ivabradin bei einem Puls > 75, die DGK- und ESC-Leitlinien empfehlen den Einsatz bereits bei einem Puls > 70 und einer EF ≤ 35 %. Die Empfehlungen stützen sich auf die SHIFT-Studie, die bei Patienten mit einem Puls > 70 und einer Gabe von Ivabradin zusätzlich zur bestehenden bestmöglichen Therapie eine Senkung von Mortalität und Hospitalisierung nachweisen konnte [35]. Es verbesserte in der Studie auch die linksventrikuläre Funktion und die Lebensqualität. Ivabradin kann statt eines Betablockers gegeben werden, wenn dieser nicht vertragen wird oder aus anderen Gründen kontraindiziert ist. Im Normalfall wird es zusätzlich zu einem Betablocker, ACE-Hemmer und MRA gegeben, wenn der Puls trotz Behandlung weiterhin > 75 oder > 70 Schläge/min beträgt. Bei niedrigerem Puls sollte Ivabradin nicht eingesetzt werden, da es zu Bradykardie führt. Bradykardie ist auch die häufigste zu beachtende Nebenwirkung, der Puls muss unter Therapie überwacht werden. Ivabradin ist darüber hinaus gut verträglich [36].

Diuretika

⑩ In der Therapie der Herzinsuffizienz spielen Diuretika zwar nur eine Rolle zur Symptombekämpfung, allerdings entscheiden die Symptome über die Lebensqualität der Patienten. Da in fortgeschrittenen Stadien selbst geringe Belastungen unmöglich werden und der Patient bettlägerig wird, genießt die Symptombekämpfung für die meisten Patienten höchste Priorität. Nach den bahnbrechenden Erkenntnissen zur Senkung der Mortalität und Hospitalisierungsrate, wendet man sich daher nun vermehrt wieder der Bekämpfung der Symptome zu. Diuretika werden zusätzlich zur Standardtherapie mit ACE-Hemmer, Betablocker und MRA gegeben. Die kompensatorischen Mechanismen bei Herzinsuffizienz führen zu Natrium- und Flüssigkeitsretention. Hieraus folgen die oben beschriebenen Symptome von Flüssigkeitsansammlungen. Gegensteuern kann man folglich durch Diuretikagabe. Die Anwendung von Diuretika ist aber keinesfalls zwingend erforderlich und kann ausbleiben, sofern der Patient nicht über die Symptome klagt. Flüssigkeitsansammlungen und Ödembildung können durch tägliches Wiegen (morgens, nüchtern, nach dem Wasserlassen) festgestellt werden. Dieses „Trockengewicht“ dient auch zur Vorhersage von Krankheitsverschlechterungen ähnlich dem Peak-Flow-Meter bei Asthma. Bei sich verschlechternder Herzinsuffizienz ist eine Gewichtszunahme von ½–1 kg pro Tag über mehrere Tage nicht ungewöhnlich. Dosisanpassungen des Diuretikums bei Gewichtszunahme können nach Schulung auch durch den Patienten selbst erfolgen und verhindern so signifikant Notfallaufnahmen und verbessern die Lebensqualität [37].

Diuretika verringern die Vorlast und verbessern damit klinisch spürbar die Atemnot und befreien von Ödemen. Zum Einsatz kommen wegen der stärkeren Wirkung hauptsächlich Schleifendiuretika, die Wirkung der Thiazide ist meist zu mild. **Thiazide** können aber dennoch bei Herzinsuffizienz angewendet werden, entweder bei nur milder Ödemneigung oder im Gegenteil, bei besonders starken Ödemen in Kombination mit einem Schleifendiuretikum. Auch bei vergesellschaftetem Bluthochdruck kann ein Thiazid zusätzlich zu den anderen Arzneimitteln gegeben werden. Bei nachlassender Nierenfunktion mit GFR < 30 ml/min sind Thiazide wirkungslos. **Schleifendiuretika** behalten auch dann noch ihre Wirkung und sind in den meisten Fällen diejenige Wirkstoffklasse, die zum Einsatz kommt. Sie haben den deutlichsten Effekt auf die flüssigkeitsassoziierten Symptome der Herzinsuffizienz, durch Dosissteigerung erhält man in einem weiten Bereich eine Wirkungssteigerung, weshalb man sie als High-ceiling-Wirkstoffe bezeichnet. So kann Furosemid von üblichen 40 mg/d auf bis zu 1000 mg gesteigert werden. Überdosierungen erkennt man an einer Hypotonie und einem Anstieg des Serum-Kreatinins. Der Patient ist

dadurch übermäßig dehydriert und die Dosierung muss verringert werden. Torasemid hat eine längere Halbwertszeit und ist stärker wirksam als Furosemid. Die in der TORIC-Studie gezeigte prognoseverbessernde Wirkung ist allerdings umstritten, die Leitlinien bevorzugen es nicht gegenüber Furosemid. Durch den Einsatz des Schleifendiuretikums sollte ein Gewichtsverlust von 1 kg pro Tag nicht überschritten werden. Schleifendiuretika büßen einen Teil ihrer Wirkung ein, wenn sie zusammen mit NSAID gegeben werden. Sie setzen renale Prostaglandine frei, die die Nierendurchblutung fördern aber durch NSAID gehemmt werden.

Digitalisglykoside

⑫ Digoxin (β -Acetyldigoxin) ist der älteste Wirkstoff in der Behandlung der Herzinsuffizienz. Erst mit den Ergebnissen der DIG-Studie (Digitalis Investigation Group) im Jahr 1997 ist aber klar, dass Digoxin keinen Einfluss auf die Mortalität von Herzinsuffizienzpatienten hat [38]. Nachgewiesen wurde aber ein positiver Einfluss auf die Hospitalisierungsrate. Wegen der vorwiegend symptomatischen Wirkung sollte Digoxin auch nur bei symptomatischen Patienten eingesetzt werden, also in NYHA II–IV. Zusätzlich zur Symptomverbesserung wurde für Digoxin ein positiver Effekt auf die Lebensqualität und die Belastungsfähigkeit nachgewiesen. Besonders ungünstig wirkt sich das Absetzen von Digitalis aus, weshalb langjährige Digitalis Patienten weiterbehandelt werden sollten. Weitere Untersuchungen und nachträgliche Auswertungen der DIG-Studie lieferten erste Hinweise, dass niedrige Plasmaspiegel zwischen 0,5 und 0,9 ng/ml ($\mu\text{g/l}$) zu besseren Ergebnissen führen und sogar die Mortalität senken können [39, 40]. Daher sollte der Plasmaspiegel kontrolliert werden. Gemessen wird 6 Stunden nach einer oralen Dosis oder 4 Stunden nach i. v. Gabe. 0,125 mg Digoxin pro Tag ist diejenige Dosierung, die in den meisten Fällen in diesem Zielbereich führt. 0,250 mg sollten bei Patienten > 70 kg, bei Patienten mit geringem Körpergewicht und bei eingeschränkter Nierenfunktion vermieden werden. Eine Ladedosis, wie etwa bei Tachyarrhythmien üblich, ist bei der Herzinsuffizienztherapie nicht erforderlich. Toxische Effekte stellen sich regelmäßig zwischen 2 und 3 ng/ml ein, gelegentlich auch schon bei 1,5 ng/ml. Da bei Herzinsuffizienz nur niedrige Blutspiegel angestrebt werden, sollten sich diese aber vermeiden lassen. Die typischen Nebenwirkungen betreffen den Magen mit Übelkeit und Erbrechen, das Herz mit möglichen Arrhythmien und neurologische Beschwerden (Sehveränderungen wie Farb- und Doppelsehen, Orientierungsstörungen und Verwirrheitszustände).

Nitrat-Hydralazin-Kombinationen

Subgruppenanalysen aus großen Herzinsuffizienzstudien lieferten Hinweise, dass Nitrate und Hydralazin bei ethnischen Minderheiten in den USA von Vorteil sind. Hydralazin ISDN und Hydralazin in Kombination senkten in der A-HeFT-Studie die Mortalität von Amerikanern mit afrikanischem Ursprung [41]. Angewendet wurde eine fixe Kombination aus ISDN 20 mg und Hydralazin 37,5 mg $3 \times$ täglich, bei Verträglichkeit wurde gesteigert auf $3 \times$ tägl. 2 Kapseln. Diese Kombination wurde zusätzlich zur Standardtherapie gegeben. Da die als „African American“ bezeichnete Ethnie genetisch sehr uneinheitlich ist, versucht man derzeit zu erforschen, welcher Genotyp genau von der Therapie profitiert. Hydralazin ist in Deutschland allerdings weder als Monowirkstoff noch in Kombination mit ISDN erhältlich, sodass diese Therapieoption auch für besondere Bevölkerungsgruppen entfällt.

1.3.2 Pharmakotherapie der diastolischen Herzinsuffizienz

⑬ Bei diastolischer Herzinsuffizienz (HF-PEF) bestehen die Symptome der Herzinsuffizienz, die linksventrikuläre Auswurfraction ist aber unverändert oder $> 40\%$. Kennzeichen ist eine hohe Steifigkeit des linken Ventrikels mit einer verminderten Relaxationsfähigkeit. Es kommt zum Rückwärtsversagen. Die medikamentöse Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz ist unbefriedigend. Bisher konnte noch mit keinem Wirkstoff der Nachweis erbracht werden, dass die Mortalität positiv beeinflusst wird. Die Therapie erfolgt daher empirisch. In der Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz sollte das Augenmerk zunächst auf die zugrunde liegende Erkrankung gelegt werden und diese konsequent therapiert werden. Ein typisches Problem ist meist die Stauung im Lungenkreislauf mit Lungenödem, Luftnot und Lebervergrößerung. Wegen mangelnder Evidenz sollten vorrangig die Symptome behandelt werden. Symptomatisch wirksam sind besonders **Diuretika**, die auch hier Ödem und Luftnot durch Volumenentlastung im linken Ventrikel positiv beeinflussen können. Zum Einsatz kommen, ähnlich wie bei der systolischen Herzinsuffizienz, wegen der stärkeren Wirksamkeit fast nur Schleifendiuretika.

Eine Senkung des Blutdrucks ist auch in Hinsicht auf die diastolische Herzinsuffizienz sinnvoll. Gewählt werden sollte die passende Therapie in Anbetracht der Komorbidität. **Betablocker** haben prinzipiell günstige Eigenschaften auch bei diastolischer Herzinsuffizienz, da sie die Herzfrequenz senken, was wiederum gegen die Lungenödeme hilft. Allerdings konnte bislang keine Lebensverlängerung für Betablocker gezeigt werden [45]. Auch kann eine Betablockertherapie bei fortgeschrittener Krankheit zu kardialer Dekompensation führen. Bei einer Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt