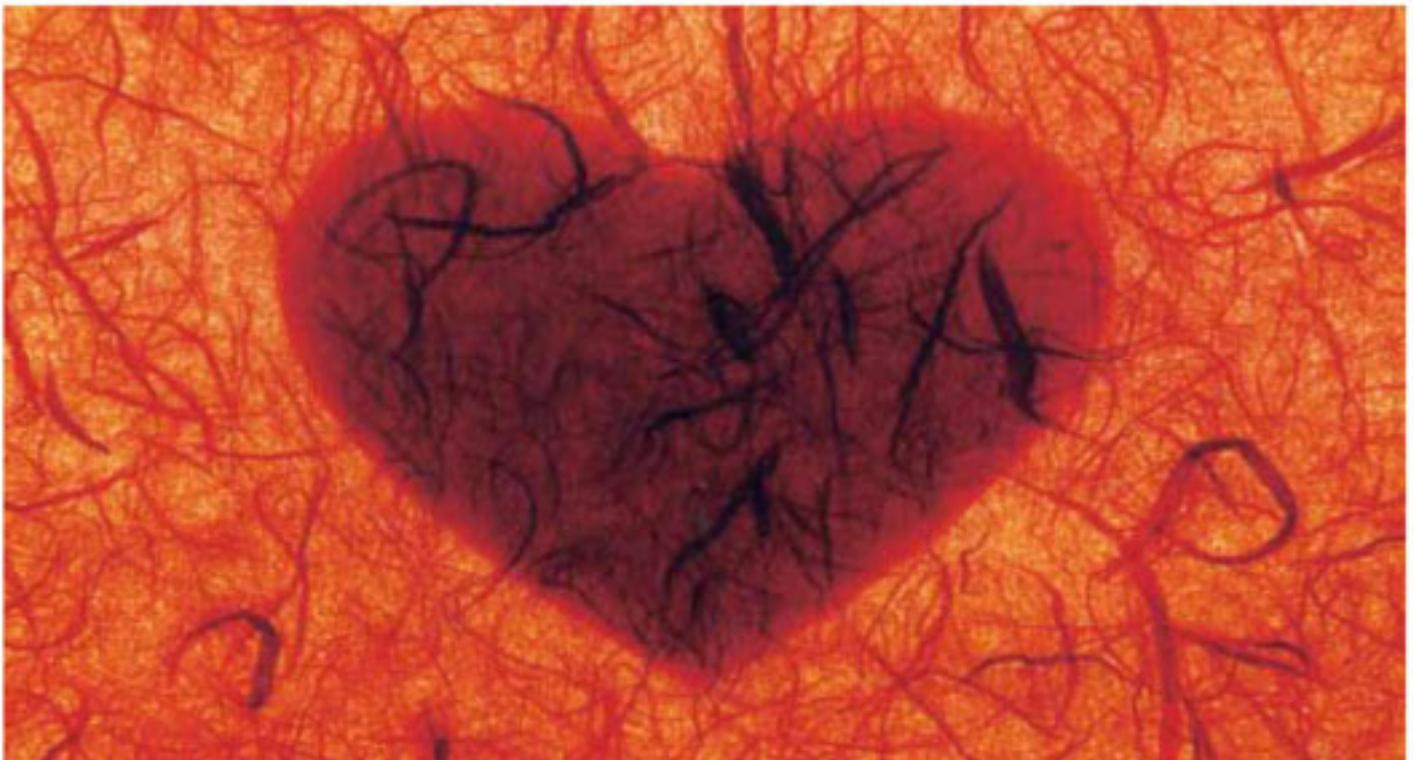


# „Herzinsuffizienz 2003 – Von der Diagnostik zur optimierten Therapie“

Samstag 1. März 2003  
Schloß Grafenegg



## Faculty

**Univ.-Prof. Dr. Günter Christ**  
Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung  
für Kardiologie, Wien

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Herbert Frank**  
Donauklinikum Tulln, Abteilung für Innere Medi-  
zin, Tulln

**Univ.-Prof. Dr. Friedrich. Fruhwald**  
Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für  
Kardiologie, Graz

**Univ.-Prof. Dr. Gottfried Heinz**  
Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung  
für Kardiologie, Wien

**Univ.-Prof. Dr. Richard Pacher**  
Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung  
für Kardiologie, Wien

**Univ.-Prof. Dr. Franz X. Roithinger**  
Universitätsklinik Innsbruck, Abteilung für Kar-  
diologie, Innsbruck

---

## Programm

09:00-09:25: F. Fruhwald, Graz  
Pathophysiologische Grundlagen

09:35-10:00: R. Pacher, Wien  
Prognosemarker

10:10-10:35: H.Frank, Tulln  
Herzinsuffizienz Therapie 2003

### Pause

11:00-11:25: F.X.Roithinger, Innsbruck  
Die Rolle der Antiarrhythmika  
bei Herzinsuffizienz

11:35-12:00: G.Heinz, Wien  
Levosimendan in der Herzinsuffizienz

12:10-12:35: G.Christ, Wien  
Additive Schrittmachertherapie

# Pathophysiologische Grundlagen der Herzinsuffizienz

Friedrich M. Fruhwald

Die Entwicklung einer Herzinsuffizienz ist meist gekennzeichnet durch einen initialen Myokardschaden, der zu einer Reduktion des Herzminutenvolumens führt. Der Körper versucht über mehrere neurohumorale Kompensationsmechanismen dieser Schädigung entgegenzuwirken. Die wichtigsten derzeit bekannten Kompensationsmechanismen sind das sympathiko-adrenerge System (SAS) sowie das Renin-Angiotensin-System (RAS). Weitere Kompensationsmechanismen umfassen Vasopressin, Endothelin, die natriuretischen Peptide sowie die Zytokine.

Die Entwicklung sowie die Progredienz einer Herzinsuffizienz sind gekennzeichnet durch ein Überwiegen der (für den Körper langfristig negativen) Kompensationsmechanismen. Diese lassen sich teilweise messen, wie etwa die Aktivierung des SAS mit einer Erhöhung des Ruhepulses, teilweise ist ihre Bedeutung umstritten wie etwa das Gewebe-RAS. Allen neurohumoralen Kompensationsmechanismen gemeinsam ist die Tatsache, dass sie bei Herzinsuffizienz erhöht sind und mit einer schlechten Prognose einhergehen.

Während die medikamentöse Blockade von Sympathikus-System und RAS eindrucksvolle Ergebnisse zeigte, die darin mündeten, dass ACE-Hemmer und Beta-Blocker heute zum Standard-Repertoire in der Therapie der Herzinsuffizienz gehören, sind andere Systeme noch nicht so bekannt bzw. sie lassen sich nicht so erfolgreich beeinflussen.

Das Vasopressin-System etwa, das über 2 Rezeptoren zu einer

Vasokonstriktion sowie zur Wasserretention in der Niere führt, lässt sich erst seit kurzem durch oral verfügbare Substanzen hemmen.

Das Endothelin-System, das je nach stimuliertem Rezeptor zur Vasokonstriktion (Gefäßmuskelzelle) oder zur Vasodilatation (Endothelzelle) führt, ist derzeit Gegenstand intensiver Forschungen. Die Frage, ob eine Verbesserung der Hämodynamik letztendlich in einem Überlebensvorteil mündet kann noch nicht mit letzter Sicherheit beantwortet werden.

Natriuretische Peptide, die bei Herzinsuffizienz ebenso eine Schlüsselposition einnehmen, korrelieren (ebenso wie alle anderen Neurohormone) sehr gut mit Morbidität und Mortalität. Jede Volumenüberladung führt zur Aktivierung dieser Peptide, die sich im Plasma messen lassen. Ob sich etwa B-type natriuretic peptide (BNP) zum "Supermarker" für die Herzinsuffizienz entwickelt, kann derzeit noch nicht endgültig abgeschätzt werden.

Zytokine, die ebenfalls bei Herzinsuffizienz erhöht sind und direkt negative Effekte auf das Myokard haben, lassen sich therapeutisch zwar antagonisieren, einen Überlebensvorteil kann der Patienten daraus allerdings nicht ziehen.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass bei klinisch manifester Herzinsuffizienz komplexe Kompensationsmechanismen aktiviert werden, die großteils deletäre Auswirkungen für den Patienten haben. Eine Hemmung dieser Entgleisungen scheint wünschenswert, obgleich ein klinischer Vorteil derzeit lediglich für ACE-Hemmer und Beta-Blocker nachgewiesen ist.



# Prognosemarker bei Herzinsuffizienz

Richard Pacher

Trotz verbesserter Pharmakotherapie ist der Krankheitsverlauf der chronischen Herzinsuffizienz (HI) mit einer 5-Jahresmortalität von 70-80 % maligner als bei vielen Krebserkrankungen. Zusätzlich ist die hohe Morbiditätsrate, welche sich in einer hohen Hospitalisierungsrate widerspiegelt, mit hohen Kosten verbunden. Zur Verbesserung der Prognose ist neben der Weiterentwicklung der Pharmakotherapie auch die Erarbeitung neuer diagnostischer Verfahren notwendig, welche eine früh- und rechtzeitige Erkennung einer behandlungswürdigen HI ermöglicht. Die Inzidenz der HI ist steigend und betrifft einer schottischen Studie zufolge 7 % der Normalbevölkerung von Glasgow.

Die prognostische Bedeutung der Messung der Plasmakonzentration verschiedener Neurohormone, insbesondere der sogenannten "Natriuretischen Peptide" liegen in 4 Bereichen: 1. Früherkennung einer asymptomatischen, aber behandlungswürdigen linksventrikulären Dysfunktion, 2. Differentialdiagnose der Dyspnoe (kardial vs. extrakardial), 3. Objektive Einschätzung des Schweregrades der HI und rechtzeitige Auswahl von Patienten, die mit einer speziellen Therapie behandelt werden müssen (z.B. Herztransplantation), 4. Monitoring einer Therapiemaßnahme.

Trotz oder gerade wegen der rasanten Entwicklung verschiedener Laborverfahren (RIA, ELISA, HPLC) für eine zunehmende Zahl von Neurohormonen bestehen noch viele offene Fragen, wie z.B.: Inwieweit ist die Messung eines oder mehrerer Neurohormone in Abhängigkeit des Schweregrades der Erkrankung bereits etabliert? Ist eine sequentielle Messung eines oder mehrere Neurohormone einer 1. Punktmessung überlegen? Sind die verschiedenen Testverfahren unter dem Aspekt der Machbarkeit (ELISA vs. RIA vs. HPLC, serielle Massenbestimmung im Spital vs. Einzelbestimmung im niedergelassenen Bereich) bei vergleichbarer prognostischer Wertigkeit auch kostenneutral?

Ergebnisse:

1. Entsprechend den Richtlinien der European Society of Cardiology (ESC) soll bei erstmaligem klinischem Verdacht auf HI VOR einer echokardiographischen Untersuchung zur Bestimmung der kardialen Pumpfunktion eine Laborbestimmung eines natriuretischen Peptids erfolgen. Bei nachgewiesenen Normalwerten von z.B. BNP oder N-ANP ist bei fehlendem Hinweis auf eine koronare Herzkrankheit eine weitere kardiologische Diagnostik nicht notwendig.

2. Unsere eigene Arbeitsgruppe hat die prognostische Wertig-

keit verschiedener Neurohormone als 1. Punktmessung bei 452 Patienten in verschiedenen Stadien der chronischen HI in einem Beobachtungszeitraum bis zu 3 Jahren miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, dass die prognostische Wertigkeit diverser Neurohormone abhängig vom Schweregrad der HI verschieden ist. Während erhöhte N-ANP Konzentrationen (ELISA, Fa. Biomedica) bei milder und mittlerer HI die stärkste prognostische Aussagekraft hinsichtlich kardiovaskulären Tod + Notwendigkeit zur dringlichen Transplantation besitzen, ist bei schwerer HI big-Endothelin den natriuretischen Peptiden überlegen.

3. In einer Subanalyse des genannten Kollektivs hat sich die Messung der BNP Konzentration (ELISA, Fa. VIVA-BIOSITE) als besserer Prognosemarker verglichen mit N-ANP und N-BNP (ELISA, Fa. Biomedica) zum Ausschluss eines plötzlichen Herztodes bis zu 3 Jahren erwiesen, sofern ein "Cutpoint" von 130 pg/ml verwendet wird.

4. Der 5-6-jährige klinische Verlauf von 100 Patienten mit reduzierter LVEF <25 % unter hochdosierter Enalapril Therapie (40 mg/die), welche unter randomisierten Bedingungen zusätzlich Atenolol vs. Placebo unter verblindeten Bedingungen über 12-18 Monate erhielten, diente der Fragestellung, inwieweit eine sequentielle Messung verschiedener natriuretischer Peptide mit verschiedenen Testverfahren die prognostische Treffsicherheit gegenüber einer 1. Punktmessung erhöht. Dabei wurde für die Bestimmung von BNP die ELISA Methode der Fa. VIVA BIOSITE und die RIA Methode der Fa. SHIONORIA und für die Bestimmung von N-BNP die ELISA Methode der Fa. Biomedica und ROCHE verwendet. Die Treffsicherheit aller 4 Laborsysteme wurde für 4 Endpunkte (1. Verschlechterung der HI, 2. kardiovaskulärer Tod und Notwendigkeit der urgent Transplantation, 3. Verschlechterung der HI, Tachyarrhythmien, kardiovaskulärer Tod und urgent Transplantation, 4. ungeplante Rehospitalisation aus kardiovaskulären Gründen) zu Studienbeginn und nach 3 Monaten ausgewertet. Es zeigt sich, dass die N-BNP Bestimmung nach der Methode der Fa. Biomedica als 1. Punktmessung im Gegensatz zu allen anderen verwendeten Testverfahren KEINE prognostische Aussagekraft hinsichtlich der 4 verwendeten Endpunkte besitzt. Die sequentielle Laborbestimmung nach 3 monatiger kontrollierter Therapie verbessert allgemein die prognostische Aussagekraft der verwendeten Testverfahren.

	BNP pg/ml VIVA	Normwert < 100	N-BNP pmol/ml ROCHE	Normwert m < 50 Jahre 10,4 m > 50 Jahre 26,8 f < 50 Jahre 18 f > 50 Jahre 39	N-ANP fmol/ml BIOMEDICA	Normwert < 1980
Kosten/Probe (€)	30,1		22-32		15,2	
Früherkennung (asymptom. LV Dysfunktion)	*	< 100			*	< 1980
Differentialdiag: Dyspnoe	*	< 100				
Staging						
HfT	*	100	+		*	> 6000
CV Tot	*	400-450	+		*	
Hf Tot	**				**	> 6000
SD Tot	**	130			-	
Ungeplante Rehospitalisierung	*		*		*	
Monitoring	*		*		*	

Die Tabelle vergleicht prognostische Aussagekraft, Normwerte und Kosten verschiedener natriuretischer Peptide in Hinblick auf verschiedene Endpunkte bei HF.

# Herzinsuffizienz-Therapie 2003

Herbert Frank

## Generelle Maßnahmen:

Patienten mit Herzinsuffizienz haben genau auf ihr Gewicht zu achten. Eine plötzliche Gewichtszunahme von 2kg innerhalb von 3 Tagen ist ein wichtiges Indiz für eine Verschlechterung der HI oder eine inadäquate Diuretikadosis. Die Salzzufuhr sollte auf alle Fälle eingeschränkt werden, da es in Kombination zu ACE-Hemmern zur Hyperkaliämie kommen kann.

## Pharmakologische Maßnahmen:

ACE-Hemmer verbessern die Hämodynamik durch Senkung der Vor- und Nachlast, reduzieren die neurohumorale Stimulation und verhindern das Remodeling und damit die Progression der Herzinsuffizienz. ACE-Hemmer beeinflussen also nicht nur die klinische Symptomatik, sondern hemmen die Progression und verbessern die an sich schlechte Prognose der Herzinsuffizienz. In mehreren Studien konnte durch ACE-Hemmer im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA II-IV die Symptomatik und Belastungstoleranz verbessert, die Hospitalisationsrate aufgrund einer progredienten Herzinsuffizienz vermindert und die Letalität signifikant reduziert werden. ACE-Hemmer verbessern bei Patienten nach Myokardinfarkt und klinischen Herzinsuffizienzzeichen signifikant die Überlebensrate. Die Gabe eines ACE-Hemmers ist bei allen Patienten mit eingeschränkter Linksventrikelfunktion unabhängig von der Symptomatik zu empfehlen. Etliche Letalitätsstudien haben zeigen können, daß hohe Zieldosen bei der Therapie herzinsuffizienter Patienten angestrebt werden sollen. Die Anfangsdosis eines ACE-Hemmers soll niedrig gewählt werden und erst dann unter Kontrolle schrittweise erhöht werden. Unter ACE-Hemmer-Therapie kommt es bei der Mehrzahl der Patienten zu einer Blutdruck-Abnahme, die jedoch selten symptomatisch ist. Unabhängig vom Ausgangskreatininwert steigt unter ACE-Hemmer das Kreatinin initial bei den meisten Patien-

ten um 10-15% an, bleibt aber dann konstant. Die ACE-Hemmer-Dosis darf nicht gesteigert werden beim Auftreten einer Hyperkaliämie ( $>5,5$  mmol/l), einer symptomatischen Hypotonie oder einem Kreatinin-Anstieg auf  $\geq 3$ mg/dl. Bekannte Nebenwirkungen des ACE-Hemmers sind Husten und selten ein potentiell lebensbedrohliches Angioödem. Absolute Kontraindikationen für den Einsatz eines ACE-Hemmers sind beidseitige Nierenarterienstenosen, Ausflußtraktobstruktionen und ein Angioödem während einer früheren ACE-Hemmer Therapie. ACE-Hemmer sollen prinzipiell nicht mit kaliumsparenden Diuretika kombiniert werden.

AT1-Rezeptorblocker scheinen keine Nachteile gegenüber ACE-Hemmern zu haben und stellen eine sinnvolle Alternative zu ACE-Hemmern dar, wenn diese aufgrund von Nebenwirkungen oder Kontraindikationen nicht verordnet werden können. Eine generelle Überlegenheit von AT1-Rezeptorblockern gegenüber ACE-Hemmern läßt sich aus den bisherigen Daten jedoch noch nicht ableiten.

Beta-Rezeptorblocker sind in Kombination mit der konventionellen Medikation (ACE-Hemmer, Diuretika und Digitalis) ein fester Bestandteil in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz aller NYHA Stadien. Alle Beta-Blocker Studien (Carvedilol-Studie, MERIT-HF und CIBIS II) zeigten signifikante Verbesserungen der Gesamtüberlebensrate von über 30%, eine signifikante Senkung des plötzlichen Herztodes um 40% und die Gesamtzahl der Krankenhausaufenthalte, die aufgrund der Herzinsuffizienz nötig waren, konnten um 30% gesenkt werden. Entscheidend bei der Beta-Rezeptorblocker-Therapie bei herzinsuffizienten Patienten ist eine schrittweise Dosisanpassung mit einer Startdosis von 1/10 der Zieldosis. Bei sachgerechter Durchführung ist die Beta-Rezeptorblocker-Therapie bei der chronischen Herzinsuffizienz ein sicheres und effizientes Therapiekonzept, welches keinem herzinsuffizienten Patienten vorenthalten werden sollte.



Diuretika sind bei jeder Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention indiziert und sollen wenn möglich mit einem ACE-Hemmer kombiniert werden. In Studien führten Diuretika bei symptomatischer Herzinsuffizienz zu einer signifikanten Gewichtsabnahmen und Beschwerdebesserung. Bei geringgradiger Flüssigkeitsretention können Thiazide angewendet werden. Eine eingeschränkte Nierenfunktion oder ausgeprägtere Flüssigkeitsretention macht die Gabe von Schleifendiuretika erforderlich. Bei therapieresistenten Ödemen hat sich die Kombinationstherapie von Schleifendiuretika mit einem Thiazid als effektiv erwiesen. Bei schwerer Herzinsuffizienz konnte auch durch eine Kombination von Schleifendiuretika mit Spironolacton eine Verbesserung der Diurese erzielt werden.

**Herzglykoside:** Der Einsatz von Digitalis bei chronischer Herzinsuffizienz wurde lange kontroversiell diskutiert. Digitalispräparate wirken über die Hemmung der  $Na^+/K^+$ -ATPase positiv inotrop, senken die Herzfrequenz und vermindern die sympathoadrenerge Aktivierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Da Herzglykoside

## Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

- ACE-Hemmer (Dosistitration)
- Beta-Rezeptorblocker (Dosistitration)
- Diuretika
- Digitalis (fakultativ)

oft die Ruhfrequenz, nicht hingegen die Belastungsfrequenz reduzieren, können sie mit Beta-Blockern oder Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ kombiniert werden. Geeignet sind Herzglykoside zur Kammerfrequenzkontrolle bei tachykardem Vorhofflimmern oder -flattern. Bei Sinusrhythmus und verminderter linksventrikulärer Pumpfunktion kann die ergänzende Gabe eines Herzglykosids zu einem ACE-Hemmer und einem Diuretikum bei Patienten mit NYHA Stadium II-IV die Symptomatik und Belastbarkeit verbessern und, wie in der DIG-Studie mit über 7500 Patienten gezeigt werden konnte, die Hospitalisation dadurch signifikant reduzieren. Herzglykoside sind auch bei Patienten im Sinusrhythmus mit persistierender Symptomatik unter einer ACE-Hemmer-Therapie zu empfehlen. Herzglykoside haben jedoch keinen Einfluß auf die Gesamtletalität. Kontraindikation für Herzglykoside besteht bei Bradykardie, AV-Block II. und III. Grades, Hypo- und Hyperkaliämie, Hyperkalziämie, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und bei Karotissinusyndrom.



## Die Rolle der Antiarrhythmika bei Herzinsuffizienz

Franz X. Roithinger

Herzrhythmusstörungen können sowohl die Symptomatik als auch die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz ungünstig beeinflussen. Prophylaxe und Therapie stellen daher eine besondere Herausforderung an den behandelnden Arzt dar. Rationale der Antiarrhythmika-Therapie sind im wesentlichen die Therapie supraventrikulärer Arrhythmien, ventrikulärer Arrhythmien sowie die Prävention des plötzlichen Herztodes. Während die meisten Antiarrhythmika bei Herzinsuffizienten Patienten obsolet oder kontraindiziert sind, können Substanzen der Klasse III (Amiodaron, Sotalol, neuerdings Dofetilide) zur Therapie supraventrikulärer Arrhythmien mit gewissen Einschränkungen sicher und effektiv eingesetzt werden. Im Hinblick auf ventrikuläre Arrhythmien liegen mit Amiodaron am meisten Erfahrungen vor: In einer Population von Postinfarktpatienten konnte eine Reduktion ventrikulärer Arrhythmien erreicht werden, die sich jedoch nicht in einer Senkung der Gesamtmortalität niederschlug. In der Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes ist der implantierbare Defibrillator der antiarrhythmischen Therapie überlegen. Auch in

der Primärprävention des plötzlichen Herztodes kann nach derzeitigem Wissensstand der implantierbare Defibrillator bei Patienten mit ischämischer Cardiomyopathie zu einer signifikanten Mortalitätsenkung führen. Demgegenüber kann der routinemäßige, prophylaktische Einsatz von Amiodaron zur Prävention des plötzlichen Herztodes nicht generell empfohlen werden. Für die nicht-ischämische Cardiomyopathie konnte bislang durch die ICD-Implantation jedoch kein Überlebensvorteil im Vergleich zu Amiodaron gezeigt werden.

Insgesamt kann durch die Therapie mit Antiarrhythmika auch bei herzinsuffizienten Patienten eine effektive und sichere Suppression supraventrikulärer und ventrikulärer Arrhythmien erreicht werden. Eine Prävention des plötzlichen Herztodes durch Antiarrhythmika und damit eine Verbesserung der Prognose ist nach derzeitiger Datenlage jedoch nicht möglich. Ob neuere Entwicklungen diesbezüglich zu einer Änderung der Strategie führen werden, bleibt abzuwarten, eine große Trendwende erscheint vorerst eher unwahrscheinlich.



# Levosimendan in der Herzinsuffizienz

Gottfried Heinz, Georg Delle-Karth

Aufgrund der sich ändernden Alterstruktur wird die Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz (HI) in den kommenden Jahren zunehmen: Die HI ist bereits heute die häufigste Spitals-Einweisungsdiagnose bei Patienten >65 Jahre. Die Prognose der akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz ist mit einer 1-jährigen Mortalität von 40% schlecht. Trotz großer Fortschritte in der Behandlung der chronischen HI, gab es in den letzten Jahren bei der medikamentösen Behandlung der akut dekompensierten chronischen HI keine wesentlichen Fortschritte. Insbesondere bei intravenösen inotropen Substanzen standen jahrelang nur Katecholamine oder Phosphodiesterase-Inhibitoren zur Auswahl. Beide wirken über eine Erhöhung des intrazellulären Kalzium-Gehaltes und steigern dadurch den myokardialen Sauerstoff-Bedarf. Dosisabhängig kommt neben chronotropen und dromotropen Effekten zu einer arrhythmogener Wirkung: Eine rezente Metaanalyse von Studien, welche intravenöse inotrope Substanzen verwendeten, zeigte einen nicht-signifikanten Trend zu einer höheren Mortalität bei den inotrop behandelten Gruppen.

Mit Levosimendan (LS) steht eine neue inotrope Substanz aus der Gruppe der Kalzium-Sensitizer zur Verfügung: LS wirkt über eine Kalzium-abhängige Bindung an das Troponin C während der Systole und stabilisiert dadurch die Kalzium induzierte Konformationsänderung des Troponin-Moleküls, welche die Aktin-Myosin Interaktion ermöglicht. Die Bindung an das Troponin ist Kalzium-abhängig d.h. LS bindet nur bei ansteigenden Kalzium-Spiegeln –während der Systole- und beeinflusst dadurch nicht die diastolische Funktion. Neben der positiv inotropen Wirkung besitzt LS via ATP-abhängige Kalium-Kanäle auch eine vasodilatatorische Wirkung.

Bei Patienten mit akut dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz führte LS dosisabhängig zu einer Zunahme des Cardiac Index um 0,4-0,8 l/min/m<sup>2</sup>, zu einer Abnahme des pulmonalen Kapillardruckes um 4-6 mmHg und zu einer signifikanten Reduktion

des peripheren Gefäßwiderstandes. Erste Pilot-Fallserien zeigen auch ähnliche Effekte von LS als Zusatztherapie bei Patienten mit kardiogenem Schock unterschiedlicher Ursache. In der LIDO-Studie (Levosimendan Infusion versus Dobutamine in severe low output heart failure) erreichten signifikant mehr Patienten in der LS-Gruppe als in der Dobutamin-Gruppe den primären hämodynamischen Endpunkt (Zunahme des cardiac index  $\geq$  30% und eine gleichzeitige Abnahme des pulmonalen Kapillardruckes um mindestens 25% bzw. 4mmHg nach einer Beobachtungszeit von 24 Stunden). Verblüffend waren signifikante Unterschiede im klinischen Verlauf: In der LS-Gruppe konnte nach 31 Tagen eine verringerte Mortalität (8/103 versus 17/100) beobachtet werden. Auch nach 180 Tagen war der Vorteil von LS noch immer nachzuweisen. Insgesamt war LS besser verträglich als Dobutamin. In der RUSSLAN-Studie (Randomized Study on the Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with left ventricular Failure due to an acute myocardial Infarction) konnte die Sicherheit der Anwendung von LS bestätigt werden. Eingeschlossen wurden 504 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz 48 Stunden nach Myokardinfarkt. Gegen Placebo zeigte sich kein häufigeres Auftreten einer relevanten Hypotension oder Myokard-Ischämie. Allerdings konnte bei einer 4-stufigen Dosierung in der Hoch-Dosis-Gruppe ein Trend zu Ungunsten von LS (13,4% versus 10,8%) beobachtet werden. Auch in der RUSSLAN-Studie konnte im Vergleich zu Placebo eine signifikante Mortalitätsreduktion (11,7% versus 19,6%) nach 14 Tagen bzw. nach 6 Monaten (22,6% versus 31,4%) gezeigt werden.

Mit Levosimendan steht eine neue inotrope Substanz zur Behandlung der dekompensierten Herzinsuffizienz zur Verfügung, welche möglicherweise eine Mortalitätsreduktion bewirkt. Aufgrund seines, im Vergleich zu Katecholaminen bzw. Phosphodiesterase-Inhibitoren unterschiedlichen Wirkmechanismus, kommt es bei LS zu keiner Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfes und es scheint ein günstigeres Nebenwirkungsprofil zu besitzen.



# Additive Schrittmacher-Therapie

Günter Christ

Kardiale Resynchronisation mittels biventrikulärer Schrittmachertherapie scheint sich als neuer vielversprechender therapeutischer Ansatz für ausgewählte Herzinsuffizienzpatienten zu etablieren. Dabei wird versucht die negativen hämodynamischen Auswirkungen eines gestörten kardialen Kontraktionsablaufes, möglicherweise bedingt durch die Ausbildung von Reizleitungsstörungen, auszugleichen.

Obwohl mehrere Studien bereits einen substantiellen Benefit hinsichtlich funktioneller Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und auch Reduktion der Hospitalisierungsrate zeigen konnten, sind die harten Daten hinsichtlich einer prognostischen Verbesserung derzeit noch ausständig.

Ein weiteres Problem scheint in der Auswahl des Responders für diese Therapieform zu liegen. Bei Anwendung der derzeitigen Einschlusskriterien (Sinusrhythmus, QRS Breite  $\geq 130$  ms, LVEF  $< 35\%$ ) muss mit einer 30%-igen Non-Responder Rate gerechnet werden. Gleiches gilt für Patienten mit Vorhofflimmern.

Es scheinen somit Studien zur bessern Charakterisierung des Responders vorrangig um unnötige, kostspielige und - nicht zuletzt - potentiell komplikationsträchtige Eingriffe zu vermeiden. Aufgrund der derzeit vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz sollte der Einsatz, trotz rezenter Zulassung des InSync, Systems durch die FDA zur allgemeinen Verwendung als kardiales Resynchronisationsgerät in den USA, vorerst nur in spezialisierten Zentren unter kontrollierten Studienbedingungen erfolgen.

