

4 DISKUSSION

Diuretika werden nach wie vor als Medikamente der ersten Wahl in der Behandlung der hydropischen Herzinsuffizienz angesehen, unabhängig von deren Ätiologie sowie unabhängig von Lebensalter, Geschlecht und anderen biologischen Merkmalen des einzelnen Patienten [54]. Dabei steht die rasche symptomatische Besserung im Vordergrund. Bevorzugt kommen Schleifendiuretika zum Einsatz. Wenn in der üblichen Kombination mit ACE-Hemmern bzw. AT₁-Antagonisten, β -Blockern und Digitalis das Ziel einer vollständigen kardialen Rekompensation nicht zu erreichen ist, resultiert daraus oft eine sukzessive Dosissteigerung des Schleifendiuretikums (Furosemid), die häufig jedoch zu keiner weiteren, klinisch bedeutsamen Zunahme der Natrium- und Wasser-Diurese führt.

Die mit der Dosiserhöhung des Schleifendiuretikums einhergehende zunehmende Aktivierung [2, 16, 62] des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) führt bei gleichzeitiger Gabe eines ACE-Hemmers nicht selten zu einer progressiven arteriellen Hypotension mit entsprechenden symptomatischen Auswirkungen, ferner zu weiterer Einschränkung der Nierenfunktion. Durch den sich daraus entwickelnden Circulus vitiosus mit fortgesetzter ineffektiver Dosissteigerung von Furosemid bis zu 1 g täglich entsteht das klinisch geläufige Bild der Resistenz gegen Schleifendiuretika. Dieser Begriff ist nicht exakt definiert, generell wird unter Diuretika-Resistenz eine unzureichende Diuresesteigerung auf hoch dosiertes Furosemid bei ödematösen Zuständen verstanden.

Diese Furosemid-Resistenz ist als Ursache dafür anzusehen, dass in unserem Kollektiv von 184 Patienten mit terminaler, zur orthotopen HTX vorgesehener Herzinsuffizienz auch durch höchste Tagesdosen Furosemid zunächst keine kardiale Rekompensation zu erzielen war. Zur Überwindung der Furosemid-Resistenz wurde daher der Versuch einer sequentiellen Nephronblockade (s. u.) unternommen, in dem Furosemid mit dem am distalen Tubulus wirkenden Thiazid-Analogon Xipamid kombiniert wurde.

4.1 Mechanismen der kardialen Ödembildung

Eine effektive Therapie der schweren hydropischen Linksherzinsuffizienz berücksichtigt pathophysiologische Grundlagen. Von großer Bedeutung sind dabei neben hämodynamischen Veränderungen (z. B. der Abfall des Herzzeitvolumens, Anstieg der kardialen Vor- und Nachlast, Verminderung der renalen Perfusion) die gesteigerte neuro-hormonale Aktivität, die als einer der wesentlichen pathophysiologischen Faktoren zur Progression der Herzinsuffizienz beiträgt. Seit langem bekannt ist dabei die Aktivierung des sympathischen Nervensystems; der Anstieg des Plasma-Noradrenalins korreliert mit dem Schweregrad der linksventrikulären Funktionseinschränkung [10]. Die bei schwerer Herzinsuffizienz vorhandene sympathoadrenerge Stimulation aktiviert zusätzlich das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System [17]. Das bei schwerer Herzinsuffizienz verringerte effektive arterielle Blutvolumen induziert die Renin-Freisetzung durch intrarenale Barorezeptor-Stimulation, die durch den präglomerulären Druckabfall entsteht; zusätzlich erfolgt die Renin-Freisetzung durch direkte β_1 -adrenerge Rezeptor-Stimulation an den juxtaglomerulären Zellen der Niere [17].

Eine kleine Studie [1] an 8 Patienten mit unbehandelter schwerer Herzinsuffizienz (mit einem mittleren Cardiac Index von $1,8 \text{ l/min/m}^2$) ergab eine Reduktion des renalen Plasmaflusses auf 29 % und der glomerulären Filtrationsrate auf 65 % der gesunden Vergleichskontrollen. Die Plasma-Renin-Aktivität war im Mittel 9,5-fach, Aldosteron 6,4-fach und Plasma-Noradrenalin 6,3-fach erhöht im Vergleich zu den Kontrollen.

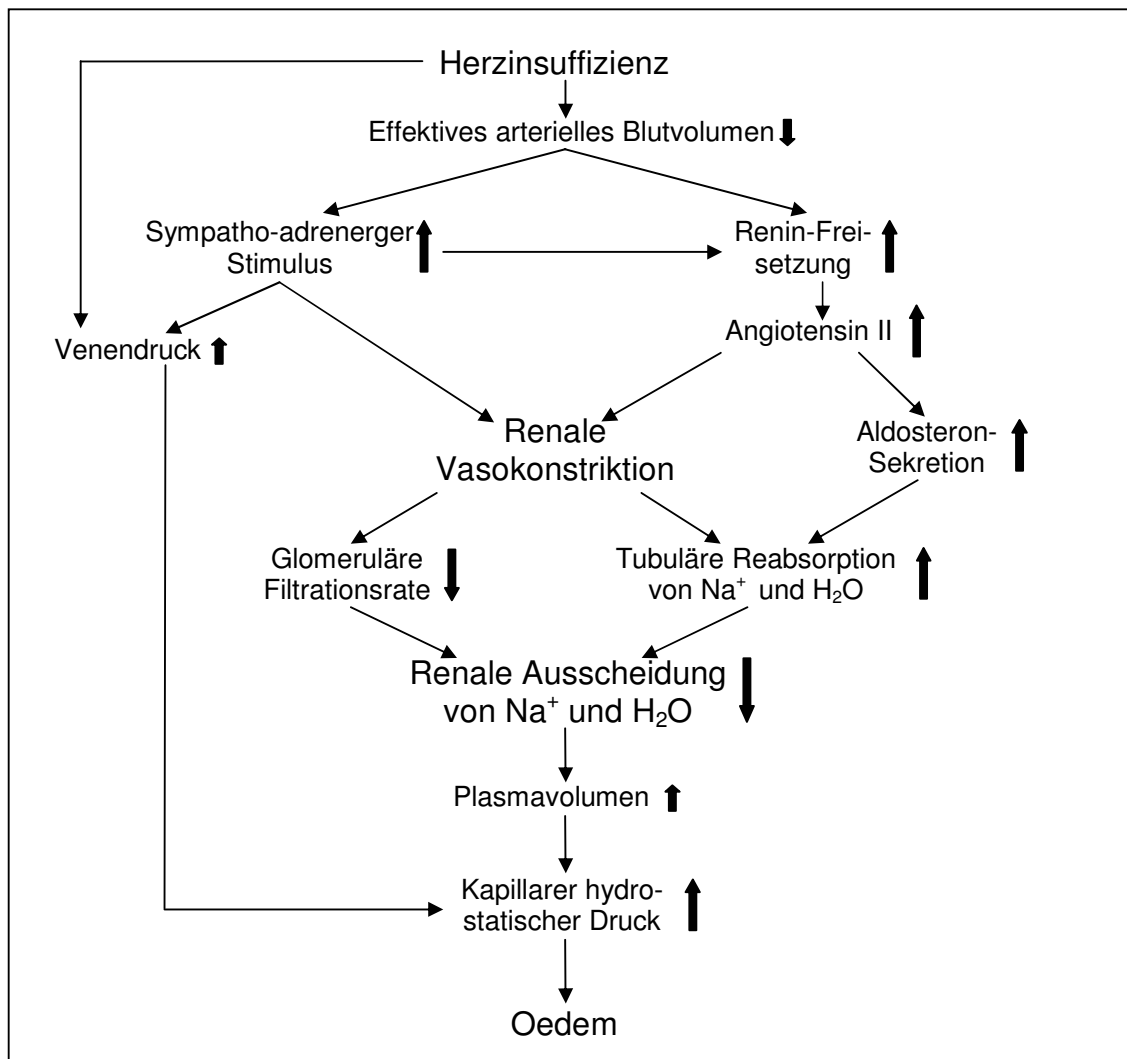
Diuretika bewirken eine weitere Stimulation des RAAS [2, 16, 62].

Aktiviertes RAA und renale Vasokonstriktion erhöhen die Salz- und Wasser-Retention mit konsekutivem Anstieg der Vor- und Nachlast. Das dadurch gesteigerte Plasmavolumen dient zunächst der Aufrechterhaltung einer ausreichenden Perfusion im koronaren, zerebralen und renalen Stromgebiet.

Gesteigerte Vor- und Nachlast verschlechtern bei schwerer Herzinsuffizienz die Auswurfleistung progredient. Es kann sich keine Kompensation auf dem höheren Niveau expandierten Plasma-Volumens etablieren, und die neuroendokrine Aktivierung bleibt erhalten. Anhaltende Salz- und Wasser-Retention als Ausdruck

hoher RAA-Aktivität führen über den Anstieg von Venen- und kapillarem hydrostatischen Druck zur Transsudation der Flüssigkeit in den interstitiellen Raum, zur Ödembildung und Lungenstauung. Die folgende Abbildung 10 zeigt diese Zusammenhänge im Überblick [6].

Abb. 10: Pathophysiologie der kardialen Ödembildung



(modifiziert nach 6)

Unter diesen erhöhten Lastbedingungen kommt es zu progredienter myokardialer Insuffizienz, Dilatation und linksventrikulärem Remodelling bis zu exzessiver sympathischer Aktivierung, die schließlich auch über direkte myozytäre Effekte wie Hypertrophie, Apoptose und Nekrose zur fortgesetzten Linksherz-Schädigung beiträgt [17].

Angiotensin II als aktives Endprodukt der Renin-Aktivität verstärkt Vasokonstriktion und kardiale Hypertrophie mit Fibrose sowie zusätzlich die Freisetzung von Noradrenalin und Aldosteron; Aldosteron trägt durch Steigerung der tubulären Natrium-Resorption maßgeblich zur Ödembildung bei und stimuliert darüber hinaus die kardiale Kollagensynthese [66].

Die bei schwerer unbehandelter Herzinsuffizienz erhöhten Plasma-Konzentrationen von Angiotensin-II, Aldosteron, Noradrenalin und atrialem natriuretischen Peptid (ANP) weisen eine enge negative Korrelation zur Prognose auf [59].

4.2 Diuretika bei symptomatischer Herzinsuffizienz

Die Wirkung aller Diuretika besteht in der Hemmung der tubulären Natrium- und Wasser-Reabsorption. Bei hydropischer Herzinsuffizienz beseitigen Diuretika die Salz- und Wasser-Überladung und reduzieren damit intravasales und interstitielles Volumen. Durch Reduktion der kardialen Vorlast wird die myokardiale Wandspannung durch Verkleinerung des Herzens gesenkt (Gesetz nach Laplace) und der myokardiale Sauerstoffverbrauch reduziert [56].

Bei akuter Linksherzinsuffizienz führt intravenös verabreichtes Furosemid innerhalb weniger Minuten zur Abnahme des linksventrikulären Füllungsdruckes. Damit korrelieren die klinische Besserung der Dyspnoe, der Lungenstauung und der Anstieg des erniedrigten Sauerstoff-Partialdruckes. Der Rückgang der klinischen Symptomatik setzt dabei vor Beginn des diuretischen Effektes ein und wird auf ein venöses Pooling infolge Relaxation glatter Gefäßmuskulatur vornehmlich im venösen Kapazitätssystem zurückgeführt [15].

Die starke Wirkung der Schleifendiuretika während der Akutphase trägt dazu bei, dass die diuretische Medikation der chronischen Herzinsuffizienz oftmals allein mit oral appliziertem Furosemid fortgesetzt wird. Dabei wird übersehen, dass diese Behandlung dosisabhängig das ohnehin aktivierte RAAS zusätzlich stimuliert (s. o.) und dadurch einen sukzessiven Wirkungsverlust der Diuretika verursacht. Damit lässt sich die Beobachtung erklären, dass sich der Zustand der Patienten unter einem Diuretikum initial rasch bessert, in den nachfolgenden Wochen jedoch wieder verschlechtert, wenn die Behandlung allein mit dem Diuretikum bzw. in Kombination mit nur niedrig dosierter ACE-Hemmung fortgesetzt wird.

Demnach kann die Diuretika-induzierte zusätzliche Stimulation des RAAS einen zunehmenden Wirkungsverlust der Diuretika verursachen: Es entsteht das klinisch geläufige Bild der Resistenz gegen Schleifendiuretika.

4.3 Furosemid-Resistenz

Verschiedene Mechanismen werden dafür verantwortlich gemacht. Neben dem (sekundären) Hyperaldosteronismus mit konsekutiv gesteigerter tubulärer Reabsorption von Natrium und Wasser wird eine verminderte tubuläre Sekretion des Diuretikums mit entsprechend abgeflachter Dosis-Wirkungsbeziehung gefunden [4]. Ferner kommt es unter der Therapie mit Schleifendiuretika zu stärkerer Reabsorption von Natrium und Wasser bereits in proximalen Tubulusabschnitten [28], folglich nimmt das Natriumangebot an die distalen Tubulusabschnitte (Wirkorte der Diuretika) ab mit entsprechender Reduktion der diuretischen Effektivität. Eine solche proximal-tubuläre Natrium-Hyperreabsorption wird bereits durch das bei schwerer Herzinsuffizienz verminderte effektiv zirkulierende Blutvolumen über Angiotensin-II und Katecholamine ausgelöst [27].

Bei chronischer Furosemid-Therapie findet auch im distalen Tubulus durch funktionelle Adaptation in Form einer Hypertrophie des Tubulusepithels eine nochmals verstärkte Reabsorption von Natrium und Wasser statt [28].

Weitere intra- und extrarenale Mechanismen führen zur Resistenz gegen Schleifen-Diuretika: Bei oraler Applikation von Furosemid wird die Resorption durch das gastrointestinale Ödem bei kardialer Dekompensation abgeschwächt [36]. Dabei ist die rasche Furosemid-Anflutung für den tubulären Effekt des Diuretikums bedeutsam, da der pharmakologische Effekt erst nach Überschreiten einer Schwellendosis einsetzt (S-förmigem Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung [3]).

Pharmakologische Interaktionen werden bereits durch geringe Dosierungen von Prostaglandinsynthese-Hemmstoffen (z. B. ASS) hervorgerufen, indem durch Synthesehemmung renaler, vasodilatatorisch wirkender Prostaglandine die renale Perfusion weiter reduziert wird [3, 7, 21, 44].

Das Ansprechen auf die diuretische Therapie kann anhand der fraktionellen Natrium-Elimination (FE_{Na} : ausgeschiedene zu filtrierter Natriummenge) bzw. in der klinischen Praxis an der erniedrigten Urin-Natrium-Konzentration abgeschätzt werden: Bei einem Urin-Natrium unter 10 mmol/l führt ein einzelnes Schleifen-Diuretikum auch in maximaler Dosis nicht zur Diuresesteigerung [27].

Zur Therapie der Furosemid-Resistenz werden neben Allgemeinmaßnahmen (Restriktion der Flüssigkeits- und Salz-Aufnahme; liegende Körperposition wegen verbesserter renaler Durchblutung, s. a. [50]) insbesondere die i. v.-Applikation (statt oraler Einnahme) oder die kontinuierliche i. v.-Infusion und ggf. die Kombination mit einem am distalen Tubulus angreifenden Diuretikum als so genannte sequentielle Nephronblockade empfohlen [27, 30]. Die kontinuierliche i. v.-Infusion nach einmaligem Bolus bis zu einer gesamten maximalen Tagesdosis von 1 g Furosemid ist wirksamer als die intermittierende Bolus-Gabe [32]; ausreichend valide Daten aus größeren Studien z. B. zur optimalen Dosierungsstrategie sind nicht vorhanden [49]. Die kontinuierliche Infusion ist dabei nicht durch einen Rebound-Effekt belastet, der wegen der kurzen Halbwertszeit von Furosemid häufig bei der Bolus-Gabe zu einer Reduktion der Netto-Diurese führt. Als Ursache für diesen Rebound-Effekt wird ebenfalls die Aktivierung gegenregulatorischer Kompensationsmechanismen des RAA-Systems mit Anstieg des Aldosterons angesehen [28, 42].

4.4 Sequentielle Nephronblockade

Einen Ansatz, die Furosemid-Resistenz zu überwinden, stellt die sequentielle Nephronblockade dar [27, 42]. Durch Kombination eines Schleifen- mit einem Thiazid-Diuretikum werden die durch das Schleifendiuretikum ausgelösten kompensatorischen Effekte tubulus- („strom“-)abwärts (Hypertrophie des Tubulusepithels im distalen Nephron mit verstärkter Natrium- und Wasserreabsorption) blockiert mit der Konsequenz einer Diurese-Steigerung bis zu lebensbedrohlichen Elektrolyt- und Volumendepletionen [42].

4.5 ACE-Hemmung

Eine wichtige Therapie der Diuretikaresistenz besteht in der Unterbrechung des hochgradig aktivierten RAAS durch ACE-Inhibition bzw. im Falle einer Unverträglichkeit durch Angiotensin-II-Rezeptor₁-Antagonisierung. Um hierbei schwere symptomatische arterielle Hypotensionen zu vermeiden, ist die Dosis des Diuretikums auf das (zur Vermeidung einer kardialen Dekompensation) klinisch erforderliche Minimum zu reduzieren [33].

Eine tatsächliche akute Reduktion der neuroendokrinen Aktivierung durch ausreichend dosierte ACE-Hemmung mit Regredienz erhöhter Plasmaspiegel von Aldosteron, ANP/BNP (atrial bzw. brain natriuretic peptide) und - etwas verzögert - Noradrenalin konnte bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz NYHA IV nachgewiesen werden [26].

Der prognostische Wert der ACE-Hemmung in ausreichend hoher Dosis (z. B. Enalapril 20-40 mg) bei chronischer Herzinsuffizienz ist lange bekannt [11, 12, 57].

Die CONSENSUS-Studie [12] untersuchte den Einfluss von Enalapril versus Plazebo auf die Mortalität bei 253 Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA IV), die unter konventioneller Therapie mit Furosemid, Digitalis und Isosorbiddinitrat standen. Nach 188 Tagen durchschnittlicher Therapie-Dauer betrug die Gesamtmortalität in der Patientengruppe unter

Enalapril in einer Tagesdosis von 30 mg 26 % gegenüber 44 % unter Placebo, ein hochsignifikanter Unterschied ($p = 0,002$). Bei der Inzidenz plötzlicher Herztodesfälle ergab sich keine Differenz. Ferner wurde eine signifikante klinische Verbesserung der NYHA-Klasse mit Reduktion der Herzgröße bei den mit Enalapril behandelten Patienten beobachtet. Auf Empfehlung der Ethikkommission wurde die Studie wegen des beständigen Überlebensvorteils der mit Enalapril behandelten Patienten vorzeitig abgebrochen.

Der Vergleich der Wirksamkeit von Enalapril mit einer Kombination aus Hydralazin und Isosorbiddinitrat (ISDN) ergab in der V-HeFT II-Studie [11] bei 804 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA I-III) nach zwei Jahren ebenfalls einen signifikanten Vorteil für Enalapril mit Reduktion der Mortalität um 28 %.

Für die umfangreiche SOLVD-Studie [57] wurden 2569 herzinsuffiziente Patienten der NYHA-Klassen II und III mit einer Ejektionsfraktion ≤ 35 % durchschnittlich 41 Monate behandelt, zu Enalapril vs. Placebo randomisiert: Es fand sich eine Reduktion der Gesamtmortalität um 16 % unter Enalapril in einer Tagesdosis von 2,5–20 mg ($p = 0,0036$). Todesfälle durch progrediente Herzinsuffizienz waren in der Enalapril-Gruppe um 22 % niedriger. Kein Unterschied bestand bei den rhythmogenen Todesfällen. Die Anzahl stationärer Behandlungen wegen dekompensierter Herzinsuffizienz wurde durch Enalapril um 26 % reduziert.

Die Wirkung der ACE-Hemmer besteht nicht nur in einer einfachen Nachlastsenkung (arterielle Vasodilatation). Sie verfügen darüber hinaus über moderate antiadrenerge Eigenschaften und beeinflussen den Remodelling-Prozess günstig [17].

Eine dauerhafte Unterdrückung des RAAS mit ACE-Hemmern allein scheint jedoch nicht ausreichend zu gelingen. Unter chronischer Therapie kann es zu einem Aldosteron-escape kommen [17, 58]. Die Zugabe von niedrig dosiertem (25 mg) Spironolacton zu einer Standard-Therapie, bestehend aus ACE-Hemmung, Diuretikum und Digoxin, verbessert die Prognose dieser Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz deutlich [46].

4.6 Interpretation der Behandlungsergebnisse bei 184 Patienten mit hydropischer Herzinsuffizienz

Ausgehend von der klinischen Beobachtung bei den zumeist schwer hydropisch herzinsuffizienten Patienten, dass hohe Tagesdosierungen von Furosemid zu Beginn ihres stationären Aufenthaltes (mittlere Dosis 159 mg, maximale Dosis 1000 mg) keine kardiale Rekompensation erzielen konnten, lag bei den 184 Patienten der vorliegenden Behandlungsstudie häufig der klinische Status einer Schleifendiuretika-Resistenz vor.

Mit der Intention zu sequentieller Nephronblockade erhielten alle Patienten in den ersten Tagen ihres stationären Aufenthaltes als zusätzliches Diuretikum Xipamid unter gleichzeitig abgestufter Reduktion der Furosemiddosis (s. a. Fallbeispiele). Bis zum Ende des stationären Aufenthaltes wurde durch Kombination des Furosemid mit Xipamid (mittlere Dosis 32 mg) die mittlere Furosemid-Dosis von initial 159 mg auf 41 mg am Ende des stationären Aufenthaltes reduziert, 97 Patienten benötigten neben Xipamid kein zusätzliches Furosemid mehr. Aldactone wurde als zusätzlicher diuretischer Kombinationspartner bei lediglich 46 Patienten zum Ausgleich anhaltender Hypokaliämien eingesetzt (mittlere Dosis 64 mg). Die Ergebnisse der RALES-Studie, veröffentlicht im Jahr 1999, wurden erst gegen Ende des Beobachtungszeitraums im Jahr 2000 umgesetzt. Der prognostische Nutzen einer Langzeit-Therapie mit Aldosteron-Antagonisten (Spironolacton, Eplerenon) kann heute als gesichert gelten. Somit ist Spironolacton in einer Tagesdosis von 12,5 mg bis 50 mg obligater Bestandteil der Therapie der schweren Herzinsuffizienz, sofern keine Kontraindikation vorliegt.

Aufgrund der therapierefraktären terminalen Herzinsuffizienz waren alle 184 Patienten ausnahmslos zur orthotopen Herztransplantation (HTX) vom Deutschen Herzzentrum Berlin akzeptiert. Der Aufnahme zur HTX-Listung waren in der Regel mehrere stationäre Behandlungen meist in auswärtigen Krankenhäusern wegen rezidivierender dekompensierter Herzinsuffizienz vorausgegangen (im Mittel 3,8 stationäre Behandlungen wegen hydropischer Herzinsuffizienz). Die fortgeschrittene Herzinsuffizienz war erkennbar an folgenden Befunden: NYHA-Klasse III und IV (alle Patienten); invasiv gemessene linksventrikuläre Ejektionsfraktion 21,5 % (MW);

echokardiographisch gemessener linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser im Mittel 74,8 mm und Verkürzungsfraktion (FS) im Mittel 11,2 % ; Linksschenkelblock im EKG bei 73 Patienten, Arrhythmien der Lown-Klasse IV b bei 96 von 124 Patienten mit Langzeit-EKG; röntgenologische Zeichen der Herzdilatation bei 178 Patienten, bei 114 mit anhaltenden hydropischen Dekompensationszeichen; 50 Patienten unter Katecholamin-Therapie bei stationärer Aufnahme. Bei der dargestellten Schwere der Herzinsuffizienz war das Durchschnittsalter der Patienten mit 50,4 Jahren relativ niedrig.

Die Strategie der diuretischen Kombination Furosemid-Xipamid zur Behandlung dieser schwer herzinsuffizienten Patienten mit Furosemid-Resistenz war klinisch erfolgreich. Dies wird am deutlichsten erkennbar im Verlauf der Röntgen-Thorax-Befunde: 99 von 114 der mehrfach stationär vorbehandelten Patienten mit Lungenstauung und/oder Pleuraerguss erreichten die vollständige kardiale Rekompensation, bei zusätzlichen 58 von 64 Patienten mit Kardiomegalie kam es zu eindeutiger Herzgrößenregredienz; dagegen verschlechterte sich der Röntgen-Thorax-Befund nur bei 15 Patienten.

Die diuretische Kombinationstherapie führte bei allen 184 Patienten zu einer Gewichtsabnahme von im Mittel 1,8 kg. Gehäufte Elektrolyt-Imbalancen traten nicht auf, die hohe Rate an Hyponatriämie von 33 % zu Beginn des stationären Aufenthaltes sank bis zur Entlassung auf 15 %. Das Serum-Kalium blieb konstant. Eine Kreatinin-Erhöhung über 1,3 mg/dl fand sich initial bei 36 %, am Ende des stationären Aufenthaltes bei 23 % der Patienten.

Die zum Zeitpunkt der Aufnahme erhöhten Herzfrequenzen fielen im stationären Verlauf bei Vorliegen eines Sinusrhythmus im Mittel um 15 min^{-1} und bei Vorhofflimmern im Mittel um 18 min^{-1} ab. Dies muss neben der verbesserten kardialen Situation vorrangig auf den vermehrten Einsatz von β -Blockern zurückgeführt werden: Initial standen 44 Patienten unter β -Blocker, am Ende des stationären Aufenthaltes 70 Patienten. Digitalis kam bei 177 Patienten zum Einsatz.

Die Abnahme des Schweregrades der Herzinsuffizienz konnte bei 56 Patienten durch einen Vergleich invasiver hämodynamischer Messgrößen zu Beginn und am Ende des stationären Aufenthaltes belegt werden: Steigerung des Cardiac Index im

Mittel von 2,2 l/min/m² auf 2,6 l/min/m², Abfall des PC-Mitteldruckes im Mittel von 22,5 mmHg auf 19,8 mm Hg.

Der dargestellte günstige klinische, radiologische und hämodynamische Verlauf ist nicht allein auf die Umstellung der diuretischen Pharmakotherapie zu beziehen. Die in Kombination mit Xipamid teilweise drastische Reduktion der Furosemid-Dosis ermöglichte eine deutliche Dosis-Steigerung der ACE-Hemmer und Angiotensin II-Rezeptor₁-Antagonisten. Dies war bis zur Umstellung der diuretischen Behandlung wegen jeweils schwerer symptomatischer arterieller Hypotensionen unterblieben. Die mittleren Tagesdosen für Captopril konnten von 39 mg auf 69 mg, für Enalapril von 12 mg auf 20 mg und für Ramipril von 4,2 mg auf 8,5 mg gesteigert werden, ohne dass die Patienten dabei klinische Auswirkungen einer arteriellen Hypotension zeigten oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion auftrat (s. o.), obwohl es zu einer durchschnittlichen Reduktion des systolischen Blutdruckes um 10,8 mmHg kam.

Eine spontane, von der Therapie unabhängige Besserung im natürlichen Krankheitsverlauf kann aufgrund der bei allen Patienten langen Krankheitsvorgeschichte weitgehend ausgeschlossen werden. Vorrangig ist die Stabilisierung der Herzinsuffizienz auf die Beeinflussung zweier pathophysiologischer Mechanismen zu beziehen:

- Überwindung der Furosemidresistenz durch sequentielle Nephronblockade mit konsekutiver Steigerung der Diurese und
- geringe Dosierungen der einzelnen Diuretika (in der Kombination) mit offenbar niedrigerer RAA-Stimulation, sodass die ACE-Hemmung in einen pharmakologisch wirksamen Dosisbereich zu steigern war.

Zusätzlich kann die Ausschaltung des Rebound-Effektes einer singulären diuretischen Behandlung mit dem kurzwirksamen Furosemid durch die zusätzliche Gabe eines Thiazid-Analogons teilweise zur kardialen Rekompensation beigetragen haben.

Auffällig ist der relativ geringe Anteil von Patienten, die einen β -Blocker (70 von 184) erhielten: Seit Mitte der 90-iger Jahre wurde der günstige Einfluss der β -Blocker-Therapie auf den Langzeitverlauf der schweren Linksherzinsuffizienz zunächst in kleineren Studien berichtet [22, 38].

Erst 1999 erschienen zwei große, randomisierte Studien, MERIT-HF[34] und CIBIS-II [9], die bei Patienten mit Herzinsuffizienz der Schweregrade II-IV, mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ bzw. $\leq 35\%$ die prognostische Verbesserung nach 12 bzw. 6 Monaten Therapie zeigten.

Diese Patienten aus MERIT-HF und CIBIS-II sind in der Mehrzahl nicht mit den zur Herztransplantation akzeptierten Patienten dieser Untersuchung vergleichbar, die zumeist kardial dekompensiert waren und eine mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 21,5% aufwiesen. Erst die in 2001 veröffentlichte Carvedilol-Studie COPERNICUS [40] untersuchte Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III und IV mit einer Ejektionsfraktion $\leq 25\%$, unter Ausschluss hydropisch dekompensierter Patienten:

Bei 2289 Patienten erfolgte randomisiert und doppelblind die Therapie mit Carvedilol bis zu einer Tagesdosis von 2 x 25 mg oder Placebo, im Mittel 10,4 Monate lang. Die Reduktion der Letalitätsrate unter Carvedilol betrug 35% ($p = 0,0014$), die des kombinierten Endpunktes Tod oder Hospitalisierung 24% ($p = 0,001$).

Die mittlere Tagesdosis von Carvedilol lag bei 37 mg, 65% der Patienten erreichten die Zieldosis 50 mg in einem Zeitraum von vier Monaten. Bei Studieneinschluss befanden sich alle Patienten in kardial kompensiertem Status. Die Patienten unter Carvedilol erlitten signifikant seltener ($p = 0,002$) ernsthafte Zwischenfälle wie Progredienz der Herzinsuffizienz, kardiogenen Schock, ventrikuläre Tachykardien und plötzlichen Herztod. Gemessen an der Abbruchrate war Carvedilol gut verträglich.

Der relativ niedrige Anteil von 38% unserer Patienten unter β -Blocker-Therapie ist dadurch erklärbar, dass sich erst Mitte der 90-iger Jahre der routinemäßige Einsatz von β -Blocker bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz zum therapeutischen Standard entwickelte.

Nach erfolgreicher stationärer Therapie wurden 143 Patienten nach Hause entlassen und verbrachten dort die Wartezeit bis zur HTX (60 Patienten). 5 Patienten verstarben während des stationären Aufenthaltes, 6 Patienten wurden als Notfall wegen ausbleibender Stabilisierung verlegt. Weitere 30 Verlegungen in das DHZB erfolgten elektiv zur Herztransplantation in stabilem Zustand.

Weitere Daten zum Follow-Up der Patienten nach Ende der stationären Behandlung sind leider nicht verfügbar, insbesondere fehlen die Gründe der Abmeldung von der HTX-Warteliste bei 86 Patienten und damit Letalitätsdaten während der Wartezeit auf die orthotope Herztransplantation.

4.7 Prognostische Bedeutung der Furosemid-Resistenz

Randomisierte klinische Studien, die im Langzeitverlauf der Herzinsuffizienz Effekte der diuretischen Therapie auf die Letalität prospektiv untersuchen, sind nicht vorhanden [67]. Klar ist, dass Diuretika-induzierte Hypokaliämien das Risiko des rhythmogenen Herztodes steigern [53]. Durch Kombination eines Diuretikums mit einem Aldosteronantagonisten (Spironolacton bzw. Eplerenon) zusätzlich zur ACE-Hemmung wird dieses Risiko um bis zu 30 % reduziert.

In einer retrospektiven Analyse von 1153 Patienten der PRAISE-Studie (Prospektive Randomised Amlodipine Survival Evaluation) sind Letalitätsdaten in Relation zur Höhe der Furosemid-Tagesdosis angegeben [37]:

Die PRAISE-Studie [39] untersuchte placebokontrolliert den Einfluss von Amlodipin auf die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter primärer Endpunkt) bei 1153 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III und IV, Ejektionsfraktion < 30 %). Die Patienten standen unter einer Behandlung mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmer. Eine β -Blocker-Medikation stellte im Studien-Zeitraum 1992 bis 1994 ein Ausschluss-Kriterium dar. Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie profitierten entgegen der ursprünglichen Annahme nicht von Amlodipin, die geringe Differenz in der Häufigkeit des primären Endpunktes war nicht signifikant.

Diese o. g. Analyse [37] liefert für Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz wichtige Aspekte über die Relation der Letalität zum Status der Furosemidresistenz:

Ausgehend von der klinischen Annahme, dass der Schweregrad der Herzinsuffizienz aus der Höhe der erforderlichen Diuretikum-Dosis erkennbar sei, die zur Prävention einer hydropischen Dekompensation erforderlich war, wurden die Daten der PRAISE-Studie retrospektiv untersucht auf einen statistischen Zusammenhang zwischen Dosishöhe der kardialen (diuretischen) Medikation zur Sterblichkeit. Das mittlere Follow-up betrug 14 Monate.

Aus der Datengrundlage (PRAISE) wurden die Tagesdosierungen von Diuretika und ACE-Hemmern durch Median-Bildung in die zwei Kategorien „Hoch-Dosis“ bzw. „Niedrig-Dosis“ klassifiziert. Für Furosemid (bei 1038 Patienten) ergab sich ein Median von 80 mg mit einem Bereich bis 480 mg. Der Dosis-Median der ACE-Hemmer (bei 1150 Patienten) betrug für Captopril 75 mg und für Enalapril 10 mg.

Bei der univariaten Analyse zeigte sich eine signifikante Relation zwischen Patienten unter Furosemid in „Hoch-Dosis“ bzw. unter ACE-Hemmern in „Niedrig-Dosis“ zur Gesamt-Letalität. Bei weiterer Einteilung der Furosemid-Tagesdosen in Quartilen fand sich zusätzlich eine linear ansteigende Relation mit mehr als zweifach erhöhter Sterblichkeit in der „Hoch-Dosis“-Patienten-Gruppe ($p = 0,001$):

Bei einer Furosemid-Tagesdosis < 40 mg betrug die Letalität 20,7 %, bei 40 bis < 80 mg 30,7 %, zwischen 80 bis < 120 mg 36,8 % und > 120 mg 44,8 % im Untersuchungszeitraum von durchschnittlich 14 Monaten.

Demnach waren „hohe“ Furosemid-Tagesdosen (im Mittel 175 mg), als Zeichen der Diuretika-Resistenz gewertet, bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) mit höherer Letalität assoziiert als der „Niedrig-Dosis“-Therapiebereich (im Mittel 53 mg Furosemid). Gesamt-Sterblichkeit, plötzlicher Herztod und kardiales Pumpversagen waren in der Patientengruppe mit hoher Furosemid-Dosis vergleichsweise um 37 %, 39 % bzw. 51 % gesteigert.

Zusätzlich zeigte die Analyse [37] der ACE-Hemmer-Dosierungen eine reziproke Korrelation zur kardialen Mortalität (2,2-fach gesteigertes Risiko bei Therapie mit niedrig dosierter ACE-Hemmung, $p = 0,0005$). Durch Median-Bildung wurde bei diesen Patienten eine mittlere Tagesdosis von ≤ 46 mg bei Captopril bzw. von ≤ 7 mg bei Enalapril als „niedrig“ klassifiziert.

Der Vergleich unserer prä-HTX-Studienpopulation mit dieser retrospektiv aus PRAISE errechneten Letalitätsassoziation zur „Hochdosis“-Therapie mit Furosemid

bei schwerer Herzinsuffizienz ergibt interessante Parallelen hinsichtlich der Furosemid-Tagesdosierungen:

Die mittlere Furosemid-Tagesdosis betrug in unserem Patientenkollektiv bei stationärer Aufnahme 159 mg, in der „Hochdosisgruppe“ der PRAISE-Studie 175 mg. Zu Beginn der stationären Therapie stand unsere Studienpopulation demnach unter einem vergleichbaren Letalitätsrisiko wie die Patienten mit hoher Furosemiddosis in der PRAISE-Studie (44,8 % Sterblichkeit in 14 Monaten).

Am Ende ihres stationären Aufenthaltes erreicht unsere Studienpopulation die niedrigen Furosemid-Dosierungen der „low-risk“-Gruppe in PRAISE und zusätzlich erfolgten deutliche Dosis-Steigerungen der ACE-Hemmer Captopril, Enalapril und Ramipril.

Bei Übertragung der PRAISE-Studienergebnisse [37] auf unsere Patienten würde die am Ende ihres stationären Aufenthaltes erreichte niedrige mittlere Furosemid-Dosis einer deutlichen Reduktion des Letalitätsrisikos unserer Patientenpopulation entsprechen.

Diese Schlussfolgerung bleibt jedoch spekulativ. Da entsprechende Daten zum Follow-up unserer Patienten fehlen, ist es offen, ob unsere prä-HTX-Patienten durch Reduktion ihrer Furosemiddosis mit der Kombinationstherapie Furosemid-Xipamid und der nachfolgend möglichen Dosis-Steigerung der ACE-Hemmer-Therapie wirklich eine Verbesserung ihrer Prognose erfuhren.

Die Diuretika-Resistenz kann durch eine niedrig dosierte diuretische Kombinationstherapie mit Furosemid, Xipamid und Spironolacton vermieden werden, wobei die Kombination mit Spironolacton zusätzlich auch einen günstigen prognostischen Effekt aufweist.

4.8 Vergleich mit aktuellen Leitlinien

Die dargestellte Therapiestrategie zur Überwindung der Furosemid-Resistenz, die bei den prä-HTX-Patienten seit 1992 überaus effektiv angewandt wurde, findet sich wieder in amerikanischen und deutschen Leitlinien zur Behandlung der

Herzinsuffizienz [24, 25]. Bei terminaler, refraktärer Herzinsuffizienz mit therapieresistenten Ödemen wird die Kombination eines Schleifendiuretikums mit einem Thiazid empfohlen. Dabei wird als Risiko eine erhebliche Steigerung des Urinvolumens mit der Folge einer arteriellen Hypotension, eines Anstieg des Serum-Kreatinins und einer schlecht tolerierten ACE-Hemmung erwähnt. Bei unseren Patienten war eine solche Flüssigkeitsdepletion durch frühzeitige Dosisreduktion des Furosemid unter der Kombination mit Xipamid zu vermeiden; zusätzlich verlief die Dosis-Titration des ACE-Hemmers unkompliziert (siehe auch Fallbeispiele).

Mit Ausnahme einer allergischen Hautreaktion war die diuretische Kombination Furosemid-Xipamid unter engmaschigem klinischen Monitoring (Ein-/Ausfuhrkontrolle, Körpergewichtsverlauf, Puls-/Blutdruckkontrolle, Labor: Serum-Natrium/-Kalium/-Kreatinin) sicher und ohne unerwünschte Wirkungen. Zusätzlich wurde die jeweils niedrigste effektive Dosis Furosemid-Xipamid titriert. Die Missachtung dieser Grundregel kann zu schweren, klinisch symptomatischen Elektrolytentgleisungen und dialysepflichtigem Nierenversagen führen: Insbesondere bei betagten Patienten birgt die diuretische Kombinationstherapie ein Risiko. Dies wurde in einem kasuistischen Beitrag von Sandhofer et al. berichtet und verdeutlicht die potentielle Gefahr der sequentiellen Nephronblockade [51].