

Herzinsuffizienz

DEGAM Leitlinie Nr. 9

Langfassung

Teil 2 – Evidenz und Rationale

Gekürzte Internetfassung

Passagen, an denen die gedruckte Langfassung der Leitlinie Vertiefungen und wissenschaftliche Belege bringt, sind mit  gekennzeichnet.

Die Langfassung mit den Anwendermodulen für Ärzte und Patienten erhalten Sie zum Preis von 18,40 € über:

omikron publishing

Schumannstr. 17

40237 Düsseldorf

Tel. 0211 - 683462 - Fax. 0211 – 688 5695

<http://www.omikronverlag.de/leitlinien/>



omikron publishing Düsseldorf 2006

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die Grundlagen für die gemeinsame Entscheidung von Ärzten und deren Patienten zu einer im Einzelfall sinnvollen gesundheitlichen Versorgung darstellen.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), der wissenschaftlichen Fachgesellschaft für Allgemeinmedizin, zielen auf die Beschreibung angemessenen, aufgabengerechten Handelns im Rahmen hausärztlicher bzw. allgemeinmedizinischer Grundversorgung.

Unbenommen bleibt dabei, daß Hausärzte auch Spezialgebiete beherrschen können und dann dementsprechend in Einzelbereichen eine Spezialversorgung anbieten können; diese hat dann allerdings den Leitlinien einer spezialisierten Versorgung zu folgen.

Zur Weiterentwicklung sind Kommentare und Ergänzungen von allen Seiten herzlich willkommen und sollten bitte gesandt werden an die:

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Geschäftsstelle Leitlinien

c/o Abteilung für Allgemeinmedizin - Universitätsklinikum Düsseldorf

Moorenstraße 5

40225 Düsseldorf

Telefon: 0211-81-17771

Telefax: 0211-81-18755

E-mail: anja.wollny@med.uni-duesseldorf.de

© omikron publishing / DEGAM 2006

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM),
Düsseldorf

Herstellung: Geschäftsstelle Leitlinienverbreitung und -implementierung der DEGAM
c/o Institut für Allgemeinmedizin, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-
Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt

Umschlaggestaltung: MeseDesign, Budapest

Druck: Zimmermann Druck, Balve

Stand: September 2006

Revision geplant: 2009

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen

Alle in diesem Werk enthaltenen Angaben, Ergebnisse usw. wurden von den Autoren und der Herausgeberschaft nach bestem Wissen erstellt. Sie erfolgen ohne jede Verpflichtung oder Garantie des Verlages. Er übernimmt deshalb keinerlei Verantwortung und Haftung für etwa vorhandene inhaltliche Unrichtigkeiten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Die Drucklegung dieser Leitlinie wurde durch eine Garantieabnahme des AQUA - Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen, Göttingen, unterstützt, das die vorliegende Leitlinie in den Qualitätszirkeln zur hausärztlichen Pharmakotherapie verbreitet.

Inhaltsverzeichnis – Teil 2

1	Einführung	13
1.1	Ziele und Definition	17
1.1.1	Anwender und Ziele	17
1.1.2	Definition der Herzinsuffizienz (ICD-10 I50)	18
1.2	Epidemiologie, Ursachen und natürlicher Verlauf	19
1.2.1	Epidemiologie	19
1.2.2	Ursachen der Herzinsuffizienz	20
1.2.3	Pathophysiologie	21
1.2.4	Formen der Herzinsuffizienz	23
1.2.5	Stadieneinteilung	24
1.2.6	Prognose	25
1.3	Notfallsituationen	27
1.3.1	Akute Dekompensation bei Herzinsuffizienz	27
2	Vorgehensweise in Diagnostik und Therapie	28
2.1	Erstdiagnostik	28
2.1.1	Beratungsanlässe	29
2.1.2	Anamnese	29
2.1.2.1	Symptome	29
2.1.3	Klinische Untersuchung	30
2.1.4	Klinisch-chemische und technisch-apparative Diagnostik	31
2.1.4.1	Basisdiagnostik	32
2.1.4.1.1	EKG (12 Ableitungen)	32
2.1.4.1.2	Röntgen-Thorax	35
2.1.4.1.3	Labor	36
2.1.4.2	Natriuretische Peptide	37
2.1.4.3	Echokardiographie	44
2.1.4.4	Weiterführende Diagnostik	45
2.1.4.4.1	Koronarangiographie	45
2.1.4.4.2	Andere	45
2.2	Therapie	53
2.2.1	Kausale Therapiekonzepte	53
2.2.2	Nicht-pharmakologische Therapie	54
2.2.2.1	Körperliches Training	54
2.2.2.2	Modifikation des Lebensstils	55
2.2.2.3	Gewichtsnormalisierung, Salz- und Flüssigkeitsrestriktion	57
2.2.2.4	Andere	59

2.2.3	Pharmakotherapie	61
2.2.3.1	Therapie der systolischen Herzinsuffizienz	61
2.2.3.1.1	Mortalitätsreduzierende Therapie	61
2.2.3.1.1.1	ACE-Hemmer	61
2.2.3.1.1.2	β-Rezeptorenblocker	66
2.2.3.1.1.3	Aldosteron-Antagonisten	69
2.2.3.1.1.4	Angiotensin-II-Antagonisten (AT1-Rezeptorblocker)	72
2.2.3.1.2	Symptomverbessernde Therapie	75
2.2.3.1.2.1	Diuretika	75
2.2.3.1.2.2	Digitalis	77
2.2.3.1.3	Pharmakotherapie für ausgewählte Patienten	83
2.2.3.1.3.1	Hydralazin/ISDN	83
2.2.3.1.3.2	Kalziumantagonisten	86
2.2.3.1.3.3	Amiodaron	87
2.2.3.1.3.4	Orale Antikoagulation	88
2.2.3.1.3.5	Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)	89
2.2.3.1.3.6	HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine)	90
2.2.3.1.3.7	Positiv inotrope Substanzen (PIS)	90
2.2.3.1.3.8	Endokarditisprophylaxe	91
2.2.3.2	Pharmakotherapie der diastolischen Herzinsuffizienz	91
2.2.3.3	Palliativtherapie für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz	92
2.2.4	Pharmaka, die bei Herzinsuffizienz vermieden werden sollten	94
2.3	Monitoringparameter	97
2.3.1	Monitoring des klinischen Status	97
2.3.2	Selbstmonitoring des Patienten	97
2.4	Kooperation mit Spezialisten	98
2.4.1	Fachkardiologische Untersuchung	98
2.4.2	Herztransplantation	98
2.4.3	Andere interventionelle Therapien	100
2.4.4	Stationäre Behandlung	101
2.5	Ausblick: Strukturierte Versorgungskonzepte bei chronischer Herzinsuffizienz	102
3	Zusammenfassung der Empfehlungen	104
4	Methodik	105
4.1	Entwicklungskonzept	105
4.2	Zielpopulation	106
4.3	Informationsquellen und Recherchen	106
4.4	Ein- und Ausschlusskriterien	107

4.5	Bewertung und Auswertung der Dokumente	108
4.6	Datenextraktion und Informationssynthese	109
4.7	Härtegrade der Evidenz und Stärke der Empfehlungen	109
4.8	Formales Konsensverfahren	111
5	Ergebnisse	113
5.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	113
5.2	Ergebnisse der Bewertung der methodischen Qualität	115
5.2.1	Methodische Qualität der Leitlinien	115
5.2.2	Methodische Qualität sonstiger berücksichtigter Publikationen	116
5.3	Ergebnisse der Datenextraktion und Informationssynthese	116
6	Gesundheitsökonomische Aspekte	116
7	Verbreitungs- und Implementierungsplan	117
8	Evaluation	120
9	Verantwortung, Gültigkeitsdauer und Fortschreibung	122
10	Autoren, Kooperationspartner, Förderung	123
11	Literatur	126
12	Anhang	148

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1:	Pathophysiologische Modelle & darauf beruhende Therapieansätze	21
Abb. 2:	Facetten der Entwicklung einer Herzinsuffizienz	21
Abb. 3:	Klin. Algorithmus zur Erstdiagnostik einer chron. Herzinsuffizienz	104
Abb. 4:	Klin. Algorithmus zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	104

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1:	Pathophysiologische Veränderungen beim Syndrom Herzinsuffizienz ...	21
Tab. 2:	CC/AHA-Stadien der Herzinsuffizienz	24
Tab. 3:	Klinische Zeichen der Herzinsuffizienz – diagnostische Wertigkeit	30
Tab. 4:	Ergebnisse der Metaanalysen für Sensitivität, Spezifität und Diagnostische Odds Ratio (OR).....	40
Tab. 5:	Ergebnisse bei Alehagen et al. 2003, stratifiziert nach Ein- bzw. Ausschluss isolierter diastolischer Dysfunktion und für verschiedene cut-offs	42
Tab. 6:	Beispiele für weiterführende Diagnostik in Kooperation mit einem Spezialisten.....	45
Tab. 7:	Zusammenfassung der Empfehlungen bezüglich Anamnese und klinischer Untersuchungen inklusive zugehöriger Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung in den eingeschlossenen Leitliniendokumenten	47
Tab. 8:	Zusammenfassung der Empfehlungen bezüglich klinisch-chemischer und apparativer Diagnostik inkl. zugehöriger Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung in den eingeschlossenen Leitliniendokumenten.....	48
Tab. 9:	Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur ACE-Hemmer-Therapie in den eingeschlossenen Leitlinien.....	61
Tab. 10:	Kalkulation verschiedener NNTs aus ACE-Hemmerstudien.....	64
Tab. 11:	Effekt von ACE-Hemmern auf die Herzinsuffizienz-mortalität bei Männern und Frauen.....	64
Tab. 12:	Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur β -RB-Therapie in den eingeschlossenen Leitlinien	66
Tab. 13:	Effekt von β -Blockern auf die Herzinsuffizienz-mortalität bei Männern und Frauen.....	68

Tab. 14: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Therapie mit Aldosteron-Antagonisten in den eingeschlossenen Leitlinien	69
Tab. 15: Quantitative Nutzen-Risikorelationen der Wirksamkeit der Aldosteron-Antagonisten bei NYHA III-IV	71
Tab. 16: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Therapie mit AT1-Blockern in den eingeschlossenen Leitlinien	72
Tab. 17: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Diuretikatherapie in den eingeschlossenen Leitlinien	75
Tab. 18: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Digitalistherapie in den eingeschlossenen Leitlinien.....	77
Tab. 20: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Therapie mit Hydralazin/ISDN in den eingeschlossenen Leitlinien.....	85
Tab. 21: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Verwendung von Kalziumantagonisten in den eingeschlossenen LL.....	86
Tab. 22: Pharmakotherapie der diastolischen Herzinsuffizienz.....	91
Tab. 23: Pharmaka, die bei Herzinsuffizienz vermieden werden sollen	94
Tab. 24: Indikationen zur Implantation von ICDs zur Primär- und Sekundärprävention	101
Tab. 25: Ergebnisse der systematischen Leitlinienrecherche.....	113
Tab. 26: Ergebnisse der Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Leitlinien: AGREE-Scores.....	115
Tab. 27: Indikationen zur Herztransplantation	148
Tab. 28: Kontraindikationen zur Herztransplantation	148
Tab. 29: Herztransplantierende Zentren in Deutschland.....	148

Verzeichnis der Abkürzungen

αTNF.....	Tumornekrosefaktor α
ACC	American College of Cardiology
ACEH.....	Angiotensin Converting Enzyme Hemmer
AHA.....	American Heart Association
AMI.....	Akuter Myokardinfarkt
ANA.....	Antinukleäre Antikörper
ANP	Atrial Natriuretic Peptide
AP.....	Angina pectoris
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASS	Acetylsalicylsäure
AT ₁ B	Angiotensin-II-Antagonisten (AT ₁ -Blocker)
β-RB	β-Rezeptorenblocker
BB.....	Blutbild
BMI.....	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BP	Blutdruck (blood pressure)
CA	Calcium-Antagonisten
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Bundesbehörde des U.S. Department of Health and Human Services)
Ci.....	Cirrhose
CM.....	Cardiomyopathie
CMR	Cardiac Magnetic Resonance Imaging
CNP	C-type Natriuretic Peptide
COPD.....	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRF.....	Coronare (kardiovaskuläre) Risikofaktoren
CT.....	Computertomographie
CTx.....	Chemotherapie
CVI.....	Chronisch venöse Insuffizienz
DD	Differentialdiagnose
ECC.....	Endogene Kreatinin clearance
EF	Ejektionsfraktion
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

GPP	<i>“Recommended good practice”</i> Empfehlungsstärke in NICE-Leitlinie, die auf der klinischen Expertise der Mitglieder des Entwicklungsteams beruht
HF	Herzfrequenz
HI	Herzinsuffizienz
HJ-Reflux	Hepatojugulärer Reflux
HOCM	Hypertrophe obstruktive Cardiomyopathie
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HSS	Herzspitzenstoß
HT	Herzton
HTx	Herztransplantation
ISA	intrinsische sympathomimetische Aktivität
ISDN	Isosorbiddinitrat
JVD	Jugularvenendruck
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Kontraindikation
KS	Klopfschall
LAHB	Linksanteriorer Hemiblock
LL	Leitlinie
LSB	Linksschenkelblock
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MACE	<i>Major cardiovascular events</i>
MI	Mitralinsuffizienz
NAST	Nierenarterienstenose
NI	Niereninsuffizienz
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernspintomographie)
NNT	Number Needed to Treat
NPV	Negative Predictive Value (Negativer Vorhersagewert)
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NTx	Nierentransplantation
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PIS	Positiv inotrope Substanzen
PM	Herzschrittmacher (pace maker)
PND	Paroxysmale nächtliche Dyspnoe

PET	Positronenemissionstomographie
PPV	Positive Predictive Value (Positiver Vorhersagewert)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RF	Rheumafaktor
RGs	Rasselgeräusche
Rö-Th	Röntgenuntersuchung des Thorax
RR	Relatives Risiko
RTx	Strahlentherapie
Sens	Sensitivität
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
Spez	Spezifität
SR	Sinusrhythmus
SSS	Sick Sinus Syndrome (Syndrom des kranken Sinusknotens)
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
VHF	Vorhofflimmern
VMS	Vanillemandelsäure
VO _{2max}	Maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung
VT	Ventrikuläre Tachycardie
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Gliederung

Aufbau der Kapitel in der Langfassung: Teil 1 (grau) und Teil 2 (schwarz)

1 Einführung	1.1 Ziele & Definition 1.2 Epidemiologie, Ursachen und natürlicher Verlauf 1.3 Akute Dekompensationen bei Herzinsuffizienz (Notfallsituationen)
2 Vorgehensweise in Diagnostik und Therapie	2.1 Erstdiagnostik 2.1.1 Beratungsanlässe 2.1.2 Anamnese 2.1.3 Klinische Untersuchung 2.1.4 Klin.-chemische & apparative Diagnostik
	2.2 Therapie 2.2.1 Kausale Therapie 2.2.2 Nichtpharmakologische Therapie 2.2.3 Pharmakotherapie 2.2.4 Pharmaka, die bei Herzinsuffizienz vermieden werden sollen
	2.3 Monitoring 2.3.1 Monitoring des klinischen Status 2.3.2 Selbstmonitoring
	2.4 Kooperation mit Spezialisten
	2.5 Ausblick: Strukturierte Versorgungskonzepte bei Herzinsuffizienz
3 Zusammenfassung der Empfehlungen	(Flussdiagramme zu Diagnostik und Therapie)
4 Methodik	4.1 Entwicklungskonzept 4.2 Zielpopulation 4.3 Informationsquellen & Recherche 4.4 Ein- und Ausschlusskriterien 4.5 Bewertung & Auswertung der eingeschlossenen Dokumente 4.6 Datenextraktion und Informationssynthese 4.7 Härtegrade der Evidenz und Stärke der Empfehlungen 4.8 Formales Konsensusverfahren
5 Ergebnisse	5.1 Ergebnisse der Literaturrecherche 5.2 Ergebnisse der Bewertung der methodischen Qualität 5.3 Ergebnisse der Datenextraktion & Informationssynthese
6 Gesundheitsökonomische Aspekte	
7 Verbreitungs- und Implementierungsplan	
8 Evaluation	
9 Verantwortung, Gültigkeitsdauer und Fortschreibung	
10 Autoren, Reviewer, Paneltest, Konsentierung, Praxistest, Förderung	
11 Literatur	(Strukturiertes Literaturverzeichnis inkl. Auflistung ausgeschlossener Publikationen unter Nennung des Ausschlussgrundes)

Gliederung

Aufbau des Kapitels zur Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

2.2.3 Pharmakotherapie

2.2.3.1 Pharmakotherapie der systolischen Herzinsuffizienz

2.2.3.1.1 Mortalitätsreduzierende Therapie

- 2.2.3.1.1.1 ACE-Hemmer
- 2.2.3.1.1.2 β -Rezeptorenblocker
- 2.2.3.1.1.3 Aldosteron-Antagonisten
- 2.2.3.1.1.4 Angiotensin-II-Antagonisten (AT₁-Blocker)

2.2.3.1.2 Symptomverbessernde Therapie

- 2.2.3.1.2.1 Diuretika
- 2.2.3.1.2.2 Digitalis

2.2.3.1.3 Therapie für ausgewählte Patienten

- 2.2.3.1.3.1 Hydralazin/ISDN
- 2.2.3.1.3.2 Kalziumantagonisten
- 2.2.3.1.3.3 Amiodaron
- 2.2.3.1.3.4 Orale Antikoagulation
- 2.2.3.1.3.5 Thrombozytenaggregationshemmer
- 2.2.3.1.3.6 HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine)
- 2.2.3.1.3.7 Positiv inotrope Substanzen
- 2.2.3.1.3.8 Endokarditisprophylaxe

2.2.3.2 Pharmakotherapie der diastolischen Herzinsuffizienz

2.2.3.3 Palliativtherapie für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz

1 Einführung

Bedeutung der Herzinsuffizienz und Sinn dieser Leitlinie

Zwischen 800.000 und 1.600.000 Personen leiden in Deutschland an einer Herzinsuffizienz. Infolge des demographischen Wandels und durch verbesserte Überlebenschancen bei den verursachenden Erkrankungen – z.B. nach einem durchgemachten Herzinfarkt – wird diese Zahl in Zukunft weiter zunehmen.

Unbehandelt gleicht die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz etwa der bei Darmkrebs. Moderne medikamentöse Therapien konnten in klinischen Studien die Sterblichkeit senken und die Zahl der erforderlichen Krankenhausaufenthalte verringern. Dazu ist es jedoch erforderlich, dass eine Herzinsuffizienz rechtzeitig erkannt und stadienangepasst therapiert wird. Die Komplexität der Erkrankung sowie die dabei erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen machen Entscheidungshilfen für den Praxisalltag erforderlich. Diese Leitlinie soll Hausärzten/innen und ihren Patienten genau hier Unterstützung bieten.

Die medizinische Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz kann durch eine leitliniengerechte Therapie verbessert werden [Komajda et al. 2005 (MAHLER Survey)]. Zwar existieren in Deutschland bereits Leitlinien zum Thema Herzinsuffizienz. Aber keine von ihnen richtet sich bislang direkt an Hausärzte und ist gleichzeitig evidenzbasiert, interdisziplinär konsentiert und praxisgetestet.

Die vorliegende Leitlinie wurde als Teilprojekt im *Kompetenznetz Herzinsuffizienz* in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) entwickelt, um allen diesen Anforderungen zu genügen. Die Erarbeitung erfolgte vollkommen industriunabhängig und wurde ausschließlich vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert, Förderkennzeichen: 01GI0205.

Die Entwicklung basiert auf dem sogenannten „DEGAM-Zehnstufenplan“, auch die inhaltliche Gliederung der Leitlinie folgt den DEGAM-Strukturen.

Aufbau der Leitlinie

- Im **1. Kapitel** werden gültige Definitionen des Krankheitsbildes angeführt, es werden epidemiologische, aetiologische und pathophysiologische Hintergrundinformationen dargestellt, und es folgen Angaben zu Formen, Stadien und Prognose der Herzinsuffizienz. Ein eigener Abschnitt ist **Notfallsituationen** gewidmet.
- Das **2. Kapitel** bildet den zentralen Teil: hier wird die Vorgehensweise in **Diagnostik und Therapie** auf dem aktuellen Stand der internationalen Literatur, ergänzt um Experteneinschätzungen, beschrieben.
- Im **3. Kapitel** werden die Handlungsempfehlungen in graphischer Form, sogenannten Flussdiagrammen, zusammengefasst.
- Das **4. Kapitel** stellt einen Abriss der für die Leitlinienentwicklung verwendeten Methodik zusammen – weiterführende Informationen enthält der Methodenreport, der im Internet unter folgender Adresse kostenlos herunterzuladen ist: www.allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de
- In das **5. Kapitel** wurde eine Auswahl von Ergebnissen aus dem Prozess der Leitlinienentwicklung aufgenommen, wie z.B. Ergebnisse der Literaturrecherche und der Bewertung der methodischen Qualität evaluierter Leitlinien. Weitere Ergebnisse, wie z.B. Evidenztabellen zu den ausgewerteten Studien und Daten aus dem formalen Konsensverfahren, sind ebenfalls im o. g. Methodenreport nachlesbar.
- Das **6. Kapitel** (gesundheitsökonomische Aspekte) konnte für die vorliegende Leitlinie noch nicht bearbeitet werden und bleibt späteren Aktualisierungen vorbehalten.
- Die **Kapitel 7 bis 10** beschreiben weitere allgemeine Grundsätze, wie Implementierungsplan, Evaluation, Gültigkeitsdauer etc., und nennen die Personen, die an der Entwicklung der Leitlinie beteiligt waren.
- Die verwendete Literatur wurde in einem gegliederten Verzeichnis unter **Kapitel 11** aufgeführt, ebenso ausgeschlossene Quellen unter Nennung der Ausschlussgründe.
- Der **Anhang** enthält eine Reihe von Zusatzinformationen, wie z.B. ergänzende Tabellen und ein Glossar mit einer Erklärung wichtiger Begriffe, die im Text verwendet wurden.

Die Leitlinie wurde in der hier vorliegenden **Langfassung in zwei Teilen**, einer im Praxisalltag leichter handhabbaren **Kurzfassung** und als **Patienteninformation** erstellt. Die Patienteninformation ist in allgemein-

verständlicher Form gehalten und soll die Beratung des Patienten und ggf. seiner Angehörigen ergänzen, nicht jedoch ersetzen. Wie oben erwähnt, existiert darüber hinaus ein allgemein und kostenlos über das Internet zugänglicher **Methodenreport**.

Hinweise zur Nutzung der DEGAM-Leitlinie Herzinsuffizienz

Nachfolgend finden Sie die zentralen „Schlüsselbotschaften“ der Leitlinie. Diese „Handvoll Information“ orientiert sich an den Analyseergebnissen aus Erhebungen zur Versorgung herzinsuffizienter Patienten in Deutschland und Europa [Cleland et al. 2002 (IMPROVEMENT); Cleland et al. 2003 & Komajda et al. 2003 (Euro Heart Failure Survey)], die Verbesserungspotentiale erkennen ließen.

Die **laminierte Kurzfassung** stellt zentrale Inhalte des empfohlenen diagnostischen und therapeutischen Vorgehens unkommentiert zusammen.

Die vorliegende **Langfassung in zwei Teilen** behandelt die Thematik detailliert. Im 1. Teil sind alle praxisrelevanten Informationen zusammengefasst, der zweite Teil ist eher wissenschaftlich orientiert und liefert die Zusammenfassung der jeweiligen Evidenzbewertungen und methodische Hintergrundinformationen zur Leitlinienentwicklung. Die Kapitel sind zum erleichterten Auffinden zusammengehöriger Passagen gleichlautend nummeriert. Zusätzlich wurden Querverweise in den Text eingefügt.

Weitere Informationen sind im **Methodenreport** nachzulesen: Er enthält Kurzbeschreibungen, Checklisten zur Beurteilung der methodischen Qualität der Publikationen (die z.B. Rückschlüsse auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse zulässt) und ausführliche Evidenztabellen. Unser Ziel ist es, durch dieses hohe Maß an Transparenz Vertrauen beim Nutzer zu erzeugen.

Sollten Sie Fragen haben oder ergänzende Informationen oder Unterstützung benötigen, wenden Sie sich bitte an das Institut für Allgemeinmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main.

Kontakt

Sie können die federführende Autorin dieser Leitlinie, Frau Christiane Muth, MPH, auch direkt erreichen:
muth@allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de

10 Schlüsselbotschaften zur „Herzinsuffizienz“

1. Echokardiographie als diagnostischer Goldstandard bei jedem Patienten mit ernsthaftem Verdacht auf Herzinsuffizienz!
2. Kausale Therapie ausschöpfen!
3. ACE-Hemmer in Zieldosis bei allen NYHA-Klassen
4. β -Blocker in Zieldosis bei NYHA II-IV und bei NYHA I nach Myokardinfarkt
5. Als β -Blocker nur Bisoprolol, Carvedilol oder Metoprololsuccinat verwenden
6. AT₁-Blocker nur bei ACE-Hemmer-Husten
7. Spironolacton ggf. bei NYHA III und IV
8. Digitalis *nur* bei tachykardem Vorhofflimmern – ansonsten nur noch Reservemedikament bei therapierefraktärem NYHA III- und IV-Stadium!
9. Keine Kalziumantagonisten oder Antiarrhythmika
10. Tgl. Gewichtskontrollen des Patienten

Diese Schlüsselbotschaften wurden stark vereinfacht – bitte berücksichtigen Sie die differenzierten Stellungnahmen und Einschränkungen im Text.

1.1 Ziele und Definition

1.1.1 Anwender und Ziele

Die vorliegende DEGAM-Leitlinie richtet sich primär an hausärztlich tätige Ärzte, d.h. Allgemeinmediziner, hausärztlich tätige Internisten und praktische Ärzte, um Ihnen eine Unterstützung für ein effektives Vorgehen bei der Versorgung von Patienten mit insbesondere chronischer Herzinsuffizienz und deren akuten Dekompensationen zu liefern.

Folgende Ziele werden mit der vorliegenden Leitlinie verfolgt:

1. Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten durch eine optimierte Versorgung der pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieansätze;
2. Optimierung der Therapie mit ACE-Hemmern und β -Rezeptorenblockern, die einen nachweislich mortalitätssenkenden Effekt bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion des Herzens haben;
3. Erhöhung des Patientenanteils mit echokardiographisch beurteilter linksventrikulärer Funktion in der Erstdiagnostik;
4. Maximierung des Anteils an Patienten, die einer kausalen Therapie zugeführt werden können;
5. Verbesserung der Information und Schulung von Patienten, insbesondere zu täglicher Gewichtskontrolle und zur Medikation, um damit eine verbesserte Therapietreue und darüber einen effizienten Ressourceneinsatz zu erzielen;
6. Senkung der Rate an vermeidbaren Krankenhauseinweisungen auf dem Boden von kardialen Exazerbationen.

Die in dieser Leitlinie enthaltenen Informationen sind für die in Aus- und Weiterbildung tätigen Mediziner von Interesse, da sie den derzeitigen aktuellen Stand evidenzbasierter Medizin widerspiegeln. Sie können von weiteren Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen genutzt werden, die an der Planung sowie an Systemen zur Qualitätsförderung in der gesundheitlichen Versorgung beteiligt sind.

1.1.2 Definition der Herzinsuffizienz (ICD-10 I50)

Die WHO hat 1995 die Herzinsuffizienz als die Unfähigkeit des Herzens charakterisiert, den Organismus mit ausreichend Blut und damit mit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel unter Ruhe- wie unter Belastungsbedingungen zu gewährleisten [DGK 2001].

Die Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der **Pathophysiologie** haben zu einer *erweiterten Definition* geführt, die eine *Herzinsuffizienz als multisystemische Störung* ansieht. Sie ist charakterisiert durch die Dysfunktionen der Herz- und Skelettmuskulatur sowie der Nierenfunktion, und sie ruft kompensatorisch ein komplexes Muster neurohumoraler Veränderungen - u.a. eine Stimulation des sympathischen Nervensystems - hervor [Jackson et al. 2000]. Diese Definition ist weniger hämodynamisch orientiert, erleichtert damit jedoch das Verständnis z.B. für die Wirksamkeit von β -Rezeptorenblockern bei einem reduziert kontraktionsfähigen Herzen [Jessup & Brozena 2003].

Klinisch liegt dann eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome wie z.B. Dyspnoe, Müdigkeit (Leistungsminderung) und/oder Flüssigkeitsretention auf dem Boden einer kardialen Funktionsstörung bestehen [DGK 2001].

1.2 Epidemiologie, Ursachen und natürlicher Verlauf

1.2.1 Epidemiologie

Die Erkrankungshäufigkeit der Herzinsuffizienz zeigt seit einigen Jahren in entwickelten Industrieländern eine deutlich zunehmende Tendenz. Die genaue Zahl der Patienten mit einer Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands ist jedoch unbekannt.

In einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe 25- bis 75-Jähriger wurde eine Gesamtprävalenz von 2,3% ermittelt, d.h. einer von 44 untersuchten Probanden litt an einer Herzinsuffizienz. Dabei waren Männer tendenziell häufiger betroffen als Frauen (2,8% vs. 1,9%). Die Erkrankungshäufigkeit stieg mit zunehmendem Alter an: bei den unter 40-Jährigen war einer von 66 Untersuchten betroffen, bei den über 60-Jährigen einer von 25 [Fischer et al. 2003]. In einer anderen Untersuchung an Patienten aus der ambulanten primärärztlichen Betreuung in Deutschland litten in der Altersgruppe 60- bis 79-Jähriger jeder neunte Mann und etwa jede sechste Frau an einer Herzinsuffizienz, in der Gruppe der über 80-Jährigen waren jeder dritte Mann und zwei von fünf Frauen betroffen [I+G Gesundheitsforschung Ärzte-Panel ACUT in Kruse et al. 2003].

In Großbritannien versorgt ein Allgemeinarzt jährlich im Durchschnitt 30 Patienten mit Herzinsuffizienz in seiner Praxis. Bei weiteren zehn Patienten diagnostiziert er zusätzlich das Neuauftreten der Erkrankung [NICE 2003].

Die Herzinsuffizienz nahm 2002 in der Liste der 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland den dritten Platz ein und wurde danach bei 6,8% aller Todesfälle in Deutschland als ursächlich angegeben. Die Geschlechterverteilung wies dabei Unterschiede auf: die Herzinsuffizienz war zweithäufigste Todesursache bei den Frauen (8,6% der gestorbenen Frauen) und vierthäufigste bei den Männern (4,6% der gestorbenen Männer) [Statistisches Bundesamt 2004].

Die Sterblichkeit an Herzinsuffizienz vor dem 65. LJ führte im Jahr 2002 zu einem Verlust von 35,1 Lebensjahren je 100.000 Einwohner [GBE 2004].

Im Jahre 1999 wurden wegen Herzinsuffizienz mehr als 250.000 Patienten an etwa 3,8 Mio. Krankenhauspflegetagen vollstationär behandelt, das waren mehr als 300 Patienten an etwa 4.600 Krankenhauspflegetagen je

100.000 Einwohner. [GBE 2004] Dabei lag die Herzinsuffizienz an neunter Stelle der Krankenhausentlassungsstatistik für Männer und an 6. Stelle für Frauen [Statistisches Bundesamt 2004a].

1.2.2 Ursachen der Herzinsuffizienz

In Teil 1, Tab.1, sind die verschiedenen Ursachen der Herzinsuffizienz im Überblick zusammengestellt. Die weitaus häufigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz in der westlichen Welt sind die **koronare Herzerkrankung** und der **arterielle Hypertonus**: allein oder in Kombination waren sie für 9 von 10 Fällen mit Herzinsuffizienz in der Framingham-Studie verantwortlich [Lip et al. 2000]. Auch **Vorhofflimmern** allein oder in Kombination mit anderen kardialen Ursachen ist eine nicht seltene Genese [NICE 2003].

Herzklappenerkrankungen sind mit Abnahme des akuten rheumatischen Fiebers eine zunehmend seltenere Ursache für die Herzinsuffizienz: in der Framingham-Studie waren sie noch für etwa jede 50. Herzinsuffizienz bei Männern und für etwa jede 30. Herzinsuffizienz bei Frauen verantwortlich [Lip et al. 2000]. **Alkohol** hat einen direkt toxischen Effekt auf das Myokard und kann bei chronischem Abusus zu einer dilatativen Cardiomyopathie führen. Alkohol kann auch im Rahmen seiner proarrhythmischen Wirkung über das Auslösen von Vorhofflimmern mit tachykarder Kammertätigkeit zu Herzinsuffizienz führen. Etwa 2-3% der chronischen Herzinsuffizienz können auf Alkohol zurückgeführt werden [Lip et al. 2000]. Eine weitere Gruppe stellen **Cardiomyopathien**, primäre Erkrankungen des Herzmuskels, dar.

1.2.3 Pathophysiologie

Zur Erklärung des komplexen Entstehungsmechanismus einer Herzinsuffizienz sind verschiedene Modelle, die verschiedene Interventionsansätze enthielten, entwickelt worden (Abb. 1):

Abb. 1: Pathophysiologische Modelle & darauf beruhende Therapieansätze

Langfassung

1. *Kardiorenales Modell*: extensive Wasser- und Salzretention, verursacht durch pathologische Veränderungen des renalen Blutflusses;
2. *Hämodynamisches oder kardiozirkulatorisches Modell*: reduziertes Herzzeitvolumen als Folge reduzierter Pumpleistung und erhöhten peripheren Gefäßwiderstands; Vorwärts- und Rückwärtsversagen;
3. *Neurohumorales Modell*: Bedeutung des Renin-Angiotensin-Systems und des sympathischen Nervensystems für das Fortschreiten der Erkrankung, die mit den vorangegangenen Modellen nicht erklärt werden konnte;

Derzeit existiert kein allgemeingültiges Modell, das alle bekannten pathophysiologischen Mechanismen vereint. [Jessup & Brozena 2003]

Abb. 2 fasst wesentliche Facetten des Entstehungsprozesses einer Herzinsuffizienz zusammen, Tabelle 1 enthält Beispiele dazu.

Abb. 2: Facetten der Entwicklung einer Herzinsuffizienz

Langfassung

Tab. 1: Pathophysiologische Veränderungen beim Syndrom Herzinsuffizienz

Langfassung

Einige Aspekte werden nun kurz erläutert:

Myokardiale Dysfunktion

Ausgangspunkt klinisch fassbarer Veränderungen ist die Abnahme der linksventrikulären systolischen Pumpfunktion und/oder der diastolischen Relaxation, was zum Einsetzen des Frank-Starling-Mechanismus und zu einer Aktivierung zahlreicher neurohumoraler Systeme mit dem Ziel der Aufrechterhaltung der kardialen Auswurfleistung führt [Jackson et al. 2000].

Neurohumorale Aktivierung

Mit der Aktivierung des **Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)** finden sich erhöhte Spiegel dieser Hormone mit den entsprechenden Effekten: Angiotensin II ist ein potenter Vasokonstriktor im renalen und systemischen Kreislauf, stimuliert die Freisetzung von Noradrenalin im sympathischen Nervensystem, hemmt den Vagotonus und fördert die Freisetzung von Aldosteron. Aldosteron führt zu Wasser- und Salzretention und erhöht die Kaliumausscheidung [Jackson et al. 2000].

Das **sympathische Nervensystem** wird bei der Herzinsuffizienz als Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung der kardialen Auswurfleistung schon früh aktiviert. Es verschlechtert bei chronischer Aktivierung jedoch die kardiale Funktion durch Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands, durch Salz- und Wasserretention im Rahmen einer RAAS-Aktivierung und durch direkte Effekte am Herzmuskel mit Absterben von Muskelzellen und Hypertrophie-Induktion sowie durch Störung der autonomen Regulation am Sinusknoten und Senkung der Herzfrequenzvariabilität [Jackson et al. 2000].

Die **natriuretischen Peptide ANP** (*Atrial Natriuretic Peptide*, freigesetzt aus dem Atrium) und **BNP** (*Brain Natriuretic Peptide*, im ZNS, aber auch aus dem Ventrikelmuskel freigesetzt) wirken antagonistisch zu den oben genannten Systemen und führen zu erhöhter Natriumausscheidung und Vasodilatation [Jackson et al. 2000].

Andere nicht-kardiale Veränderungen

Bedeutsame Veränderungen treten insbesondere am Gefäßsystem und an der Skelettmuskulatur auf. Die Erhöhung des **peripheren Gefäßwiderstandes** ist auf die Veränderungen der autonomen Regulation zurückzuführen, inkl. der Aktivierung des RAAS, der Erhöhung des Sympathikotonus und der veränderten Funktion des **Gefäßendothels**. Dort werden vermehrt kontrahierende Faktoren (z.B. Endothelin) und vermindert relaxierende Faktoren (z.B. NO) freigesetzt - ein Effekt, der möglicherweise durch körperliches Training und ACE-Hemmertherapie beeinflusst werden kann. Die Veränderungen der **Skelettmuskulatur** mit Reduktion der Muskelmasse und pathologischen Veränderungen von Struktur, Stoffwechsel und Funktion sind Folge der reduzierten Durchblutung. Auch die Atemmuskulatur ist betroffen. Alle Veränderungen erklären gemeinsam auch das Auftreten von Belastungsintoleranz, Erschöpfung und Lethargie bei herzinsuffizienten Patienten [Jackson et al. 2000].

1.2.4 Formen der Herzinsuffizienz

Es existieren verschiedene Einteilungen bzw. Formen der Herzinsuffizienz. Die isolierte Rechtsherzinsuffizienz, zumeist auf dem Boden chronischer bronchopulmonaler Erkrankungen, wurde in der vorliegenden Leitlinie ausgeschlossen, da ihre Behandlung ein grundsätzlich anderes Vorgehen erfordert.

Bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion findet sich in nahezu der Hälfte der Fälle eine reduzierte Ejektionsfraktion (EF), d.h. eine **systolische Herzinsuffizienz**. Bei den übrigen Patienten liegt eine **diastolische Herzinsuffizienz** vor. Sie zeichnet sich durch eine *erhaltene linksventrikuläre Ejektionsfraktion* aus. Bei Vorliegen typischer klinischer Symptome und Zeichen sowie weiterer technisch-apparativer Befunde der Herzinsuffizienz (z.B. im Röntgen-Thorax) finden sich in der Echokardiographie Hinweise auf eine verminderte myokardiale Dehnbarkeit (Compliancestörung) und im Doppler erhöhte enddiastolische linksventrikuläre Füllungsdrucke [Vasan & Levy 2000]. In Linksherzkatheteruntersuchungen konnten dabei pathologische Veränderungen in der aktiven Relaxation und in der passiven *Stiffness* (Steifigkeit) gezeigt werden [Zile et al. 2004].

Beide Formen der Herzinsuffizienz – systolische und diastolische – erfordern ein voneinander abweichendes Vorgehen in der Betreuung der betroffenen Patienten, sowohl bei der Diagnostik als auch bei der Therapie. Von Nachteil ist dabei, dass Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz in Therapiestudien bislang unterrepräsentiert waren oder sogar ausgeschlossen wurden, so dass die bislang existierende Evidenz als unzureichend eingeschätzt werden muss.

1.2.5 Stadieneinteilung

Die klinische Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz folgt insbesondere funktionellen Gesichtspunkten. Die bislang am weitesten verbreitete Klassifikation beruht auf den Empfehlungen der *New York Heart Association*. Tabelle 2 in Teil 1 enthält die funktionelle Klassifizierung in der revidierten Form [DGK 2001], nach der die Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie ausgerichtet sind.

In der gemeinsamen Leitlinie des *American College of Cardiology* und der *American Heart Association* wurde 2001 eine neue Klassifikation vorgestellt, die im anglo-amerikanischen Raum bereits breite Anwendung findet und auch bei einem Teil der publizierten Studien eingesetzt wird. Sie wird in Tabelle 2 vorgestellt. Diese Klassifikation basiert nicht nur auf klinischen Symptomen und Zeichen, sondern schließt auch objektive Untersuchungsbefunde ein. Unter der Vorstellung, ein *Remodelling* (s.o.) zu verhindern, wurde auch eine Gruppe von Patienten in die Klassifikation aufgenommen, die nur unter dem erhöhten Risiko stehen, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln [Jessup & Brozena 2003]. Diese neue Klassifikation wurde als Ergänzung, nicht jedoch als Ersatz der NYHA-Klassifikation intendiert [ACC/AHA 2001].

Tab. 2: ACC/AHA-Stadien der Herzinsuffizienz

Langfassung

1.2.6 Prognose

Zahlreiche klinische Studien konnten in den vergangenen 15 Jahren eine deutliche Reduktion der Mortalität an systolischer Herzinsuffizienz zeigen, obwohl die Gesamtmortalität in epidemiologischen Untersuchungen wie z.B. der Framingham-Studie keine substantielle Veränderung zeigte. Dieser Effekt kann in einem verlängerten Überleben der Patienten mit Herzinsuffizienz begründet sein [Jessup & Brozena 2003]. Bei der Erarbeitung des vorliegenden Leitlinienentwurfs lagen keine Daten zur Prognose von Herzinsuffizienz-Patienten in Deutschland vor, und die international publizierten Daten sind nicht ganz einfach zu interpretieren und teilweise inkonsistent:

Die letzten Statistiken des *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)* der USA, die auf den Ergebnissen der *Framingham Heart Study* von 2001 beruhen, zeigten eine 1-Jahresmortalität der Herzinsuffizienz von 18,7%, d.h. ein Patient von fünf betroffenen starb innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung. Weiterhin starben 80% der Männer und 70% der Frauen, die im Alter von *unter 65 Jahren* an einer Herzinsuffizienz litten, innerhalb von acht Jahren. Patienten mit einer Herzinsuffizienz starben 6-9 mal häufiger an plötzlichem Herztod als die Allgemeinbevölkerung [ASA & AHA 2005].

In einer populationsbezogenen Studie von Cowie et al. [2000] verstarben nahezu 40% der Patienten mit Herzinsuffizienz innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung, danach jährlich etwa 10%¹. Nach diesen Angaben wäre das Überleben mit Herzinsuffizienz vergleichbar dem bei Kolonkarzinom und schlechter als bei Brust- oder Prostatakarzinom [NICE 2003].

¹ Studienpopulation: N=151.000 Patienten aus 82 allgemeinmedizinischen Praxen aus West-London, darunter N=220 (118 Männer, 102 Frauen) inzidente Fälle von Herzinsuffizienz während einer 16-monatigen Untersuchungsperiode; Definition der Fälle nach Kriterien der European Society of Cardiology (nur symptomatische Patienten!); Durchschnittsalter bei Diagnosestellung 76 Jahre (Spanne von 29 bis 95 Jahren), bei Erstdiagnose waren N=149 (68%) Patienten in NYHA-Klasse IV, N=55 Patienten (25%) in NYHA III, N=16 Patienten (7%) in NYHA II [Cowie et al. 2000]. Aus diesen Angaben wird ersichtlich, dass die untersuchte Studienpopulation ein vergleichsweise hohes Durchschnittsalter aufwies und das Erkrankungsspektrum bei völligem Fehlen der Gruppe asymptomatischer Patienten (NYHA I) deutlich zu den Schwer(st)kranken (Überwiegen der Klasse NYHA IV) verschoben war. Das erklärt die hohe Sterblichkeit während des ersten Jahres nach Diagnosestellung und verdeutlicht die Schwierigkeit, aus publizierten Daten repräsentative Angaben für die hausärztliche Versorgungssituation in Deutschland abzuleiten.

Die Abschätzung der klinischen Prognose beim individuellen Patienten ist ein Schlüsselement in der Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz und hat insbesondere im Zuge wachsender Patientensouveränität eine zentrale Bedeutung im Beratungsgespräch des Patienten und ggf. seiner Angehörigen [Cowie 2003]. Wünschenswert wäre daher ein einfach zu handhabender Risikoscore. Problematisch für die Entwicklung derartiger Scores ist die hohe individuelle Variabilität des klinischen Verlaufs der Herzinsuffizienz: etwa die Hälfte der Sterblichkeit wird durch einen plötzlichen Herztod² und nicht durch ein allmählich progredientes Pumpversagen verursacht [Cleland et al. 2002]. Daraus lässt sich ableiten, dass die Vorhersagemöglichkeit für den Verlauf und die Prognose der Herzinsuffizienz geringer ist als bei anderen Erkrankungen [Cowie 2003].

Aus der Literatur konnte eine Reihe von Scores identifiziert werden, von denen zwei Beispiele eingehender diskutiert werden:

1. Der *Heart Failure Survival Score (HFSS)*: [Langfassung](#)
2. Ein Score von Bouvy et al.[2003] [Langfassung](#)

Zusammenfassend: ein klinischer Score zur Abschätzung der Prognose eines Patienten mit Herzinsuffizienz wäre wünschenswert. Es existiert jedoch noch kein in der hausärztlichen Praxis handhabbarer Score, der hinreichend auf seine Zuverlässigkeit überprüft wurde. Scores, die nicht präzise und zuverlässig die Prognose vorhersagen können, sind problematisch. Zukünftige Studien sollten auf die Entwicklung und Validierung eines klinischen Scores zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit Herzinsuffizienz abzielen. Zur Orientierung wurden in Tab. 3, Teil 1, Parameter zusammengefasst, die im hausärztlichen Versorgungsbereich anwendbar sind und die in verschiedenen Studien als Zeichen einer ungünstigen Prognose identifiziert wurden.

² Zahlen zur Häufigkeit des plötzlichen Herztodes variieren erheblich zwischen randomisierten klinischen Therapiestudien (1,7% bis 21,3%) und bevölkerungsbezogenen epidemiologischen Untersuchungen, wie der Framingham-Studie (~50%) [Cleland et al. 2002]. Verantwortlich dafür werden Selektionseffekte bei der Auswahl der Studienpopulation und methodische Probleme bei der Definition des plötzlichen Herztodes sowie der Qualität der Todesursachenbestimmung gemacht [Cleland et al. 2002].

1.3 Notfallsituationen

1.3.1 Akute Dekompensation bei Herzinsuffizienz

Akute Dekompensationen einer chronischen Herzinsuffizienz sind häufige Ereignisse, die einen hohen Anteil an der Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz ausmachen. Dabei waren in einer US-amerikanischen Untersuchung 21% der Kontakte in der Notaufnahme wegen akut dekompensierter Herzinsuffizienz Erstmanifestationen, die restlichen 79% waren wiederholte Ereignisse. Zu stationärer *Wiederaufnahme* nach erfolgter Re-kompensation kam es in 2% d.F. innerhalb von 2 Tagen, in 20% d.F. innerhalb von 1 Monat und zu 50% innerhalb von 6 Monaten. Dabei lag die 30-Tage-Mortalität bei 10% und die Mortalität innerhalb der ersten 6 bis 12 Monate bei 20% bis 40%. [ACC/AHA 2001].

Langfassung

Den Empfehlungen liegen internationale Leitlinienempfehlungen zugrunde. Diese Leitlinien wurden jedoch – im Gegensatz zum Hauptabschnitt der vorliegenden Leitlinie – *keiner* systematischen Evaluation unterzogen.

→ Vorgehensweise: siehe Teil 1, Notfallsituationen.

2 Vorgehensweise in Diagnostik und Therapie

2.1 Erstdiagnostik

Im Vergleich zu Therapiestudien liegen nur wenige Studien zur Diagnostik vor, insbesondere zu Symptomen und klinischen Zeichen. Von den 16 in den vorliegenden Entwurf eingeschlossenen evidenzbasierten Leitlinien umfassten zehn auch den Bereich Diagnostik.

Bei Symptomen und klinischen Zeichen arbeiteten jedoch nur fünf mit Evidenzleveln und Stärken der Empfehlung [ACC/AHA 2001, Duodecim 2004, LLGH 2003, NHF/NZ 2001, NICE 2003]. Die Empfehlungen hatten überwiegend den Charakter von Expertenmeinungen.

Bei technisch apparativer Diagnostik wurden Evidenzbezüge bei insgesamt neun Leitlinien zur Diagnostik aufgeführt [ACC/AHA 2001, DieM 2003, Duodecim 2004, ICSI 2003, LLGH 2003, NICE 2003, NHF/Austr & CSANZ 2002, UM 2001, UWH 2001]. Auch die Empfehlungen zur technisch-apparativen Diagnostik sind überwiegend konsens- und nur teilweise evidenzbasiert. Explizit zur BNP-Diagnostik fand sich eine ausführlichere Bewertung in der Leitlinie der CCS [2002/2003].

Im Rahmen systematischer Literaturrecherchen für die vorliegende Leitlinie wurde schwerpunktmäßig nach weiterer Evidenz zur diagnostischen Wertigkeit des EKGs (12 Ableitungen) und der natriuretischen Peptide gesucht.

2.1.1 Beratungsanlässe

Langfassung

2.1.2 Anamnese

Langfassung

2.1.2.1 Symptome

Welche typischen Symptome deuten auf eine Herzinsuffizienz hin, und wie zuverlässig sind sie?

Langfassung

Evidenz und Rationale

Die Symptome Dyspnoe, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention wurden von allen eingeschlossenen Leitlinien übereinstimmend als häufig eingestuft. Der Einschätzung lagen Expertenmeinungen aufgrund fehlender Evidenz zugrunde. Aussagen zur kombinierten diagnostischen Wertigkeit von Symptomen, Zeichen und ausgewählten technisch apparativen Untersuchungen finden sich in der Zusammenfassung am Ende des Abschnitts zum diagnostischen Vorgehen.

Nach welchen Vorerkrankungen, Expositionen und familiären Dispositionen sollte der Patient befragt werden?

(→ Vgl. Teil 1, Weitere Aspekte zur Anamnese)

2.1.3 Klinische Untersuchung

Welche klinischen Zeichen deuten auf eine Herzinsuffizienz hin, und wie zuverlässig sind sie?

Langfassung

Evidenz und Rationale

Wie bei den Symptomen wurde zu den klinischen Zeichen in den eingeschlossenen Leitlinien nur unzureichende und teilweise inkonsistente Evidenz berichtet. Die in Tabelle 3 mitgeteilten quantitativen Angaben wurden aus den zitierten Leitlinien übernommen. Sie entstammten überwiegend kleinen Studien an Hochrisikopatienten, was eine Übertragbarkeit für die hausärztliche Versorgung in Frage stellt³.

Tab. 3: Klinische Zeichen der Herzinsuffizienz – diagnostische Wertigkeit

Zeichen	Berichtete diagnostische Wertigkeit
Erhöhter Jugularvenendruck od. positiver hepatojugulärer Reflux	,Hoher PPV' (sic!), keine quantifizierende Aussage [NICE 2003]; fehlt unter Therapie zumeist, schlechte Untersucherübereinstimmung [ESC 2001]
Verlagerter Herzspitzenstoß (HSS)	Sensitivität = 66%, Spezifität = 96% [NICE 2003]; bei 1/3 der Pat. nachweisbar [NHF/ NZ 2001]
Vorhandener 3. Herzton	Sensitivität = 99%, Spezifität = 24% [NICE 2003 ⁴]; bei 2/3 der Pat. mit EF < 30% nachweisbar [NHF/ NZ 2001], schlechte Untersucherübereinstimmung [ESC 2001]

³ Vorhersagewahrscheinlichkeiten wie der PPV sind prävalenzabhängige Größen, die um so höher ausfallen, je höher die Prävalenz in der untersuchten Population ist. Auch die Sensitivität, die primär nicht prävalenzabhängig ist, unterliegt im Rahmen ergebnisverzerrender Effekte (dem sogenannten *Spectrum-Bias*) einer Tendenz zur Überschätzung, wenn Tests in den Studien an Populationen durchgeführt werden, die mehr und schwerer erkrankte Individuen enthalten als die Populationen, in denen der Test später angewendet wird [Knottnerus et al. 2002, Irwig et al. 2002].

⁴ Erratum bei NICE, dort wurden Sensitivität und Spezifität vertauscht, was beim Studium der Originalquellen auffiel [Davie et al. 1997 bei Shamsham & Mitchell 2000]

Zeichen	Berichtete diagnostische Wertigkeit
Pulmonale Rasselgeräusche, die nach Husten persistieren	bei 1/3 der Pat. nachweisbar [NHF/ NZ 2001], schlechte Untersucherübereinstimmung [ESC 2001]
Tachykardie > 90-100/Min.	Abhängigkeit vom Behandlungsstatus: fehlt unter β -RB [ESC 2001]
Hepatomegalie	‚PPV gering‘ (sic!) - keine quantifizierende Aussage [ESC 2001]
Periphere Ödeme	Sensitivität = 20%, Spezifität = 86% - nur eine diagnostische Studie [Davie et al. 1997 in NICE 2003]; (PPV gering, Fehlen unter adäquater Diuretika-Therapie) [ESC 2001]

2.1.4 Klinisch-chemische und technisch-apparative Diagnostik

Die laborchemische und apparative Diagnostik hat zum Ziel [NICE 2003],

1. die klinische Verdachtsdiagnose Herzinsuffizienz zu objektivieren,
2. nach Möglichkeit die verursachende Erkrankung der Herzinsuffizienz zu eruieren,
3. die Schwere der Herzinsuffizienz zu beurteilen,
4. die Faktoren zu identifizieren, die zum Fortschreiten oder zur Exazerbation der Herzinsuffizienz beitragen,
5. die Folgen der Herzinsuffizienz auf andere Organe zu ermitteln,
6. die wesentlichen Begleiterkrankungen herauszuarbeiten, die ein spezifisches Vorgehen in der Versorgung der Herzinsuffizienz erfordern,
7. die Prognose einzuschätzen.

Die essentielle Basisdiagnostik umfasst ein EKG (12 Ableitungen) und eine Routine-Labordiagnostik; über weiterführende Diagnostik ist im Einzelfall zu entscheiden. {DIV C}

Wenn sich aus Symptomen, klinischen Zeichen und Basisdiagnostik der ernsthafte Verdacht auf eine Herzinsuffizienz ergibt, ist zur Sicherung der Diagnose eine Echokardiographie erforderlich. {DIV C}

2.1.4.1 Basisdiagnostik

Was sind unverzichtbare Bestandteile der Herzinsuffizienzdiagnostik, und welche zusätzlichen Befunde sollten im Einzelfall erhoben werden?

2.1.4.1.1 EKG (12 Ableitungen)

Langfassung

Evidenz und Rationale

1. Evaluierte Leitlinien

In den o.g. Leitlinien wurden insgesamt acht Primärpublikationen und ein systematischer Review zur Wertigkeit des EKG angeführt. Der NPV für ein normales EKG wurde mit > 90% berichtet [ESC 2002/2001]. In einer diagnostischen Studie mit N=200 Probanden, Referenzstandard Echokardiographie, fand sich eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 46% [Houghten et al. 1997 in NICE 2003]. Als gute Prädiktoren einer reduzierten LV-Funktion wurden vorhandene Q-Zacken und LSB bezeichnet. Vorhoffbelastungszeichen und Linkshypertrophiezeichen fanden sich assoziiert mit diastolischer und systolischer Dysfunktion bei jedoch niedrigem PPV [ESC 2002/2001]. Zu den untersuchten Studienpopulationen wurde nichts berichtet, so dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse für den hausärztlichen Bereich nicht beurteilt werden kann.

2. Weitere Publikationen

Ein systematischer Review mit darin enthaltener Metaanalyse [Khunti et al. 2004] untersuchte die Frage nach der diagnostischen Genauigkeit des EKGs (12 Ableitungen) in der Diagnostik der Herzinsuffizienz in der Primärversorgung. In die Bewertung wurden vier retrospektive Beobachtungsstudien (n=1.327 Patienten) eingeschlossen, bei denen Patienten mit Verdacht auf eine bestehende Herzinsuffizienz zur Echokardiographie überwiesen wurden. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien war heterogen, insbesondere fehlten Angaben zur Verblindung der Untersucher und zur Auswahl der diagnostischen Kriterien für ein „pathologisches EKG“ (Testschwellenwerte). Im Ergebnis der Metaanalyse der Studiendaten wurde eine *Area under the Summary ROC* von 0.84 (95% CI: 0.33 to 1.00) ermittelt. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass ein EKG (12 Ableitungen) kein adäquater Screeningtest zur Identifikation von

Patienten sei, die unter dem Verdacht einer Herzinsuffizienz zur Echokardiographie überwiesen werden sollten. Die Autoren kamen hinsichtlich ihrer Ergebnisse zu weitreichenden Schlussfolgerungen: die beobachtete Heterogenität der diagnostischen Wertigkeit des EKG zwischen den berücksichtigten Studien wurde berichtet, mit dem Verweis auf die fehlende Aussagekraft statistischer Heterogenitätstests bei der geringen Anzahl eingeschlossener Studien jedoch nicht weiter untersucht. Von den Autoren wurde in der Diskussion nicht darauf hingewiesen, dass die von ihnen ermittelte AUC durch die vorhandene Heterogenität erheblich verzerrt worden sein könnte - insbesondere, da Heterogenität zwischen den Testschwellenwerten bestand und fehlende Verblindung in den Studien sowie retrospektives Design verzerrte Studienergebnisse wahrscheinlich macht [Raum & Perleth 2003]. Auch wurde der Eindruck erweckt, als handele es sich um Ergebnisse aus der hausärztlichen Versorgung, wobei die Patientenrekrutierung hier zwar erfolgte, die Befundung der EKGs jedoch durch Kardiologen vorgenommen wurde (vgl. Craig et al. 2005). Gegenüber Craig et al. [2005] wurden keine zusätzlichen Primärstudien eingeschlossen.

Ein HTA-Bericht zur diagnostischen Wertigkeit der natriuretischen Peptide enthielt auch eine umfassende Bewertung von Studien zum EKG (12 Ableitungen) [Craig et al. 2005], wobei die Autoren darauf hinwiesen, dass es sich bei dieser Bewertung wegen der großen Zahl aufgefundener EKG-Studien nicht um eine systematische Evaluation handelte. Es wurden 12 publizierte und eine unveröffentlichte Studie mit insgesamt n=5.180 Patienten in die Auswertung eingeschlossen, davon vier Studien zur Diagnose „Herzinsuffizienz“, die übrigen zur Detektion einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion. 10 Studien waren prospektiv, zwei Studien retrospektiv und eine Studie ohne Angabe. 10 Studien rekrutierten Patienten, die vom Hausarzt mit Verdacht auf Herzinsuffizienz zur Echokardiographie überwiesen wurden, die übrigen arbeiteten in anderem Settingansatz. Bei acht Studien wurden die EKG-Befunde (Testergebnisse) echokardiographisch verifiziert⁵, vier verwendeten eine EKG-Konsensusdiagnose und eine Studie die Einschätzung eines einzelnen Kardiologen als Referenzstandard. In allen Studien werteten Kardiologen oder Hausärzte, die ein besonderes Interesse und die erforderlichen Fähigkeiten zur Teilnahme an der Studie hatten, die EKGs aus. Zur Detektion der Diagnose „Herz-

⁵ Bei den acht Studien mit Referenzstandard Echokardiographie wurden jedoch nur von vier Studien cut-offs für die Ejektionsfraktion berichtet (EF 0,35 bis 0,45).

insuffizienz“ ermittelten die Autoren eine gepoolte Sensitivität von 0,85 (95%CI: 0,79 bis 0,90) und eine gepoolte Spezifität von 0,60 (95%CI: 0,56 bis 0,65). Für die Detektion einer LVSD betrug die gepoolte Sensitivität 0,90 (95CI: 0,88 bis 0,92) und die gepoolte Spezifität 0,58 (95%CI: 0,56 bis 0,60). Klinische Heterogenität der Studien und statistische Heterogenität wurden nicht diskutiert, Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Robustheit der Ergebnisse erfolgten nicht. Die vorliegende Publikation wies einige Mängel in der methodischen Qualität und eine deutlich verkürzte Berichtsqualität auf. Wegen des Settingansatzes der eingeschlossenen Studien (höhere Krankheitsprävalenz gegenüber der hausärztlichen Versorgung mit potentiell *Spectrum-Bias*³ [Knottnerus et al. 2002, Irwig et al. 2002]) muss mit einer geringeren Sensitivität in der Primärversorgung gerechnet werden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hausärztlichen Versorgungsalltag ist weiterhin eingeschränkt, weil die EKG-Bewertung in den Studien von speziell geschulten Ärzten vorgenommen wurde.

Mit der Evaluation von diagnostischen EKG-Studien sind eine Reihe von methodischen Problemen verbunden, die eine Interpretation der Ergebnisse erschweren, wie z.B.:

- die Auswahl eines geeigneten Referenzstandards, da es zur elektrokardiographischen Diagnose kein echtes diagnostisches Äquivalent gibt [Corabian 2002],
- die Auswahl eines Sets geeigneter Kriterien, anhand derer ein EKG als pathologisch eingestuft wird (variabel je nach Zielkondition und von den meisten Studien nicht festgelegt bzw. nicht berichtet) [Corabian 2002],
- die Tatsache, dass eine Reihe von Auffälligkeiten im EKG zwar nicht den Verdacht auf das Vorliegen einer spezifischen Kondition rechtfertigt (und damit die Spezifität der diagnostischen Aussage mindern), dass diese Auffälligkeiten jedoch einer weiteren Abklärung bedürfen und eine Überweisung zum Kardiologen damit einer „guten medizinischen Praxis“ entspricht [Craig et al. 2005].

Zusammenfassung: Die Evidenzlage zur diagnostischen Wertigkeit des EKGs (12 Ableitungen) zur Diagnostik der Herzinsuffizienz in der hausärztlichen Versorgung ist unzureichend. Bei einer größeren Zahl von Beobachtungsstudien wurden Sensitivitätswerte von 85% und darüber ermittelt. Diese Ergebnisse wurden jedoch von erfahrenen Untersuchern (zumeist Kardiologen) erzielt und zeigten insgesamt eine erhebliche Varianz. Die in diesen Studien ermittelte Spezifität war ebenso variabel und er-

reichte etwa 60%. Die systematischen Übersichtsarbeiten wiesen jedoch einige methodische Mängel auf, weshalb die gepoolten Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden müssen. Überdies wurde die Anfertigung eines EKGs im Rahmen der Basisdiagnostik der Herzinsuffizienz als Ausdruck „guter klinischer Praxis“ von allen Autoren befürwortet.

Langfassung

2.1.4.1.2 Röntgen-Thorax

Langfassung

Evidenz und Rationale

In den neun Leitlinien mit Evidenzbezügen und der Leitlinie der ESC, die für die apparative Diagnostik keine Evidenzlevel oder Stärken der Empfehlung vergab, wurden insgesamt 14 Primärpublikationen zitiert - drei davon waren jedoch Therapiestudien mit post-hoc-Analyse, weitere sieben waren Studien mit kleinen Patientenzahlen ($N < 100$). Zu Design, Zusammensetzung der Studienpopulationen sowie zur methodischen Qualität wurden keine Angaben gemacht.

In einem systematischen Review mit darin enthaltener Metaanalyse [Badgett et al. 1996 in Duodecim 2004] zur diagnostischen Wertigkeit von Röntgen-Thoraxaufnahmen in verblindeter Interpretation, Referenzstandard Echokardiographie oder Radionuklid-Ventrikulographie oder invasive Druckmessung, wurden ermittelt:

- *Umverteilungsphänomene* (interstitielles Ödem, Kerley-B-Linien, Ergüsse): Sensitivität = 65%, Spezifität = 67%;
- *Kardiomegalie* (kardiothorakale Ratio $> 0,5$): Sensitivität = 51%, Spezifität = 79%.

Da in diese Metaanalyse auch unverblindete Studien aufgenommen wurden, kann eine Überschätzung der diagnostischen Genauigkeit nicht ausgeschlossen werden. Zur Zusammensetzung der Studienpopulation wurde nichts berichtet.

2.1.4.1.3 Labor

Langfassung

Evidenz und Rationale

Zur medizinischen Effektivität der Laborbasisdiagnostik wurden in keiner der eingeschlossenen Leitlinien Primär- oder Sekundärpublikationen aufgeführt, mit denen die Empfehlungen abgestützt werden konnten. Sie waren damit Ausdruck von Expertenkonsens.

2.1.4.2 Natriuretische Peptide

Ist die Bestimmung von natriuretischen Peptiden für die Diagnostik einer Herzinsuffizienz in der hausärztlichen Versorgung geeignet?

Eine Bestimmung von BNP-/proBNP-Spiegeln wird aufgrund unzureichender Evidenz für die hausärztliche Routinediagnostik nicht empfohlen. [Craig et al. 2005, Doust et al. 2004, Alehagen et al. 2003, AHFMR 2005] {DIV C}

Patienten mit typischen Symptomen und klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz und pathologischen BNP-/NT-proBNP-Spiegeln sollten einer weiteren kardiologischen Abklärung zugeführt werden. Pathologische BNP-/NT-proBNP-Spiegel sind *nicht* beweisend für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz und können eine echokardiographische Untersuchung nicht ersetzen [Craig et al. 2005] {D1b A}.

Niedrige BNP-/NT-proBNP-Spiegel bei medikamentös *nicht vorbehandelten* Patienten mit typischen Symptomen und klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz machen das Vorliegen einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion *ehrer* unwahrscheinlich. Wegen der hohen Varianz der Studienergebnisse können keine allgemeingültigen Empfehlungen zu einem geeigneten Schwellenwert angegeben werden [Craig et al. 2005, Doust et al. 2004, Alehagen et al. 2003, AHFMR 2005] {D1b B}.

Die Evidenzlage zur Bestimmung von BNP-/NT-proBNP-Spiegeln bei *diastolischer* Herzinsuffizienz ist weiterhin unklar [Craig et al. 2005, Doust et al. 2004], ebenso wie der Nutzen der BNP-/NT-proBNP-Bestimmung als zusätzlicher Test noch nicht sicher einzuordnen ist [Craig et al. 2005].

Evidenz und Rationale

1. Evaluierte Leitlinien

Drei Leitlinien sprachen sich gegen einen Routineeinsatz aus [ACC/AHA 2001, NHF/Austr. & CSANZ 2002, UM 2001], drei empfahlen eine eingeschränkte BNP-Bestimmung als Ausschlusstest bei akuter Dyspnoe unklarer Genese und ggf. für eine Therapiesteuerung [CCS 2002/2003, Duodecim 2004, ICSI 2003], bei einer Leitlinie war die BNP-Bestimmung eine Schlüsselempfehlung [NICE 2003], und in drei weiteren fehlten explizite Empfehlungen zum Umgang mit dieser Testmethode [DieM 2003, LLGH 2003, UWH 2001].

Die umfassendste Bewertung wurde von der CCS [2002/2003] vorgenommen, die elf Primärpublikationen (davon acht diagnostische Studien) und eine unsystematische Übersicht ausgewertet hatte. Die Studien waren an Hochrisikopopulationen durchgeführt worden – zumeist Patienten, die sich mit akuter Luftnot in der Notaufnahme vorstellten – und sind somit nicht auf den hausärztlichen Kontext übertragbar. Die CCS kam zu dem Schluss, dass eine BNP-Bestimmung als *zusätzliche* Diagnostik bei positiven Herzinsuffizienzhinweisen in Anamnese und klinischer Untersuchung bei Patienten mit akut aufgetretener Dyspnoe ohne erkennbar andere Ursache in Betracht gezogen werden könne. Es wurde jedoch darauf hingewiesen, dass falsch positive Befunde – also erhöhte BNP-Spiegel ohne das Vorliegen einer Herzinsuffizienz – besonders bei Nierenerkrankungen, Malignomen, extremem Übergewicht und unter chronischer β -Blockertherapie beobachtet worden seien [CCS 2002/2003].

Die Empfehlung zum eingeschränkten Einsatz bei Duodecim [2004] war auf eine diagnostische Studie (N=69!) abgestützt, bei ICSI wurde dieselbe Studie und eine weitere große diagnostische Studie (in zwei Publikationen) herangezogen. Auch aus der Darstellung der diagnostischen Wertigkeit der natriuretischen Peptide in der NICE-Leitlinie [2003] wurde keine klare Evidenz ersichtlich: von einigen Studien wurde kein adäquater Referenzstandard berichtet, die übrigen waren Studien an Hochrisikopopulationen, oder es fehlten Angaben zum Settingansatz. Prognostische Studien, in denen der Effekt des Einsatzes einer Testmethode auf Inzidenz und Mortalität einer Erkrankung gezeigt wird, wurden von keiner der genannten Leitlinien identifiziert.

2. Weitere Publikationen

Eine systematische Literaturrecherche zum Stellenwert der natriuretischen Peptide in der hausärztlichen Diagnostik der Herzinsuffizienz identifizierte weitere Evidenz ⁶:

In einem HTA [Craig et al. 2005] wurde u.a. untersucht, ob ein normaler BNP- oder NT-proBNP-Spiegel eine Herzinsuffizienz zuverlässig ausschließen kann, um in der primärärztlichen Versorgung die Entscheidung zum weiteren Vorgehen zu unterstützen. Die enthaltene Metaanalyse schloss

⁶ Methodik der Recherche: s. 4.3, Ein- und Ausschlusskriterien: s. 4.4, Ergebnisse der Recherche und Anwendung von Ein- und Ausschlusskriterien: s. 5.1, Checklisten, Beschreibung von HTA-Reports und Evidenztabellen: s. Methodenreport.

20 prospektive Primärstudien zur Zielkondition „Herzinsuffizienz“ bzw. „linksventrikuläre systolische Dysfunktion“ mit verschiedenen Assays an verschiedenen Cut-offs ein, welche die Testergebnisse mit dem Referenzstandard Echokardiographie oder „klinische Konsensusdiagnose“ verifiziert hatten. Nach Einschätzung der Autoren war die interne Validität der Studien angemessen, Einschränkungen bestanden hinsichtlich der externen Validität: alle Studien betrafen vorselektierte Kollektive mit einer gegenüber dem hausärztlichen Bereich höheren Krankheitsprävalenz. Für die Studien wurde eine relativ homogene Sensitivität bei erheblich variierender Spezifität für beide Testverfahren berichtet, Unterschiede in der diagnostischen Wertigkeit von BNP und NT-proBNP wurden nicht ermittelt. Die gepoolten Ergebnisparameter zeigt Tab. 4. Craig et al. [2005] wiesen jedoch darauf hin, dass die Ergebnisse dieser Tests allein nicht diagnostisch wegweisend sind. Die diagnostische Wertigkeit ist am größten bei schwerer Erkrankung und nimmt unter Herzinsuffizienztherapie ab. Im Vergleich mit den Ergebnissen einer Metaanalyse zur diagnostischen Wertigkeit des 12-Kanal-EKGs (siehe 2.1.4.1, 1. EKG (12 Ableitungen)) haben BNP-/NT-proBNP-Spiegel eine vergleichbare Sensitivität, wie ein von einem Erfahrenen befundetes EKG, sind dabei jedoch weniger spezifisch. Hauptkritikpunkt der Autoren war die geringe diagnostische Unsicherheit bei den eingeschlossenen Patienten: z.B. bestand bei einer Studie in einer retrospektiven Analyse nur bei 28% der eingeschlossenen Patienten diagnostische Unsicherheit, bei einer weiteren Studie wurden in hohem Maße Patienten mit NYHA IV eingeschlossen. Sie empfahlen, (1) alle Patienten mit pathologischem EKG und (2) alle Patienten mit normalem EKG und pathologischen BNP-/NT-proBNP-Spiegeln zur kardiologischen Abklärung zu überweisen. Diese Empfehlung konnte jedoch nur aus einer einzigen Studie [Wright et al. 2003] abgeleitet werden, die in diesem Setting durchgeführt wurde. Im vorliegenden HTA-Bericht wurde eine systematische Technologiebewertung vorgenommen. Darüber hinaus fielen eine erheblich verkürzte Berichtsqualität und einige methodische Mängel auf: z.B. fehlten Begründungen zur wechselnden Verwendung von *random*- und *fixed-effects-Modellen* in den Metaanalysen, Heterogenitätstests wurden nicht diskutiert, es wurden keine Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt.

Tab. 4: Ergebnisse der Metaanalysen für Sensitivität, Spezifität und Diagnostische Odds Ratio (OR) bei Craig et al. [2005]

Test and target diagnosis	Pooled sensitivity (95% CI)	Pooled specificity (95% CI)	Pooled diagnostic OR (95% CI)
BNP, heart failure	0.91 (0.90–0.93)	0.73 (0.71–0.75)	36 (17–74)
BNP, LVSD	0.88 (0.84–0.91)	0.62 (0.60–0.63)	11 (7–18)
NT-proBNP, heart failure	0.91 (0.88–0.93)	0.76 (0.75–0.77)	40 (18–88)
NT-proBNP, LVSD	0.84 (0.80–0.88)	0.65 (0.64–0.67)	15 (11–21)

Ein weiterer Kurz-HTA zur diagnostischen Wertigkeit von BNP-/NT-proBNP bei akuter Dyspnoe [AFMR 2005] schloss keine anderen Primärstudien gegenüber Craig et al. [2005] ein. Die Autoren wiesen auf verschiedene potentielle Biasquellen in den Studien hin:

1. partieller *Verification Bias*, der entsteht, wenn nur der Teil der Patienten echokardiographisch nachuntersucht wird, der in der klinischen Beurteilung eine Herzinsuffizienz hatte. Infolge dieses Bias wird die Sensitivität überschätzt und die Spezifität unterschätzt.
2. *Bias*, der durch die Charakteristika der eingeschlossenen Studienpopulation hervorgerufen wird: die Autoren beobachteten bei Frauen höhere BNP-Spiegel als bei Männern, zunehmende Spiegel mit steigendem Lebensalter und Beeinflussung der Spiegel durch Komorbiditäten. Bei der gleichzeitig hohen Varianz der diagnostischen Wertigkeit an den jeweiligen cut-offs führen diese Patientencharakteristika zu Verzerrungen der Likelihood-Ratios.

Die Autoren schlussfolgerten, (1) dass die Evidenzlage noch immer unzureichend sei, (2) dass BNP-/NT-proBNP-Bestimmungen *ggf.* in der hausärztlichen Versorgung zur Vermeidung von Überdiagnostik hilfreich sein könnten, (3) dass die Echokardiographie der BNP-/NT-proBNP-Bestimmung überlegen ist, (4) dass BNP-/NT-proBNP-Bestimmungen die gegenwärtige Diagnostik der Herzinsuffizienz nicht ersetzen, *ggf.* jedoch Zusatzinformationen liefern können. Sie forderten zur weiteren Evaluation der Tests vordringlich die Bestimmung optimaler Schwellenwerte.

Ein systematischer Review mit darin enthaltenen Metaanalysen [Doust et al. 2004] berichtete über 20 Primärstudien. Die Autoren fanden eine insgesamt bessere diagnostische Wertigkeit für BNP als für NT-proANP und eine gute diagnostische Wertigkeit für BNP und NT-proBNP. Die Parameter dieser diagnostischen Wertigkeit variierten jedoch erheblich zwischen den Studien. Diese Varianz konnte nicht durch den Settingansatz oder die verwendeten Testmethoden erklärt werden. Eine Metaanalyse zu acht Primärstudien im hausärztlichen Kontext zeigte eine signifikante statistische Heterogenität. Die Autoren empfahlen, zunächst diese hohe Varianz aufzuklären, bevor ein routinemäßiger klinischer Einsatz empfohlen werden sollte. An einem cut-off von 15 pmol/l war die Sensitivität der Tests nach Einschätzung der Autoren hoch genug, um bei darunterliegenden Werten das Vorliegen einer Herzinsuffizienz auszuschließen. Der systematische Review zeigte eine gute methodische, jedoch verkürzte Berichtsqualität.

Unsere Recherche identifizierte zur genannten Fragestellung eine weitere Primärstudie [Alehagen et al. 2003], die noch nicht Bestandteil der genannten Sekundärpublikationen war. Die Studie untersuchte die diagnostische Wertigkeit von NT-proBNP-Bestimmungen gegen den Referenzstandard Echokardiographie in einem hausärztlichen Setting an einer Kohorte von n=415 prospektiv eingeschlossenen Patienten (durchschnittliches Alter 72 Jahre, 52% Männer) mit Dyspnoe, Müdigkeit und/oder Ödemen. Ausgeschlossen waren Patienten mit bereits gesicherter Herzinsuffizienz-Diagnose und bei unzureichender Echogenität. Komorbidität und Vormedikation waren kein Ausschlussgrund. Die Autoren berichteten signifikant erhöhte NT-proBNP-Spiegel bei systolischer Dysfunktion, ischaemischer Kardiomyopathie, Kardiomegalie und unter bestimmten Medikamenten, sahen allerdings in ihrer Population keinen Einfluss eines erhöhten Kreatinins oder des Geschlechts. Unklar blieb die Aussage des NT-proBNP bei Patienten mit isolierter diastolischer Herzinsuffizienz. Die Ergebnisse der Studie zeigt Tab. 5 (die Parameter wurden aus den mitgeteilten Rohdaten ermittelt).

Tab. 5: Ergebnisse bei Alehagen et al. 2003, stratifiziert nach Ein- bzw. Ausschluss isolierter diastolischer Dysfunktion und für verschiedene cut-offs

NT-proBNP	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)	PPR	NPR
Echokardiografie: LVSD mit EF<40% <u>oder</u> isolierte diastolische Dysfunktion						
Cut-off 39,8 pmol/l	70,5	24,5	33,7	60,6	0,85	1,09
Cut-off 100 pmol/l	31,5	80,3	66,7	86,2	4,83	0,386
Cut-off 251 pmol/l	8,2	97,8	66,7	66,2	1,97	0,50
Echokardiografie: LVSD mit EF<40%; Ausschluss isolierte diastolische Herzinsuffizienz (n=92 Patienten)						
Cut-off 39,8 pmol/l	92,6	24,5	19,8	94,3	3,47	0,850
Cut-off 100 pmol/l	63,0	80,3	39,1	91,5	4,6	0,666
Cut-off 251 pmol/l	22,2	80,3	46,5	68,4	1,47	1,69

PPR=Positive Prädiktive Rate, NPR=Negative Prädiktive Rate [Linn 2005]

In der Ergebnisdarstellung der relativ kleinen Studie werden folgende Probleme deutlich: die Ergebnisse variieren in Abhängigkeit davon, ob Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz – wie in den meisten Primärstudien – von der Auswertung ausgeschlossen wurden und – konsistent zu anderen Studien – welcher cut-off gewählt wird. Auffällig ist, dass gerade am niedrigsten von der Studie berichteten Schwellenwert 39,8 pmol/l (Grenze zwischen unterstem und dem darauffolgenden Quartil) und der Frage nach Herzinsuffizienz (ohne Differenzierung zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz) die Testzuverlässigkeit in der vorliegenden Studie als „wasteful“ [Linn 2005] einzuschätzen ist: Die Positive Prädiktive Rate⁷ ist <1, d.h. die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz bei positivem Testergebnis ist geringer als die Wahrscheinlichkeit, dass der Test ein erkranktes Individuum nicht anzeigt, d.h. dass der Test falsch negativ ausfällt. Die Negative Prädiktive Rate⁸ ist >1,

⁷ Die Positive Prädiktive Rate (PPR) ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung unter denjenigen mit positivem Testergebnis auftritt, verglichen mit der Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung unter denjenigen mit negativem Testergebnis auftritt [Linn 2005].

⁸ Die Negative Prädiktive Rate (NPR) ist die Wahrscheinlichkeit, dass beim Fehlen der Erkrankung ein positives Testergebnis auftritt, verglichen mit der Wahrscheinlichkeit, dass beim Gesunden ein negatives Testergebnis auftritt [Linn 2005].

d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Gesunden ein (falsch) positives Testergebnis vorliegt, ist größer als die Wahrscheinlichkeit, bei negativem Testergebnis nicht an Herzinsuffizienz erkrankt zu sein. Die Negative Prädiktive Rate kann nach Linn [2005] verwendet werden, um die Fähigkeit eines Tests zur Detektion der Abwesenheit einer Erkrankung (=zum Ausschluss einer Erkrankung) einzuschätzen. Je geringer die NPR, desto besser kann der Test das Fehlen der Erkrankung vorhersagen. In der vorliegenden Studie war der Test nicht geeignet, um an einem geringen Schwellenwert eine Herzinsuffizienz auszuschließen. Dieses Ergebnis muss jedoch mit Vorsicht interpretiert werden: die Studie war klein, als potentielle Biasquellen müssen bestehende Komorbiditäten und Herzinsuffizienzmedikation diskutiert werden. Andererseits stellen Komorbiditäten und Vormedikation eine typische Alltagssituation in der Hausarztpraxis dar, und die Ergebnisse von Alehagen et al. [2003] weisen auf die Interpretationsschwierigkeiten von BNP-/NT-proBNP-Spiegeln in der Alltagsanwendung hin.

Zusammenfassung: Die Evidenzlage zur diagnostischen Wertigkeit von BNP-/NT-proBNP ist weiterhin unzureichend. In den Studien konnte eine hohe Varianz der diagnostischen Wertigkeit beobachtet werden, die bislang nicht ausreichend erklärt werden konnte. Einflussparameter auf BNP- und NT-proBNP-Spiegel konnten im Alter, dem Geschlecht, in bestimmten Komorbiditäten und Medikamenteneinnahmen identifiziert werden, die Ergebnisse dazu waren jedoch nicht konsistent. Die Rolle der BNP-/NT-proBNP-Bestimmung bei diastolischer Herzinsuffizienz ist noch unklar, die Studienergebnisse zur diagnostischen Wertigkeit waren nicht konsistent. Bei niedrigen Spiegeln ist das Vorliegen einer Herzinsuffizienz eher unwahrscheinlich, wobei sich aus der Evidenz keine Empfehlung für einen besten niedrigen Schwellenwert ableiten lässt und in einer Studie auch bei niedrigen Spiegeln kein zuverlässiger Ausschluss einer Herzinsuffizienz erfolgen konnte.

Nach Abschluss unserer Evidenzbewertung erschienen zwei weitere systematische Reviews, die unsere Ergebnisse weitgehend bestätigten: Davenport et al. fanden gleichfalls keine ausreichende Evidenz für die primärärztliche Versorgung, Battaglia et al. fanden zwar eine bessere diagnostische Wertigkeit für ELISA-Tests als für RIA-basierte Testmethoden, einen Praxiseinsatz relativierten sie jedoch ebenfalls, u.a. wegen unzureichender Erkenntnisse über den klinischen Nutzen des Tests. [Davenport et al. 2005, Battaglia et al. 2006]

2.1.4.3 Echokardiographie

Warum sollte bei Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz eine Echokardiographie angefertigt werden?

Langfassung

Evidenz und Rationale

In den ausgewerteten Leitlinien wurden insgesamt elf Primärstudien zur Echokardiographie und zwei unsystematische Übersichten zitiert. Zu Studienqualität und quantitativen Ergebnissen der diagnostischen Wertigkeit wurde jedoch nichts berichtet.

2.1.4.4 Weiterführende Diagnostik

Unter welchen Umständen sollte eine weiterführende Diagnostik, ggf. in Kooperation mit einem Spezialisten angeregt werden?

Langfassung

2.1.4.4.1 Koronarangiographie

Langfassung

Evidenz und Rationale

Ursache der Herzinsuffizienz ist bei bis zu 2/3 der Patienten eine KHK. Eine revaskularisierende Operation konnte bei symptomatischen Patienten mit HI das Überleben und die Symptome verbessern [ACC / AHA 2001]. Patienten mit schwerer HI wurden jedoch von diesen Studien ausgeschlossen. Für asymptomatische Patienten mit ischämischer Cardiomyopathie konnte keine Evidenz für einen Benefit hinsichtlich Morbidität und Mortalität identifiziert werden [ACC / AHA 2001]. Quantifizierende Nutzen-Risiko-Relationen wurden nicht berichtet.

2.1.4.4.2 Andere

Folgende Untersuchungen sind *bei einzelnen Patienten* und ggf. in Absprache mit einem Spezialisten hilfreich, sollten jedoch nicht in der Routinediagnostik eingesetzt werden [ACC/AHA 2001, ESC 2002/2001] {DIV C}, vgl. Tabelle 6.

Tab. 6: Beispiele für weiterführende Diagnostik in Kooperation mit einem Spezialisten

Diagnostik	Mögliche Indikationsbereiche bei HI
Ambulantes Rhythmusmonitoring (z.B. Langzeit-EKG)	Herzinsuffizienz-Patienten mit V. a. <i>symptomatische</i> Herzrhythmusstörungen zur ggf. weitergehenden spezifischen Therapie
Belastungstests	Diagnostik belastungsprovozierter Herzrhythmusstörungen, ggf. Kreislaufeinstellung, ggf. I-schämiediagnostik; Festlegung eines individuellen körperlichen Trainingsprogramms

Diagnostik	Mögliche Indikationsbereiche bei HI
Atemstoßtest oder Spirometrie	Abgrenzung extrakardialer Dyspnoe-Ursachen
Spezielle Laboruntersuchungen	z.B. Auto-Antikörper-Diagnostik bei V.a. Kollagenose/Vaskulitis; Bestimmung der Katecholamine im Sammelurin bei V.a. Phäochromozytom; Eisen und Ferritin im Serum bei V.a. Hämochromatose
Endomyokardbiopsien	Bei V.a. bestimmte infiltrative oder entzündliche Cardiomyopathien – Aussage und therapeutische Konsequenz jedoch oft begrenzt

Evidenz und Rationale

Die Empfehlungen waren in den eingeschlossenen Leitlinien konsensbasiert. Eine vertiefende Recherche wurde nicht angestellt, da der Entscheidungsbereich für diese Art der Diagnostik außerhalb hausärztlicher Versorgung angesiedelt ist.

Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse des systematischen Guideline Reviews zur Diagnostik:

Tab. 7: Zusammenfassung der Empfehlungen bezüglich Anamnese und klinischer Untersuchungen inklusive zugehöriger Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung in den eingeschlossenen Leitliniendokumenten

Quelle	Empfehlung	Evidenzlevel	Grading	Kommentar
ACC/AH A 2001	Gründliche Anamnese potentiell ursächlicher Erkrankungen, klinische Untersuchung, initiale und fortlaufende Einschätzung der Belastbarkeit im Alltag und des Volumenstatus	C (Expertenmeinung, Konsens)	I (stärkste Empfehlung)	Ausführliche und detaillierte Beschreibung von Symptomen und Zeichen
Duodecim 2004	Symptome und Zeichen generell unspezifisch, darum Diagnose objektivieren (gewöhnlich mit Echokardiographie)	A	k.A.	Höchster Evidenzlevel für Testgenauigkeit der Kombination Klinik + EKG + Rö.-Th. (s.u.)
LLGH 2003	Anamnese und klinische Diagnostik als Basisdiagnostik	IV (Expertenmeinung)	C	Zitat einer unsystematischen Übersicht
NHF/NZ 2001	Alle Pat. mit PND, Orthopnoe oder neu aufgetretener Belastungsdyspnoe bei Fehlen von Hinweisen für andere als kardiale Genese zur weiteren HI-Diagnostik; erhöhter JVD, 3.HT und lateralisierter HSS spezifischste Zeichen, alle Zeichen ungenügend sensitiv	B		Abstützung auf evidenzbasierte Empfehlungen der AHCPR-Guideline 1996
NICE 2003	Sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung mit weiteren Tests zur Diagnosefindung kombinieren; Schwere der Symptome korreliert schlecht mit Schwere der HI, Trend zu ungleichmäßiger Verschlechterung im Verlauf	DS, IIb und IV	GPP	Inkonsistente Evidenz zu klinischen Symptomen und Zeichen

In die Informationssynthese wurden nur die Leitlinien eingeschlossen, deren Empfehlungen Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zugeordnet waren.

Tab. 8: Zusammenfassung der Empfehlungen bezüglich klinisch-chemischer und apparativer Diagnostik inkl. zugehöriger Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung in den eingeschlossenen Leitliniendokumenten

Quelle	Empfehlung	Evidenzlevel	Grading	Kommentar
ACC/AHA 2001	<p><u>Initial: Laboruntersuchungen</u> (BB, Urinstatus, Serumelektrolyte (inkl. Ca, Mg), Harnstoff, Serum-Kreatinin, Blutglucose, Leberfunktionstests, TSH), EKG (12 Abl.) und Röntgen-Thorax; 2-dimensionale Echokardiographie mit Doppler oder Radionuklid-Ventrikulographie zur Beurteilung der LV-Funktion;</p> <p>[Wert der verfügbaren Bestimmung des BNP noch nicht vollständig geklärt]</p>	C	I	Übereinstimmende Expertenmeinung als einzige Grundlage der Empfehlung; keine diagnostischen Studien zur Wertigkeit der einzelnen Verfahren berichtet
	<p>Diff. Empfehlungen z. Indikation der Koronarangiographie:</p> <p>1. bei AP o. V.a. Ischämie u. Option zur OP;</p> <p>2. bei unklaren thorakalen Schmerzen, unbekannter Koronaranatomie und Fehlen von KI für OP;</p> <p>3. wiederholte Koronarangiographie bei Pat., bei denen KHK in vorangegangener K. ausgeschlossen wurde, unnötig</p>	<p>1. B</p> <p>2. C</p> <p>3. C</p>	<p>1. I</p> <p>2. IIa</p> <p>3. III</p>	Differenzierte Empfehlungen zur Vorgehensweise (hier nur Auswahl); Abstützung auf 2 Therapiestudien, Verweis auf gesonderte Leitlinie
	<p><u>Nicht empfohlene (unnötige/potentiell schädliche) Maßnahmen:</u> Langzeit-EKG, Endomyocardbiopsie, Bestimmung von Noradrenalin/Endothelin in Routine</p>	C	III	

Quelle	Empfehlung	Evidenzlevel	Grading	Kommentar
DieM 2003	<p>Diagnosestellung allein aus Anamnese und klinischer Untersuchung nicht möglich, Echokardiographie erforderlich (EF auch zur Prognoseableitung und für therapeutisches Management); Radionuklid-Ventrikulographie häufig in Studien verwendet, in praxi jedoch nur in Ausnahmefällen zu empfehlen</p>	I		<p>Empfehlungen abgestützt auf einen systematischen Review und auf LL-Empfehlungen von SIGN 1999 ; Keine Stellungnahme zu weiteren diagnostischen Maßnahmen</p>
Duodecim 2004	<p><u>Hohe Wahrscheinlichkeit für Diagnose</u> HI bei Vorliegen v. mindestens 3 von 4 Kriterien (unbehandelte Pat.): (1) Dyspnoe o. Müdigkeit beim Gehen in der Ebene, (2) 3. HT u./o. HF>90 (ohne bradykardis. Medikation), (3) Erhöhter JVD u./o. pulmonaler Rückstau im Rö.-Th., (4) Deutlich vergrößerte Herzsilhouette im Rö.-Th.; <u>Diagnose unwahrscheinlich</u>: klin. Verd. + neg. EKG; neg. EKG und neg. Belastungstest = Ausschluss HI Labor (Hämatologie, Serum-K⁺, -Na⁺, -Kreatinin, GPT, Glukose, CRP, Urin-Sediment, FT₄ oder TSH) Bei Dyspnoe u. V.a. HI: BNP hilfreich in Diagnostik und als Ausschlusstest; Echokardiographie essentiell und objektiv, aber Verfügbarkeitsproblem (Triage)</p>	<p>k.A. (Krit.) B (Rö.-Th.) k.A. (EKG) k.A. (Labor) B (BNP) k.A. (Echo)</p>	k.A.	<p>Empfehlungen abgestützt auf einen systematischen Review zur diagn. Wertigkeit des Rö.-Th. und einer sehr kleinen BNP-Studie (N=69)</p>

Quelle	Empfehlung	Evidenzlevel	Grading	Kommentar
ICSI 2003 / 2004	<p>Initial: Labor(s.u.) + EKG und Rö.-Thorax (BB, GPT, AP, Na, K, Krea, Harnstoff, +/- Gesamt-EW oder Albumin u. U-Status bei Ödemen, +/- Lipide bei KHK und letzte Unters. > 5 J., +/- FT₄ / TSH bei VHF o. V.a. SD-Erkr. o. Pat.>65J, +/- Mg, Ca bei Diuretikatherapie),</p> <p>+ Echokardiographie (Untersch. systol./diastol. HI)</p> <p>BNP-Bestimmung hilfreich bei Abklärung von Dyspnoe unklarer Ätiologie und bei Therapiesteuerung</p>	R C, R A, C	k.A. II k.A.	Empfehlungen zur Initialdiagnostik abgestützt auf ACC/AHA-LL; Zur Echokardiographie 4 diagnostische Studien (+1 unsystematischer Review), klare Begründung der Notwendigkeit, BNP-Wertigkeit nur eingeschränkt nachvollziehbar
LLGH 2003	Basisdiagnostik inklusive EKG, Spirometrie, Labor	III (EKG) Ø (übr.)	B (EKG)) C (übr.)	Eigentlich außerhalb der LL
NHF/Austr & CSANZ 2002	<p>Initial: EKG, Rö.-Th., Labor (BB, Elektrolyte, Eisen und Ferritin, Leberfunktion, Urinstatus); Nachweis HI mit Echokardiographie; Koronarangiographie bei Pat. mit AP u./o. V.a. Ischämie SD-Parameter insbes. bei Älteren o. VHF, BNP keine Standarddiagnostik</p>	EO		Empfehlung zur Koronarangiographie auf 4 klinische Studien abgestützt, übrige Bewertungen überwiegend auf Expertenkonsens (nur einzelne Studien berichtet)

Quelle	Empfehlung	Evidenzlevel	Grading	Kommentar
NICE 2003	<p>Ausschluss einer HI durch EKG und/oder BNP; Wenn ein oder beide Tests pathologisch, dann Echokardiographie zur Konsolidierung der Diagnose HI und Diagnostik der verursachenden Störung; Wenn 12-K-EKG und BNP normal → Vorliegen einer HI höchst unwahrscheinlich</p>	IIb	B	<p>Diagnostisches Framework zur Evaluation der EKG-/BNP-Studien nicht überzeugend; nur wenige Studien mit z.T. mangelhafter Qualität eingeschlossen</p>
	<p>Erneute Diagnostik bei historischer Diagnose HI vor Anwendung der Leitlinie Evaluation aggravierender Faktoren / Differentialdiagnostik: Rö.-Thorax, Labor (Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, Blutbild, SD-Hormone, Leberwerte, Nüchtern-Blutfette, Nüchtern-Blutglukose, Urinstatus) und Atemstoßtest oder Spirometrie</p>	Ø	GPP	
UM 2001	<p>Bei V.a. HI 12-K-EKG (HI wahrscheinlich?, Rhythmus?) und Echokardiographie (Bestätigung, Ursachen, weiteres Management); BNP-Diagnostik für Primärversorgung nicht empfohlen!; Ambulantes Rhythmusmonitoring bei HI-Pat. mit V.a. symptomatische Herzrhythmusstörungen Belastungstests und Koronarangiographie nicht routinemäßig – nur nach individueller Abwägung und Rücksprache mit Spezialisten</p>	D A k.A.		<p>Keine Empfehlungen zur Laborbasisdiagnostik; weitgehend Expertenmeinung bei fehlender Evidenz, Ausnahme: ambulantes Rhythmusmonitoring zur Identifikation von Pat. mit Indikation zur ICD-Implantation</p>

Quelle	Empfehlung	Evidenzlevel	Grading	Kommentar
UWH 2001	<p>Bei V.a. HI obligat durchführen: EKG (12 Ableitungen), Labor (BB, Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, γ-GT, Gesamteiweiß, TSH), Rö.-Thorax;</p> <p>Bei allen Pat. mit V.a. HI Echokardiographie (bei eingeschränkten Untersuchungsbedingungen alternativ Myocardszintigraphie)</p>	<p>B</p> <p>C</p> <p>C</p>		<p>Empfehlungen zu EKG, Rö.-Th. und Echokardiographie auf klinischen Studien abgestützt</p>

Es wurden nur Leitlinien mit Zuordnung von Evidenzleveln und Stärken der Empfehlung eingeschlossen.

2.2 Therapie

2.2.1 Kausale Therapiekonzepte

Welche kausalen Therapiekonzepte existieren für chronisch herzinsuffiziente Patienten?

Langfassung

(→ Vgl. Tab. 7, Teil 1)

Evidenz und Rationale

Die gegenwärtige Evidenz zur Effektivität einer **Revaskularisationstherapie** wurde in den ausgewerteten Leitlinien unterschiedlich beurteilt. Nach ACC/AHA [2001] wurde eine Bypassversorgung bei Herzinsuffizienz-Patienten mit Angina pectoris-Beschwerden als symptom- und überlebensverbessernd bewertet und demgemäss empfohlen. In der Bewertung durch die Entwicklergruppe der NICE-Leitlinie [2003] wurden diese Überlebensvorteile nur in kleinen Studien bzw. Subgruppenanalysen für Patienten mit niedriger Ejektionsfraktion und koronarer Dreigefässerkrankung beobachtet. Es wurde die Durchführung randomisierter Studien gefordert, da dem potentiellen Nutzen erhebliche Risiken gegenüberstehen, die mit zunehmender Schwere der Herzinsuffizienz-Symptomatik ebenfalls ansteigen [NICE 2003].

Die Herzinsuffizienz wurde nach erfolgreicher Behandlung einiger der o. g. Grunderkrankungen (z.B. Anämie, Tachykardie, Thyreotoxikose, alkoholtoxische CM) als reversibel beschrieben [NICE 2003]. Es lagen keine Angaben darüber vor, wie häufig und unter welchen weiteren Voraussetzungen eine komplette Remission zu erzielen ist.

2.2.2 Nicht-pharmakologische Therapie

Langfassung

2.2.2.1 Körperliches Training

Sollten Patienten zu körperlicher Aktivität ermuntert werden, und wenn ja, in welchem Umfang?

Langfassung

Evidenz und Rationale

1. Evaluierte Leitlinien

In einem systematischen Review wurde bei 88% der eingeschlossenen Studien über eine Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und bei 69% der eingeschlossenen Studien über eine verbesserte Lebensqualität berichtet; von 31 eingeschlossenen Studien waren jedoch 44% von schlechter methodischer Qualität [Lloyd-Williams et al. 2002 in NICE 2003].

Unter regelmäßigem körperlichem Training wurden in einer klinischen Studie an 99 Patienten mit 3x/Wo. je 1 h, später 2x/Wo. je 1 h Training vs. kein körperliches Training, Hospitalisierungsrate und kardiale Mortalität gesenkt und die Lebensqualität verbessert: *Tod* ARR=23%, NNT (1 Jahr)=5; *Hospitalisierung wegen kardialer Dekompensation*: ARR=19%, NNT(1 Jahr)=6. In dieser Studie waren Frauen mit nur 16% unterrepräsentiert, Angaben zu Gesamtmortalität und Hospitalisierung aus anderen Gründen fehlten. [Belardinelli et al. 1999 in DiEM 2003/2004]

Die Mehrzahl anderer zitierter Studien wurde an überwiegend sehr kleinen Populationen (N~20) durchgeführt, und es wurden dabei verschiedene Surrogatparameter bestimmt. Eine ausreichend große randomisierte Studie zur Untersuchung des Effekts auf Gesamtmortalität und Überleben konnte von keiner der Leitlinien identifiziert werden.

2. Weitere Publikationen

Es wurde eine kollaborative prospektive Metaanalyse aus individuellen Patientendaten zur therapeutischen Wirksamkeit von körperlichem Training bei Herzinsuffizienzpatienten identifiziert [ExTraMATCH 2004]. Me-

thodische und Berichtsqualität waren gut. In der Metaanalyse konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität durch körperliches Training gezeigt werden. Das Training unter Aufsicht war in der Anwendung sicher. Auch der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung und Sterblichkeit wurde positiv beeinflusst. Weitere Studien müssen zeigen, welche Art des körperlichen Trainings besonders effektiv ist und welche Patienten dafür besonders geeignet sind.

2.2.2.2 Modifikation des Lebensstils

Welche Modifikationen seines Lebensstils sollte ein Patient anstreben, und welche Evidenz gibt es dafür?

1. Rauchen

Langfassung

Evidenz und Rationale

Es wurde von den eingeschlossenen Leitlinien keine Evidenz zum Effekt des Rauchens auf Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz identifiziert. Empfehlung konsensbasiert.

2. Alkohol

Langfassung

Evidenz und Rationale

In den eingeschlossenen Leitlinien wurden keine *quantitativen* Angaben zur Prognoseverbesserung bei alkoholtoxischer Cardiomyopathie durch Alkoholkarenz berichtet. Zum Einfluss der Aufnahme geringer Alkoholgengen auf die Prognose der Herzinsuffizienz wurde keine Evidenz identifiziert.

3. Sexuelle Aktivität

Langfassung

Evidenz und Rationale

Die Evidenzlage wurde als unzureichend beschrieben. Es lagen keine Studien zum Risiko sexueller Aktivität bei Herzinsuffizienzpatienten vor. Die Empfehlungen zur Belastungsgrenze wurden aus Analogieschlüssen generiert (tatsächlich gemessene Belastungen während sexueller Aktivität an zehn gesunden Männern [Bohlen et al. 1984 in NICE 2003]) und haben den Charakter eines Expertenkonsens [NICE 2003, NHF/Austr. & CSANZ 2002].

2.2.2.3 Gewichtsnormalisierung, Salz- und Flüssigkeitsrestriktion

Welche diätetischen Empfehlungen sollten Patienten mit Herzinsuffizienz erhalten, und welche Evidenz gibt es dazu?

1. Gewichtsnormalisierung

Langfassung

Evidenz und Rationale

Malnutrition (kardiale Kachexie) ist ein wichtiger Prädiktor eines reduzierten Überlebens [Anker et al. 1997 in ESC 2002/2001] und tritt bei bis zur Hälfte der Herzinsuffizienzpatienten auf [McKee et al. 1971 in ESC 2002/2001]. Inwieweit eine Anhebung des ödemfreien Körpergewichts das Überleben positiv beeinflusst, ist jedoch nicht bekannt [NICE 2003].

Auch für den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Überleben wurde keine Evidenz berichtet. Die Empfehlungen zur Gewichtsreduktion zur ‚Entlastung‘ des Herzens wurden aus Expertenvorschlägen abgeleitet. [AKDAE 2001 / DGK 2001, CCS 2002/2003, Duodecim 2004, DVA & VHA 2002, LLGH 2003, NHF/Austr. & CSANZ 2002]

2. Salzrestriktion

Langfassung

Evidenz und Rationale aus den eingeschlossenen Leitlinien

In keiner der eingeschlossenen Leitlinien konnte eine klinische Studie identifiziert werden, die positive Effekte auf Mortalität oder Morbidität der Herzinsuffizienz durch eine Salzrestriktion zeigen konnte. Die Empfehlungen wurden aus Fallserien und Beobachtungen im Expertenkonsens abgeleitet.

Weitere Evidenz

Es konnten keine systematischen Reviews identifiziert werden, die den Effekt einer Salzrestriktion auf das Outcome bei chronischer Herzinsuffizienz untersucht haben. In zwei systematischen Reviews der Cochrane Collaboration wurde dieser Effekt auf das Blutdruckverhalten ermittelt: Salzrestriktion senkt systolischen wie diastolischen Blutdruck bei blutdruckgesunden wie hypertensiven Patienten [Hooper et al. 2004, He &

MacGregor 2004, He & MacGregor 2004]. Die Effektstärke war jedoch gering. Die Autoren schlossen daraus auf den bevölkerungsmedizinischen Ansatz, verminderten Salzkonsum zu propagieren. Keine Informationen darüber, ob und wenn ja, in welchem Ausmaß herzinsuffiziente Patienten unter der Studienpopulation waren.

3. Flüssigkeitsrestriktion

Langfassung

Evidenz und Rationale

Auch zur Flüssigkeitsrestriktion wurden von den eingeschlossenen Leitlinien keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert. Die Empfehlungen beruhen auf Fallbeobachtungen und Expertenmeinungen [DieM 2003].

2.2.2.4 Andere

Welche prophylaktischen Maßnahmen sollten Patienten empfohlen werden und welche Evidenz gibt es dazu?

1. Impfungen

Langfassung

Evidenz und Rationale

Herzinsuffizienzpatienten stehen unter erhöhtem Risiko für respiratorische Infekte, die wiederum zum Anlass von Dekompensationen werden können [NHF/Austr. & CSANZ 2002]. Retrospektive Analysen ergaben, dass bei nahezu einem Viertel der Patienten mit mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz Dekompensationen mit Infektionen assoziiert waren, davon jede dritte eine pulmonale Infektion [Opasich et al. 1996 in UWH 2001]. Weiterhin wurde etwa jede achte Hospitalisierung (12%) durch pulmonale Infektionen verursacht [Ghali et al. 1988 in UWH 2001]. Die Hospitalisierungsrate konnte bei Herzinsuffizienzpatienten während eines Influenza-A-Ausbruchs durch Gripeschutzimpfung gesenkt werden [Nichol et al. 1994 in UWH 2001].

Insgesamt wurde die Evidenzlage zur Effektivität von Impfprophylaxen bei Herzinsuffizienzpatienten jedoch als unzureichend eingeschätzt [ACC/AHA 2001, CCS 2002/2003, DVA & VHA 2002, ESC 2002/2001, NHF/Austr. & CSANZ 2002, NHF/NZ 2001, NICE 2003].

Die Indikation zur Pneumokokken-Impfung wird derzeit kontrovers beurteilt. Die inkonsistente Evidenzlage beschreibt ein Cochrane-Review [Andrews et al. 2003]: in Fall-Kontroll-Studien konnten invasive Pneumonien, die durch *Streptokokkus pneumoniae* hervorgerufen werden, durch Pneumokokken-Impfungen effektiv verhindert werden. Demgegenüber konnten in randomisierten klinischen Studien keine eindeutigen Effekte zur Verhinderung von Pneumonien oder zur Senkung der Mortalität gezeigt werden. Die Interpretation dieser Daten ist schwierig und erfordert darüber hinaus genaue Kenntnisse über das aktuelle Erregerspektrum in der Bevölkerung unter Risiko sowie die Berücksichtigung der Resistenzentwicklung gegenüber verschiedenen Antibiotika.

Aufgrund eines Health Technology Assessments durch ZonMw entschied das holländische Gesundheitsministerium gegen eine Impfpflicht mit

Pneumokokkenimpfstoff bei chronischer Herzinsuffizienz⁹, empfahl jedoch weitere klinische Studien mit verschiedenen Pneumokokken-Vaccinen [HCN 2004].

Die Teilnehmer des Konsensusprozesses beschlossen mehrheitlich, die Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie an die aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (StlKo) des Robert-Koch-Instituts anzupassen.

2. Reiseempfehlungen

Langfassung

Evidenz und Rationale

Die Empfehlungen basieren auf Expertenkonsens der Leitlinien von NICE [2003] sowie der ESC [2002/2001], von anderen Leitlinien wurde das Thema nicht berücksichtigt.

⁹ Eine eindeutig positive Impfeempfehlung wurde für Patienten unter dem höchsten Mortalitätsrisiko (Asplenie, Sichelzellanämie und Liquorfisteln) abgegeben. Unter Einbeziehung individueller Umstände sollte die Pneumokokkenimpfung bei weiteren Konditionen in Betracht gezogen werden: M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, HIV, Myelome, Chronisch lymphatische Leukämie, Autoimmunerkrankungen, Nierenerkrankungen, Alkoholismus, Lebercirrhose, Patienten unter Immunsuppressiva, nach Knochenmarks- oder Organtransplantation.

2.2.3 Pharmakotherapie

2.2.3.1 Therapie der systolischen Herzinsuffizienz

2.2.3.1.1 Mortalitätsreduzierende Therapie

2.2.3.1.1.1 ACE-Hemmer

Welche Patienten sollten einen ACE-Hemmer erhalten und welche Dosierung ist dabei sinnvoll?

Langfassung

Evidenz und Rationale

1. Evaluierte Leitlinien

Tab. 9: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur ACE-Hemmer-Therapie in den eingeschlossenen Leitlinien

	ACC/AHA 2001	AKDAE 2001	CCS 2002/3	DGK 2001	DileM 2003/4	Duodecim 2004	DVA & VHA 2002	ESC 2002/1	ICSI 2004/3	LLGH 2003	NHF/Austr. & CSANZ 2	NHF/FinZ 2001	NICE 2003	OPOT 2000	UIM 2001	UWH 2001
ACE-Hemmer																
NYHA I																
Evidenzlevel	B		1				B	A	Ib			Ia				
Stärke der Empfehlung	I	↑	A	B	I	A	A	A	I	A	I	A	A	A	A	A
NYHA I mit AMI																
Evidenzlevel	B		1				A	A	Ib			Ia				
Stärke der Empfehlung	I	↑	A	A	I	A	A	A	I	A	I	A	A	A	A	A
NYHA II-IV																
Evidenzlevel	A		1				A	A	Ib			Ia				
Stärke der Empfehlung	I	↑↑	A	A	I	A	A	A	I	A	I	A	A	A	A	A

Die Empfehlungen der 16 eingeschlossenen Leitlinien basierten auf insgesamt sechs systematischen Reviews mit darin enthaltenen Metaanalysen und 45 Primärpublikationen, davon mehr als 30 RCTs.

Gesamtbewertung der Studienqualität: gut; Nettoeffekte: substantiell
 [DVA & VHA 2002, Gesamtbewertung für N=27 Primärpublikationen und N=1 systematischen Review]

Ergebnisse: ACE-Hemmer verbessern die Prognose bei leichter, mäßiger

und schwerer Herzinsuffizienz, ebenso bei postinfarzieller und asymptomatischer Herzinsuffizienz [Duodecim 2004]. Ihre Effekte sind umso größer, je höher das Basisrisiko ist [DlEM 2003]. Sie senken die Gesamtsterblichkeit, die Zahl kardial bedingter Todesfälle und die Hospitalisierungsrate in allen NYHA-Klassen [ICSI 2003/2004]. Bei *NYHA II-IV* werden zusätzlich der funktionelle Status und die Symptomatik gebessert und die Rate akuter Dekompensationen vermindert. Patienten mit *NYHA-I und durchgemachtem Herzinfarkt* profitieren ebenfalls mit einer verminderten Mortalität, einer gesenkten Reinfarktrate und einem verlangsamten Progress zu symptomatischen Stadien der Erkrankung [DVA & VHA 2002]. Patienten mit *NYHA I ohne durchgemachten Herzinfarkt* zeigten in klinischen Studien unter ACEH einen verminderten kombinierten Endpunkt aus Tod und Hospitalisierung, der Unterschied in der Mortalität allein war nicht signifikant [DVA & VHA 2002].

Es wird angenommen, dass ACEH einen Klasseneffekt zeigen, da sich vergleichbare Ergebnisse unter verschiedenen Substanzen nachweisen ließen. Es gibt zumindest keine Evidenz für einen ‚besten ACEH‘, wobei jedoch nur Captopril, Enalapril, Lisinopril und Ramipril in mortalitätsbezogenen Outcomestudien evaluiert wurden [CCS 2002/2003].

Die Evidenz für eine dosisbezogene Effektivität ist nicht konsistent. Einige Studien zeigten eine signifikante Reduktion der Mortalität in höheren vs. niedrigen Dosierungen, die in anderen Studien nicht bestätigt wurden. Es liegen allerdings Hinweise dafür vor, dass sich durch hohe Dosierungen Vorteile für Hospitalisierungsrate und Symptomverbesserung erzielen lassen [DVA & VHA 2002].

2. Weitere Publikationen

Es wurden vier systematische Reviews mit darin enthaltenen Metaanalysen, die bereits Bestandteil der eingeschlossenen Leitlinien waren [Eccles et al. 1998, Flather et al. 2000, Lubsen et al. 1996 und Neal et al. 2000] und ein neu identifizierter HTA-Bericht [Shekelle et al. 2003] zur therapeutischen Wirksamkeit der ACE-Hemmer evaluiert. Darin eingeschlossen wurden insgesamt 42 RCTs¹⁰. Die genannten Publikationen waren von un-

¹⁰ Lubsen et al. [1996] berichteten keine Quellenangaben für die 5 Multicenter-RCTs, die in ihre Metaanalyse einfließen. Da davon auszugehen ist, dass diese Quellen auch den Autoren der anderen Metaanalysen zugänglich waren, wurden sie nicht mitgezählt.

terschiedlicher methodischer und Berichtsqualität. Wichtige Mängel waren: die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde nicht bewertet bzw. über die Bewertung nicht berichtet; mit Ausnahme des HTA-Berichts verwendeten alle Metaanalysen das *fixed-effects-model*, was bei heterogenen Studien eher optimistische Effektschätzer liefert [Deeks in Egger et al. 2001].

Übereinstimmend fanden alle Metaanalysen einen mortalitäts- und morbiditätsreduzierenden Effekt für die verschiedenen untersuchten ACE-Hemmer. Während in den systematischen Reviews dieser Effekt nur für symptomatische Patienten (NYHA II-IV) gezeigt wurde, ergab die Metaanalyse des US-amerikanischen HTA-Berichts [Shekelle et al. 2003] auch einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für asymptomatische Patienten (NYHA I).

Dieser Effekt konnte jedoch nur für Männer gezeigt werden, da Frauen in den eingeschlossenen Studien unterrepräsentiert waren. Für Frauen muss die Datenlage erst in weiteren Studien geprüft werden [Shekelle et al. 2003]. Dieses Phänomen wird für Subgruppenanalysen häufig beobachtet und ist hinsichtlich daraus resultierender Empfehlungen schwierig zu interpretieren: ist der Effekt bei Frauen tatsächlich anders, als bei Männern, profitieren Frauen in geringerem/keinem Umfang von der Therapie oder ist der Effekt aufgrund der Unterrepräsentanz in Studien nur schlichtweg nicht darstellbar, dann wird Frauen eine effektive Therapie vorenthalten [Rothwell 2005]. Aufgrund der bestehenden Evidenzlage kann die Entscheidung für oder gegen eine ACE-Hemmer-Therapie von *asymptomatischen Patientinnen* nur nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung interaktiv im Gespräch mit der Patientin getroffen werden.

Vergleichbar gute mortalitätssenkende Effekte der ACE-Hemmer wurden für Diabetiker wie Nicht-Diabetiker (nicht stratifiziert in Männer und Frauen) gefunden [Shekelle et al. 2003].

Zur Dosierung von ACE-Hemmern wurden drei RCTs ausgewertet [Nanas et al. 2000, NETWORK 1998, Packer et al. 1999 (ATLAS)]. Dabei war die methodische Qualität dieser RCTs sehr unterschiedlich: Nanas et al. war mit erheblichen methodischen Mängeln behaftet (z.B. fehlende Verblindung gegenüber der Intervention), die ergebnisverzerrende Effekte wahrscheinlich machen. NETWORK wies ein schwierig zu interpretierendes drei-armiges Design und einen sehr kurzen Follow-up < 6 Monate auf. Bei ATLAS fielen Mängel insbesondere in der Berichtsqualität auf. In keiner

der genannten Studien konnte ein Mortalitätsbenefit in den jeweiligen Hochdosisgruppen nachgewiesen werden (unzureichende Power). Die ATLAS-Studie zeigte jedoch einen statistisch signifikanten Vorteil in einer geringeren Hospitalisierung und im kombinierten Endpunkt Mortalität/Morbidität. Benefits konnten auch für die Niedrigdosisgruppen gezeigt werden.

Tab. 10: Kalkulation verschiedener NNTs aus ACE-Hemmerstudien

Population Mortality Risk	Risk Ratio				
	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
0.1	20	25	34	50	100
0.2	10	13	17	25	50
0.3	7	9	12	17	34
0.4	5	7	9	13	25
0.5	4	5	7	10	20

Quelle : Shekelle et al. 2003, Erläuterung s. Text.

Tab. 11: Effekt von ACE-Hemmern auf die Herzinsuffizienz mortalität bei Männern und Frauen

Analysis	Relative Risk, Male (95% CI)	Relative Risk, Female (95% CI)	Ratio of Relative Risks (95% CI)
Prevention studies	0.83 (0.72, 0.96)	0.96 (0.75, 1.22)	1.25 (0.94, 1.65)
Treatment studies	0.80 (0.68, 0.93)	0.90 (0.78, 1.05)	1.15 (0.88, 1.51)

Quelle: Shekelle et al. 2003; Ergebnisse der Metaanalyse (Analyse Relativer Risiken, gepoolte Schätzer im Random Effects Model, getrennt nach „Präventionsstudien“ an Patienten mit asymptomatischer Herzinsuffizienz NYHA I und „Therapiestudien“ an Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz); weitere Erläuterung s. Text.

Tabelle 10 verdeutlicht die Schwierigkeit, sinnvolle und zutreffende *Numbers Needed to Treat* (NNT) anzugeben. Shekelle et al. [2003] ermittelten die oben stehenden Angaben bei ihrer Metaanalyse von Studien. Dabei berücksichtigten sie, dass das Mortalitätsrisiko in den verschiedenen Studien erheblich variierte, was die Ermittlung eines gepoolten absoluten Mortalitätsrisikos verbot. Die Unterschiede im Mortalitätsrisiko erklärten

sich u.a. in der eingeschlossenen Studienpopulation mit Unterschieden im Schweregrad der Erkrankung (von asymptomatischer Herzinsuffizienz bis NYHA IV), in Geschlechtsunterschieden zwischen Männern und Frauen (vgl. Tab. 11), ethnischer Zugehörigkeit, begleitender Komorbidität (z.B. Diabetiker und Nichtdiabetiker) etc. Nach Moore & McQuay [2003] liefern systematische Übersichtsarbeiten den höchsten Level of Evidence zur Berechnung von NNTs. Andererseits wies Ebrahim [2001] darauf hin, dass gepoolte Ergebnisse in der individuellen Beratungssituation oftmals schlechtere Schätzer für quantitative Risiko-Nutzen-Angaben liefern, als Einzelstudien, da sie das individuelle Patientenrisiko nur unzureichend abbilden oder bei stratifizierter Darstellung – wie in diesem Falle – unpraktikable Ergebnisse liefern.

Im folgenden Beispiele aus Einzelstudien [DieM 2003]:

CONSENSUS 1987: NYHA IV, Follow-up 6 Monate, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: absolute Risikoreduktion 15%, $NNT_{6 \text{ Monate}} = 7$.

SOLVD 1991: ~90% Patienten im Stadium NYHA II oder III, Follow-up 3,5 Jahre, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: absolute Risikoreduktion 4,5%, $NNT_{3,5 \text{ Jahre}} = 22$

SOLVD 1992: Patienten mit asymptomatischer systolischer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 35-40%, NYHA-Stadium I), Follow-up 40 Monate, Enalapril vs. Placebo, Progression der Erkrankung in NYHA II oder höher: absolute Risikoreduktion 9%, $NNT_{40 \text{ Monate}} = 11$, $NNT_{1 \text{ Jahr}} = 37$.

2.2.3.1.1.2 β -Rezeptorenblocker

Welche Patienten sollten einen β -Rezeptorenblocker (β -RB) erhalten, welche Substanzen sollten bevorzugt werden und welche Dosierung ist anzustreben?

Langfassung

Evidenz und Rationale

1. Evaluierte Leitlinien

Tab. 12: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur β -RB-Therapie in den eingeschlossenen Leitlinien

	ACC/AHA 2001	AKDAE 2001	CCS 2002/3	DGK 2001	DieM 2003/4	Duodecim 2004	DVA & VHA 2002	ESC 2002/1	ICSI /2004/3	LLGH 2003	NHF/Austr. & CSANZ 2002	NHF/NZ 2001	NICE 2003	OPOT 2000	UM 2001	UWH 2001
β-Blocker																
NYHA I, ohne AMI																
Evidenzlevel	B		Ø				B		A	Ø				Ia		
Stärke der Empfehlung	I	Ø	A	Ø	Ø	A	A	Ø	I	Ø	Ø	Ø	A	Ø	D	A
NYHA I, mit AMI																
Evidenzlevel	A		Ø				A		A	Ø				Ia		
Stärke der Empfehlung	I	Ø	A	Ø	Ø	A	A	B	I	Ø	II	Ø	A	B	A	A
NYHA II-III																
Evidenzlevel	A		1				A		A	Ia				Ia		
Stärke der Empfehlung	I	↑↑	A	A	I	A	A	A	I	I	I	A	A	A	A	A
NYHA IV, klinisch stabil*																
Evidenzlevel	A		1				A		A	Ia				Ia		
Stärke der Empfehlung	1	↑↑	A	A	I	A	A	A	I	I	II	A	A	C	D	Ø

*ohne Zeichen der Flüssigkeitsretention, keine kürzlich stattgehabte i.v.-Therapie mit PIS

Die Empfehlungen der 16 eingeschlossenen Leitlinien basierten auf insgesamt 12 systematischen Reviews mit darin enthaltenen Metaanalysen und 43 Primärpublikationen.

Gesamtbewertung der Studienqualität: gut; Nettoeffekte: substantiell [DVA & VHA 2002, Gesamtbewertung für N=13 Primärpublikationen und N=8 systematische Reviews]

Ergebnisse: Positive Outcome-Effekte sind für die Substanzen Bisoprolol, Carvedilol und Metoprololsuccinat belegt [AKDAE 2001 / DGK 2001, DieM 2003, Duodecim 2004, LLGH 2003, NHF/Austr. & CSANZ 2002, NICE 2003, UM 2001]. Unter Bucindolol-Therapie wurde keine Mortalitätsreduktion

beobachtet. Xamoterol und Sotalol führten bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu Übersterblichkeit [ESC 2001, AKDAE 2001 / DGK 2001, DieM 2003, Duodecim 2004].

Eine Therapie mit den erstgenannten β -RB führte bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II-IV zur Reduktion von Gesamtmortalität, Krankheitsprogression sowie Hospitalisierungsrate und zur Verbesserung der klinischen Symptome unabhängig von Geschlecht, Alter, bestehendem Diabetes mellitus, COPD oder KHK. Die Effekte traten zusätzlich zu den Effekten einer bereits applizierten ACEH-Therapie auf. [ACC/AHA 2001, AKDAE 2001 / DGK 2001, CCS 2002/2003, DieM 2003, Duodecim 2004, DVA & VHA 2002, ESC 2002/2001, ICSI 2004/2003, LLGH 2003, NHF/NZ 2001, NICE 2003].

Bei asymptomatischen Herzinsuffizienzpatienten (NYHA I) wurden positive Effekte nur für diejenigen belegt, die einen Herzinfarkt durchgemacht hatten: Senkung der Mortalität, der Reinfarktrate, der Hospitalisierungsrate und der Inzidenz für die Ausbildung einer symptomatischen Herzinsuffizienz [CCS 2002/2003, Duodecim 2004, DVA & VHA 2002, ICSI 2004/2003, LLGH 2003, NICE 2003, UM 2001, UWH 2001].

Die Evidenz zur β -RB-Therapie bei NYHA-I-Patienten ohne Infarktereignis wurde unterschiedlich bewertet: die Evidenz wurde bei vier LL [Duodecim 2004, ICSI 2004/2003, LLGH 2003, NICE 2003] als ausreichend für eine starke Empfehlung zur Therapie bewertet; von fünf LL [ACC/AHA 2001, CCS 2002/2003, DVA & VHA 2002, UM 2001, UWH 2001] wurde eine starke Empfehlung zur Therapie bei zweitgradigem Evidenzlevel ausgesprochen, die übrigen LL machten keine expliziten Aussagen dazu.

2. Weitere Publikationen

Es wurden fünf systematische Reviews mit darin enthaltenen Metaanalysen, die bereits Bestandteil der evaluierten Leitlinien waren [Bonet et al. 2000, Bouzamondo et al. 2001, Brophy et al. 2001, Packer et al. 2001, Whorlow & Krum 2000], sowie ein neu identifizierter HTA-Bericht [Shekelle et al. 2003] zur Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit der β -Rezeptorenblocker evaluiert. Die enthaltenen Metaanalysen fassten die Ergebnisse aus insgesamt 32 RCTs unter Einsatz verschiedener Analysetechniken¹¹ zusammen. Die methodische und Berichtsqualität der Über-

¹¹ Überwiegend Verwendung von *random-effects-models*, die auch die between-study-Varianz berücksichtigen und darum konservativere Effektschätzer liefern; zudem eine Bayes'sche Metaanalyse [Brophy et al. 2001].

sichtsarbeiten war überwiegend gut. Übereinstimmend zeigten alle Untersuchungen die Reduktion der Sterblichkeit und die Reduktion der Rate an Hospitalisierungen unter β -Rezeptorenblockern. Patienten mit NYHA IV waren in den RCTs deutlich unterrepräsentiert, nach Whorlow & Krum [2000] profitierten sie ebenfalls. Diese Metaanalyse war mit methodischen Mängeln behaftet, die eine Überschätzung des Effekts wahrscheinlich machen. Zur Frage der Tolerabilität lagen den Autoren keine ausreichenden Informationen vor.

Shekelle et al. [2003] zeigten in ihrer Metaanalyse, dass die therapeutische Wirksamkeit bei Männern und Frauen keine Unterschiede aufweist.

Für Diabetiker und Nicht-Diabetiker wurden von ihnen unterschiedliche Effektschätzer ermittelt. Beide Gruppen zeigen einen Mortalitätsbenefit. Welche der beiden Gruppen einen stärkeren Netto-Effekt zeigt, ließ sich aufgrund verschiedener Interpretationsmöglichkeiten (bezogen auf unterschiedliche Baseline-Risiken) nicht sicher beurteilen. [Shekelle et al. 2003].

Tab. 13: Effekt von β -Blockern auf die Herzinsuffizienz mortalität bei Männern und Frauen

Study Name	Total N	N Male	N Female	Relative Risk, Male (95% CI)	Relative Risk, Female (95% CI)	Ratio of Relative Risks (95% CI)
CIBIS II	2647	2132	515	0.71 (0.58, 0.87)	0.52 (0.30, 0.89)	0.73 (0.41, 1.30)
COPERNICUS	2287	1822	465	0.68 (0.54, 0.86)	0.63 (0.39, 1.04)	0.93 (0.54, 1.59)
MERIT-HF	3991	3093	898	0.63 (0.50, 0.78)	0.93 (0.58, 1.49)	1.49 (0.88, 2.51)
US Carvedilol HF	1094	838	256	0.44 (0.24, 0.82)	0.32 (0.11, 0.93)	0.73 (0.21, 2.51)
Random-effects pooled estimate		7885	2134	0.66 (0.59, 0.75)	0.63 (0.44, 0.91)	0.99 (0.70, 1.41)

Quelle: Shekelle et al. 2003; Ergebnisse der Metaanalyse (Analyse Relativer Risiken, gepoolte Schätzer im Random Effects Model); weitere Erläuterung s. Text.

Wie bereits zu quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen der Therapie mit ACE-Hemmern angemerkt, variieren die NNTs in Abhängigkeit von der eingeschlossenen Studienpopulation. Die in Tabelle 13 angegebenen Studien ergeben folgende NNTs bezüglich der Mortalität [DVA&VHA 2002]:

CIBIS-II 1999: NYHA III-IV, EF \geq 27,5%, Follow-up 1,3 J, Bisoprolol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika + Digoxin bei 1/2 der Pat.: ARR=5,5%, NNT=18;

COPERNICUS 2001: NYHA III und IV: schwere HI (≥ 2 Mon. Ruhedyspnoe od. bei minimaler Belastung, EF < 25%), EF Ø-lich 19,9%, Follow-up 10,4 Mon., Carvedilol vs. Kontrollen, Basisth. ACE-Hemmer od. AT1-Blocker + Diuretika + Digoxin: ARR=5,5%, NNT=18;

MERIT-HF 1999: NYHA II-IV, EF Ø-lich 28%, Follow-up 12 Mon, Metoprolol vs. Kontrollen, Basisth. ACE-Hemmer + Diuretika (+ Digoxin bei 2/3 der Pat.): ARR=3,6%, NNT=28

US Carvedilol HF 1996: NYHA II-III, EF Ø-lich 23%, Follow-up 6,5 Mon., Carvedilol, Basisth. ACEH + Diuretika + Digoxin: ARR=4,6%, NNT=22; für den kombinierten Endpunkt Tod oder Hospitalisierung: ARR=8,8%, NNT=11.

2.2.3.1.1.3 Aldosteron-Antagonisten

Welche Patienten sollten einen Aldosteron-Antagonisten erhalten und welche Risiken sind dabei besonders zu beachten?

[Langfassung](#)

Evidenz und Rationale

1. Evaluierte Leitlinien

Tab. 14: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Therapie mit Aldosteron-Antagonisten in den eingeschlossenen Leitlinien

	ACC/AHA 2001	AKDAE 2001	CCS 2002/3	DGK 2001	DileM 2003/4	Durorecim 2004	DVA & VHA 2002	ESC 2002/1	ICSI 2004/3	LLGH 2003	NHF-Austr. & CSANZ 2	NHF/NZ 2001	NICE 2003	OPOT 2000	UM 2001	UWF 2001
Aldosteron-Antagonisten: Spironolacton																
NYHA III-IV, bei Fortbestehen der Symptomatik unter Standardtherapie																
Evidenzlevel	B		I				B		A	Ib			Ib			
Stärke der Empfehlung	IIa	†	A	B	I	B	B	B	A	A	II	A	A	A	A	A

Die Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien wurden auf insgesamt 12 Primärpublikationen abgestützt, darunter zwei Mortalitätsstudien [RALES 1996/1999 in allen o. g. LL, vgl. Tab. 21 und EPHEsus 2003 in ICSI 2003/2004, LLGH 2003, NICE 2003] sowie drei Studien zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Spironolacton [bei DVA & VHA 2002].

Gesamtbewertung der Studienqualität: gut; Nettoeffekte: substantiell [DVA & VHA 2002, Gesamtbewertung für N=4 Primärpublikationen: RALES 1999 und drei Risikostudien]

Ergebnisse: Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III-IV, die bereits mit ACEH, β -RB, Diuretikum und Digitalis behandelt wurden, führten niedrig dosierte Spironolactongaben (~ 25 mg/d) zu einer Reduktion von Gesamtmortalität, kardialer Mortalität und Hospitalisierungsrate [RALES in allen eingeschlossenen Leitlinien vgl. Tab. 21].

In derselben Studie wurden nur leichte Anstiege der Kaliumwerte (im Median um 0,3 mmol/l) und des Kreatininwertes (im Median um 0,1 mg/dl) beobachtet, was zur Einschätzung eines geringen Hyperkaliämierisikos in den meisten LL führte. Bei Auswertung weiterer klinischer Studien zur Quantifizierung dieses Risikos zeigten sich teilweise erhebliche Abweichungen: Serum-Kalium-Anstiege um 0,6 mmol/l wurden bei Ramires et al. [2000 in NICE 2003] beobachtet.

Über die Wirksamkeit von Aldosteron-Antagonisten zur Prognoseverbesserung bei NYHA-II-Patienten lagen keine Ergebnisse vor. Spironolactongaben wurden in einzelnen Leitlinien [AKDAE 2001/ DGK 2001] auch zur Durchbrechung der Diuretikaresistenz (Modell der sequentiellen Nephronblockade) empfohlen. Dazu lagen jedoch ebenfalls keine Studienergebnisse vor, siehe auch Diuretikatherapie.

2. Weitere Publikationen

Drei bereits in den evaluierten Leitlinien zitierte RCTs [Pitt et al. 1999 (RALES); Pitt et al. 2003/Pitt et al. 2001 und Marciniak 2003 (alle zu EPHEBUS), Ramires et al. 2000] wurden einer erneuten Bewertung unterzogen, zusätzlich wurde eine Beobachtungsstudie zu potentiellen Risiken der Therapie mit Aldosteron-Antagonisten identifiziert [Juurink et al. 2004]. Die methodische und Berichtsqualität der beiden großen RCTs (RALES & EPHEBUS) war gut, der kleine RCT von Ramires et al. [2000] (N=35) wies erhebliche Mängel in methodischer Qualität (unverblindet, Arrhythmien als Outcomeparameter) und Berichtsqualität auf.

In RALES und EPHEBUS wurden Reduktionen der Gesamtmortalität unter Aldosteron-Antagonisten bei Herzinsuffizienz NYHA III-IV gezeigt. Spironolactongaben führten in RALES auch zu einer signifikanten Reduktion der Hospitalisierungsrate. Für Eplerenon war eine Reduktion der Morbidität nur als Trend bzw. in einer Verbesserung des kombinierten Endpunktes

Mortalität + Hospitalisierung nachweisbar. In einer aus Rohdaten kalkulierten Berechnung der NNTs aus den RALES-Daten ergab sich für Spironolacton $NNT=8$ bei 24 Monaten Follow-up und aus den EPHEBUS-Daten für Eplerenone $NNT=43$ bei 16 Monaten Follow-up. Da die Baseline-Risiken für beide Studienpopulationen differierten und eine weitere Einschränkung aus den unterschiedlichen Behandlungszeiten resultiert, kann daraus kein Vergleich der Wirksamkeiten beider Substanzen erfolgen. Die unter Spironolacton häufiger zu Therapieabbrüchen führende Gynäkomastie wurde unter Eplerenon nicht häufiger als in der Placebogruppe beobachtet. [Pitt et al. 1999 (RALES); Pitt et al. 2003/Pitt et al. 2001 und Marciniak 2003 (alle zu EPHEBUS)]

Eine unter Studienbedingungen nur selten¹² beobachtete Komplikation – die Hyperkaliaemie – stellt möglicherweise unter Alltagsbedingungen eine erhebliche Einschränkung der Therapiesicherheit dar. Juurlink et al. [2004] beschrieben in einer Zeitreihenanalyse eine deutliche Zunahme des Verschreibungsverhaltens von Spironolacton bei kanadischen Ärzten nach Publikation von RALES. Im gleichen Zeitraum wurde eine nahezu Verdreifachung der Hyperkaliämierate beobachtet. Zeitreihenanalysen sind in hohem Maße anfällig für Confounding [Linden et al. 2003, Eccles et al. 2003], so dass diese Beobachtungen nicht als Kausalzusammenhang gewertet werden dürfen und weiterer Studien bedürfen. Sie rechtfertigen jedoch die Forderungen nach strenger Indikation (Patientengruppen, die einen nachweislichen Benefit gezeigt haben), Vermeidung inadäquat hoher Dosierungen, engmaschiger Kontrolle von Nierenfunktion und Kaliumspiegel bei Patienten, die ACE-Hemmer und Aldosteron-Antagonisten erhalten. Besondere Vorsicht bei älteren Patienten! [Juurlink et al. 2004].

Tab. 15: Quantitative Nutzen-Risikorelationen der Wirksamkeit der Aldosteron-Antagonisten bei NYHA III-IV

<p>RALES 1999 [in DieM 2003]: NYHA III-IV, EF<35%, Serum-Krea\leq2,5 md/dl, Serum-K$^{+}$$\leq$5 mmol/l bei Studienbeginn, Follow-up 2 Jahre, 25 mg Spironolacton zusätzlich zur Standardtherapie; <u>Tod</u>: ARR=11%, $NNT_{2\text{ Jahre}}=9$, $NNT_{1\text{ Jahr}}=18$; <u>Progression der HI</u>: ARR=10%, $NNT_{2\text{ Jahre}}=10$, $NNT_{1\text{ Jahr}}=20$;</p> <p>EPHEBUS 2003 [in LLGH 2003]: 3-14 d post AMI, EF<40% oder Diabetes mell.;</p>
--

¹² Bei EPHEBUS entwickelten 5,5% der Verumgruppe vs. 3,9% der Placebogruppe eine Hyperkaliaemie ≥ 6 mmol/l, häufiger jedoch bei erniedrigter ECC ≤ 50 ml/Min: 10,1% (Verumgruppe) vs. 5,9% (Placebogruppe).

Follow-up 16 Mon., Epepleron vs. Placebo zusätzlich zur Standardtherapie: Gesamt mortalität: ARR=2,3%, NNT=43, kardiovaskuläre Mortalität: ARR=2,3%, NNT=43, Plötzl. Herztod: ARR= 1,2%, NNT=83;

2.2.3.1.1.4 Angiotensin-II-Antagonisten (AT1-Rezeptorblocker)

Welche Patienten sollten einen AT1-Blocker erhalten und welche Kombinationen mit anderen Basistherapeutika sind empfehlenswert?

Langfassung

Evidenz und Rationale

1. Evaluierte Leitlinien

Tab. 16: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Therapie mit AT₁-Blockern in den eingeschlossenen Leitlinien

	ACC/AHA 2001	AKDAE 2001	CCS 2002/3	DGK 2001	DieM 2003/4	Duodecim 2004	DVA & VHA 2002	ESC 2002/1	ICSI 2004/3	LLGH 2003	NHF/Austr. & CSANZ 2	NHF/NZ 2001	NICE 2003	OPOT 2000	UM 2001	JWH 2001
AT1-Blocker																
Ersatz für ACE-Hemmer bei Intoleranz																
Evidenzlevel	A	↑↑/	2				A		A	Ib			Ia			
Stärke der Empfehlung	IIa	↑*	B	B	!	B	B	C	Ø	A	II	C	A	B	A	A
Additiv zu bestehender ACE-Hemmertherapie (nach β-Blockertherapie)																
Evidenzlevel	B		Ø				Ø		A	Ø	Ø	Ø	Ø		Ø	Ø
Stärke der Empfehlung	IIb	Ø	Ø	Ø	!	Ø	Ø	B	Ø!	Ø	Ø	Ø	Ø!	Ø	Ø!	Ø!
Additiv zu bestehender ACE-Hemmertherapie (vor Einführung einer β-Blockertherapie)																
Evidenzlevel	A		1**				B		Ø	Ø	Ø	Ø	Ø		Ø	Ø
Stärke der Empfehlung	III	Ø	A**	Ø	!	Ø	C	Ø	Ø!	Ø	Ø	Ø	Ø!	Ø	Ø!	Ø!
Alternativ bei Pat., die noch niemals ACE-Hemmer erhalten haben oder die ihn tolerieren																
Evidenzlevel	B		Ø				B		Ø	Ø	Ø	Ø	Ø		Ø	Ø
Stärke der Empfehlung	III	Ø	Ø	Ø	!	Ø	D	Ø	Ø!	Ø	Ø	Ø	Ø!	Ø	Ø!	Ø!
*↑↑ - symptomverbessernd, ↑ - mortalitätssenkend; **Empfehlung nur für den Fall einer β-Blocker-Intoleranz; Ø - kein Evidenzlevel/Grading; ! - Anwendung nicht empfohlen, da potentiell schädlich																

Die in den eingeschlossenen Leitlinien enthaltenen Empfehlungen zur AT₁-Blocker-Therapie gründeten sich auf drei systematische Reviews und Metaanalysen sowie 20 Primärpublikationen.

Gesamtbewertung der Studienqualität zu AT₁-Blockern als Substitut bei

ACEH-Intoleranz: mäßig; Nettoeffekte: mäßig [DVA & VHA 2002, Gesamtbewertung für zwei systematische Reviews und N=5 Primärpublikationen]

Die vorliegende konfliktäre Evidenz aus klinischen Studien wurde von den eingeschlossenen Leitlinien unterschiedlich bewertet: mit Ausnahme von DieM [2003] sahen die anderen Leitlinienentwicklergruppen den mortalitätssenkenden Effekt von AT₁-Blockern gegenüber Placebo als erwiesen an. Als gleichwertiger Ersatz zum ACEH wurden AT₁-Blocker von einigen [Duodecim 2004, AKDAE 2001 / DGK 2001] eingestuft, andere [ACC/AHA 2001, CCS 2002/2003, NICE 2003, UM 2001] sahen den mortalitätssenkenden Effekt als geringer im Vergleich zu ACEH an. Die übrigen gaben aufgrund der unklaren Evidenzlage keine Gesamtbewertung diesbezüglich ab.

Die Empfehlung vom DieM [2003], AT₁-Blocker als *potentiell schädliche* Substanzen einzustufen, fußte auf drei Studien:

1. McKelvie et al. 1999: *im Trend* erhöhte Sterblichkeit unter Candesartan i. Vgl. zu Enalapril, Unterschied *nicht statistisch signifikant*, vorzeitiger Studienabbruch;
2. ELITE II 2000: *im Trend* höhere Sterblichkeit unter Losartan vs. Captopril, *nicht statistisch signifikant*;
3. Cohn & Tognoni (Val-HeFT) 2001: *im Trend* höhere Sterblichkeit unter Valsartan vs. Placebo zusätzlich zur Standardtherapie (*nicht statistisch signifikant*); post-hoc-Subgruppenanalyse berichtete vermehrte Sterbefälle unter Valsartan + β -RB, die jedoch nicht quantifiziert wurden.

Zusammenfassend muss die Evidenzlage auf der Basis der Leitlinienauswertung als unklar eingestuft werden, eine Neubewertung im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgt in weiteren Entwicklungsstufen der vorliegenden Leitlinie nach Gewinnung von zusätzlicher Evidenz.

2. Weitere Publikationen

Es wurden zwei systematische Reviews mit darin enthaltenen Metaanalysen [Jong et al. 2002, Sharma et al. 2000] bewertet, die bereits Bestandteil der evaluierten Leitlinien waren. Darüber hinaus wurden zwei systematische Reviews mit Metaanalysen [Dimopoulos et al. 2004, Lee et al. 2004] und ein Multicenter-RCT [Pfeffer et al. 2003 (VALIANT)] identifiziert und ausgewertet. Dabei waren die methodische und Berichtsqualität bei Jong

et al. [2002] und bei Pfeffer et al. [2003] sehr gut, bei Lee et al. [2004] akzeptabel und bei Dimopoulos et al. [2004] eingeschränkt (hier u.a. fehlende Bewertung der Studienqualität, stark verkürzter Methodenteil). Der systematische Review von Sharma et al. [2000] wurde ausgeschlossen, da die darin eingeschlossenen sechs RCTs auch Bestandteil der Metaanalyse von Jong et al. [2002] (17 RCTs) waren.

In der Untersuchung von Jong et al. [2002] fanden sich bezüglich Mortalität und Morbidität keine signifikanten Unterschiede zwischen AT₁-Blockern und Kontrollen (teilweise Placebo-Kontrollen, teilweise Verum-Kontrollen), insbesondere ließ sich eine Überlegenheit der AT₁-Blocker nicht nachweisen. VALIANT prüfte bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt die Hypothese, dass AT₁-Blocker einer Therapie mit ACE-Hemmern *nicht unterlegen* sind, die sie bestätigen konnte. Die Autoren schlussfolgerten aus den weiteren Studienergebnissen, dass sich unter Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer und AT₁-Blocker lediglich die Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen erhöht, ohne für die Patienten zusätzliche Mortalitätsbenefits zu erbringen [Pfeffer et al. 2003 (VALIANT)]. Einen fehlenden Benefit durch AT₁-Blocker additiv zu ACE-Hemmern und β -Blockern bestätigte auch die Metaanalyse von Dimopoulos et al. [2004]. Allerdings zeigten sich unter ACE-Hemmern und AT₁-Blockern leichte Verbesserungen im kombinierten Endpunkt Morbidität + Mortalität für Patienten, die keinen β -Blocker vertragen konnten [Dimopoulos et al. 2004]. Lee et al. [2004] zeigten in ihrer Metaanalyse über 24 RCTs auch erstmals einen Mortalitätsbenefit für AT₁-Blocker vs. Placebo, der gerade eben statistische Signifikanz erreichte. In ihrer kumulativen Metaanalyse wiesen sie nach, dass über die Zeit durch die Hinzunahme weiterer RCTs eine einmal erreichte nachweisliche Mortalitätsverbesserung unter AT₁-Blockern im Verlauf durch weitere Studien zunächst neutralisiert wurde, nun erneut erreicht wurde. Dieses Ergebnis verdeutlicht die konfliktäre Evidenz aus Einzelstudien, die zu vorsichtiger Interpretation berechtigt und weiterhin Zweifel an der gleichwertigen Wirksamkeit zu ACE-Hemmern begründet (Empfehlung als Mittel 2. Wahl bei ACE-Hemmerunverträglichkeit). Aus diesem Grund wird hier auch auf die Darstellung quantitativer Nutzen-Risiko-Relationen verzichtet.

2.2.3.1.2 Symptomverbessernde Therapie

2.2.3.1.2.1 Diuretika

Welche Patienten sollten Diuretika erhalten?

Langfassung

Evidenz und Rationale

1. Evaluierte Leitlinien

Tab. 17: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Diuretikatherapie in den eingeschlossenen Leitlinien

	ACC/AHA 2001	AKDAE 2001	CCS 2002/3	DGK 2001	DileM 2003/4	Duodecim 2004	DVA & VHA 2002	ESC 2002/1	ICSI 2004/3	LLGH 2003	NHF/Austr. & CSANZ 2	NHF/NZ 2001	NICE 2003	OPOT 2000	JM 2001	JWH 2001
Diuretika																
NYHA II-IV																
Evidenzlevel	A		Ø				A	A	Ia			Ib				
Stärke der Empfehlung	I	↑↑	Ø	A	I	Ø	A	A	Ø	A	EO	B	C	B	D	A
Diuretikatherapie übereinstimmend als essentiell bei Flüssigkeitsretention betrachtet, Auslassversuche von Symptomverschlechterung begleitet, nie als alleinige Therapie; unterschiedliche Empfehlungen: schlechtere Evidenzlevel nehmen Bezug auf fehlende Mortalitätsstudien, Symptomverbesserung jedoch ausreichend belegt																

Die Angaben und Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien stützten sich auf einen systematischen Review mit darin enthaltener Metaanalyse, vier RCTs (davon eine post-hoc-Analyse) und insgesamt 24 kleine, nicht-randomisierte Studien (jeweils N<50 Patienten).

Gesamtbewertung der Studienqualität: mäßig; Nettoeffekte: mäßig [DVA & VHA 2002, Gesamtbewertung für zwei der vier genannten RCTs und zwei nicht-randomisierte Studien]; methodische Qualität des systematischen Reviews eingeschränkt: klein und inhaltlich sehr heterogen: insgesamt 18 Einzelstudien an N=928 Patienten [LLGH 2003].

Insgesamt wurde auf das Fehlen von Langzeitstudien hingewiesen. Es lagen nur kleine Studien mit kurzer oder mittlerer Laufzeit vor. Darin wurden symptomverbessernde Effekte der Diuretika bei Patienten mit Flüssigkeitsretention gezeigt. Andererseits wurde darauf hingewiesen, dass alle großen Mortalitätsstudien zu ACEH oder β -RB als Basismedikation Diuretika verabreichten und es nach heutigem Kenntnisstand ethisch nicht mehr ver-

treterbar ist, placebokontrollierte Mortalitätsstudien zu Diuretika an Herzinsuffizienzpatienten durchzuführen [ACC/AHA 2001, AKDAE 2001 / DGK 2001, DVA & VHA 2002, ESC 2002/2001, NHF/NZ 2001, NICE 2003, UM 2001, UWH 2001].

Die in der Metaanalyse gezeigte Mortalitätsreduktion und verminderte Hospitalisierungsrate unter Diuretika ist angesichts der methodischen Mängel mit Vorsicht zu betrachten [LLGH 2003, NICE 2003, DieM 2003].

Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage können keine quantitativen Risiko-Nutzen-Relationen berichtet werden.

2. Weitere Publikationen

Ein systematischer Review mit darin enthaltener Metaanalyse [Faris et al. 2002], der bereits Bestandteil der evaluierten Leitlinien war, wurde erneut bewertet. Die Publikation zeigte erhebliche Mängel in methodischer und Berichtsqualität: u.a. fehlende Bewertung der Qualität eingeschlossener Studien, Auswahl der *fixed-effect-model*-Metaanalysetechnik trotz erheblicher klinischer Heterogenität¹³ der eingeschlossenen Studien, ungenügende Diskussion der Limitationen der Analyse. Sie fasste die Ergebnisse von 17 RCTs (N=928 Pat.) zusammen. Ein Effekt der Diuretika auf die Gesamtmortalität ließ sich in der Analyse nicht demonstrieren, jedoch wurden Verschlechterungen der Herzinsuffizienz und Verminderung der Belastungstoleranz nach Absetzen der Medikation gezeigt. Da das Auftreten von systematischen Fehlern mit Überschätzung des Effekts aufgrund der bestehenden methodischen Mängel sehr wahrscheinlich ist, sollten die in der Analyse ermittelten *Odds Ratios* unberücksichtigt bleiben.

¹³ Berichtete statistische Heterogenitätstests (χ^2 -Tests) können aufgrund ihrer geringen statistischen Power nicht als alleiniges Kriterium für fehlende Heterogenität herangezogen werden [Thompson in Egger et al. 2001].

2.2.3.1.2.2 Digitalis

Welche Patienten profitieren von der Gabe eines Glykosids?

Langfassung

(→ Kontraindikationen und Interaktionen, vgl. Teil 1, Kap. 2.2.3.1.2. Symptomverbessernde Therapie, Digitalis und Tab. 19 im Anhang, Teil 1)

Evidenz und Rationale

1. Evaluierte Leitlinien

Tab. 18: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Digitalistherapie in den eingeschlossenen Leitlinien

	ACC/AHA 2001	AKDAE 2001	CCS 2002/3	DGK 2001	DileM 2003/4	Duodecim 2004	DVA & VHA 2002	ESC 2002/1	ICSI 2004/3	LLGH 2003	NHF/Austr. & CSANZ 2	NHF/NZ 2001	NICE 2003	OPOT 2000	UW 2001	UWH 2001
Digitalispräparate																
NYHA I																
Evidenzlevel	Ø		Ø				Ø			Ø			IV [§]			
Stärke der Empfehlung	Ø	↓↓	Ø	D	Ø	Ø	Ø	B [§]	Ø	Ø	Ø	B [§]	C [§]	Ø	A [§]	A [§]
NYHA II-IV mit VHF zur Frequenzkontrolle und Symptomverbesserung, additiv zu Standardtherapie																
Evidenzlevel	A		1				A		A	Ib			Ib			
Stärke der Empfehlung	I*	↑↑	A	B	#	A**	A	B [§]	I	A	II	B	A	A	A	A
NYHA II-IV bei Sinusrhythmus zur Symptomverbesserung, additiv zu Standardtherapie																
Evidenzlevel	A		1				A		A	Ib			Ib			
Stärke der Empfehlung	I	↑↑	A	A	#	A**	A***	Ø	I	A [§]	II	A	A	A	A	A
Nur Digoxinstudien, andere Digitalispräparate nicht untersucht; * - β-Blocker effektiver zur Frequenzkontrolle des chronischen VHF; ** - nur bei erheblicher LV-Dilatation und deutlich reduzierter EF empfohlen; *** - Digoxin bei HI ohne Standardtherapie potentiell gefährlich und nicht empfohlen; # - Sterberate für Frauen in einer post-hoc-Analyse erhöht; Hospitalisierungsrate leicht vermindert, kein Effekt auf Lebensqualität nachgewiesen; § - zur Frequenzkontrolle bei VHF; ¶ - gilt nur für Männer																

Die Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien stützen sich auf fünf systematische Reviews und darin enthaltene Metaanalysen, elf RCTs und 25 kleinere (N<50 Pat.) bzw. nicht-randomisierte Einzelstudien, alle über Digoxin, andere Präparate wurden in Studien nicht untersucht.

¹⁴ Vermittlung von Interaktionen zwischen Digitalis u. a. Pharmaka mit potentiell erhöhter Toxizität: Erhöhung von Serumspiegeln (Konkurrenz um abbauende Enzyme, Enzymhemmung bzw. verminderte Ausscheidung), verstärkte Digitaliseffekte durch Kalium- oder Magnesiummangel und proarrhythmische Effekte (Bradykardisierung / Extrasystolie).

Gesamtbewertung der Studienqualität: gut;
Nettoeffekte der Studien zur Symptomverbesserung durch Glykoside bei HI-Pat. mit oder ohne VHF: mäßig

Nettoeffekte der Studien zur Verbesserung des Überlebens durch Glykoside: Null

Nettoeffekte der Studien zu HI-Pat. unter Glykosiden, ohne ACEH und β -RB: negativ!, d.h. die Mortalität war bei diesen Patienten größer [DVA & VHA 2002, Gesamtbewertung für zwei der fünf genannten systematischen Reviews inkl. Metaanalysen und acht der elf RCTs]. Digoxin hat in Studien bei keiner NYHA-Klasse zu einer Reduktion der Gesamtmortalität geführt, geringe Verminderungen der Sterblichkeit an Herzinsuffizienz wurden durch eine erhöhte Mortalität an anderen kardialen Ursachen ausgeglichen [ACC/AHA 2001, AKDAE 2001 / DGK 2001, CCS 2002/2003, DVA & VHA 2002, ICSI 2003/2004, NHF/Austr. & CSANZ 2002, NHF/NZ 2001, NICE 2003, OPOT 2000, UM 2001, UWH 2001].

In einem systematischen Review mit darin enthaltener Metaanalyse (Cochrane-Review) wurde eine signifikant verminderte Hospitalisierungsrate sowie eine Verringerung der Tendenz zur Verschlechterung klinischer Symptome für NYHA II-IV und Sinusrhythmus unter Digoxin gezeigt, der in Subgruppenanalysen keine Unterschiede für Geschlechter und Alter zeigte. Eine Verbesserung der Belastungstoleranz war nicht konsistent über alle Studien nachweisbar und bei NYHA-I-Patienten war Digoxin unwirksam [Hood et al. 2001 in NICE 2003].

Die in einer post-hoc-Analyse der DIG-Studie auffällige Übersterblichkeit von Frauen [DieM 2003 und LLGH 2003] wurde bereits bei DVA & VHA [2002] diskutiert: Männer hatten in der untersuchten Population durchschnittlich geringere Serumspiegel als Frauen. Bereits in anderen Studien war gezeigt worden, dass die Mortalität mit steigendem Serumspiegel (auch innerhalb des sogen. therapeutischen Bereichs) ebenfalls steigt, die Wirksamkeit jedoch bei niedrigen Serumspiegeln in gleichem Maße gegeben ist [DVA & VHA 2002]. Zur genauen Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses bei Frauen ist weitere Evidenz erforderlich.

Bei NYHA-II- und -III-Patienten, die gleichzeitig ACEH und β -RB erhielten, führte ein Absetzen von Digoxin zu Symptomverschlechterung, sowie zur Verminderung von Belastungstoleranz und LV-Funktion [ACC/AHA 2001, CCS 2002/2003, DVA & VHA 2002, NHF/Austr. & CSANZ 2002, NICE 2003, UWH 2001].

Unzureichende Evidenz existiert zu einem Vergleich der Wirksamkeit von ACEH + Diuretikum + β -RB + Digoxin versus ACEH + Diuretikum + β -RB + Spironolacton [ESC 2002/2001]. Die mortalitätssenkenden Effekte von Spironolacton wurden bei Patienten NYHA III-IV beobachtet, die bereits Digoxin erhielten (vgl. Abschnitt Therapie mit Aldosteron-Antagonisten).

2. Weitere Publikationen

a) Wirksamkeit von Digitalispräparaten bei Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern

Es wurden ein systematischer Review mit qualitativer Informationssynthese über therapeutische Ansätze bei akutem und chronischem Vorhofflimmern (VHF) [Khand et al. 2000], eine systematische Übersicht zu akutem VHF [Lip & Freestone 2003] und zwei RCTs zur vergleichenden Wirksamkeit von Rhythmuskontrolle versus Frequenzkontrolle bei VHF [AFFIRM 2002, Roy et al. 2000 (CTAF)] ausgewertet. Ein RCT wurde bei weiterer Analyse ausgeschlossen [Roy et al. 2000 (CTAF)], da Herzinsuffizienzpatienten weitgehend von der Studie ausgeschlossen waren und Substanzen, die bei Herzinsuffizienz kontraindiziert sind (z.B. Sotalol), eingesetzt wurden. Die methodische und Berichtsqualität des systematischen Reviews war gut, der RCT [AFFIRM 2002] wies erhebliche Mängel auf, die ergebnisverzerrende Effekte wahrscheinlich machten (s.u.). Bei Lip & Freestone fehlte die explizite Darlegung der Methodik¹⁵.

Aus Khand et al. geht eine inkonsistente und ungenügende Evidenzlage zur Wirksamkeit verschiedener therapeutischer Ansätze bei VHF hervor. Es gab nur eine kleine Zahl von RCTs, darüber hinaus wurden Ergebnisse aus kontrollierten nicht-randomisierten Studien sowie unkontrollierten Studien berichtet. Darin zeigte sich, dass Digoxin keine höhere Rate von Konversionen in den Sinusrhythmus hervorrufen kann, als Placebo. Zur Frequenzkontrolle allein war es bei *akutem VHF* nicht konsistent wirksam. Hier waren Substanzen, wie Amiodaron i.v. effektiver, wobei Effektivität und Sicherheit wegen kleiner Fallzahlen und schwacher Studiendesigns nicht ausreichend beurteilbar waren. Bei *chronischem VHF* wurde keine verlässliche Wirksamkeit bei belastungsinduzierten Frequenzanstiegen beobachtet, Untersuchungen zur Kombination aus Digoxin und

¹⁵ In der Reihe ‚Clinical Evidence‘ des BMJ werden Standards verwendet, die jedoch nicht zu einzelnen Themengebieten dargelegt werden und somit die Bewertung erschweren.

β-Rezeptorenblockern sind noch nicht abgeschlossen [Khand et al. 2000].

Ein Mortalitätsbenefit für Herzinsuffizienzpatienten durch eine Rhythmisierung des VHF mit Konversion in den Sinusrhythmus konnte weder bei Khand et al. [2000] noch bei AFFIRM [2002] nachgewiesen werden. Bei Khand lag jedoch nur eine ungenügende Zahl von Studien vor und AFFIRM war für diese Fragestellung unterpower (23% der eingeschlossenen Patienten hatten klinisch eine Herzinsuffizienz). Eine Verbesserung der Evidenzlage ist nach Publikation der Ergebnisse von AF-CHF¹⁶ zu erwarten, wobei auch diese Studie designbedingte Probleme aufweist (z.B. erschwerte Beurteilung durch *off-label-use* von antiarrhythmisch wirkenden Pharmaka).

Alle Publikationen berichteten ausschließlich über Digoxin, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Digitoxin entspricht der Einschätzung von Experten [deutschsprachige Leitlinien].

Zur Antikoagulation: siehe dort.

Quantitative Nutzen-Risiko-Relationen einer Digoxinterapie bei Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern, zusätzlich zur Standardtherapie, können nicht angegeben werden.

b) Wirksamkeit von Digitalispräparaten bei Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus

Es wurden ein systematischer Review mit enthaltener Metaanalyse über 11 RCTs [Hood et al. 2001], eine Metaanalyse über zwei weitere große Multicenter-RCTs [Adams et al. 2002] und eine post-hoc-Subgruppenanalyse zur geschlechtsspezifischen Wirksamkeit [Rathore et al. 2002 über DIG 1997] ausgewertet, von denen bereits in den evaluierten Leitlinien berichtet wurde. Die methodische und Berichtsqualität des Cochrane-Reviews von Hood et al. [2001] war besser als die von Adams et al. Die bei Hood et al. verwendete Metaanalysetechnik (*fixed-effect-model*) könnte bei der bestehenden klinischen Heterogenität der eingeschlosse-

¹⁶ Roy et al. 2000 (AF-CHF) : Roy D. Rationale for the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) Trial. Cardiac Electrophysiology Review 2003; 7: 208–210. Abschluss der Rekrutierung bis September 2004 geplant; Rhythmuskontrolle vs. Frequenzkontrolle bei Herzinsuffizienzpatienten mit VHF; Randomisation von N=1460 Pat. NYHA II-IV, EF≤35%, Follow-up > 2 Jahre; Prim. Outcome: Mortalität.

nen Studien zu übertrieben optimistischen Ergebnissen geführt haben¹⁷. Die Ergebnisse von Adams et al. [2002] sollten mit Vorsicht betrachtet werden, da den eingeschlossenen RCTs ein *withdrawal-design* (Abbruchstudien) zugrunde lag. Dieses Design ist Bias-anfälliger als herkömmliche Therapiestudien. Aus methodischen Überlegungen geht die größte Unsicherheit von den Ergebnissen bei Rathore et al. [2002] aus: sie könnten auf reinem Zufall beruhen¹⁸.

Wie in den Leitlinien berichtet, konnte kein Effekt von Digitalis auf die Sterblichkeit gezeigt werden, die Hospitalisierungsrate war unter den Digitalis-behandelten Patienten jedoch geringer als bei den Placebo-Kontrollen [Hood et al. 2001]. In den Analysen von Adams et al. [2002] führte das Absetzen der Digitalismedikation bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer Verschlechterung der Belastungstoleranz und der Verschlechterung eines kombinierten Endpunkts aus Hospitalisierung, Notfallbehandlung und Steigerung der sonstigen kardialen Medikation.

Die Post-hoc-Subgruppenanalyse stratifizierte die 6800 Patienten der DIG-Studie nach Männern und Frauen. Die Gesamtmortalität aller Frauen war geringer als die der Männer in der Studie, ebenso die Mortalität der Frauen der Verumgruppe versus der Männer der Verumgruppe, die Mortalität der Frauen der Kontrollgruppe versus der Mortalität der Männer der Kontrollgruppe und die Mortalität der Männer der Verumgruppe versus der Männer der Kontrollgruppe. Nur der Vergleich der Frauen der Verumgruppe mit den Frauen der Kontrollgruppe lieferte einen paradoxen

¹⁷ Wie bereits andernorts berichtet, liefern *fixed-effect-models* weniger konservative Ergebnisse als *random-effect-models*, wenn Heterogenität zwischen den Studien besteht. Die hier eingeschlossenen Studien waren *klinisch* heterogen, eine *statistische* Heterogenität konnte im χ^2 -Test nicht nachgewiesen werden. Statistische Heterogenitätstest haben jedoch nur geringe Power, d.h. Heterogenität kann auch bei negativem Ausfall nicht ausgeschlossen werden. Es gibt zur Wahl der Metaanalyse-technik jedoch bislang keine Standards. [Deeks in Egger et al. 2001, Glasziou et al. 2001]

¹⁸ Nach Rothwell [2005], Smith & Egger [in Egger et al. 2001], Alderson et al. [2004], Alderson & Green [2002] sind Subgruppenanalysen prinzipiell gefährdet, Zusammenhänge zu ermitteln, die auf purem Zufall beruhen; diese Gefahr besteht für prospektiv geplante Subgruppenanalysen, in erhöhtem Maße jedoch für post-hoc-Analysen; in der Literatur sind zahlreiche Beispiele aus Subgruppenanalysen für scheinbar paradoxe Therapieeffekte bei Frauen und Männern erhältlich, die in prospektiven RCTs nicht nachgewiesen werden konnten [Rothwell 2005] – Ergebnisinterpretation mit Vorsicht, prospektive Studien zum Nachweis des Effektes erforderlich: „Post hoc observations are not automatically invalid..., but they should be regarded as unreliable unless they can be replicated“ [Rothwell 2005];

Wirksamkeitseffekt – die Sterblichkeit war unter behandelten Frauen etwas größer als unter den Frauen der Placebogruppe. Zwischen diesen beiden Gruppen gab es jedoch Unterschiede im *Baseline-Risk*, auf die nicht in allen Fällen kontrolliert werden konnte (z.B. Unterschiede im Serum-Digoxinspiegel). Dieser Umstand und die in post-hoc-Subgruppenanalysen häufige Beobachtung von paradoxen Therapieeffekten bei Männern und Frauen, die in nachfolgenden prospektiven Studien nicht belegt werden können, machen das Ergebnis von Rathore et al. [2002] eher unwahrscheinlich. Es kann ohne eine prospektive Studie jedoch nicht widerlegt werden und sollte bei Frauen zu strenger Indikationsstellung und individueller Risiko-Nutzen-Abwägung führen.

Gesamtmortalität[§] (N=7744 Pat., n=8 RCTs): Kein Effekt nachweisbar (bei 97,9% Gewicht aus DIG 1997);

Hospitalisierung[§] (N=7262 Pat., n=4 RCTs): OR=0,68 [95% CI 0,61 – 0,75]; NNT = 27 [PROVED] bis 114 [DIG] je nach Baseline-Risk 2,8% [DIG] bis 13,0% [PROVED]);

(N=1085 Pat., n=10 RCTs): OR=0,29 [95% CI 0,20 – 0,42]; NNT = 4 [3 kl. RCTs] bis 75 [DIMIT] je nach Baseline-Risk: 1,9% [DIMIT] bis 69,9% [Lee `82];

Klin. Verschlechterung bei Abbruch bestehender Digoxintherapie^{§§}: RR=0,15 [95% CI 0,07-0,32], p<0,001;

Quellen: [§]Hood et al. 2001, ^{§§}Adams et al. 2002,

c) Arzneimittelinteraktionen: Digitalis und Johanniskrautextrakte

Als Enzyminduktor können Johanniskrautextrakte (*Hypericum perforatum*) durch Einfluss auf verschiedene intestinale und hepatische Enzymsysteme [Durr et al. 2000, Müller et al. 2004] die Konzentrationen von Digoxin z.T. deutlich reduzieren. Klinisch relevant kann diese Interaktion besonders dann werden, wenn OTC-Johanniskrautpräparate plötzlich abgesetzt werden und es dann zu deutlich höheren Digoxin-Konzentrationen mit der Folge der Überdosierung und Intoxikation kommen kann.

2.2.3.1.3 Pharmakotherapie für ausgewählte Patienten

Im folgenden Abschnitt werden Medikamente beschrieben, die nur bei speziellen Indikationen, z.B. im Rahmen von Unverträglichkeiten oder Begleiterkrankungen in der Therapie der systolischen Herzinsuffizienz zu empfehlen sind.

2.2.3.1.3.1 Hydralazin/ISDN

Bei welchen Patienten kann eine Hydralazin/ISDN-Therapie in Erwägung gezogen werden?

Hydralazin/ISDN ist ein Reservemedikament in der Herzinsuffizienztherapie, insbesondere bei farbigen Patienten und Patienten mit Unverträglichkeiten bzw. Kontraindikationen gegen Standardtherapeutika. Indikation und Dosierung sollten mit einem Facharzt abgestimmt werden¹⁹. [ACC/AHA 2001, AKDAE 2001 / DGK 2001, DVA & VHA 2002, ESC 2002/2001, ICSI 2003/2004, NHF/Austr. & CSANZ 2002, NICE 2003, OPOT 2000, UM 2001, UWH 2001] [Cohn et al. (V-HeFT[®]) 1991, Fonarow et al. (Hy-C Trial) 1992²⁰] {Tib A}.

Empfehlungen zum praktischen Gebrauch von Hydralazin/ISDN [DVA & VHA 2002] {TIV C}:

Dosierung: Zieldosis 300 mg/d Hydralazin + 160 mg/ ISDN

Unerwünschte Effekte: häufig Kopfschmerzen, Tachykardie, Flush, Hypotension, Ödeme, selten: Arthralgien, Lupus-like-Syndromes; → bis zu 1/3 der Patienten beendet Therapie wegen unerwünschter Effekte

¹⁹ In der Wirksamkeit von Hydralazin/ISDN wurden ethnische Unterschiede beobachtet: Eine indische Studie zeigte identische Effekte im Vergleich zu ACEH in Bezug auf Mortalität, Ejektionsfraktion und NYHA-Klassen [Lin et al. 1991 in NICE 2003]; farbige Männer in den USA wiesen im Vgl. zu weißen Männern eine stärkere Wirksamkeit von Hydralazin/ISDN auf, während bei ihnen die Effekte von ACEH geringer als bei Weißen ausfielen [post-hoc-Analyse V-HeFT 1999 in DVA & VHA 2002 und UM 2001].

²⁰ Diese RCTs wurden keiner erneuten Bewertung unterzogen.

Evidenz und Rationale

1. Evaluierte Leitlinien

Die Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien basierten auf sechs RCTs, wobei ein RCT (V-HeFT) in sechs Einzelpublikationen vorlag, darunter eine post-hoc-Analyse, sowie auf sieben nicht-randomisierten Studien.

Alternative Gabe bei ACEH-Intoleranz:

Gesamtbewertung der Studienqualität: mäßig; Nettoeffekte: mäßig,

Zusätzliche Gabe bei ungenügendem Ansprechen auf Standardtherapie:

Gesamtbewertung der Studienqualität: schlecht, Nettoeffekte: gering,

Alternative Gabe bei Patienten, die noch keinen ACEH erhalten haben:

Gesamtbewertung der Studienqualität: mäßig; Nettoeffekte: negativ

[DVA & VHA 2002, Bewertung für V-HeFT 1986, 1991 und 1999]

In einer placebokontrollierten Studie (V-HeFT 1986; Einschluss nur Männer) konnte eine Mortalitätsreduktion unter Hydralazin/ISDN beobachtet werden, die Effektstärke war in vergleichenden Studien (V-HeFT 1991; Einschluss nur Männer) jedoch geringer ausgeprägt, als unter ACEH. Effekte auf die Lebensqualität konnten nicht nachgewiesen werden. In beiden V-HeFT-Studien wurden Verbesserungen der Belastungstoleranz und der Ejektionsfraktion bei additiver Gabe von Hydralazin/ISDN beschrieben [DVA & VHA 2002, NICE 2003].

Die mortalitätsreduzierenden Effekte konnten nur unter Hochdosistherapie beobachtet werden, was mit erheblichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (s.o.) assoziiert war [ESC 2002/2001].

Tab. 20: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Therapie mit Hydralazin/ISDN in den eingeschlossenen Leitlinien

	ACC/AHA 2001	AKDAE 2001	CCS 2002/3	DGK 2001	DileM 2003/4	Duodecim 2004	DVA & VHA 2002	ESC 2002/1	CSI 2004/3	LLGH 2003	NHF/Austr. & CSANZ 2	NHF/INZ 2001	NICE 2003	OPOT 2000	JM 2001	UWH 2001
Hydralazin/ISDN																
Mittel 2. Wahl bei ACEH- und AT1-Blocker-Intoleranz																
Evidenzlevel	B		k.A.				B		A	k.A.			Ia			
Stärke der Empfehlung	IIa	II*	k.A.	C*	#	*	B	A	k.A.	k.A.	II	k.A.	A	A	A	A
Additive Gabe, zusätzlich zur Standardtherapie																
Evidenzlevel	B		k.A.				B [§]		k.A.	k.A.			Ib ^{§§}			
Stärke der Empfehlung	IIb	↔	k.A.	k.A.	#	*	C [§]	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	A ^{§§}	C	k.A.	k.A.
* Keine gleichwertige Therapie zu ACEH und AT1-Blockern, nur als Ersatz zu erwägen; **Kombination mit anderen Therapeutika möglich, kein Evidenzlevel/Grading; # - kein Nutznachweis zu Mortalität und Morbidität erbracht; [§] bei persistierender Symptomatik unter Standardtherapie; ^{§§} Evidenzlage zu einem additiven Effekt unklar;																

2. Weitere Publikationen

Aufgrund der fehlenden Marktverfügbarkeit für die fixe Kombination Hydralazin/ISDN in Deutschland und der sekundären Rolle der Substanzen wurden die von den Leitlinien evaluierten RCTs keiner erneuten Bewertung unterzogen.

Zur Frage einer additiven Gabe bei anhaltender Symptomatik trotz bestehender Standardtherapie mit ACE-Hemmern (bzw. AT₁-Blockern) + β -Rezeptorenblockern + Diuretikum + Aldosteron-Antagonisten +/- Digitalis wurde zusätzlich ein RCT [Taylor et al. 2004 (A-HeFT)] identifiziert.

Die placebokontrollierte, doppelblinde Multicenter-Studie A-HeFT war auf Farbige (N=1050) mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) begrenzt, die bereits in vorausgegangenen Studien ein vermehrtes Ansprechen auf Hydralazin/ISDN gegenüber Weißen gezeigt hatten. In der Verumgruppe (N=518) erhielten die Patienten Hydralazin/ISDN additiv zur bestehenden Therapie mit ACE-Hemmern, β -Rezeptorenblockern und Diuretika. Die Studie wurde wegen erhöhter Sterblichkeit in der Placebogruppe vorzeitig beendet. Welche Mechanismen dem vermehrten Ansprechen Farbiger zugrunde liegen, ist unklar. Zukünftige Studien müssen zeigen, welche ätiologischen Faktoren auch Angehörige anderer Rassen für eine Hydralazin/ISDN-Therapie prädestinieren.

2.2.3.1.3.2 Kalziumantagonisten

Welche Kalziumantagonisten dürfen bei Herzinsuffizienz verabreicht werden und welche Kalziumantagonisten sind strikt zu vermeiden?

Kalziumantagonisten sind für die primäre Therapie der Herzinsuffizienz nicht indiziert!

Langfassung

Evidenz und Rationale

Tab. 21: Zusammenfassung der Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung zur Verwendung von Kalziumantagonisten in den eingeschlossenen LL

	ACC/AHA 2001	AKDAE 2001	CCS 2002/3	DGK 2001	DileM 2003/4	Duodecim 2004	DVA & VHA 2002	ESC 2002/1	ICI 2004/3	LLGH 2003	NHF/Austr. & CSANZ 2	NHF/NZ 2001	NICE 2003	OPOT 2000	UM 2001	UWH 2001
Kalziumantagonisten																
Ungefährlichkeit der Verwendung von Amlodipin																
Evidenzlevel	Ø		k.A.				k.A.	A	k.A.			Ia				
Stärke der Empfehlung	Ø	k.A.	k.A.	B	k.A.	k.A. [§]	k.A. [§]	A	k.A. [§]	k.A.	II	k.A. [§]	A	k.A.	A	C ^{§§}
Kontraindikation für Nifedipin-Typ, Verapamil-Typ und Diltiazem																
Evidenzlevel	B		k.A.				k.A.	A	k.A.			Ia				
Stärke der Empfehlung	I*	↓↓	k.A.	D**	I!	k.A.	k.A. I	C	k.A. [§]	k.A.	k.A. I	k.A.	A	C	A	k.A.
* Auch kurzfristige Gaben sollen vermieden werden; **kurzfristige Gaben von Verapamil bei tachykardem VHF erlaubt; ! - als potentiell schädliche Substanzgruppe eingestuft; §Amlodipin erlaubt, ohne Angabe von Evidenzlevel bzw. Grading; §§Empfehlung zur Amlodipin-Therapie bei therapierefraktärer schwerer nicht-ischämischer CM																

Den Empfehlungen der Leitlinien lagen elf RCTs, eine Übersichtsarbeit zu den Ergebnissen zwei weiterer RCTs und 16 nicht-randomisierte Studien zugrunde. Der zitierte systematische Review enthielt nicht die Zielpopulation (herzinsuffiziente Patienten waren ausgeschlossen!). Zur Bewertung der methodischen Qualität der Studien lagen keine zusammenfassenden Aussagen vor.

In Mortalitätsstudien konnte durch den Einsatz von Kalziumantagonisten bei Patienten, die bereits ACEH erhielten, kein Überlebensvorteil gezeigt werden. Amlodipingaben blieben ohne negative Auswirkungen. Verapamil, Diltiazem und CA vom Nifedipin-Typ können eine Herzinsuffizienz jedoch verschlechtern. Der geringfügige Benefit unter Amlodipin für Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie wurde nur in einer Studie

(PRAISE 1996, 1998) beobachtet [AKDAE 2001 / DGK 2001, DVA & VHA 2002, ESC 2001, ICSI 2004/2003, NHF/Austr. & CSANZ 2002, NICE 2003, UM 2001, UWH 2001].

Der Umgang mit Ausnahmeregelungen zur kurzfristigen Gabe von Verapamil zur Frequenzkontrolle bei tachykardem Vorhofflimmern mit schneller Überleitung wurde unterschiedlich behandelt: nach ACC/AHA-Empfehlung [2001] sollten auch kurzfristige Gaben vermieden werden. Nach den Empfehlungen der AKDAE und DGK [2001] waren Verapamilgaben für diese Indikation ausdrücklich erlaubt, weitere Leitlinien enthielten dazu keine Angaben. Weitere Evidenz ist erforderlich.

2.2.3.1.3.3 Amiodaron

Welche Risiken sollten im Rahmen einer Amiodaron-Therapie beachtet werden?

Langfassung

Evidenz und Rationale

Es wurde für diesen Aspekt keine Evidenzbewertung vorgenommen, da außerhalb des primärärztlichen Entscheidungsbereiches.

2.2.3.1.3.4 Orale Antikoagulation

Sollten Patienten mit Herzinsuffizienz oral antikoaguliert werden?

Langfassung

Evidenz und Rationale

1. Evaluierte Leitlinien

Das Thromboembolierisiko bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist erhöht und steigt mit abnehmender Ejektionsfraktion kontinuierlich an [AKDAE 2001 / DGK 2001]. Das Risiko für Tod, AMI und/oder Schlaganfall bei Herzinsuffizienzpatienten im Sinusrhythmus wies keine Unterschiede auf, ganz gleich ob sie oral antikoaguliert wurden, ob sie Acetylsalicylsäure erhielten oder weder Antikoagulation noch thrombozytenaggregationshemmende Therapie [Lip & Gibbs 2001, Cochrane-Review in NICE 2003].

Zu Hochrisikopatienten (Herzinsuffizienz mit geringer Ejektionsfraktion oder bei intrakardialen Thrombus) existieren nur inkonsistente und limitierte Studienergebnisse, die eine Abwägung aus Nutzen einer oralen Antikoagulation und Blutungsrisiko nicht zulassen [UM 2001].

Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz sind stärker gefährdet, als mit Vorhofflimmern allein (jährliches Insultrisiko 5% - 8% vs. 1,3%). Ein relativ großer Anteil von Herzinsuffizienzpatienten (etwa 15% - 30%) leidet an chronischem Vorhofflimmern [NHF/NZ 2001]. Für diese Patienten (HI und VHF) ist der Nutzen in Form eines signifikant verminderten Schlaganfallrisikos in einer Metaanalyse gepoolter Ergebnisse aus fünf RCTs gezeigt worden [Anonymus 1994 in NICE 2003, NHF/NZ 2001, ESC 2002/2001].

2. Weitere Publikationen

Für den systematischen Review mit darin enthaltener Metaanalyse von Lip & Gibbs [Cochrane-Review, 2001] konnte nur ein RCT (N=279) identifiziert werden [Jones et al. 1999 (WASH)]. In die Metaanalyse wurden auch drei weitere nicht-randomisierte klinische Studien (N=942) eingeschlossen. Die Ergebnisse müssen vor diesem Hintergrund mit Vorsicht interpretiert werden [Lip & Gibbs 2001]. In dieser Analyse zeigte sich im Trend eine reduzierte Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die eine orale Antikoagulation erhielten. Dieser Trend wurde durch eine Reihe von Beobach-

tungsstudien und post-hoc-Subgruppenanalysen aus ACE-Hemmer-Megatrials nicht konsistent unterstützt. Die Autoren schätzten darum die Evidenzlage als unzureichend für eine Empfehlung zur oralen Antikoagulation bei allen Herzinsuffizienzpatienten mit Sinusrhythmus ein und forderten weitere prospektive RCTs. Ein RCT (N=4500), in den Patienten mit NYHA II-IV eingeschlossen und für Warfarin vs. thrombozytenaggregationshemmender Therapie (Acetylsalicylsäure vs. Clopidogrel) randomisiert werden, ist derzeit in Untersuchung: WATCH²¹.

2.2.3.1.3.5 Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)

Sollten Patienten mit Herzinsuffizienz Acetylsalicylsäure (ASS) erhalten?

Langfassung

Evidenz und Rationale

1. Evaluierete Leitlinien

Durch die hier eingeschlossenen Leitlinien konnte keine eindeutige Evidenz identifiziert werden, welche die kontroverse Diskussion über den Wert einer Acetylsalicylsäure-Therapie bei Herzinsuffizienzpatienten entscheiden konnte. Einerseits existieren eindeutige Hinweise auf die Wirksamkeit einer niedrig dosierten Acetylsalicylsäure -Therapie zur Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate bei Patienten mit KHK [Anonymus 2002, SR mit darin enthaltener Metaanalyse in NICE 2003]. Andererseits wurden Interaktionen zwischen ACE-Hemmern und Acetylsalicylsäure beschrieben, die zu einer verminderten Wirksamkeit der ACE-Hemmer führen, wobei die klinische Bedeutung dieser Effekte noch unklar ist. Eine Bewertung der ‚Netto-Nutzeneffekte‘ durch prospektive kontrollierte klinische Studien steht noch aus. [ACC/AHA 2001, AKDAE 2001 / DKG 2001, ESC 2002/2001, NHF/NZ 2001, NICE 2003, UM 2001, UWH 2001].

2. Weitere Publikationen

Für den systematischen Review von Lip & Gibbs [2001a] konnte nur ein RCT (N=279) identifiziert werden [Jones et al. 1999 (WASH)], weiterhin

²¹WATCH: Barrie Massie (VA- San Francisco). Warfarin-Antiplatelet Trial in Chronic Heart Failure. Ongoing study. 1999. <http://www.cardiosource.com/trials>.

berichteten die Autoren über post-hoc-Subgruppenanalysen verschiedener ACE-Hemmer-Megatrials. Die Evidenzlage wurde als unzureichend charakterisiert (der RCT wies nur eine kleine Fallzahl und kurze Follow-up-Zeit auf und die post-hoc-Analysen ergaben inkonsistente Resultate). Auch hier wurde auf den in Untersuchung befindlichen RCT „WATCH“ verwiesen (siehe Abschnitt ‚orale Antikoagulation‘). In einer retrospektiven Analyse der Daten von sechs Megatrials [Teo et al. 2002] mit N=22.060 Patienten wurde nur für eine Studie (retrospektive Analyse von SOLVD) eine eingeschränkte Wirksamkeit der ACE-Hemmer unter gleichzeitiger Gabe von Acetylsalicylsäure beobachtet. Die übrigen Daten unterstützten diese Beobachtung nicht. Die Autoren wiesen darauf hin, dass es demgegenüber eine ausreichend große Evidenz dafür gibt, dass Patienten mit erhöhtem Risiko für *major vascular events* von niedrig dosierten Acetylsalicylsäuregaben profitieren [Teo et al. 2002].

2.2.3.1.3.6 HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine)

Welche Rolle spielen Statine in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz?

Langfassung

Evidenz und Rationale

Wurden nicht bewertet, da außerhalb der Leitlinie.

2.2.3.1.3.7 Positiv inotrope Substanzen (PIS)

Stellen positiv inotrope Substanzen eine wirksame und sichere Behandlungsalternative für die chronische Herzinsuffizienz dar?

Langfassung

Evidenz und Rationale

Wurde nicht bewertet, da außerhalb der Leitlinie.

2.2.3.1.3.8 Endokarditisprophylaxe

Stehen Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz unter einem erhöhten Risiko für eine bakterielle Endokarditis?

Langfassung

Evidenz und Rationale

Wurde nicht bewertet, da außerhalb der Leitlinie. Die vorgenannten Empfehlungen wurden im Konsens erarbeitet.

2.2.3.2 Pharmakotherapie der diastolischen Herzinsuffizienz

Langfassung

Evidenz und Rationale

Tabelle 22 fasst alle Therapieempfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien zur diastolischen Herzinsuffizienz zusammen, die dafür Verweise auf Evidenzlevel und Stärken der Empfehlung enthielten.

Tab. 22: Pharmakotherapie der diastolischen Herzinsuffizienz

	ACC/AHA 2001	AKDAE 2001	CCS 2002/3	DGK 2001	DileM 2003/4	Duodecim 2004	DVA & VHA 2002	ESC 2002/1	CSI 2004/3	LLGH 2003	NHF/Austr. & CSANZ 2	NHF/NZ 2001	NICE 2003	OPOT 2000	UM 2001	UWH 2001	Gesamtbewertung der Studienqualität [nach DVA & VHA 2002]	Netto-Effekte der Studien	
Pharmakotherapieempfehlungen zur diastolischen Herzinsuffizienz																			
Kontrolle des arteriellen Hypertonus	A/I						A/A		k.A.				k.A.					Gut	Substantiell
Diuretika zur Kontrolle des Volumenstatus, Start mit niedrigen Dosen (z.B. 20 - 40 mg Furosemid/d)	C/II							C/B	C				GPP					Schlecht	Mäßig
Frequenzkontrolle bei VHF	C/II							C/B	C*				k.A.					Schlecht	Mäßig
Digoxin bei Sinusrhythmus zur Verbesserung von Symptomen und Hospitalisierungsrate	C/IIb							C/C	k.A.				k.A.					Schlecht	Mäßig
β-RB, ACEH, Kalziumantagonisten, AT1-Blocker bei Patienten mit kontrolliertem Blutdruck, die weiterhin symptomatisch bleiben	C/IIb							C/C	C**				k.A.					Schlecht	Gering
Nitrate bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz bei KHK	k.A.							C/C	k.A.				k.A.					Schlecht	Gering

*Therapie mit β-RB empfohlen; **nur ACEH aus der genannten Gruppe

2.2.3.3 Palliativtherapie für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz

Welche Grundsätze palliativmedizinischer Versorgung sollten bei der Herzinsuffizienz berücksichtigt werden und welche Besonderheiten weist die Herzinsuffizienz auf?

Langfassung

Evidenz und Rationale

Die Palliativversorgung hat sich in der gesellschaftlichen Wahrnehmung auf die Versorgung unheilbar Tumorkrankter konzentriert. Sie betrifft generell jedoch alle Patienten mit einer chronischen Erkrankung, die nicht kurativ behandelt werden können und an den Folgen ihrer Erkrankung versterben (können). Die Palliativversorgung ist ein Bereich, der durch eine unscharfe Abgrenzung gegenüber anderen Versorgungsbereichen und eine ungewöhnlich unzureichende Datenlage gekennzeichnet ist, wie kürzlich ein deutsches Gutachten festgestellt hat [Buser et al. 2004]. Einerseits ist eine Vielzahl von verschiedenen Leistungsanbietern aus dem ambulanten und stationären Versorgungssektor des Gesundheitswesens, ergänzt um private und kirchliche Initiativen - auch aus anderen Bereichen der Gesellschaft - involviert. Andererseits betrifft die Palliativversorgung Kernwerte und existentielle Fragen des Lebens, die nicht mit der sonst üblichen Ergebnisqualität zu messen sind.

In der Bestandaufnahme zur palliativen Versorgung in Deutschland wurden einige erfolversprechende Modellprojekte, wie z.B. das Tübinger Projekt „Hausärztliche Betreuung Schwerkranker“ identifiziert. Dieses Projekt arbeitet seit 1995 unter der Zielsetzung, die häusliche Betreuung von Schwerkranken zu fördern, die Qualität der Symptomkontrolle bei ihnen zu verbessern, Klinikaufenthalte zu verkürzen oder zu vermeiden, und die Zusammenarbeit von stationärer und ambulanter Krankenversorgung zu verbessern. Das Projekt arbeitet mit einer durch erhebliche Spendenmittel ergänzten Regelfinanzierung und verbindet pflegerische Leistungen mit hausärztlicher Betreuung und im Bedarfsfall unterstützender Beratung durch einen Spezialisten in ärztlicher Palliativmedizin. [Buser et al. 2004].

Regionenübergreifende Strukturen sowie Standards in der Versorgung fehlten jedoch, obwohl ein deutlicher Bedarf identifiziert werden konnte.

So gaben Hausärzte in einer repräsentativ geplanten Befragung²² an, im Mittel etwa 12 Palliativpatienten zu betreuen, davon war die Mehrzahl (~8,5) von einer nicht-tumorösen Erkrankung betroffen. Die von den Gutachtern befragten schwerkranken Patienten wiesen dem Hausarzt die zentrale Rolle in der Betreuung von Palliativpatienten zu und wünschten sich von ihm eine vermehrte Zusammenarbeit mit Fachspezialisten und Pflege sowie einen verbesserten Kenntnisstand in der Palliativmedizin. Insbesondere wurde von ihnen die Symptomkontrolle in den Bereichen Luftnot und Angst als verbesserungswürdig eingestuft. [Buser et al. 2004].

²² Aufgrund der geringen Beteiligung dieser Gruppe von Befragten von nur 28% (71/257) musste die Repräsentativität für das Land Niedersachsen infrage gestellt werden [Buser et al. 2004].

2.2.4 Pharmaka, die bei Herzinsuffizienz vermieden werden sollten

Eine Übersicht über die wichtigsten Substanzgruppen gibt Tabelle 23. Die hier angeführten Substanzen sollten beim Feststellen einer Herzinsuffizienz unbedingt vermieden werden (**cave Vormedikation aus Vorgeschichte des Patienten, Selbstmedikation**²³!). Die Tabelle enthält auch wesentliche Informationen zu Wirkmechanismen und zur aufgefundenen Evidenzlage.

Tab. 23: Pharmaka, die bei Herzinsuffizienz vermieden werden sollen

Kalziumantagonisten vom Nifedipin-, Verapamiltyp und Diltiazem vermeiden wegen negativ inotroper Effekte und neurohumoraler Aktivierung (durchschnittlich Effekte nach zwei bis drei Monaten aufgetreten), Evidenz aus mehreren RCTs (T1a) [Amabile & Spencer 2004]; zusätzlich: negativ chronotrope Effekte bei gleichzeitiger Gabe von β -Rezeptorenblockern!

Bei symptomatischer KHK mit Angina pectoris-Beschwerden und/oder schlecht kontrollierter arterieller Hypertonie ggf. langanflutende Dihydroperidine (z.B. Amlodipin) verwenden; (vgl. 2.2.3.1.3.2 Kalziumantagonisten)

Nichtsteroidale Antirheumatika inkl. Cox-2-Hemmer (cave Selbstmedikation!): Salz- und Wasserretention, Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes, Verminderung der Diuretikawirkung nach einigen Tagen bis zu 1 Monat; Evidenz aus Fallserien mit Literatur-Kontrollen (TIII) [Amabile & Spencer 2004];

Aber: Gabe von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (~100 mg/d) ist davon ausgenommen; Nutzen zur Prophylaxe der arteriellen Verschlusskrankheit ist größer als eine potentiell zu erwartende Wirkungsabschwächung von ACE-Hemmern (vgl. 2.2.3.1.3.5 – Thrombozytenaggregationshemmer)

²³ Gemäß einer nordamerikanischen Studie [Abramson et al. 2005] nahmen nahezu die Hälfte aller Patienten mit kardialen Erkrankungen gleichzeitig alternative Medikamente und Nahrungsergänzungstoffe zu sich. Etwa Dreiviertel von ihnen war bereit, ihrem Hausarzt auf dessen Anfrage Angaben über diese Einnahmen zu machen (nur etwa die Hälfte hätte ihrem Kardiologen darüber berichtet!). Im Gegenzug befragten jedoch nur 13% der Hausärzte und 8% der Kardiologen ihre Patienten dazu. Trotz der kleinen Anzahl befragter Patienten (N=308) und einer fehlenden Bewertungsmöglichkeit der methodischen Qualität der Studie (sie liegt bislang nur als Kongressabstract vor), unterstreicht sie die Bedeutung des Hausarztes für das Aufklärungsgespräch ihrer Patienten über den Gebrauch alternativer Heilmethoden und Nahrungsergänzungstoffe.

<p>Antiarrhythmika Klasse I²⁴ und III²⁵ (Ausnahme Amiodaron) produzieren paradoxe Effekte bei Herzinsuffizienz nach Stunden bis Monaten (erhöhen die Sterblichkeit!); Evidenz aus mehreren RCTs (T1a) [Amabile & Spencer 2004]</p>
<p>Phosphodiesterasehemmer (z.B. Sildenafil), Cilostazol: Hemmung der Phosphodiesterase III, resultierend z.B. in ventrikulären Arrhythmien; zeitliche Zusammenhänge zur Einnahme unbekannt; Evidenz aus RCT (T1b) [Amabile & Spencer 2004]</p>
<p>Amphetamine: peripherer Agonismus zu Alpha- und Betarezeptoren, Auslösung von Tachykardien und Arrhythmien; zeitliche Zusammenhänge zur Einnahme unbekannt, Evidenz aus RCT (T1b) [Amabile & Spencer 2004]</p>
<p>Minoxidil: Salz- und Wasserretention, Aktivierung des RAAS nach etwa 2 bis 4 Wochen; Evidenz aus RCT (T1b) [Amabile & Spencer 2004]</p>
<p>Metformin bei NYHA III – IV: erhöhte Gefahr der Lactatazidose durch gesteigerten anaeroben Glukosestoffwechsel und konsekutiv erhöhte Lactatspiegel; kann zu jedem Therapiezeitpunkt auftreten, teilweise abhängig von momentaner Nierenfunktion, Evidenz aus Fallserien mit Literatur-Kontrollen (TIII) [Amabile & Spencer 2004]</p>
<p>Orale Antidiabetika vom Typ Thiazolidindione (Pioglitazon, Rosiglitazon) bei NYHA III-IV: Flüssigkeitsretention innerhalb von 8 Wochen nach Initiierung; Evidenz aus Open-Label-RCTs (TIIa) [Amabile & Spencer 2004]</p>
<p>Andere Substanzen mit vorwiegend negativ inotropem Effekt: Carbamazepin (Evidenz aus Einzelbeobachtungen (TIII), zeitliche Zusammenhänge zur Einnahme nicht gut dokumentiert) [Amabile & Spencer 2004]; trizyklische Antidepressiva (Evidenz aus Fallberichten (TIII), Auftreten nach Wochen bis Jahren) [Amabile & Spencer 2004], Itraconazol (Evidenz aus unkontrollierten Fallserien (TIII), im Median nach 10 Tagen mit Spanne von 1 bis 210 Tagen auftretend) [Amabile & Spencer 2004];</p>
<p>Sonstige Substanzen: Mutterkornalkaloide (kurzfristig: Erhöhung der Noradrenalin Spiegel, ineffektive Pumpbewegungen mit Mitralregurgitation; langfristig: Ausbildung von valvulären und Lungenfibrosen; Evidenz aus Fallberichten (TIII)) [Amabile & Spencer 2004],</p>
<p>Phytopharmaka: <i>Wirksamkeit ist nicht belegt, unerwünschte Interaktionen mit Medikamenten, deren Wirksamkeit bewiesen wurde</i> [NICE 2003], <i>beachte Selbst-medikation!</i> Insgesamt schlechte Studienlage, u.a. konnten folgende Effekte in Studien oder einzelnen Fallbeobachtungen gezeigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Blutungsrisiken bei

²⁴ Chinidin, Ajmalin, Prajmalium, Procainamid, Disopyramid, Flecainid, Lorcaïnid, Propafenon;

²⁵ Sotalol; Nicht in Deutschland zugelassen: Ibutilid (Corvert®), Dofetilid (Tikosyn®)

- Natürlicher Coumarinwirkung: *Dong Quai* Wurzel (*Angelica sinensis*, Engelswurz, Angelikawurzel, Einsatz in traditioneller chinesischer Medizin), *Aescin* (Roskastanienextrakt als Antivarikosum etc.) [Amabile & Spencer 2004]
- Plättchendysfunktionen: *Ginkgo*, *Knoblauch*, *Salvia miltiorrhiza* (Salbei, Dan shen, vielfältiger Einsatz in traditioneller chinesischer Medizin) [Amabile & Spencer 2004] – Effektverstärkung durch *Tamarinde* [Izzo et al. 2005]
- Sonstige Steigerung der Blutungsneigung: *Boldo* (*Peumus boldus* Mol., Magendarmmittel), *Sabalfrüchte* (Sägepalme, *Serenoa repens* - Prostatamittel), *Bockshornklee* (*Trigonella foenum-graecum*, Venen-, Rheuma-, Stoffwechselformel), *Papaya*, *Mango*, *Gemeiner Bocksdorn* (*Lycium barbarum*, Teufelszwirn), *PC-SPES* (besteht aus acht verschiedenen chinesischen Kräutern: *Chrysanthemum*, *Ganoderma lucidum*, *Panax pseudoginseng*, *Rabdosia rubescens*, *Scutellaria baicalensis*, *Isatis indigotica* und *Glycyrrhiza glabra* und *Saw palmetto*, in Deutschland nicht zugelassen²⁶) [Izzo et al. 2005]
- Sympathomimetische Wirkung bei Yohimbe (Rinde des Yohimbebaumes, als Aphrodisiakum vertrieben) und Ephedra-Produkte (Meertäubel, Ma huang, Mexikanischer, Mormonen- oder Brigham-Tee, Verwendung in traditioneller chinesischer Medizin) [Amabile & Spencer 2004]
- Verminderung der Coumarinwirkung (Marcumar) durch Ginseng, Grünen Tee, Soja, Johanniskrautextrakte [Izzo et al. 2005]
- Senkung des Digitalisspiegels beobachtet durch Johanniskrautextrakte, Guarkernmehl (E412), Weizenkleie [Izzo et al. 2005]
- Erhöhung des Digitalisspiegels unter Sibirischem Ginseng (Taigawurzel, *Eleutherococcus senticosus*) [Izzo et al. 2005]

Nahrungsergänzungstoffe (z.B. Coenzym Q10, Karnithin, Taurin): **Wirksamkeit ist nicht belegt, unerwünschte Interaktionen mit Medikamenten, deren Wirksamkeit bewiesen wurde, möglich** [NICE 2003];

Lakritz: Salzretention und Hypertonie, zeitliche Zusammenhänge nicht belegt, Evidenz aus Open-Label-RCTs (TIIa) [Amabile & Spencer 2004], Hypokaliämie bei gleichzeitiger Gabe von Antihypertensiva beobachtet [Izzo et al. 2005]

Diese Liste ist möglicherweise unvollständig! Bitte bei allen aktuellen und bereits bestehenden Verordnungen die aktuellen Fachinformationen beachten! [Langfassung](#)

²⁶ Präparat über Internethandel vertrieben, PC-SPES für die Anwendung beim Prostatakarzinom propagiert, SPES soll bei Krebspatienten analgetisch und immunstimulierend wirken. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft warnte allgemein vor Anwendung: <http://www.akdae.de/47/Archiv/2002/Spes.html>

2.3 Monitoringparameter

Langfassung

2.3.1 Monitoring des klinischen Status

Langfassung

Evidenz und Rationale

Die Empfehlungen aus den eingeschlossenen Leitlinien basierten auf Expertenkonsens. Sie wurden durch die Teilnehmer des Nominalen Gruppenprozesses in der oben angeführten Form für den hausärztlichen Versorgungsbereich in Deutschland konsentiert.

2.3.2 Selbstmonitoring des Patienten

Langfassung

Evidenz und Rationale

Die Empfehlungen aus den eingeschlossenen Leitlinien basierten auf Expertenkonsens. Sie wurden durch die Teilnehmer des Nominalen Gruppenprozesses in der oben angeführten Form für den hausärztlichen Versorgungsbereich in Deutschland konsentiert.

2.4 Kooperation mit Spezialisten

Ausgehend von dem individuell unterschiedlichen Erfahrungsgrad können hier keine starren Grenzen definiert werden, in welchen Situationen Überweisungen erforderlich werden. Es folgen einige Empfehlungen, die als Orientierungshilfe dienen sollen. Nicht angeführt sind Kooperationen mit anderen Disziplinen, z.B. der Nephrologie bei begleitender Niereninsuffizienz.

Auch werden in diesem Kapitel hochspezielle Therapien der III. Ebene vorgestellt, wie z.B. ICD-Implantationen oder die Herztransplantation als Therapieoption bei terminaler Herzinsuffizienz. Die Darstellung dieser Themen hat lediglich einen orientierenden informellen Charakter. Entscheidungen über Indikationen und spezielle Beratungsinhalte bei den betroffenen Patienten fallen in den Verantwortungsbereich spezialisierter fachärztlicher Tätigkeit.

2.4.1 Fachkardiologische Untersuchung

Langfassung

Evidenz und Rationale

Die Empfehlungen aus den eingeschlossenen Leitlinien basierten auf Expertenkonsens. Sie wurden durch die Teilnehmer des Nominalen Gruppenprozesses in der oben angeführten Form für den hausärztlichen Versorgungsbereich in Deutschland konsentiert.

2.4.2 Herztransplantation

Bei Patienten mit schwerster therapierefraktärer Herzinsuffizienz sollte eine Herztransplantation erwogen werden. Sie ist bei terminaler Herzinsuffizienz fest etabliert und mit einer Verbesserung der Überlebensrate, der Belastbarkeit und der Lebensqualität verbunden. Die Dreijahres-Überlebensrate liegt bei 78,7% [ISHLT 2005]. Die Vorstellung in einem Transplantations-Zentrum sollte in Kooperation mit dem mitbetreuenden Kardiologen (oder durch ihn) erfolgen.

Rechtsgrundlage und Ausführungsbestimmungen sind in den Richtlinien zur Organtransplantation gemäß §16 TPG (Transplantationsgesetz) in der Neufassung vom 28.2.2003 der Bundesärztekammer geregelt [Bundesärztekammer 2003]. Indikationen, Kontraindikationen sowie eine Liste herztransplantierender Zentren: siehe Anhang.

Gegebenenfalls sollte gerade bei jüngeren Patienten die Vorstellung in einem solchen Zentrum großzügig erfolgen, da auch beim Vorliegen von Kontraindikationen individuelle Konzepte Erfolg versprechen können (z.B. gleichzeitige Nierentransplantation bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz).

Bei **Patienten nach einer Herztransplantation** ist folgendes in der hausärztlichen Praxis zu beachten: {TIV C}

1. Strenge Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren, da diese einerseits durch die Immunsuppression verstärkt werden, andererseits das Transplantat gefährden
2. Bei Impfungen grundsätzlich keine Verwendung von Lebendimpfstoffen; Impfungen mit Totimpfstoffen sollten wie bei allen chronisch kranken Patienten durchgeführt werden [RKI 2005; Ballout et al. 2005]
3. Besonders strenge Einhaltung der jährlichen Tumorstudienuntersuchungen, wie sie geschlechts- und altersabhängig von den Krankenkassen empfohlen werden, da die Patienten ein erhöhtes Malignom-Risiko haben [Taylor et al. 2005]
4. Großzügige antibiotische Behandlung von Infekten
5. Ggf. Rücksprache mit dem transplantierenden Zentrum bei Verordnung oder Um-/Absetzen von Medikamenten, da teilweise eine erhebliche Interaktion zwischen gängigen Medikamenten und Immunsuppressiva besteht (z.B. Diltiazem und Cyclosporin, zu weiteren Interaktionen bitte aktuelle Fachinformationen beachten)

Im ersten Jahr nach Herztransplantation sind die Patienten insbesondere durch akute Abstoßungen (meist wenig bis unspezifische Symptomatik mit Schwäche, subfebriler Temperatur, Rhythmusstörungen, spät erst Herzinsuffizienzsymptomen) sowie akute Infektionen bedroht. Die Langzeitprognose wird durch die Progredienz der chronischen Abstoßungsreaktion (Transplantatvaskulopathie), Infekte, Wiederauftreten der Grunderkrankung (meist Koronare Herzerkrankung), Malignome und/oder das Auftreten einer Niereninsuffizienz beeinflusst. [Taylor et al. 2005]

2.4.3 Andere interventionelle Therapien

Der folgende Abschnitt beschreibt – wie beim Kapitel zur Herztransplantation - Therapien, deren Indikationsstellung immer von einem Spezialisten vorgenommen werden sollte. Auch die individuelle Beratung des Patienten sollte vorzugsweise durch den indikationsstellenden Spezialisten bzw. in enger Zusammenarbeit mit ihm erfolgen. {DIV C}

Die **kardiale Resynchronisationstherapie** mittels spezieller biventrikulärer Schrittmachersysteme ist nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie nach gegenwärtigem Erkenntnisstand besonders für Herzinsuffizienz-Patienten geeignet [Stellbrink et al. 2003], die

- trotz optimaler Medikation im Stadium NYHA III symptomatisch bleiben,
- einen kompletten Linksschenkelblock mit QRS-Breite > 120 ms aufweisen,
- deren linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) unter 35%²⁷ beträgt,
- einen erhaltenen Sinusrhythmus haben.

Unter der kardialen Resynchronisationstherapie wurden Verbesserungen von Symptomen, Belastungstoleranz und Lebensqualität sowie Reduktionen von Hospitalisierungen und Sterblichkeit in zahlreichen RCTs an kleinen Patientenzahlen und mit kurzer Nachbeobachtung (3-6 Monate) aber auch in einem großen Langzeit-RCT (COMPANION) beobachtet [Bradley et al. 2003, Bristow et al. 2003].

Implantierbare Kardioverter – Defibrillatoren (ICD) konnten in vielen RCTs mit relativ kleinen Patientenzahlen das Überleben von Patienten ermöglichen, indem Rezidive von gefährlichen Kammertachykardien terminiert wurden und damit die Häufigkeit plötzlicher Herztode gesenkt wurde [DKG 2001, NICE 2003, Parkes et al 2000].

Andere Kriterien, wie Lebensqualität, Depressivität und Ängste der Patienten, die einen ICD erhalten sollen, sind Gegenstand individueller Beratung. In den vorliegenden Studien sahen einige Patienten den ICD als ihren ‚Lebensretter‘ an, bei anderen vergrößerten sich Ängste und Depressivität. Darüber hinaus sollte die Entscheidung zu einer ICD-Implantation (Verhütung einer lebensbedrohlichen Rhythmusstörung / eines plötzlichen Herztodes) die Gesamtsituation des Patienten berücksichtigen.

²⁷ Ggf. kommen auch Patienten mit geringerer Einschränkung der EF infrage, vgl. dazu aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [DGK 2005].

Tab. 24: Indikationen zur Implantation von ICDs zur Primär- und Sekundärprävention

Primärprävention [§]	Sekundärprävention
Anamnese Myokardinfarkt + nicht-anhaltende VT im 24-h-LZ-EKG	Herzstillstand nach VT oder Kammerflimmern
+ induzierbare VT in der elektrophysiologischen Untersuchung	Spontan anhaltende VT mit Synkope oder relevanter hämodynamischer Beeinträchtigung
+ LVEF < 35%	Anhaltende VT ohne Synkope/Herzstillstand + LVEF < 35%
+ funktionell nicht schlechter als NYHA III	+ funktionell nicht schlechter als NYHA III

Quelle: NICE 2003 (!);

[§] ICD-Implantation als Primärprävention bei hochgradiger systolischer Dysfunktion nach durchgemachtem Myokardinfarkt verbessert das Überleben, zusätzliche EKG-Parameter müssen nicht vorliegen, die Bewertung der Evidenzlage ist jedoch noch nicht abgeschlossen [DGK 2005].

Andere interventionelle Therapien, wie Bypass-Chirurgie und Herzklappenoperationen wurden bereits im Abschnitt kausale Therapie diskutiert.

Evidenz und Rationale

Es wurde keine Evidenzbewertung zu diesem Themenkreis vorgenommen, da es sich nicht um primär hausärztliche Entscheidungen handelt. Der Abschnitt trägt lediglich informativen Charakter.

2.4.4 Stationäre Behandlung

Langfassung

Evidenz und Rationale

Die Empfehlungen aus den eingeschlossenen Leitlinien basierten auf Expertenkonsens. Sie wurden durch die Teilnehmer des Nominalen Gruppenprozesses in der oben angeführten Form für den hausärztlichen Versorgungsbereich in Deutschland konsentiert.

2.5 **Ausblick: Strukturierte Versorgungskonzepte bei chronischer Herzinsuffizienz**

Fortschritte im pathophysiologischen Verständnis der chronischen Herzinsuffizienz sowie darauf basierende Studien haben neue hocheffektive Therapieoptionen ermöglicht. Darüber hinaus kann die Patientenversorgung durch ein strukturiertes Vorgehen innerhalb des gesamten Behandlungsprozess nachhaltig verbessert werden. Trotz großer Heterogenität zwischen den verschiedenen bereits bestehenden strukturierten Versorgungskonzepten (zumeist Case oder Disease Management, DM) konnten wesentliche Komponenten für ein solches Vorgehen identifiziert werden:

1. Eine Therapie, die sich auf evidenzbasierte Leitlinien und eine systematische Beobachtung ihrer Effekte stützt;
2. Eine Patientenschulung, welche eine aktive Patientenrolle im Behandlungsprozess stärkt.
3. Eine psycho-soziale Unterstützung für den Patienten, die über die reinen klinischen Fragestellungen hinausgeht.

Sechs aktuelle systematische Reviews liegen zu den Effekten des strukturierten Vorgehens bei chronischer Herzinsuffizienz vor [Holland 2005, Whellan 2005, Gensichen et al. 2004, Gonseth 2004, Gustafsson 2004, Gwady-Sridhar 2004] davon fünf mit darin enthaltener Metaanalyse [Holland 2005, Whellan 2005, Gensichen et al. 2004, Gonseth 2004, Gwady-Sridhar 2004]. Sie kommen zu folgenden Ergebnissen:

1. DM reduziert die Mortalität (RR=0.79) [Holland 2005], sowie Krankenhauseinweisungen aus kardiologischer und nichtkardiologischer Ursache (RR=0.87) und [Whellan 2005, Gonseth 2004, Gwady-Sridhar 2004].
2. DM ist am effektivsten, wenn auch eine aktive Unterstützung innerhalb der häuslichen Umgebung angeboten wird [Holland 2005].
3. Kardiologisch geschulte Krankenschwestern²⁸ bzw. Arzhelferinnen sollen in die Behandlung integriert sein, z.B. für Schulung und Monitorin-

²⁸ Neue Berufsbezeichnung: „Gesundheits- und KrankenpflegerInnen“

gaufgaben [Gustafsson 2004].

4. Komplexe Interventionen sind effektiver als weniger komplexe [Gensichen et al. 2004], d.h. sie sollten mindestens

- mehr als drei Elemente enthalten (z.B. evidenzbasierte Leitlinien, Telefonmonitoring oder Feedback für den Anbieter, Follow-up Pläne),
- versorgungsbereichsübergreifend sein (z.B. Kuration, Prävention und Rehabilitation abdeckend),
- kardiologisch geschulte Krankenschwestern⁴⁹ bzw. Arzthelferinnen einsetzen und
- die Patienten zu Selbst-Monitoring und Selbst-Management schulen, damit sie aktiver in die Behandlung eingebunden werden können [Gensichen et al. 2004].

Dieser Ausblick zeigt, dass ein strukturiertes Vorgehens insbesondere für die hausärztliche Praxis neue Chancen bietet: Nutzung der wissenschaftlichen Evidenz und der umfassenden hausärztlichen Kenntnisse zur Lebenssituation des Patienten sowie geplantere Praxiskontakte erleichtern die der Langzeitbetreuung dieser Patienten. Das gesamte hausärztliche Paxisteam ist somit auf die Schlüsselaufgabe der Zukunft besser vorbereitet: Die Versorgung von chronisch erkrankten Patienten.

3 Zusammenfassung der Empfehlungen

Die folgenden Algorithmen stellen starke Vereinfachungen dar, in denen nicht alle Entscheidungs- und Handlungsoptionen berücksichtigt werden können!

Abb. 3: Klin. Algorithmus zur Erstdiagnostik einer chron. Herzinsuffizienz

[Langfassung](#)

Abb. 4: Klin. Algorithmus zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

[Langfassung](#)

4 Methodik

4.1 Entwicklungskonzept

Stufe	Inhalt	Angestrebter Zeitrahmen
1	Beauftragung eines koordinierten Zentrums	(01.01.2004)
2	Konstituierung einer themenbezogenen AG mit interdisziplinärer Besetzung und Durchführung eines Literatur-Reviews	
3	Erstellung eines Erstentwurfs auf der Basis der systematischen Leitlinienbewertung	30.06.2004
3a	Diskussion des Erstentwurfs mit LL-Entwicklergruppe der DEGAM	Ab 10.09.2004
3b	Evidenzlevel und Grading auf der Basis von Originalarbeiten	
4	Strukturierte Stellungnahme eines Ärztepansels aus ca. 25 Allgemeinärzten	Mai 2005
4a	Auswertung des Paneltests und Überarbeitung des Entwurfs zur Zweitfassung unter Aufnahme weiterer Evidenz; (Aufnahme von Ergebnissen aus Ergänzungsrecherchen, die noch nicht in vollem Umfang Bestandteil des Erstentwurfs wurden);	
5	Diskussion des Zweitentwurfs mit externen Experten	
5a	Erneute Überarbeitung des Entwurfs; Vorbereitung des Konsensverfahrens	
6	Drittentwurf für Diskussion mit Fachgesellschaften und Berufsverbänden: Formales Konsensusverfahren	November 2005
6a	Überarbeitung des (konsentierten) Drittentwurfs; abschließende Konsentierung in Delphi-Runde Planung Praxistest	Dezember 2005 bis 31.01.2006
7	Viertentwurf für Praxistest in QZ, Praxisnetzen und Einzelpraxen (4-8 Wochen Praxistest)	Start Februar 2006
8	Auswertung des Praxistests und Erstellung des Fünftentwurfs und formale Überprüfung	
9	Präsentation durch Autorengruppe und Autorisierung als Empfehlung der DEGAM	3. Quartal 2006
10	Erstveröffentlichung im „Forum Qualität“ der ZFA	Herbst 2006

4.2 Zielpopulation

Zielpopulation der vorliegenden Leitlinie sind ambulante Patienten im Alter über 18 Jahre, die an einer chronischen Herzinsuffizienz einschließlich derer akuten Dekompensationen leiden. Ausgeschlossen sind Patienten mit einer isolierten Rechtsherzinsuffizienz und Patienten mit Herzinsuffizienz, die auf einer Dysfunktion von Herzklappen sowie weiteren Ursachen beruht, die durch eine operative Therapie behandelbar sind.

4.3 Informationsquellen und Recherchen

Im Zeitraum zwischen Dezember 2003 und Januar 2004 wurde zunächst eine orientierende Handrecherche nach internationalen evidenzbasierten Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz durchgeführt. Dabei wurde bereits ein großer Teil der Webseiten der im Methodenreport aufgeführten Institutionen besucht.

In der elektronischen Datenbank Medline wurde im März 2004 systematisch nach vorhandenen Leitliniendokumenten recherchiert, dabei wurde die im Methodenreport aufgeführte Suchstrategie eingesetzt. Die Cochrane Library und die Datenbanken HSTAT und DARE wurden in einer kombinierten Suche aus Freitext- und MeSH-Terms ‚heart failure‘ und ‚heart failure, congestive‘ abgefragt. Die damit erzielten Trefferlisten wurden nach Hinweisen auf Leitlinien sowie nach systematischen Reviews, Metaanalysen und HTA-Berichten geprüft, die Evaluationen von medizinischen Technologien zu Diagnostik, Therapie und Prognose der chronischen Herzinsuffizienz zum Thema hatten.

Die elektronische Suche wurde um eine Handrecherche auf den Homepages von Leitlinienherstellern und Fachgesellschaften (vgl. Methodenreport) sowie in den Referenzlisten bereits ermittelter Publikationen ergänzt.

Zur kritischen Überprüfung der Schlüsselempfehlungen aus den evaluierten Leitliniendokumenten werden die zitierten Publikationen mit dem jeweils höchsten Evidenzgehalt identifiziert und im Volltext bestellt.

Nach Fertigstellung des Entwurfs für den Paneltest wurde eine zweite Literaturrecherchephase vorgenommen. Dabei sollte zu ausgewählten Frage-

stellungen weitere Evidenz aus HTA-Berichten, Metaanalysen und systematischen Reviews sowie Primärstudien bereitgestellt werden.

In dieser Phase wurde aufgrund des großen Themenumfangs eine Einschränkung auf ausgewählte Fragestellungen erforderlich. Dazu wurde eine formale Priorisierung durch die vier Autoren des Frankfurter Instituts für Allgemeinmedizin unter Berücksichtigung der Ergebnisse des Paneltests vorgenommen (Vorgehensweise und detaillierte Ergebnisse: siehe Methodenreport).

Zur Bestimmung der Rolle der natriuretischen Peptide und des EKGs (12 Ableitungen) in der Diagnostik der Herzinsuffizienz in der hausärztlichen Versorgung wurde im Juni 2005 eine systematische Literaturrecherche in den elektronischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, CINAHL, BIOSIS, Cochrane Library of systematic reviews und in den HTA-Datenbanken vorgenommen (Suchstrategie im Methodenreport). Ergänzend erfolgten Handrecherchen in den Referenzlisten der identifizierten Dokumente.

Weitere Recherchen, die bei der Erarbeitung der Leitlinie erfolgten, wurden im Methodenreport dokumentiert.

4.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Vor Beginn der Auswertung wurden folgende Kriterien definiert, die eine Publikation erfüllen musste, um eingeschlossen zu werden bzw. bei deren Vorliegen ein Ausschluss von der Auswertung erfolgte. Alle ausgeschlossenen Publikationen werden mit Nennung des Ausschlussgrundes im Anhang aufgeführt.

a) Einschlusskriterien

In die Auswertung für die erste Phase der Leitlinienentwicklung wurden die ermittelten internationalen Leitlinien zur Versorgung der chronischen Herzinsuffizienz oder zu relevanten Teilaspekten dieses Themas einbezogen,

- wenn ihren Empfehlungen erkennbare Evidenz zugrunde lag,
- wenn sie Empfehlungen für die ambulante primärärztliche Versorgung enthielten,
- wenn sie mindestens im Jahr 2000 aktualisiert wurden und
- wenn sie in englischer oder deutscher Sprache im Volltext publiziert wurden.

HTA-Berichte, systematische Reviews und Metaanalysen wurden in den weiteren Entwicklungsphasen der Leitlinie eingeschlossen, wenn es sich um systematische Evaluationen handelt, eine kritische Bewertung der evaluierten Technologie vorlag und eine Übertragbarkeit der Ergebnisse für den hier vorliegenden Versorgungskontext plausibel erschien.

Nachdem zur Frage nach dem Stellenwert natriuretischer Peptide in der Diagnostik der Herzinsuffizienz ein HTA-Bericht, ein Kurz-HTA-Bericht und ein systematisches Review mit darin enthaltener Metaanalyse identifiziert wurden, wurden für Primärstudien folgende Einschlusskriterien formuliert: (1) die Studie untersuchte BNP oder NT-proBNP, (2) die Studienpopulation entstammte einem primärärztlichen Setting, (3) alle Testergebnisse der Studie mit natriuretischen Peptiden wurden verifiziert (klinische Konsensusdiagnose und/oder Echokardiographie), (4) die Studie war prospektiv, und (5) es wurde ein Querschnitts- oder Kohortendesign mit konsekutivem Patienteneinschluss oder ein RCT-Design berichtet.

b) Ausschlusskriterien

Eine Publikation wurde ausgeschlossen, wenn sie die Einschlusskriterien nicht erfüllte, wenn sie nur als Abstract vorlag, wenn es sich um Fallbeschreibungen, persönliche Korrespondenzen oder Berichte ohne klar explizierten Methodenteil handelte. Ausgeschlossen wurden auch tierexperimentelle und andere Arbeiten aus der Grundlagenforschung sowie Publikationen in anderen Sprachen als deutsch oder englisch.

Leitlinien, die sich ausschließlich auf die spezialärztliche oder stationäre Versorgung von Patienten bezogen, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Sie dienen zur Gewinnung von Hintergrundinformationen.

4.5 Bewertung und Auswertung der Dokumente

Die methodische Qualität der Leitliniendokumente wurde anhand der „Checkliste Methodenqualität“ [ÄZQ 2003, basierend auf AGREE-Kriterien] bewertet. Die dabei erfolgte Scorebildung wurde in Checklisten dokumentiert.

Die Qualität neu identifizierter Sekundärpublikationen (HTA-Berichte, systematische Reviews und Metaanalysen) wird mit Hilfe von nicht-

scorebildenden Checklisten der *German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care* bewertet.

Die Bewertung der methodischen Qualität von Primärstudien folgt den CONSORT-Kriterien.

4.6 Datenextraktion und Informationssynthese

Die Datenextraktion aus den Leitliniendokumenten erfolgte durch einen Autor. Die Ergebnisse wurden dokumentenbezogen in beschreibender standardisierter Berichtsform sowie themenbezogen in Evidenztabellen dargestellt.

Alle neu identifizierten HTA-Berichte, systematischen Reviews und Metaanalysen sowie Primärstudien wurden von jeweils einem der Autoren ausgewertet. Die Synthese der Daten erfolgt narrativ. Eine Präsentation der Ergebnisse erfolgte für HTA-Berichte in standardisierter beschreibender Form sowie für alle systematischen Reviews und Primärstudien als zusammengefasste Evidenztabellen. Diese Tabellen, Kurzberichte und Checklisten sind Bestandteil des Methodenreports, der in der laufend aktualisierten Fassung bei der Erstautorin angefordert werden kann. Erforderliche Kontaktdaten sind unter Abschnitt 5.3 aufgeführt.

4.7 Härtegrade der Evidenz und Stärke der Empfehlungen

Alle DEGAM-Leitlinien verwenden ein einheitliches System zur Klassifikation der Härtegrade der Evidenz (Evidenzlevel) und zur Stärke der Empfehlungen [Donner-Banzhoff 2000]. Für die Nutzer der Leitlinie werden die in der vorliegenden Leitlinie verwendeten Elemente im folgenden dargestellt:

Diagnostische Fragestellungen

Evidenzlevel	Empfehlung	Definition
DI	A	Unabhängige, verblindete Beurteilung, konsekutive Patienten, angemessenes Spektrum*
DII	B	Wie oben, aber Kriterien „konsekutive Patienten“ und/oder „angemessenes Spektrum“ nicht erfüllt
DIII		Übrige Studien mit Vergleich zu ‚Goldstandard‘
DIV	C	Expertenmeinung, Grundlagenforschung

* In der vorliegenden Leitlinie wurden auch systematische Übersichten (mit oder ohne darin enthaltene Metaanalyse) in diese Kategorie aufgenommen.

Therapeutische Fragestellungen

Evidenzlevel	Empfehlung	Definition
T1a	A	Systematische Übersichten/Metaanalysen von RCTs oder ‚Megatrial‘
T1b		Einzelne RCTs
T11a	B	Kohortenstudie mit Kontrollgruppe/nicht randomisierte kontrollierte Studie, quasiexperimentelle Studie
T11b		Fall-Kontroll-Studien
T111		Querschnitts-, ökologische Studie, Kohorte ohne Kontrollgruppe (Anwendungsbeobachtung), Fallserie
TIV	C	Expertenmeinung, Grundlagenforschung

Kausalitätsbezüge

Evidenzlevel	Empfehlung	Definition
KI	A	RCT
KII		Kohortenstudie
K111a	B	Fall-Kontroll-Studie
K111b		Querschnitts-, ökologische Studie, Fallserie / Fallbericht
KIV		C

4.8 Formales Konsensverfahren

Es wurde ein formales Konsensusverfahren als Nominaler Gruppenprozess [AWMF & ÄZQ 2001] mit externem Moderator (PD Sitter, Institut für Theoretische Chirurgie der Philipps-Universität Marburg, Moderator der AWMF) durchgeführt. Zur Rekrutierung der Teilnehmer wurden die in untenstehender Liste aufgeführten Organisationen angeschrieben und gebeten, eine Vertreterin / einen Vertreter zu benennen. Die Teilnehmer (Liste: s.u.) erhielten 4 Wochen vor dem geplanten Treffen alle erforderlichen Unterlagen (wissenschaftliche Langfassung, Kurzfassung, Algorithmen, Patienteninformation und ein standardisiertes Formblatt zur Offenlegung potentieller Interessenkonflikte (AWMF)).

Sie wurden gebeten, alle Empfehlungen des Leitlinien-Entwurfs auf einer 6-stufigen Likert-Skala (von 1=totale Nicht-Übereinstimmung bis 6=totale Übereinstimmung) zu bewerten. Die Ergebnisse dieses ersten (privaten) Ratings wurden in die Software des mobilen elektronischen Abstimmungsinstrumentes MobiTED™ zu Beginn des Treffens eingegeben. Das Treffen wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen abgehalten und schriftlich protokolliert (Protokoll: Dr. med., Dipl.-Päd. Jochen Gensichen, MPH und Dipl. Soz. Martin Beyer, Frankfurt am Main). Zu Beginn des extern moderierten Treffens (AWMF-Moderation: Priv.-Doz. Dr. Helmut Sitter, Marburg) wurden anhand der Ergebnisse des privaten Rating Themenbereiche mit Dissenz für die Diskussion identifiziert. Weitere Themen wurden von den Teilnehmern frei benannt und bezüglich der Reihenfolge der Diskussion priorisiert (Methodische Beratung: Frau Monika Lelgemann, MSc, Bereichsleitung Evidenzbasierte Medizin, Ärztliches Zentrum Qualität (ÄZQ), Berlin). Anschließend wurden alle Themen erschöpfend diskutiert und direkt im Anschluss an diese Diskussion zur Konsentierung abgestimmt. Nach Abschluss des Treffens wurden alle Änderungsvorschläge – gemäß schriftlichem Protokoll – in die neue Leitlinienversion eingearbeitet. Diese überarbeitete Version, sowie ein aktualisierter Ratingbogen zu den wichtigsten Empfehlungen der Leitlinie wurde abschließend an alle Teilnehmer versandt. Beide Ratings werden weiterführenden Auswertverfahren unterzogen, die den Prozess der Konsentierung auch quantitativ abbilden sollen [Murphy et al. 1998, Hutchings et al. 2005]. Protokolle, Synopsen zu Änderungen und Ergebnisse der quantitativen Auswertung sind im Methodenreport veröffentlicht.

Konnte zu einzelnen Themen abschließend keine Konsensbildung erzielt werden, wurden diese in der Leitlinie unter Anführung der Mehrheiten/Minderheiten vermerkt.

Nominaler Gruppenprozess: Liste der eingeladenen Fachgesellschaften und Organisationen mit den jeweils entsandten Vertretern in alphabetischer Reihenfolge:

Berufsverband der Arzt- Zahnarzt- und Tierärzthelferinnen (BDA)

Frau Claudia Magyar, Halle/Saale

Bundesverband Niedergelassener Kardiologen (BNK)

Dr. med. Volkmar Männl, Nürnberg

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DE-GAM)

Prof. Dr.med. Norbert Donner-Banzhoff, Marburg

Prof. Dr.med. Ferdinand M. Gerlach, MPH, Frankfurt am Main

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) e.V.

Prof. Dr.med. Roland Hardt, Mainz

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

(Vertretung durch Deutsche Gesellschaft für Kardiologie)

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

(Vertretung durch Deutsche Gesellschaft für Kardiologie)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Priv.-Doz. Dr.med. Ady Osterspey, Köln

Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie e.V. (GKPharm)

Dr.med. Jolanta Majcher-Peszynska, Rostock

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

Dr.med. Frauke Wenzelburger, Münster

Leitliniengruppe Hessen

Dr. med. Joachim Feßler,

Sprecher der hausärztlichen Leitliniengruppe Hessen, Flörsheim

Patientenvertreter

Herr Harald Gaber, für die Deutsche Herzstiftung e. V., Frankfurt am Main

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Tab. 25: Ergebnisse der systematischen Leitlinienrecherche

Datenbank	Treffer	Davon relevante Publikationen
Medline	289	32
National Guideline Clearinghouse	117	19
ÄZQ	29	29
HSTAT	76	10
Summe	511	90

Unter Hinzunahme der Ergebnisse der Institutionenrecherche sowie der Handrecherche und nach Ausschluss von Dubletten wurden 52 Dokumente im Volltext bestellt. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 16 umfassende Leitlinien in die Auswertung eingeschlossen.

Ergebnisse zur systematischen Recherche zum Stellenwert des EKGs (12 Ableitungen) und der natriuretischen Peptide in der Diagnostik der Herzinsuffizienz inkl. Trefferzahlen in elektronischen Datenbanken: siehe Methodenreport.

Die systematische Literaturrecherche zur diagnostischen Wertigkeit des EKGs (12 Ableitungen) in der Diagnostik der Herzinsuffizienz identifizierte einen systematischen Review mit darin enthaltener Metaanalyse [Khunti et al. 2004], eine Metaanalyse [Craig et al. 2005] und eine weitere Primärstudie, die nicht bereits Bestandteil der genannten Sekundärpublikationen war [Jensen et al. 2005]. Ergänzend wurden die Ergebnisse eines HTA-Berichts über computergestützte EKG-Bewertungen [Corabian 2002] berichtet.

Zur diagnostischen Wertigkeit der natriuretischen Peptide wurden ein HTA-Bericht [Craig et al. 2005], ein Kurz-HTA [AHFMR 2005], ein systematischer Review [Doust et al. 2004] und eine Primärstudie [Alehagen et al. 2003] eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden ein systematischer Review, der keine zusätzlichen Primärstudien eingeschlossen hatte [Cardarel-

li & Lumicao 2003] und sieben Primärstudien [Bruins et al. 2004, Groening et al 2004, Hess et al. 2005, Mueller et al. 2004, Raymond et al. 2003, Schaufelberger et al. 2004, Wieczorek et al. 2002]: zwei Studien mit inadäquatem Referenzstandard, drei Studien mit anderem Populations- bzw. Settingansatz und zwei Studien mit anderem Design. Alle ausgeschlossenen Publikationen wurden unter Nennung des Ausschlussgrundes im Literaturverzeichnis aufgeführt.

5.2 Ergebnisse der Bewertung der methodischen Qualität

5.2.1 Methodische Qualität der Leitlinien

Tab. 26: Ergebnisse der Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Leitlinien: AGREE-Scores

Quelle	Domäne 1 max. 12	Domäne 2 max. 16	Domäne 3 max. 28	Domäne 4 max. 16	Domäne 5 max. 12	Domäne 6 max. 8
ACC/AHA 2001	8	11	18	16	7	4
AKDAE 2001	5	7	13	12	3	4
CCS 2002/3	6	8	18	10	3	3
DGK 2001	5	4	13	10	3	3
DieM 2003 / 2004	7	7	19	11	3	2
Duodecim 2004	8	6	21	12	5	2
DVA & VHA 2002	9	11	22	16	7	5
ESC 2002/2001a	5	9	16	16	4	2
ICSI 2003a	11	10	19	16	6	7
LLGH 2003	9	11	17	11	8	8
NHF/Austr & CSANZ 2002	4	10	13	15	3	4
NHF/NZ 2001	9	5	17	15	5	2
NICE 2003	11	12	23	16	9	5
OPOT 2000	5	9	13	13	4	4
UM 2001	6	8	15	11	5	4
UWH 2001	5	6	11	12	4	5

Domäne 1 „Geltungsbereich und Zweck“, Domäne 2 „Beteiligung von Interessengruppen“, Domäne 3 „Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung“, Domäne 4 „Klarheit und Gestaltung“, Domäne 5 „Anwendbarkeit“, Domäne 6 „Redaktionelle Unabhängigkeit“. [AGREE 2001]

5.2.2 Methodische Qualität sonstiger berücksichtigter Publikationen

Die Ergebnisse der Bewertung der methodischen Qualität von HTA-Berichten und neu identifizierten systematischen Reviews sind als Checklisten dokumentiert (→ Methodenreport). Die Ergebnisse der Bewertung der übrigen Publikationen (systematische Reviews, die bereits Bestandteil der eingeschlossenen Leitlinien waren und Primärstudien) wurden in die Evidenztabelle aufgenommen (→ Methodenreport).

5.3 Ergebnisse der Datenextraktion und Informationssynthese

Die Ergebnisse der Datenextraktion sind im vollständigen Methodenreport enthalten und können unter der Adresse

<http://www.allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de> heruntergeladen werden²⁹.

Die Ergebnisse der Informationssynthese wurden in den Hauptteil (Kapitel 2 Vorgehensweise) der vorliegenden Leitlinie unter der Zwischenüberschrift „Evidenz und Rationale“ eingefügt.

6 Gesundheitsökonomische Aspekte

(Kann erst in späteren Aktualisierungen der Leitlinie ergänzt werden; in die vorliegende Leitlinie wurden nur tabellarische Übersichten zu Tages-therapiekosten aufgenommen.)

²⁹Bis zur Fertigstellung der Leitlinien-Homepage können Evidenztabelle und Checklisten bei Christiane Muth, MPH; Institut für Allgemeinmedizin, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main; per Email: Muth@allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de angefordert werden.

7 Verbreitungs- und Implementierungsplan

Medizinische Leitlinien müssen in angemessener Weise bei allen relevanten Gruppen (Ärzte, Patienten, gesundheitspolitische Entscheider) bekanntgemacht und verbreitet werden. Es ist jedoch bekannt, daß dies und die Integration in die ärztliche Fort- und Weiterbildung allein nicht ausreichend sind, um die mit der Entwicklung der Leitlinie beabsichtigten Effekte zu erzielen. Es ist weiterhin erforderlich, dass die Leitlinie in das praktische Handeln der Zielgruppe implementiert wird *und* dort zu umreißbaren Veränderungen der klinischen Praxis führt. Hierbei sind Barrieren bzw. Hindernisse einer Verhaltensänderung zu überwinden. Eine umfangreiche Literatur seit Anfang der neunziger Jahre hat diese Schritte untersucht und festgestellt, dass es unterschiedlich erfolgreiche Strategien zur Erreichung dieser Ziele gibt, und dass ohne gezielte Verbreitungs- und Implementierungsanstrengungen der Effekt der Entwicklung von Leitlinien als sehr gering einzuschätzen ist.

Im Rahmen des DEGAM-Konzepts sind folgende Schritte im Einzelnen vorgesehen.

Verbreitung

- Die Leitlinie wird in der „Zeitschrift für Allgemeinmedizin, ZFA“ erstveröffentlicht und steht danach als Druckfassung mit den Anwendermodulen zur Verfügung.
- In einer gekürzten Fassung werden die Leitlinie und die Anwendermodule im Internet unter www.degam-leitlinien.de sowie im Leitlinienregister der AWMF unter www.awmf-leitlinien.de verfügbar sein.
- Auf der Leitlinie beruhende Patienteninformationen sollen in verschiedenen web-basierten Patientenportalen verfügbar gemacht werden.
- Bereits vor Erscheinen der Leitlinie wurden in Beiträgen zur zertifizierten ärztlichen Fortbildung in den Zeitschriften „Zeitschrift für Allgemeinmedizin, ZFA“ sowie "Der Hausarzt" die zentralen Inhalte vermittelt.
- Der Entwicklungsprozess und die Entwicklungsmethodik wurde in mehreren wissenschaftlichen Veröffentlichungen (deutsch und international) dargestellt.
- Zum Erscheinen der Leitlinie wird auf dem Wissenschaftlichen Kongreß

der DEGAM im September 2006 eine Sonderveranstaltung stattfinden.

- Die Leitlinie soll im allgemeinmedizinischen Unterricht im Studium, in der allgemeinmedizinischen Weiterbildung sowie der Fortbildung Anwendung finden. Für den studentischen Unterricht wird am Institut für Allgemeinmedizin, Frankfurt ein Unterrichtsmodul entwickelt.

Die *Implementierung* der Leitlinie in das hausärztliche Handeln erfordert darüber hinaus zusätzliche Schritte. Hierbei ist zwischen fach-internen (z.B. Fortbildung, professionelles 'Marketing') und externen Prozessen (externe Qualitätssicherung, Anreizsysteme, Versorgungsgestaltung, organisatorische und rechtliche Bedingungen) zu unterscheiden [Grol 1999].

- Durch einen formalisierten Konsensbildungsprozess unter Beteiligung der betroffenen medizinischen Spezialfächer wurde die Bereitschaft verstärkt, auch über Schnittstellen der Versorgung hinweg kompatible Vorgehensweisen zu verfolgen. Eine Patienteninformation zur Leitlinie ist verfügbar und soll auch die Patienten als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess auf die Empfehlungen der Leitlinie und die Inhalte zum Selbstmanagement der Erkrankung aufmerksam machen.
- Die Leitlinie wird in der Arbeit hausärztlicher Qualitätszirkel eingesetzt. Geeignete Module sind hierzu zu entwickeln, die v.a. den Einsatz in der eigenen Praxis sowie ein Audit von Anwendung und Effekten auf die Versorgungsqualität unterstützen. Unterstützend für Qualitätszirkelmoderatoren wurde eine Präsentation entwickelt, die nach einem Pilottest derzeit erneut überarbeitet wird. Die interaktive Nutzungsmöglichkeit dieser Präsentation erlaubt eine an die Bedürfnisse der jeweiligen Zirkelteilnehmer angepasste Bearbeitung des Themas. Eine CME-Zertifizierung wird angestrebt. Von besonderer Bedeutung in Deutschland wird der Einsatz der Leitlinie im Programm 'Hausärztliche Qualitätszirkel zur Pharmakotherapie' des AQUA-Instituts in Göttingen (derzeitige Verbreitung: KV-Bereiche Hessen, Sachsen-Anhalt, Niedersachsen) sein.
- In mehreren sog. 'Hausarztverträgen' (so in Hessen und in Bayern) wird die Anwendung der Leitlinie vertraglich vereinbart.
- In weiteren Verträgen zur integrierten Versorgung sowie in Arztnetzen soll die Leitlinie ebenfalls eingesetzt werden. Hierbei soll auch die schnittstellenübergreifende Konsentierung von auf der Leitlinie beruhenden klinischen Behandlungspfaden erprobt werden.
- Im fortgeschrittenen Entwicklungsprozess (ein Praxistest wurde bereits

durchgeführt) befinden sich Instrumente für ein hausarztpraxis-basiertes Case Management. Für die definitive Fertigstellung und Erprobung ist noch eine wissenschaftliche Studie erforderlich, deren Zustandekommen derzeit noch nicht absehbar ist.

Von wesentlicher Bedeutung für die Verbreitung – auch über die unmittelbaren hausärztlichen Anwender hinaus – wird sein, dass Bundesärztekammer, Ärztliches Zentrum für Qualität und AWMF angekündigt haben, dass die Leitlinie zum Ausgangspunkt der Arbeit an einer Nationalen Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz werden soll.

Zentrale Empfehlungen der Leitlinie sollen in die Fortentwicklung der deutschen Disease Management-Programme ('Zusatzmodul Herzinsuffizienz') eingehen.

Insbesondere aufgrund der beiden zuletzt genannten Entwicklungen sind die Implementierungschancen der DEGAM-Leitlinie Herzinsuffizienz als besonders günstig einzuschätzen.

Die Implementierung einer Leitlinie muss kontinuierlich untersucht und evaluiert (s. nächstes Kapitel) werden. Einer Fortschreibung der Analyse von Anwendungsbarrieren ist notwendig.

In Panel- und Praxistest wurden folgende Barrieren von den Teilnehmern angegeben:

- Die Langfassung wurde als zu lang und zu stark wissenschaftlich orientiert bewertet. Zur Lösung dieses Problems wurde die Langfassung in zwei Teile getrennt – einen praxisorientierten ersten Teil und einen zweiten Teil mit Hintergründen und Darstellung der bestehenden Evidenzlage.
- Barrieren wurden bei der Umsetzung der Empfehlungen im Praxisalltag beschrieben, insbesondere bezüglich Monitoring, Schulung des Patienten und Titration von Medikamenten. Als problematisch wurden dabei der erforderliche Zeitaufwand bei inadäquater Vergütung angesehen. Da die Empfehlungen in diesen Punkten nicht an derzeitige Praxiserfordernisse angepasst werden können, zeigen diese Barrieren wichtigen Veränderungsbedarf: Einen Lösungsansatz könnten z.B. strukturierte Versorgungsansätze liefern, in denen geschulte Arzthelferinnen Teile des Monitorings und der Patientenschulung übernehmen können (s. Kap. 2.5). Eine weitere Lösungsmöglichkeit könnte z.B. eine Anpassung des Vergütungssystems mit stärkerer Gewichtung der angesprochenen Inhalte darstellen.

8 Evaluation

Eine Evaluation der Effekte der Leitlinienanwendung kann entweder implementierungsbegleitend in umrissenen Qualitätsförderungsprojekten (v.a. im Sinne einer formativen Evaluation) oder im Rahmen einer wissenschaftlichen kontrollierten Studie (v.a. im Sinne einer summativen Evaluation der in der Leitlinie vorgeschlagenen Vorgehensweise) durchgeführt werden. Bis heute sind kontrollierte Studien zur Leitlinienevaluation jedoch auch international eher selten. Eine entsprechend größere Bedeutung kommt formativen Evaluationsprojekten zu.

Zur Unterstützung solcher Vorhaben werden im folgenden Einzelfragestellungen benannt, aus denen lokale Anwender Indikatoren ableiten können. Auf die explizite Herleitung von Messgrößen wird in diesem Leitlinientext verzichtet, weil diese vom jeweiligen Studiendesign der Evaluation und von lokalen Anwendungsbedingungen (Dokumentation etc.) abhängig wäre. Es ist jedoch geplant, im Rahmen von Evaluationsprojekten (z.B. in Verträgen zur Integrierten Versorgung, zu DMPs) die Herleitung von Indikatoren/Messgrößen zu erproben.

Die Hauptzielrichtungen der Leitlinie wurden bereits in Kap. 1 benannt und eröffnen Fragestellungen der Leitlinienakzeptanz und –einhaltung (Prozessparameter), klinischer Vorgehensweisen und Outcomes, der Auswirkungen auf Gesundheitszustand und Lebensqualität der Patienten, der Verbesserung intersektoraler Versorgungsprozesse sowie gesundheitsökonomische Effekte.

Die Evaluation dieser Leitlinie könnte sich z.B. an folgenden Fragestellungen orientieren:

Akzeptanz und Verbreitung, Leitlinienkenntnis

- Inwieweit wird die Leitlinie durch die Anwender berücksichtigt?
- Wird sie wahrgenommen?
- Wird sie akzeptiert?
- Wird sie benutzt?

Prozessparameter der Versorgungsqualität

- Ist der Anteil der Patienten, die bei Vorliegen einer systolischen Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern und β -Blockern im Zieldosisbereich be-

handelt werden, gegenüber Voruntersuchungen [Cleland et al. 2002 (IMPROVEMENT); Cleland et al. 2003, Komajda et al. 2003 (Euro Heart Failure Survey)] erhöht?

- Ist der Anteil der Patienten, bei denen zur Diagnosesicherung der Herzinsuffizienz eine Echokardiographie durchgeführt wird, gegenüber Voruntersuchungen [Cleland et al. 2002 (IMPROVEMENT); Cleland et al. 2003, Komajda et al. 2003 (Euro Heart Failure Survey)] erhöht?
- Wie hoch ist der Anteil an herzinsuffizienten Patienten, die täglich ihr Gewicht protokollieren und die in der Lage sind, angemessen auf Änderungen des Körpergewichts zu reagieren?
- Konnte der Anteil vermeidbarer Krankenhauseinweisungen gesenkt werden?

Weitere Fragestellungen können sich direkt an den Fragestellungen der Leitlinie orientieren und z.B. Angemessenheit bei Erstdiagnostik, Verschreibungs- und Überweisungsverhalten sowie in den erforderlichen Verlaufskontrollen beinhalten und damit intermediäre Parameter von Prozess- und Ergebnisqualität abbilden.

Erstrebenswert wären auch Untersuchungen zur *Ergebnisqualität*, d.h. ob sich durch die Anwendung der Leitlinie Mortalität, Morbidität (z.B. Hospitalisierung) und Lebensqualität bei Patienten günstig beeinflussen lassen.

Die methodische Qualität der Entwicklung dieser Leitlinie wird anhand des AGREE-/DELBI-Instruments durch das Ärztliche Zentrum für Qualität (ÄZQ) evaluiert. Das Rating wird nach Fertigstellung in den Methodenreport aufgenommen.

9 Verantwortung, Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Die Gültigkeit der vorliegenden Leitlinie wurde von den Teilnehmern des formalen Konsensusverfahrens auf 3 Jahre nach ihrem Erscheinen festgelegt. Sollten vor Ablauf dieser Frist neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine vorzeitige Überarbeitung erforderlich machen, verkürzt sich dieser Zeitraum. Verantwortlich für die Aktualisierung dieser Leitlinie ist der Arbeitskreis Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).

10 Autoren, Kooperationspartner, Förderung, interne und externe Reviewer, Teilnehmer an Paneltest, Konsensusverfahren und Praxistest

Autoren

- Christiane Muth, MPH, Institut für Allgemeinmedizin, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
- Dr. med. Dipl.-Päd. Jochen Gensichen, MPH, Institut für Allgemeinmedizin, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
- Dr. med. Martin Butzlaff, MPH, Fakultät für Medizin, Universität Witten/Herdecke

Internes Reviewverfahren

- Arbeitskreis Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Externes Reviewverfahren

- Prof. Dr. med. Gisbert Kober, CCB Cardioangiologisches Centrum Bethanien, Frankfurt am Main
- Dr. med. Frank Praetorius, Offenbach am Main

Paneltest

- Dr. med. Rudolf Adams, Kassel
- Dr. med. Renate Boelitz, Rinteln
- Dr. med. Andrea Brehm, Calden
- Dr. med. Karl-Heinz Bründel, Gütersloh
- Dr. med. Jean François Chenot, Göttingen
- Dr. med. Wilhelm Döll, Hann. Münden
- Günter Egidi, Bremen
- Dr. med. Martin Knoche, Hannover

- Dr. med. Birger Kolb, Göttingen
- Dr. med. Armin Mainz, Korbach
- Ulrich Mohr, Bückeberg
- Dr. med. Hans-Michael Mühlenfeld, Bremen
- Jörg Rosemann, Porta Westfalica
- Drs. Schroeder & Frankmann, Fuldabrück
- Manfred Thielen, Bremen

Konsentierung (Nominaler Gruppenprozess)

- Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff, Marburg
- Dr. med. Joachim Feßler, Flörsheim
- Harald Gaber, Frankfurt am Main (Patientenvertreter)
- Prof. Dr. med. Ferdinand M. Gerlach, MPH, Frankfurt am Main
- Prof. Dr. med. Roland Hardt, Mainz
- Claudia Magyar, Halle/Saale (Arzthelferin)
- Dr. med. Volkmar Männl, Nürnberg
- Priv.-Doz. Dr. med. Ady Osterspey, Köln
- Dr. med. Jolanta Majcher-Peszynska, Rostock
- Dr. med. Frauke Wenzelburger, Münster

Praxistest

- Dr. med. Jutta Kempe-Husemann, Sprockhövel
- Dr. med. Paul Jansen, Kamen
- Dr. med. Wolfgang Klemt, Witten
- Dr. med. Rainer Bents, Dortmund
- Dr. med. K-H. Bründel, Gütersloh
- Dr. med. Armin Mainz, Korbach
- Günter Egidi, Bremen
- Holger Schelp, Bremen
- Dr. med. Jürgen Bormann, Witten
- Dr. med. Volkmar Tönsmann, Witten
- Dr. med. Martin Wedig, Herne

Förderung

Die finanzielle Förderung der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie erfolgte durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz, Förderkennzeichen: 01GI0205. Darüber hinaus gab es keine finanziellen Zuwendungen von Dritten.

Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Entwicklung der Leitlinie erfolgte in vollständiger redaktioneller Unabhängigkeit vom Förderer sowie ohne Einflussnahme durch andere Teilprojekte des Kompetenznetzes oder anderer Organisationen.

Potentielle Interessenkonflikte

Seitens der Autoren und aller Teilnehmer des Nominalen Gruppenprozesses liegen schriftliche Erklärungen über das Fehlen potentieller Interessenkonflikte vor. Sie wurden in standardisierter Form vor Aufnahme der Arbeit an der Leitlinie dokumentiert und bei den Autoren zwischenzeitlich aktualisiert. Sie können bei der federführenden Autorin, Frau Christiane Muth, eingesehen werden.

11 Literatur

1. Eingeschlossene Leitlinien und vergleichbare Dokumente

a) Umfassende Leitlinien

1. ACC/AHA 2001: American College of Cardiology/American Heart Association. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. Journal of heart and lung transplantation 2002;21(2):189-203.
<http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf%5Findex.htm>
<http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/exec%5Fsumm/hf%5Findex.htm>
http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/pdfs/HF_pocketguide.pdf
 Update-Version von 2005: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).
<http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure//index.pdf>.
2. AKDAE 2001: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Chronische Herzinsuffizienz. Empfehlungen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Gemeinsame Empfehlung mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. AVP-Sonderheft Therapieempfehlungen, 2. Aufl. Febr. 2001
http://www.akdae.de/35/10Hefte/88_Herzinsuffizienz_2001_2Auflage.pdf
<http://www.akdae.de/45/Herzinsuffizienz.pdf>
3. CCS 2002/3: Canadian Cardiovascular Society. The 2002/3 Canadian cardiovascular society consensus guideline.
<http://www.ccs.ca/download/CCSHFConsUpdateDraft0103EEmail.pdf>
 Update von CCS 2001: The 2001 Canadian cardiovascular society consensus guideline update for the management and prevention of heart failure. Can J Cardiol 2001; 17 Suppl E: 5E-25E.
<http://www.ccs.ca/society/conferences/archives/2001update/2001coneng-01.asp>
4. DGK 2001: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -Herz- und Kreislaufforschung. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Zeitschrift für Kardiologie 2001;90(3):218-37.
<http://www.dgkardio.de/Leitlinien/LeitlinienHerzinsuffizienz.pdf>
 DGK 2005: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -Herz- und Kreislaufforschung. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Zeitschrift für Kardiologie 2005; 94 (8): 488-509.
<http://www.dgk.org/Leitlinien/LeitlinienzurchronischenHerzinsuffizienz.pdf>

5. DleM 2003 / 2004: Institut für evidenzbasierte Medizin. Kaiser T, Jennen E, Sawicki PT. Entscheidungsgrundlage zur evidenzbasierten Diagnostik und Therapie bei Disease Management Programmen für Herzinsuffizienz bei systolischer linksventrikulärer Dysfunktion. 2., überarbeitete Version 2003.
Kaiser T, Jennen E, Krones R, Franz H, Waltering A, Kleespies C, Sawicki PT. Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie bei Disease Management Programmen. Methodik der Erstellung evidenzbasierter Entscheidungsgrundlagen. 2., überarbeitete Version 2004.
<http://www.di-em.de/publikationen.php?idtopic=17&la=de>
6. Duodecim 2004: The Finnish Medical Society Duodecim. Chronic Heart Failure. www.ebm-guidelines.com
7. DVA & VHA 2002: Department of Veterans Affairs & Veterans Health Administration. The Pharmacologic Management of Chronic Heart Failure. Washington, DC: Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel, Veterans Health Administration, Department of Veterans Affairs. April 2001; Updated December 2002. PBM-MAP Publication No. 00-0015.
http://www.oqp.med.va.gov/cpg/CHF/CHF_Base.htm
8. ESC 2002: European Society of Cardiology: Remme WJ & Swedberg K. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(1):11-22.
ESC 2001a: Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: Remme WJ & Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;(22):1527-60. Erratum in *Eur Heart J* 2001;(22), 2217 – 2218.
ESC 2003: Recommendations for Task Force Creation and Report Production. <http://www.escardio.org/NR/rdonlyres/2BAC03CC-60A8-4676-BEF8-E3C46C8D57D7/0/Recommendations.pdf>
Pocketguidelines: <http://www.escardio.org/knowledge/education/PGuidelines/>
ESC 2005: European Society of Cardiology: Swedberg K et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *European Heart Journal* (2005) 26, 1115–1140.
9. ICSI 2003a: Institute for Clinical System Improvement. Health Care Guideline. Congestive Heart Failure in Adults.
<http://www.icsi.org/knowledge/detail.asp?catID=29&itemID=161>
ICSI 2002: Evidence Grading System.
<http://www.icsi.org/knowledge/detail.asp?catID=113&itemID=619>

10. LLGH 2003: Leitlinien-Gruppe Hessen: Schubert I; General Practitioners' Guideline Group of Hessen. [Guideline report of the Guideline Group of Hessen--general practice therapy circle: management of chronic heart failure]. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich. 2003;97(2):145-50.
Bergert FW, Conrad D, Ehrenthal K, Feßler J, Gross J, Gundermann K, Kluthe B, Krause R, Lang HW, Liesenfeld A, Loew PG, Luther E, Pchalek R, Seffrin J, Sterzing A, Wolfring HJ, Zimmermann U. Hausärztliche Leitlinie. Chronische Herzinsuffizienz. Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Version 2.02. Leitlinien-Report. Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.
<http://www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/index/deutsch/qualitaetszirkel/index/hessen/pdf/hessenherzinsuffizienz>
<http://www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenhireport>
11. NHF/Austr & CSANZ 2002: National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia & New Zealand. Guidelines on the Contemporary Management of the Patient with Chronic Heart Failure in Australia.
<http://www.new.heartfoundation.com.au/downloads/cont.management.pdf>
http://www.csanz.edu.au/guidelines/practice/Chronic_Heart_Failure.pdf
http://www.heartfoundation.com.au/prof/docs/chronic_failure.pdf
12. NHF/NZ 2001: The National Heart Foundation of New Zealand: A guideline for the management of heart failure.
http://www.nzgg.org.nz/guidelines/dsp_guideline_popup.cfm?guidelineCatID=32&guidelineID=26
13. NICE 2003: The National Collaborating Centre for Chronic Conditions: Chronic Heart Failure. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. NICE Guide-line No. 5. National Institute for Clinical Excellence 2003; ISBN: 1-84257-324-1.
<http://www.nice.org.uk>
14. OPOT 2000: Ontario Program for Optimal Therapeutics. Ontario drug therapy guidelines for chronic heart failure in primary care. ISBN: 1-894706-03-X.
<http://www.opot.org/guidelines/chf.pdf>
15. UM 2001: University of Michigan. Chavey WE II, Blaum CS, Bleske BE, Van Harrison R, Kesterson S, and Nicklas JM. Guideline for the management of heart failure caused by systolic dysfunction: Part I. Guideline development, etiology and diagnosis. Part II. Treatment. American Family Physician 2001; 64(5):769-74. American Family Physician 2001; 64(6):1045-54.
<http://www.aafp.org/afp/20010901/769.pdf>,
<http://www.aafp.org/afp/20010915/1045.pdf>
16. UWH 2001: Universität Witten/Herdecke. Leitlinie Diagnose und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.
http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinien-intern/Herzinsuffizienz_Start/herzinsuffizienz_start.html
http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinien-intern/Herzinsuffizienz_Start/Herzinsuffizienz-Patienten-LL/herzinsuffizienz-patienten-ll.html

b) Leitlinien, die einzelne Aspekte behandeln

17. Ngyen et al. (RMH) 2005 : Ngyen TT, Wai B, Hutchinson A, and Brand C. Evidence Based Guidelines. Management of Acute Pulmonary Oedema. The Royal Melbourne Hospital. July 2005. <http://www.mh.org.au/library/pdf/31/62.pdf>
18. Stellbrink C, Auricchio A, Lemke B, von Scheidt W, Vogt J. Positionspapier zur kardialen Resynchronisationstherapie. Z Kardiol 2003; 92: 96-103.

2. Ausgeschlossene Leitlinien mit Ausschlussgrund:

1. ABFP 2001: American Board of Family Practice. Chronic Heart Failure. <http://www.familypractice.com/references/guidesframe.htm>
Leitlinie ist nicht evidenzbasiert.
2. AMDA 2002: American Medical Directors Association. Heart Failure. Clinical Practice Guidelines No. 6. <http://www.amda.com//info/cpg/heartfailure.htm>
Leitlinie ist nicht evidenzbasiert.
3. ACC 1999: American College of Cardiology. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. American Journal of Cardiology 1999;83;1A-38A.
Leitlinie nach 2000 nicht aktualisiert.
4. AHCPR 1996: Heart Failure: Evaluation and Care of Patients With Left-Ventricular Systolic Dysfunction. Clinical Practice Guideline Number 11. AHCPR Publication No. 94-0612. <http://hstat.nlm.nih.gov/hq/Hquest/db-local.arahcpr.arclin.lvdcl/screen/TocDisplay/da/1/s/47037/action-/Toc;jsessionid=9D9CAB3AC792D15C6A79A780B204AB37> ,
Living With Heart Disease: Is It Heart Failure? Consumer Guideline Number 11. AHCPR Publication No. 94-0614. National Library of Medicine DOCLINE Information: CAT/9436359
<http://hstat.nlm.nih.gov/hq/Hquest/db-local.arahcpr.aruser.lvdpl/screen/TocDisplay/s/47037/action/Toc>
Dokumente nicht länger als Leitlinien geführt, da veraltet.
5. BCC 2001: Brisbane Cardiac Consortium. Clinical Practice Guideline: Hospital management of congestive heart failure. <http://www.health.qld.gov.au/bcc/guidelines/CHF%20HospGuidelines2%281%29.pdf>
http://www.health.qld.gov.au/bcc/clinical_practice.htm
Leitlinie bezieht sich ausschließlich auf das stationäre Management von Patienten und wurde darum nur als Hintergrundinformation verwendet.
6. Brito D. [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure] Rev Port Cardiol. 2001 Oct;20(10):1049-51.
Leitlinie in Portugiesisch.

7. HFSA 1999: Heart Failure Society of America. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction: Pharmacological approaches. Journal of Cardiac Failure 1999;357-82. http://www.hfesa.org/pdf/lvsd_heart_failure.pdf
Leitlinie nach 2000 noch nicht aktualisiert, Update für 2004 angekündigt.
8. KPNC 2000: Kaiser Permanente Northern California. Clinical Practice Guideline For Heart Failure Due To Left-Ventricular Systolic Dysfunction. <http://www.kaiserpapers.org/leftven.html>
Fehlende Evidenzbewertung, Verwendung nur als Hintergrundinformation.
9. MSSM 2003: Mount Sinai School of Medicine: Galin I & Baran DA. Congestive Heart Failure: Guidelines for the Primary Care Physician. The Mount Sinai Journal Of Medicine 2003; 70(4): 251 – 264.
(Und: Gombert-Maitland M, Baran DA, Fuster V. Treatment of Congestive Heart Failure. Guidelines for the Primary Care Physician and the Heart Failure Specialist. Arch Intern Med. 2001; 161: 342 – 352.)
Leitlinie nicht evidenzbasiert, Verwendung nur als Hintergrundinformation.
10. Navazio F. [New guidelines in the treatment of congestive heart failure] Clin Ter. 2000;151(3):179-81. Leitlinie in Italienisch.
11. NHF/NZ 1997: National Heart Foundation of New Zealand. New Zealand guidelines for the management of chronic heart failure. NZ Med J 1997;99-107.
Leitlinie wurde aktualisiert – es wurde nur die neue Version eingeschlossen.
12. NHG 1995. Walma EP, Bakx HCA, Besselink RAM, Hamstra PWJ, Hendrick JMA, Koote JHA, van Veelen AWC, Vink R und Geijer RMM. NHG-Standaard Hartfalen. M51. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M51/start.htm>
Leitlinie nach 2000 nicht aktualisiert.
13. Ohkusa T, Matsuzaki M. [Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure] Nippon Rinsho. 2003;61(5):723-30. Und: Matsuzaki M, Okusa T. [Practice guidelines for patients with chronic heart failure] Nippon Naika Gakkai Zasshi. 2002 10;91(3):973-90.
Leitlinien in Japanisch.
14. PRODIGY 2004: PRODIGY Guidance - Heart failure. <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Heart%20Failure>
Patient Information Leaflet Heart Failure.
<http://www.prodigy.nhs.uk/clinicalguidance/releasedguidance/webBrowser/pils/PL83.htm>
Leitlinie ist zwar evidenzbasiert erarbeitet worden, es fehlen jedoch durchgängig die Verknüpfungen zur festgestellten Evidenz. Das Dokument wurde nur für Hintergrundinformationen verwendet.
15. SAM 1998: South African Medical Association Heart Failure Working Group. Heart failure clinical guideline. South African Medical Journal 1998;88:1135-55.
Leitlinie nach 2000 nicht aktualisiert.
16. SGK 2002: Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie. Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Schweizerische Ärztezeitung 2002;1233-42.
Keine originäre Leitlinie, Empfehlungen basieren auf der Leitlinie der ESC 2001; Verwendung als Hintergrunddokument.

17. SIGN 1999: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and treatment of heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign35.pdf> , <http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg35.pdf> , <http://www.sign.ac.uk/patients/index.html> Leitlinie nach 2000 nicht aktualisiert.
18. Task Force per le Attività di Psicologia in Cardiologia Riabilitativa e Preventiva, Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva. [Guidelines for psychology activities in cardiologic rehabilitation and prevention]. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2003 60(3): 184-234. Leitlinie in Italienisch.
19. Thilly N, Zannad F, Dufay E, Juilliere Y, Briancon S; Service d'Epidemiologie et Evaluation Cliniques (UPRES EA1124), Hopital Marin, Nancy, France. [Angiotensin-converting enzyme inhibitors in congestive heart failure: clinical practice guidelines] *Therapie.* 2003; 58(4): 341-9. Leitlinie in Französisch.
20. UMHS 1999: University of Michigan Health System. Heart failure: systolic dysfunction, Guidelines for clinical care. <http://www.cme.med.umich.edu/pdf/guideline/heart.pdf> Leitlinie nach 2000 nicht aktualisiert.
21. VPQ 1999: Vermont Program for Quality in Health Care. Heart failure in Vermont. <http://www.vpqhc.org> Leitlinie nach 2000 nicht aktualisiert, Leitlinie vom Server entfernt.
22. WHO 1995: World Health Organization. Concise guide to the management of heart failure. A patient's guide to control of heart failure. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/publications/en/print.html Leitlinie nach 2000 nicht aktualisiert, Leitlinie vom Server entfernt.

Es wurden weitere Leitlinien aus Italien, Spanien und Frankreich identifiziert, die einzelne Aspekte des Managements der chronischen Herzinsuffizienz fokussiert haben und hier nicht näher aufgeführt worden sind. Sie wurden ausgeschlossen, da sie nur in der jeweiligen Landessprache publiziert wurden.

3. Eingeschlossene HTA-Berichte, systematische Reviews und Metaanalysen

1. Adams et al. 2002 : Adams KF, Gheorghiadu M, Uretsky BF, et al. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:946-953.
2. AHFMR 2004/2005: Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR). B-type natriuretic peptide for diagnosing congestive heart failure. *TechNote* 46, July 2004 (Updated January 2005). <http://www.ahfmr.ab.ca/download.php/0e568e487221e3890eadd1e22c0d6881>
3. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators (ATMI) 1997: Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997;350:1417-24.
4. Andrews et al. 2003 : Andrews R, Dear K, Holden J, Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review). *The Cochrane Database*

- of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD000422. DOI: 10.1002/14651858. CD000422. (eingehende Evaluation fehlt noch)
5. Anonymus 1994: Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457.
 6. Baker & Wright 1994: Baker DW, Wright RF. Management of heart failure IV: Anticoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994;272:1614-18.
 7. Battaglia et al. 2006: Battaglia M, Pewsner D, Juni P, Egger M, Bucher HC, Bachmann LM. Accuracy of B-type natriuretic peptide tests to exclude congestive heart failure: systematic review of test accuracy studies. *Arch Intern Med.* 2006; 166(10): 1073-80.
 8. Bonet et al. 2000: Bonet S, Agustí A, Arnau JM, Vidal X, Diogène E, Galve E, Laporte J-R. [beta]-Adrenergic Blocking Agents in Heart Failure: Benefits of Vasodilating and Nonvasodilating Agents According to Patients' Characteristics: A Meta-analysis of Clinical Trials. *Arch Intern Med.*2000;160:621-627.
 9. Bouzamondo et al. 2001: Bouzamondo A, Hulot JS, Sanchez P, Cucherat M, Lechat P. Beta-blocker treatment in heart failure. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2001; 15: 95-109.
 10. Brophy et al. 2001: Brophy JM, Joseph L, and Rouleau JL. β -Blockers in Congestive Heart Failure. A Bayesian Meta-Analysis. *Ann Intern Med.* 2001;134:550-560.
 11. Connolly et al. 2000: Connolly SJ, Krahn A, Klein G. Long term management of the survivor of ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Canadian Journal of Cardiology.* 2000;16 (Supp C):2C-20C.
 12. Corabian 2002: Corabian P. Accuracy and reliability of using computerized interpretation of electrocardiograms for routine examinations. Alberta Heritage Foundation for Medical research. Health Technology assessment. HTA 25: Series A.
<http://www.ahfmr.ab.ca/download.php/7eaeb7e9fc286f316c87ca1e597182c6>
 13. Craig et al. 2005 : Craig J, Bradbury I, Cummings E, Downie S, Foster L, Stout A. The use of B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) in the investigation of patients with suspected heart failure. NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS). Health Technology Assessment Report No. 6, May 2005. ISDN 1-903961-49-1.
http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/bnp_final_report.pdf
 14. Davenport et al. 2005 : Davenport C, Cheng EY, Kwok YT, Lai AH, Wakabayashi T, Hyde C, Connock M. Assessing the diagnostic test accuracy of natriuretic peptides and ECG in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2006; 56(522): 48-56.
 15. Dimopoulos et al. 2004 : Dimopoulos K, Salukhea TV, Coats AJS, Mayet J, Piepoli M, Francis DP. Meta-analyses of mortality and morbidity effects of an Angiotensin receptor blocker in patients with chronic heart failure already receiving an ACE inhibitor (alone or with a h-blocker). *International Journal of Cardiology* 2004; 93: 105– 111.
 16. Doust et al. 2004 : Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of Natriuretic Peptides for Heart Failure.

- Arch Int Med 2004; 164: 1978-1984.
17. Eccles et al. 1998: Eccles M, Freemantle N and Mason J. North of England evidence based development project: guideline for angiotensin converting enzyme inhibitors in primary care management of adults with symptomatic heart failure. *BMJ* 1998;316;1369-1375.
 18. ExTraMATCH 2004: Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004; 328(7433): 189.
 19. Faris et al. 2002 : Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Cardiology* 2002; 82: 149–58.
 20. Flather et al. 2000: Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyé M, Braunwald E, for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575–81.
 21. He & MacGregor 2004: He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004937. DOI: 10.1002/14651858.CD004937.
 22. Hood et al. 2001 : Hood WB, Dans A, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JV. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Systematic Review* 2001.
 23. Hooper et al. 2004 : Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, Ebrahim S. Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003656.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003656.pub2.
 24. Izzo et al. 2005: Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol* 2005; 98: 1-14.
 25. Jong et al. 2002 : Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 463-70.
 26. Khand et al. 2000 : Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *European Heart Journal* 2000;21:614–32.
 27. Khunti et al. 2004: Khunti K, Squire I, Abrams KR, Sutton AJ. Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6(5): 571-6.
 28. Lee et al. 2004: Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-Analysis: Angiotensin-Receptor Blockers in Chronic Heart Failure and High-Risk Acute Myocardial Infarction. *Ann Intern Med*. 2004; 141(9): 693-704.
 29. Lip & Freestone 2003: Lip GYH & Freestone B. Cardiovascular disorders. Atrial fibrillation (acute).

- <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/cvd/0210/0210.jsp>
30. Lip & Gibbs 2001: Lip GYH, Gibbs CR. Anticoagulation for heart failure in sinus rhythm (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 31. Lip & Gibbs 2001a: Lip GYH, Gibbs CR. Antiplatelet agents versus control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 32. Lubsen et al. 1996: Lubsen J, Chadha DR, Yotof YT, and Swedberg K. Meta-Analysis of Morbidity and Mortality in Five Exercise Capacity Trials. Evaluating Ramipril in Chronic Congestive Cardiac Failure. *Am J Cardiol* 1996;77:1191-1196.
 33. Neal et al. 2000: Neal B for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1955–64.
 34. Nony et al. 1994: Nony P, Boissel JP, Lievre M, Leizorovicz A, Haugh MC, Fareh S, & de, B. 1994, "Evaluation of the effect of phosphodiesterase inhibitors on mortality in chronic heart failure patients. A meta-analysis", *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 46, no. 3, pp. 191-196.
 35. Packer et al. 2001: Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, Chittams J, Konstam MA, and Udelson JA. Congestive Heart Failure. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: Results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2001; 141: 899-907.
 36. Parkes J, Bryant J, Milne R. Implantable cardioverters defibrillators: arrhythmias. A rapid and systematic review. *Health Technology Assessment* 2000; 4: 1-69. http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/ProjectData/3_project_record_published.asp?PjtId=1177
 37. Piepoli 1998: Piepoli M, Villani GQ, Ponikowski P, Wright A, Flather MD, Coats AJ. Overview and meta-analysis of randomised trials of amiodarone in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology* 1998;66:1–10.
 38. Shekelle et al. 2003 : Shekelle P, Rich M, Morton S, Atkinson Col. S, et al. Pharmacologic Management of Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: Effect in Female, Black, and Diabetic Patients, and Cost Effectiveness. Evidence Report/Technology Assessment No. 82 (Prepared by the Southern California-RAND Evidence-based Center under Contract No 290-97-0001). AHRQ Publication No. 03-E045. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2003. <http://www.ahrq.gov/>
 39. Sim et al. 1998: Sim I, McDonald KM, Lavori PW, Norbutas CM, Hlatky MA. Quantitative overview of randomised controlled trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation* 1997;96:2823-2829.
 40. Teo et al. 2002 : Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Kober L, Hall A, Pogue J, Latini R, Collins R for the ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002; 360: 1037-1043.
 41. Thackray et al. 2002: Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure – a meta-

regression analysis. *European Journal of Heart Failure* 2002;4:515–29.

42. Whorlow & Krum 2000: Whorlow SL & Krum H. Meta-Analysis of Effect of Beta-Blocker Therapy on Mortality in Patients With New York Heart Association Class IV Chronic Congestive Heart Failure. *The American Journal Of Cardiology* 2000; 86: 886-889.

3a. Berücksichtigte unsystematische Übersichten

1. Amabile & Spencer 2004: Amabile CM & Spencer AP. Keeping Your Patient With Heart Failure Safe. A Review of Potentially Dangerous Medications. *Arch Intern Med* 2004; 164: 709-720.
2. Cleland et al. 2002: Cleland JGF, Chattopadhyay S, Khand A, Houghton T, Kaye GC. Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Haert Failure Reviews* 2002; 7: 229-242.
3. Cowburn et al. 1998 : Cowburn PJ, Cleland JGF, Coats AJS, Komajda M. Risk stratification in heart failure. *European Heart Journal* 1998; 19: 696-710.
4. Shamsham & Mitchell 2000: Shamsham F & Mitchell J. Essentials of the Diagnosis of Heart Failure. *Am Fam Physician* 2000; 61: 1319-28.

4. Ausgeschlossene HTA-Berichte, systematische Reviews und Metaanalysen mit Ausschlussgrund

1. Cardarelli & Lumicao 2003: Cardarelli R & Lumicao TG. B-type Natriuretic Peptide: A Review of Its Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Monitoring Value in Heart Failure for Primary Care Physicians. *J Am Board Fam Pract* 2003;16:327-333.
Kein Informationsgewinn gegenüber Craig et al. 2005.
2. Sharma et al. 2000: Sharma D, Buyse M, Pitt B, Rucinska EJ and the Losartan Heart Failure Mortality Meta-analysis Study Group. Meta-analysis of observed mortality data from all-controlled, double-blind, multiple-dose studies of losartan in heart failure. *Am J Cardiol* 2000;85:187-92.
Kein Informationsgewinn gegenüber Jong et al. 2002.

5. Berücksichtigte Primärstudien

1. Aaronson et al. 1997: Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95(12): 2660-7.
2. AFFIRM 2002: The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation Of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A Comparison Of Rate Control And Rhythm Control In Patients With Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
3. Anker et al. 2003: Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, Davos CH, Cicoira M, Shamim W, Kemp M, Segal R, Osterziel KJ, Leyva F, Hetzer R, Ponikowski P, Coats AJ. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemody-

- namical staging. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):1991-7.
4. Batin et al. 1995 : Batin P, Wickens M, McEntegart D, Fullwood L, and Cowley AJ. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure. *European Heart Journal* 1995; 16 (11): 1613-1618.
 5. Bobbio et al. 2004: Bobbio M, Dogliani S, Giacomarra G. Superiority of the heart failure survival score to peak exercise oxygen consumption in the prediction of outcomes in an independent population referred for heart transplant evaluation. *Ital Heart J*. 2004; 5(12): 899-905.
 6. Bouvy et al. 2003 : Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003; 89(6): 605-9.
 7. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. A metaanalysis of randomised controlled trials. *JAMA* 2003;289: 730-740.
 8. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-2150.
 9. Cohn et al. (V-HeFT[™]) 1991: Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
 10. Cohn et al. (V-HeFT III[®]) 1997: Cohn, J. N., Ziesche, S., Smith, R., Anand, I., Dunkman, W. B., Loeb, H., Cintron, G., Boden, W., Baruch, L., Rochin, P., & Loss, L. 1997, "Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: VheFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group", *Circulation*, vol. 96, pp. 856-863.
 11. Cowburn & Cleland 1996 (SPAF III): Cowburn PJ, Cleland JGF. Clinical trial update: SPAF III results. *Euro Heart J* 1996; 17: 1129.
 12. Davie et al. 1997: Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM*. 1997 May;90(5):335-9.
 13. DAVIT II 1990: Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction (1990) Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. (The Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT II). *Am J Cardiol* 66:779–785.
 14. Fonarow et al. (Hy-C Trial) 1992: Fonarow GC, Chelimsky-Fallick C, Stevenson LW, Luu M, Hamilton MA, Moriguchi JD, Tillisch JH, Walden JA, Albanese E. Effect of direct vasodilation with hydralazine versus angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on mortality in advanced heart failure: the Hy-C trial. *Journal of the American College of Cardiology* 1992;19:842–50.
 15. Goldbourt et al. (PRINT 2) 1993: Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, Zion M, Mandelzweig L, Kapinsky E. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Isreal Nifedipine Trial 2 Study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 345-53.
 16. Goldstein et al. 1991: Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with

- early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;83:52-60.
17. Jensen et al. 2005 : Jensen MS, Thomsen JL, Jensen SE, Lauritzen T, Engberg M. Electrocardiogram interpretation in general practice. *Fam Pract.* 2005; 22(1): 109-13. Epub 2004 Nov 4.
 18. Jiang et al. 2001 : Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gaulden LH, Cuffe MS, Blazing MA, Davenport C, Califf RM, Krishnan RR, O'Connor CM. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 2001; 161(15): 1849-56.
 19. Jones et al. 1999 (WASH) : Jones CG, Cleland JGF. Meeting report - the LIDO, HOPE, MOXCON and WASH studies. *European Journal of Heart Failure* 1999; 1: 425-31.
 20. Jünger et al. 2005 : Junger J, Schellberg D, Muller-Tasch T, Raupp G, Zugck C, Haunstetter A, Zipfel S, Herzog W, Haass M. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7(2): 261-7.
 21. Juurlink et al. 2004 : Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, and Redelmeier DA. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.
 22. Koelling et al. 2004: Koelling TM, Joseph S, Aaronson KD. Heart failure survival score continues to predict clinical outcomes in patients with heart failure receiving beta-blockers. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23(12): 1414-22.
 23. Levine et al. (MACH-1) 2000: Levine TB, Bernink PJ, Caspi A, et al. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial. *Circulation* 2000; 101: 758-64.
 24. Lewis et al. 2001: Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
 25. Littler & Sheridan (UKS) 1995: Littler WA, Sheridan DJ (1995) Placebo controlled trial of felodipine in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J* 73: 428-433.
 26. Lund et al. 2005: Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Validation of peak exercise oxygen consumption and the Heart Failure Survival Score for serial risk stratification in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2005; 95(6): 734-41.
 27. Lund et al. 2003 : Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Predicting survival in ambulatory patients with severe heart failure on beta-blocker therapy. *Am J Cardiol.* 2003; 92(11): 1350-4.
 28. Marciniak 2003: Marciniak T. FDA Medical Review. Application number 21-437/S-002. sNDA 21-437 Inspra™ Tablets. Pharmacia Corporation. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-437s002_Inspra.htm
 29. Murberg et al. 1999 : Murberg TA, Bru E, Svebak S, Tveternas R, Aarsland T. Depressed mood and subjective health symptoms as predictors of mortality in patients with congestive heart failure: a two-years follow-up study. *Int J Psychiatry Med.* 1999; 29(3): 311-26.

30. Nanas et al. 2000: Nanas JN, Alexopoulos G, Anastasiou-Nana MI, Karidis K, Tirologos A, Zobolos S, Pirgakis V, Anthopoulos L, Sideris D, Stamatelopoulos SF, Mouloupoulos SD for the High Enalapril Dose Study Group. Outcome of Patients With Congestive Heart Failure Treated With Standard Versus High Doses of Enalapril: A Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2090–5.
31. NETWORK 1998: The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. *European Heart Journal* 1998; 19: 481–489.
32. O'Connor et al. (PRAISE) 1998: O'Connor CM, Carson PE, Miller AB, Pressler ML, Belkin RN, Neuberg GW et al. Effect of amlodipine on mode of death among patients with advanced heart failure in the PRAISE trial. *Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation*. *American Journal of Cardiology* 1998 ;82: 881–7.
33. Packer et al. (PRAISE) 1996: Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group*. *New England Journal of Medicine* 1996;335:1107–14.
34. Packer et al. 1999 (ATLAS): Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Ryde ´ n L, Thygesen K, Uretsky BF on behalf of the ATLAS Study Group. Comparative Effects of Low and High Doses of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Lisinopril, on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure. *Circulation* 1999; 100: 2312-2318.
35. Pfeffer et al. 2003 (VALIANT) : Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, and Califf RM for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
36. Pitt et al. 1999: Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
37. Pitt et al. 2001 : Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, Neaton J, Roniker B, Hurley S, Burns D, Bittman R, and Kleiman J. The EPHEsus Trial: Eplerenone in Patients with Heart Failure Due to Systolic Dysfunction Complicating Acute Myocardial Infarction. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2001; 15: 79–87.
38. Pitt et al. 2003 (EPHEsus) : Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 2003;348: 1309–21.
39. Ramires et al. 2000 : Ramires FJ, Mansur A, Coelho O, Maranhao M, Gruppi CJ, Mady C et al. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* 2000;85:1207–11.
40. Rathore et al. 2002: Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403-11.

41. Shivkumar et al. (SPAF II) 1996: Shivkumar K, Jafri SM, Gheorghade M. Anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation: a review of randomized trials with special reference to the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II (SPAF II) trial. *Prog Cardiovasc Dis* 1996;38:337-42.
42. Taylor et al. 2004 (A-HeFT) : Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, and Cohn JN for the African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2049-57.
43. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group (MDPT) 1988: The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *N Engl J Med* 1988;319:385-92.
44. Udelson et al. 2000: Udelson JE, DeAbate CA, Berk M, Neuberg G, Packer M, Vijay NK, Gorwitt J, Smith WB, Kukin ML, LeJemtel T, Levine TB, Konstam MA (2000) Effects of amlodipine on exercise tolerance, quality of life, and left ventricular function in patients with heart failure from left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 139: 503–510.
45. Willenheimer et al. 2005: Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P; CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005; 112(16): 2426-35.

6. Ausgeschlossene Primärstudien mit Ausschlussgrund

1. Bruins et al. 2004 : Bruins S, Fokkema MR, Romer JW, Dejongste MJ, van der Dijs FP, van den Ouweland JM, Muskiet FA. High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem*. 2004; 50(11): 2052-8. Epub 2004 Sep 2. Fallserie. Formaler Ausschluss, Verwendung nur als Hintergrundinformation.
2. Groenning et al 2004: Groenning BA, Raymond I, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Pedersen F. Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population. *Heart* 2004; 90: 297-303. Identische Studienpopulation zu Raymond et al. 2003 – asymptotische Screeningpopulation.
3. Hess et al. 2005 : Hess G, Runkel S, Zdunek D, Hitzler WE. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in healthy blood donors and in patients from general practitioners with and without a diagnosis of cardiac disease. *Clin Lab* 2005; 51: 167-72. Verwendung eines inadäquaten Referenzstandards.
4. Mueller et al. 2004 : Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med*. 2004; 350: 647-54. Settingansatz Notaufnahme.

5. Raymond et al. 2003 : Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-51.
NT-proBNP als *Screeningtest* untersucht. Dazu Einschluss von asymptomatischen Patienten.
6. Roy et al. 1997 (CTAF): Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med.* 2000; 342(13): 913-20.
Ausschlussgrund: Patienten mit Herzinsuffizienz weitgehend ausgeschlossen, Kontroll-Intervention (Sotalol und Propafenon) irrelevant, da bei Herzinsuffizienz kontraindiziert.
7. Schaufelberger et al. 2004: Schaufelberger M, Bergh CH, Caidahl K, Eggertsen R, Furenäs E, Lindstedt G, Nilsson T, Stefferud K, Swedberg K. Can brain natriuretic peptide (BNP) be used as a screening tool in general practice? *Scand J Prim Health Care* 2004; 22: 187-90.
Inadäquater Referenzstandard (nur Verifikation der Test-positiven).
8. Wieczorek et al. 2002 : Wieczorek SJ, Wu AH, Christenson R, Krishnaswamy P, Gottlieb S, Rosano T, Hager D, Gardetto N, Chiu A, Bailly KR, Maisel A. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J.* 2002; 144(5): 834-9.
Fall-Kontroll-Design im Setting Krankenhaus.

7. Sonstige Literatur

1. Abramson B, Chan RH, Kwan K. Doctors and patients should discuss use of alternative medicines. *AHA 2005 Scientific Sessions: Abstract 2520.* Presented Nov. 15, 2005.
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3035177>
2. Anonymus 2000: Klinikleitfaden Labordiagnostik. Verlag Urban & Fischer 2000.
<http://info.multimedica.de/public/html/gufischer/KLF/LAFBI000F/0007/0001/LAFBI007FXXFF00103.html>
3. ÄZQ 2003: Neufassung der Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“ Entwurf vom 23.09.2003, Überarbeitete Fassung (Stand nach 5. Sitzung des Expertenkreises)
4. ASA & AHA 2005: American Stroke Association & American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics — 2005 Update.* Angaben zur Herzinsuffizienz aus Framingham Heart Study des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) in: Hurst W. *The Heart, Arteries and Veins.* 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.
<http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1105390918119HDSStats2005Update.pdf>
5. Ainsworth 2002: Ainsworth BE. (2002, January) *The Compendium of Physical Activities Tracking Guide.* Prevention Research Center, Norman J. Arnold School of Public Health, University of South Carolina. Retrieved 2005-04-18 from the World Wide Web.

- http://prevention.sph.sc.edu/tools/docs/documents_compendium.pdf
6. Alderson & Green 2002: Alderson P & Green S (Editors) . Cochrane Collaboration open learning material for reviewers. Version 1.1, The Cochrane Collaboration, November 2002
<http://www.cochrane-net.org/openlearning/>
 7. Alderson et al. 2004: Alderson P, Green S, Higgins JPT, editors. Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.3 [updated November 2004].
<http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>
(accessed 31st January 2005).
 8. AWMF & ÄZQ 2001: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und die Ärztliche Zentralstelle für Qualitätssicherung "ÄZQ". Lorenz W et al. (Hrsg.). Das Leitlinien-Manual. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung (ZaeFQ) 2001; 95 (Suppl. 1): 48-50.
 9. Ballout A, Goffin E, Yombi JC, Vandercam B. Vaccinations for Adult Solid Organ Transplant Recipient: Current Recommendations. Transplantation Proceedings 2005; 37: 2826–2827.
 10. Bundesärztekammer 2003: Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gemäß §16 TPG vom 28.02.2003. <http://www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/RichtidX/Organ/10OrgantransNeu/Organtransplantation.pdf>
 11. Buser et al. 2004: Buser K, Amelung V, Brandes I, Janus K, Schneider N, Schwartz FW. Palliativversorgung in Niedersachsen. - Bestandsaufnahme und Empfehlungen zur Weiterentwicklung -. Gutachten im Auftrag des Niedersächsischen Ministeriums für Soziales, Frauen, Familie und Gesundheit, der Verbände der gesetzlichen Krankenkassen in Niedersachsen sowie der Kassenärztlichen Vereinigung Niedersachsen. Oktober 2004.
http://cdl.niedersachsen.de/blob/images/C8578778_L20.pdf
 12. Cabana et al. 1999: Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abouboud PA, Rubin HR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 1999; 282(15): 1458-65.
 13. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31–41.
 14. Collins & MacMahon 2001: Collins R & MacMahon S. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. Lancet 2001; 357: 373–80.
 15. Cowie et al. 2000 : Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilsonfailure PA and G C Sutton. Survival of patients with a new diagnosis of heart: a population based study. Heart 2000;83;505-510.
 16. Cowie 2003 : Cowie MR. Estimating prognosis in heart failure: time for a better approach. Heart 2003; 89: 587-588.
 17. DGHO 2005: Deutsche Gesellschaft für Haematologie und Onkologie e.V. Arbeitskreis symptomorientierte und palliative Therapie. Dokumente zur Zusatzweiterbildung Palliativmedizin. http://www.dgho.de/dgho/pdf/LAEK-WBO_PallMed.pdf
 18. DiDomenico et al. 2004: DiDomenico RJ, Park HY, Southworth MR, Eyrich HM, Lewis RK, Finley JM, Schumock GT. Guidelines for acute decompensated heart

- failure treatment. *Ann Pharmacother.* 2004 Apr;38(4):649-60. Epub 2004 Feb 24.
19. DNEbM 2004: Kunz R. für Arbeitsgruppe Glossar des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. <http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/glossar>
 20. Donner-Banzhoff 2000: Donner-Banzhoff N für den Arbeitskreis Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Autorenmanual „Levels of Evidence“. Stand 7/2000. Im Internet erhältlich unter www.degam.de/leitlinien_gestalt/S5_aminl.html .
 21. Durr et al. 2000 : Durr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM, Steinert HC, Meier PJ, Fattinger K. St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(6): 598-604.
 22. Ebrahim 2001: Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses: pitfalls and cautions. In Egger et al. 2001. 386-399.
 23. Eccles et al. 2003 : Eccles M, Grimshaw J, Campbell M, Ramsay C. Research designs for studies evaluating the effectiveness of change and improvement strategies. *Qual Saf Health Care.* 2003;12(1):47-52.
 24. Egger et al. 2001: Egger M, Smith GD, Altmann DG (Editors). *Systematic Reviews in Health Care. Metaanalysis in Context.* 2nd Edition. BMJ Publishing Group London, 2001
 25. ERC 2005: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation. *Resuscitation* 2005; 67 (Suppl.): S1 -S 189.
 26. ERC 2006: Kardiopulmonale Reanimation - Aktuelle Leitlinien des European Resuscitation Council. *Notfall- und Rettungsmedizin* 2006; 9: 4-170.
 27. Fischer et al. 2003: Fischer M, Baessler A, Holmer SR, Muscholl M, Bröckel U, Luchner A, Hense H-W, Döring A, Riegger G, Schunkert H. Epidemiologie der linksventrikulären Dysfunktion in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands. Ergebnisse echokardiografischer Untersuchungen einer großen Bevölkerungsstichprobe. *Z Kardiol* 92: 294-302.
 28. Fitch et al. 2001: Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazarro P, van het Loo M, McDonnell J, Vader JP, Kahan JP. *The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual.* ISBN: 0-8330-2918-5; <http://www.rand.org/publications/MR/MR1269/index.html>
 29. Flynn & Adams 1996: Flynn KL, Adams EJ. *Assessing diagnostic technologies.* Boston: U.s. Departement of Veterans Affairs Technology Assessment Programm (VATAP). Report No.1, 1996.
 30. GBE 2004: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <http://www.gbe-bund.de>
 31. Gensichen et al. 2004: Gensichen J, Beyer M, Küver C, Wanf H, Gerlach FM. Case Management für Patienten mit Herzinsuffizienz in der ambulanten Versorgung – ein kritische Review. *ZaeFQ* 2004; 98: 143-154.
 32. Gerok et al. 2000: Gerok W, Huber Chr, Meinertz Th, Zeidler H (Hrsg.). *Die Innere Medizin, 10. Aufl.* Schattauer Verlag Stuttgart/New York 2000. ISBN 3-7945-1800-4. S.750-752, 1211, 1493.
 33. Glasziou et al. 2001 : Glasziou P, Irwig L, Bain C, Colditz G. *Systematic reviews in health care. A practical guide.* Cambridge University Press, Cambridge 2001.
 34. Goldberg & Finkelstein 1987: Goldberg TH and Finkelstein MS. *Difficulties in*

- estimating glomerular filtration rate in the elderly. *Arch Intern Med* 1987; 147(8): 1430-1433.
35. Gonthier et al. 2004: Gonthier J, Guallar-Castillon P, Banegas J. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J* 2004; 25: 1570-1595.
 36. Gordis 2001: Gordis L. *Epidemiologie*. Dt. Erstausgabe. Übersetzt von Rüdiger Rau und Nicolaus Bocter. Kilian, Marburg, 2001.
 37. Grimshaw et al. 2004: Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, Whitty P, Eccles MP, Matowe L, Shirran L, Wensing M, Dijkstra R, Donaldson C. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. Vol. 8. 2004: Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme. 102.
 38. Grol 2001: Grol R. Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care* 2001; 39(8 Suppl 2): I146-54.
 39. Grol & Grimshaw 2003: Grol R & Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003; 362(9391): 1225-30.
 40. Gustafsson & Malcolm 2004: Gustafsson F, Malcolm O. Heart failure clinics and outpatient management: review of the evidence and call for quality assurance. *Eur Heart J* 2004; 25: 1596-1604.
 41. Gwady-Sridhar et al. 2004: Gwady-Sridhar F, Flintoft V, Lee D, Lee H, Guyatt G. A systematic review and meta-analysis of studies comparing readmission rates and mortality rates in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2315-20.
 42. Hamm et al. 2004: Hamm CW, Arntz HR, Bode C, Giannitsis E, Katus E, Levenson B, Nordt T, Neumann FJ, Tebbe U, Zahn R. Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Zeitschrift für Kardiologie* 2004; 93(1): 72-90.
http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien_volltext/2004-02_acs_teil_1.pdf
 43. Hamm et al. 2004a: Hamm CW, Arntz HR, Bode C, Giannitsis E, Katus E, Levenson B, Nordt T, Neumann FJ, Tebbe U, Zahn R. Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 2: ACS mit ST-Hebung. *Zeitschrift für Kardiologie* 2004; 93(4): 324-341.
http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien_volltext/2004-01_acs_teil_2.pdf
 44. HCN 2004: Health Council of the Netherlands: Health Council of the Netherlands; Reports 2003. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. A04/01. <http://www.healthcouncil.nl/pdf.php?ID=973&p=1>
 45. Henshall et al. 1997: Henshall C, Oortwijn W, Stevens A, Granados A, Banta D (1997). Priority setting for health technology assessment. Theoretical considerations and practical approaches. Priority setting Subgroup of the EUR-ASSESS Project. *Int J Technol Assess Health Care* 13: 144-85.
 46. Hobbs et al. 2000: Hobbs F, Jones M, Allan T. European survey of primary care physician prescriptions on heart failure diagnosis and management (ERO-HF). *Eur Heart J* 2000; 21: 177-1.
 47. Holland et al. 2005: Holland R, Battersby J, Harvey I, Lenaghan E, Smith J, Hay L. Systematic review of multidisciplinary interventions in heart failure. *Heart*

- 2005; 91: 899-906.
48. Horstkotte et al. 2004: Horstkotte D (Chairperson), Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavić A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A for the Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of cardiology. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. *European Heart Journal* 2004; 25 (2): 267-276.
http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Guidelines_Infective_Endocarditis.htm
 49. Horten-Zentrum für praxisorientierte Forschung und Wissenstransfer, <http://www.evimed.ch/JournalClub/Glossar/glossar.asp?record=36>
 50. Hutchings et al. 2005: Hutchings A, Raine R, Sanderson C, Black N. An experimental study of determinants of the extent of disagreement within clinical guideline development groups. *Qual Safe Health Care* 2005; 14: 240-245.
 51. IFAP 2005: ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH, ifap Arzneimittel-Check-online (ifap amico). *Medikamenten-Datenbank Online.Recherche* 05/2005. <http://medikamente.ifap.de/>
 52. Irwig et al. 2002: Irwig L, Bossuyt P, Glasziou P, Gatsonis C, Lijmer J. Designing studies to ensure that estimates of test accuracy are transferable. *BMJ* 2002; 324 (7338): 669-71.
 53. ISHLT 2005: International Society for Heart and Lung Transplantation. ISHLT Transplant Registry Quarterly Reports for Heart in Europe. Survival Rates for Transplants performed between January 1, 2000 and December 31, 2003. Based on UNOS/ISHLT data as of June 24, 2005.
http://www.isHLT.org/registries/quarterlyDataReportResults.asp?organ=HR&rpTtype=tx_p_surv&continent=3
 54. Jackson et al. 2000: Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. ABC of heart failure. *Pathophysiology*. *BMJ* 2000; 320: 167 – 170.
 55. Jessup & Brozena 2003: Jessup M & Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007 – 2018.
 56. Jong et al. 2003: Jong P, Gong Y, Liu P. Care and outcomes of patients newly hospitalized for heart failure in the community treated by cardiologist compared with other specialists. *Circ* 2003; 108:184-191.
 57. Knottnerus et al. 2002: Knottnerus JA, van Weel C, Muris JW. Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ* 2002; 324 (7335): 477-80.
 58. Kruse et al. 2003: Kruse A, Gaber E, Heuft G, Oster P, Re S, Schulz-Nieswandt F. Gesundheit im Alter. Aus der Reihe "Gesundheitsberichterstattung des Bundes", Heft 10.
<http://www.gbe-bund.de>
 59. Linden et al. 2003: Linden A, Adams JL, Roberts N. Evaluating Disease Management Program Effectiveness: An Introduction to Time-Series Analysis. *Disease Management* 2003;6:243-255.
 60. Lip t al. 2000: Lip GYH, Gibbs CR, Beevers DG. ABC of heart failure: Aetiology. *BMJ* 2000; 320: 104-107.
 61. Liu & Juurlink 2004: Liu BA & Juurlink DN. Drugs and the QT Interval – Caveat Doctor. *NEJM* 2004; 351(11): 1053-1056.

62. Mann 1999: Mann DL. Mechanisms and Models in Heart Failure. A Combinatorial Approach. *Circulation* 1999; 100: 999-1008.
63. Mayer & Baltes 1996: Mayer KU & Baltes P (Hg.). *Die Berliner Altersstudie*. Berlin: Akademie Verlag. (In Kruse et al. 2003)
64. Mögerlein 2004: Mögerlein M. Kardiopulmonale Reanimation –aktueller Standard. Abstract zu 19. Augsburger Intensivpflegetagen 2004. Im Internet erhältlich unter <http://www.mcn-nuernberg.de/ipt-abstracts-2004/Moegerlein.pdf>
65. Moore & McQuay 2003: Moore A & McQuay HJ. What is an NNT? 'What is...?' bulletins 2003; 1 (1). Hayward Medical Communications. www.evidence-based-medicine.co.uk Murphy et al. 1998: Murphy M K, Black N A, Lamping D L, McKee C M, Sanderson C F B, Askham J, Marteau T. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA) Vol.2: No.3 1998: 88. Im Internet erhältlich unter: http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/ProjectData/3_project_record_published.asp?PitId=944
66. Mueller et al. 2004: Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, Petzsch M, Majcher-Peszynska J, Hehl EM, Sievers H, Frank B, Riethling AK, Drewelow B. Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75(6): 546-57.
67. NICE 2001: National Institute for Clinical Excellence. Information for National Collaborating Centres and Guideline Development Groups. The Guideline Development Process Series. Ref.-Nr. N0040. <http://www.nice.org.uk>
68. Nieminen et al. (ESC) 2005: Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filipatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Garcia MA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Morais J, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K; ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26(4):384-416. Epub 2005 Jan 28.
69. Raum & Perleth 2003: Raum E, Perleth M. Methoden der Metaanalyse von diagnostischen Genauigkeitsstudien. Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. DAHTA@DIMDI 2003. ISBN 3-89906-702-9.
70. RKI (STIKO) 2005: Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2005. *Epidemiologisches Bulletin* 29. Juli 2005 /Nr. 30. <http://www.bundesaeztekammer.de/30/Richtlinien/Empfidx/Stiko.pdf>
71. Rote Liste 2005: <http://www.rote-liste.de>
72. Rothwell 2005: Rothwell PM. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. Series: Treating Individuals 2. *The Lancet* 2005; 365: 176-186.
73. Sackett & Haynes 2002: Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ* 2002; 324 (7336): 539-41.

74. Schillinger et al. 2004: Schillinger W, Hermann HP, Hasenfuß G. Differenzialtherapie der Herzinsuffizienz. Welche Substanz für welchen Patienten? *Internist* 2004; 45: 1378–1387.
75. Schmechel et al. 2005: Schmechel H, Fünfstück R, Folger U, Robiller F und Schmechel R. Kritische Betrachtung der rechnerischen Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft und Gault – Versuch einer Korrektur. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2005; 34(10): 433-444.
76. Schmidt et al. 1996: Schmidt S, Engelhardt S, Ziesche R, Gesenhues St (Hrsg.). *Praxisleitfaden Allgemeinmedizin*. 1. Aufl. Gustav-Fischer-Verlag Ulm/Stuttgart/Jena/Lübeck... 1996. S. 1528.
77. Schönweiss 1996: Schönweiss G. *DIALYSEFIBEL*. 2. Aufl. abakiss Verlag Bad Kissingen S. 470-471, 487, 496-503.
78. Siebert et al. 2003: Siebert U, Muth C, Sroczyński G, Velasco-Garrido M, Gerhardus A, Gibis B (Hrsg.) *Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen im Rahmen der Krebsfrüherkennung. Medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse. Health Technology Assessment 35. Schriftenreihe des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung. Asgard-Verlag Sankt Augustin* 2003.
79. Statistisches Bundesamt 2004: *Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2002.* <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.htm>
80. Statistisches Bundesamt 2004a: *Aus dem Krankenhaus entlassene vollstationäre Patientinnen und Patienten (einschl. Stunden- und Sterbefälle). Häufigste Diagnosen bei männlichen und weiblichen Patienten 2000.* <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab11.htm>
81. Svrbely & Sriram: Svrbely J.R. & Sriram M.G. *The Medical Algorithms Project. Chapter 39. Decisional Analysis.* (<http://216.157.50.80/ftp/ch39.exe> ; <http://216.157.50.80/index.html> ; <http://216.157.50.80/ans.html#Q4> .
82. Taylor et al. 2005 : Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Deng MC, Keck BM, Hertz MI. *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second Official Adult Heart Transplant Report—2005.* *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 945–55.
83. Taylor 2003: Taylor DO. *Modern concepts in Heart Failure. Etiology, Pathophysiology, & Recent Guidelines for Diagnosis and Treatment of Heart Failure Patients.* The Cleveland Clinic Centre for Continuing Education – Präsentation 13.03.2003. <http://www.clevelandclinicmeded.com/modern/case1/Taylor.pdf>
84. Thomas 1992: Thomas L (Hrsg.). *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 4. Aufl. Die Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg 1992. S. 449.
85. Van den Noortgate et al. 2001: Van den Noortgate NJ, Janssens WH, Afschrift MB, Lameire NH. *Renal function in the oldest-old on an acute geriatric ward.* *Int Urol Nephrol* 2001; 32(4): 531-7.
86. Vasan & Levy 2000: Vasan RS & Levy D. *Defining Diastolic Heart Failure. A Call for Standardized Diagnostic Criteria.* *Circulation* 2000; 101: 2118-2121.

87. Walter 1997: Walter SD. Variation in baseline risk as an explanation of heterogeneity in meta-analysis. *Statistics in Medicine* 1997; 16: 2883–2900.
88. Whellan et al. 2005 : Whellan D, Hasselblad V, Peterson E, O'connor C, Schuilman K. Metaanalysis and review of heart failure disease management randomized controlled clinical trials. *Am Heart J* 2005; 149: 722-729.
89. WHO 2003: World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 1. Auflage; WHO Publications, Genf 2003, 3-5. http://www.who.int/chronic_conditions/adherencereport/en/index.html
90. Ziegler et al. 2004: Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression - Artikel Nr. 16 der Statistik-Serie in der DMW -. *Dtsch med Wochenschr* 2004; 129: T1-T3. <http://www.thieme-connect.com/ejournals/html/dmw/doi/10.1055/s-2004-836074>
91. Zile et al. 2004 : Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure - Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *NEJM* 2004; 350: 1953-1959.

12 Anhang

Kommentar: Tab. 27 & 28 haben nur informativen Charakter!

Tab. 27: Indikationen zur Herztransplantation

[Langfassung](#)

Tab. 28: Kontraindikationen zur Herztransplantation

[Langfassung](#)

Tab. 29: Herztransplantierende Zentren in Deutschland

[Langfassung](#)

Glossar [Wenn nicht anders angegeben, nach Siebert et al. 2003]

Langfassung

Index

- ACE-Hemmer 16, 62, 67, 68, 69, 70, 71, 75, 78, 79, 82, 83, 85, 89, 103, 104
 ACE-Hemmerhusten 68
 Acetylsalicylsäure 8, 102, 103, 104, 105, 111
 Adherence 172, 178
 Akute Dekompensation 29
 Aldosteronantagonisten 79
 Alkohol 20, 59, 173
 Alpha-Blockern 113
 Amiodaron 92, 101, 111, 117
 Amphetamine 111
 Angiotensin-II-Antagonisten 82
 Antiarrhythmika 16, 111
 Arzneimittelinteraktionen 95
 AT1-Blocker 8, 16, 68, 69, 78, 82, 83, 84, 85, 89
 Basisdiagnostik 34, 37, 50, 53
 Carbamazepin 112
 COPD 8, 74, 75, 77
 Corticosteroiden 113
 Cox-2-Hemmer 111
 diastolische Herzinsuffizienz 24, 45
 Digitalis 88
 Digitalisspiegels 112, 117
 Diuretika 33, 62, 66, 68, 78, 79, 86, 87, 88, 89, 98, 107, 118
 Echokardiographie 16, 24, 31, 34, 35, 36, 38, 39, 42, 43, 44, 47, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 117, 119, 132
 EKG 34, 35, 36, 37, 38, 42, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 116, 123, 137, 173
 Endokarditisprophylaxe 106
 Eplerenon 79, 81
 Erkrankungshäufigkeit 19
 Flüssigkeitsrestriktion 61, 63, 107, 114, 115, 118
 Gewichtskontrolle 17, 118
 Gewichtsnormalisierung 61
 Gripeschutzimpfungen 64
 Herztransplantation 120
 Hydralazin/ISDN 96
 Hyperkaliaemie 81
 Implantierbare Kardioverter – Defibrillatoren (ICD) 122
 Johanniskrautextrakte 95, 112
 Kalziumantagonisten 16, 99, 100, 111
 kardiale Kachexie 61
 kardiale Resynchronisationstherapie 122
 Kausale Therapiekonzepte 56
 Klinische Zeichen 32
 Koronarangiographie 48, 51, 53, 54
 Körperliches Training 57
 Labor 39, 52, 53, 54, 55, 172, 173
 Lebensqualität 17, 57, 58, 62, 74, 89, 97, 115, 120, 122
 Malnutrition 61, 116
 Metformin 112
 Minoxidil 111
 Monitoring 116, 117, 125, 160
 Morbidität 29, 48, 59, 63, 67, 72, 81, 85
 Mortalität 26, 29, 41, 48, 58, 59, 63, 65, 67, 68, 70, 72, 73, 77, 78, 80, 81, 82, 85, 89, 91, 93, 94, 96, 103, 105, 125
 Mutterkornalkaloide 112
 Nahrungsergänzungstoffe 110, 113
 Natriuretische Peptide 40
 Nichtsteroidale Antirheumatika 9, 111
 Niereninsuffizienz 9, 28, 69, 75, 116, 119, 121, 173
 Orale Antidiabetika 112
 orale Antikoagulation 102, 103, 104
 Palliativtherapie 108
 Pathophysiologie 18, 21
 Phosphodiesterasehemmer 111
 Phytopharmaka 112
 Pioglitazon 112
 Pneumokokken 64, 65
 positiv inotrope Substanzen 105
 Prognose 13, 14, 26, 27, 28, 34, 60, 67, 70, 118, 130
 Rauchen 59
 Reiseempfehlungen 65
Remodelling 22, 25
 Revaskularisationstherapie 56
 Risikoscore 27
 Röntgen-Thorax 38, 173
 Rosiglitazon 112
 Salzrestriktion 62, 63, 68
 Selbstmedikation 110, 111, 112

Sexuelle Aktivität	60	Symptome	18, 24, 25, 31, 47, 48, 50,
Sildenafil	111	57, 60, 67, 76, 79, 91, 108, 117, 118	
Spironolacton	16, 79, 80, 81, 82, 92, 119	systolische Herzinsuffizienz	24
β-Rezeptorenblocker	8, 74, 77	Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz	107
Stadieneinteilung	25	Thiazolidindione	112
Statine	105	Thrombozytenaggregationshemmer	104
Stationäre Behandlung	123	Übergewicht	41, 62, 178, 179
Sterblichkeit	13, 19, 26, 27, 58, 67, 74, 77, 84, 89, 91, 94, 95, 98, 99, 105, 111, 115, 122	Ursachen	20
Strukturierte Versorgungskonzepte	124	Vorhofflimmern	10, 16, 20, 59, 88, 92, 93, 100, 102, 103, 118, 120
		Weiterführende Diagnostik	48